

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОВТОРНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

М. Г. Романцов¹, И. М. Лысенко², И. Ю. Мельникова¹

Интерферон является важнейшим медиатором естественного иммунитета, поэтому использование индукторов интерферона в качестве лечебного и профилактического средства при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) у детей, выделенных в группу часто и длительно болеющих повторными ОРЗ, является патогенетически обоснованным. Описан препарат из группы индукторов эндогенного интерферона — циклоферон, его механизм действия, профилактическая и лечебная эффективность у детей с повторными ОРЗ.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания; часто болеющие дети; циклоферон; протеомный профиль

В структуре заболеваемости детей сохраняется тенденция к увеличению доли острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Заболеваемость составляет более 65,6 тыс. на 100 тыс. детей, наблюдаются затяжные и рецидивирующие формы [1]. В этой ситуации наносимый экономический ущерб представляет серьезную проблему для здравоохранения, поскольку затраты на заболевшего, включающие стоимость базового набора медикаментов, составляют около 3000 рублей. Особого внимания заслуживают часто и длительно болеющие дети (ЧБД) повторными ОРЗ, которые составляют около 40 % всех детей второй группы здоровья [2, 4, 14, 35]. Для активного оздоровления детей, включенных в группу ЧБД, необходимо разрабатывать современные методы профилактики ОРЗ с помощью препаратов, сочетающих противовирусные и иммуномодулирующие свойства, способных снизить заболеваемость и финансовые затраты на лечение.

Подъем частоты заболеваемости респираторными заболеваниями приходится на период с сентября по апрель. Учитывая циркуляцию разных вирусов, период высокой заболеваемости может длиться 8 и более месяцев в году, а ребенок может переносить их более 6 раз на протяжении года, что не способствует нормальному функционированию иммунной системы. Необходимо подчеркнуть, что “носительство” основных представителей условно-патогенной микрофлоры дыхательных путей, являющегося важным резервуаром инфекции, особенно в межэпидемическом периоде, расценивается как обычное явление.

Баланс Th₁ и Th₂-иммунного ответа основан на равновесии продукции регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансированность их активации приводит

к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа — клеточного и гуморального решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя. Ведущую роль в защите против вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа — ИФН- α/β и γ [23, 29, 32, 33]. Возбудители респираторных заболеваний нарушают иммунные механизмы защиты, способствуют осложненному течению заболевания, приводят к формированию хронических форм, иницируя развитие вторичных иммунодефицитных состояний. Частое и нерациональное использование антибиотиков, нарушает состав микрофлоры слизистых оболочек, формируя дисбиоз кишечника, вызывая иммунный дисбаланс различной степени тяжести [5, 13, 28, 41 – 43].

В последние годы изучение роли цитокинов, включая интерфероны, в патогенезе ОРЗ стало основополагающим для уточнения причин осложненного течения заболеваний при формировании особой группы ЧБД.

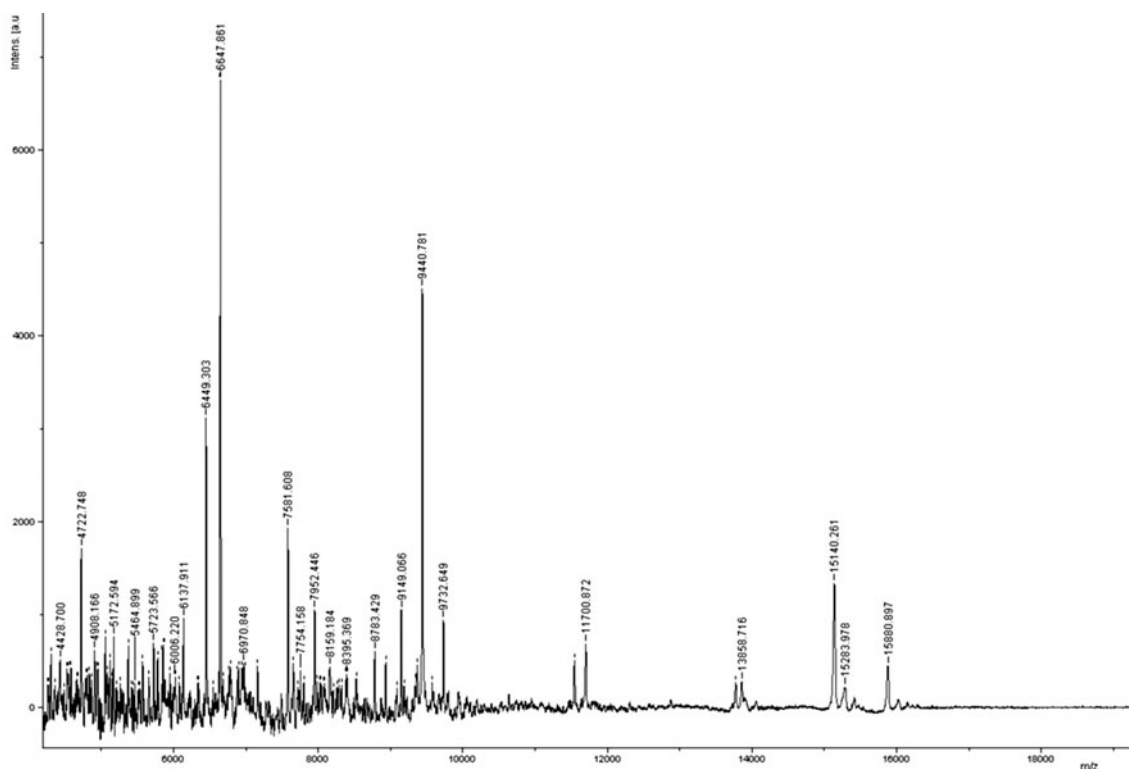
Иммунная система характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, интактных лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток. При этом у 75 – 90 % детей, включая ЧБД с наличием фоновой патологии, имеющих в анамнезе атопические состояния и/или аллергические заболевания и хронические очаги инфекций, наблюдается подавление всех показателей интерферонового ответа [4, 20, 24, 30, 32, 40].

Наряду с проведением общеоздоровительных мероприятий, адекватным лечением и профилактикой ОРЗ необходимо использовать средства медикаментозной терапии, оказывающих мягкое модулирующее действие на все звенья иммунной системы, обеспечивая защиту от патогенов, влияя на активность иммунокомпетентных клеток [20, 27].

ИФН являются медиаторами естественного иммунитета, обладают широким спектром биологической активности, в частности, антивирусным и иммуномодулирующим эффектами. При проникновении вируса

¹ Кафедра педиатрии и детской кардиологии (зав. — проф. И. Ю. Мельникова) ГБОУ ВПО “Северно-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова”, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

² Кафедра педиатрии (зав. — проф. И. М. Лысенко) УО “Витебский государственный медицинский университет”, Республика Беларусь, 210023, Витебск, пр. Фрунзе, 27.



Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков плазмы крови ребенка 6 лет (диапазон $M_r = 4 - 16$ кДа) [35].

в клетку в ней вырабатывается ИФН (он секретируется и действует на соседние здоровые клетки и именно там подавляет вирусную репликацию), подавляющий вирусную репликацию, блокируя синтез вирусоспецифических белков, опережая синтез специфических антител, ингибирует репродукцию вирусов, обеспечивая невосприимчивость здоровых клеток к вирусам. В связи с этим препараты интерферона и индукторы интерферонов широко применяются в лечении, профилактике и реабилитации детей с повторными ОРЗ [28 – 30, 36, 37].

Индукторы ИФН представлены семейством высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, которые стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, а также способны самостоятельно “включать” систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Обладая выраженным иммуномодулирующим эффектом, индукторы интерферона успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний [3, 8, 9, 11, 17, 31, 33].

Индукция эндогенного интерферона выявлена не только при инфицировании вирусами, продуктами их репликации, бактериями, но и при введении в организм в качестве лекарственных средств различных соединений — флуоренонов (амиксин), акриданонов (циклоферон), полифенолов (кагоцел), Т-миметиков (иммунофан, изопринозин), вакциноподобных препаратов (бронхомунал, рибомунил, ИРС-19), метилксан-

тинов (эуфиллин, курантил), производных индола (арбидол), производных бензомидазола (дибазол) и других [10].

Имея подобный интерферонам механизм действия и спектр активности, индукторы интерферона имеют преимущества перед экзогенными интерферонами. Индукция лекарством эндогенного интерферона является более физиологичным процессом, чем повторное введение экзогенных интерферонов. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа, бета, гамма), которые обладая противовирусным и иммуностимулирующим действием, регулируют синтез цитокинов, очевидным преимуществом является отсутствие антигенности. Синтез эндогенного интерферона при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, обеспечивая практически отсутствие побочных действий, которые возможны при введении экзогенных интерферонов и их передозировке. Однократное введение индуктора приводит к длительной циркуляции эндогенного интерферона (при введении циклоферона до 72 ч, а при введении амиксина — до 48 ч).

Для защиты организма от быстро развивающейся инфекции (ОРЗ) необходимо использовать индукторы, стимулирующие синтез раннего эндогенного ИФН- α . Уже через 2 ч после применения циклоферона концентрация эндогенного интерферона обнаруживается в крови, а через 4 – 6 ч — в тканях легких [8, 9, 11, 12, 37].

Остановимся на применении циклоферона — индукторе раннего интерферона смешанного типа рассматриваемого в качестве средства лечения и профи-

лактики различных респираторных заболеваний (вирусных и бактериальных) у детей, включая и ЧБД. Циклоферон является регулятором цитокинов, включает иммунный ответ на Th₁-тип. Акридонуксусная кислота, являющаяся активным компонентом циклоферона, связываясь с рецепторами стимулятора интерфероногенеза (STING), активирует фосфорилирование интерферонрегуляторного фактора 3 (IRF3) киназой TBK1, за счет чего стимулирует продукцию ИФН 1-го типа [42, 45].

Циклоферон стимулирует образование дефект-интерферирующих вирусных частиц (ДИ-частицы), активирующих неспецифический иммунитет, нарушая репродукцию вируса, обеспечивая ограничение инфекции [3, 32, 33].

Е. Н. Вершинина (2006), наблюдая детей с уточненной этиологией ОРЗ (грипп, парагрипп, аденовирус) и отягощенным преморбидным фоном, выявила антитела к герпесвирусам у 77,4 % больных. Циклоферон предотвращал развитие осложненных форм инфекции, сокращал длительность периода интоксикации и лихорадки [6].

Комбинация циклоферона и ликопида при бронхолегочных осложнениях сокращала продолжительность катарального синдрома, а у больных с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления, нормализовала уровни АКТГ и кортизола. На фоне высокой интенсивности свободнорадикального окисления циклоферон, повышая активность АКТГ, снижал повышенный уровень соматотропного гормона (СТГ), обеспечивая более легкое течение заболевания без развития осложнений, на фоне быстрого купирования лихорадки и интоксикации [6].

В недавнем исследовании [20], в которое были включены 213 детей от 4 до 15 лет, циклоферон получали 83 ребенка. Индекс эффективности циклоферона составил 3,1 (колебания 2,6 – 3,7), показатель защиты — 65,3 (колебания 59,8 – 70,3). Включение циклоферона в комплексную терапию вызвало снижение заболеваемости в 2,2 раза, кратности (в 3,3 раза) и длительности эпизодов ОРЗ в полтора раза. Увеличилось количество легких форм заболеваний, а число тяжелых форм — уменьшилось в два раза.

Л. Р. Шостакович-Корецкая (2000) показала, что использование циклоферона способствовало снижению кратности (в 2,2 раза) и длительности эпизодов (на 2,7 сут) ОРЗ, уменьшению проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановлению нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева [38].

С. А. Ляликов наблюдал ЧБД с повторными ОРЗ в возрасте от 4 до 18 лет, получавших циклоферон двумя курсами с 2-недельным перерывом, по схеме рекомендованной инструкцией по медицинскому применению. У детей после курса циклоферона в крови наблюдали перераспределительный гранулоцитоз (снижение процента эозинофилов и повышение палочкоя-

дерных нейтрофилов). Наиболее частой находкой был золотистый стафилококк (*St. aureus*), его обнаружили практически у половины обследованных детей в титре. У 64,71 % обследованных идентифицирована 1 культура, у 20,6 % — 2, у 13,2 % — 3, у 11,5 % — 4 культуры бактерий. Циклоферон снижал титр *St. aureus*, повышая чувствительность микроорганизмов к бензилпенициллину, оксациллину, рифампицину, эритромицину. При повторном обследовании спектр микроорганизмов значительно сузился. В мазках с поверхности миндалин у детей обнаружены представители только 16 семейств, родов и видов микроорганизмов. Золотистый стафилококк, выявляли менее чем у половины обследованных и в более низком титре 4 (3 – 5) (по сравнению с исходным значением, $p = 0,04$) [21, 22].

У ЧБД особое значение имеет неспецифическая профилактика. К основным составляющим неспецифической профилактики относят нормализацию режима дня, закаливающие процедуры, полноценное, богатое белками и витаминами питание, применение адаптогенов, антиоксидантов и иммуномодуляторов [4, 14, 20, 23, 27, 28].

Эффективность циклоферона у ЧБД в возрасте от 4-х до 14 лет определена изучением протеомного профиля плазмы крови [34]. Контрольную группу составили здоровые дети этого же возраста. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Анализировали результаты электрофоретического и масс-спектрометрического методов качественного и количественного анализа протеинов плазмы крови до лечения и на фоне приема циклоферона. Полученные результаты сравнивали с клинической эффективностью лечения препаратом. Прием циклоферона снижал в 4,1 раза частоту ОРЗ, в 1,7 раз — длительность обострения, в 4,6 раза — аллергические проявления. Спектрометрический анализ пептидов и белков плазмы крови показал увеличение активности ключевых компонентов Rho- и Ras-сигнальных путей в крови у ЧБД на фоне назначения циклоферона, указывая на эффективную работу ИНФ- γ , активирующего Rho- и Ras-ГТФ-азные системы (рисунок).

Специфическую антимикробную активность циклоферона оценивали по уровню белков-маркеров вирусов. Например, белки-маркеры герпесвируса человека 5 и 8 типов, обнаруженные у детей до приема циклоферона, отсутствовали после лечения. Выявлено значительное уменьшение количества белков-маркеров бактериальной (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma capricolum*, *Mycoplasma pulmonis*) и грибковой инфекции (*Neurospora crassa*, *Cryptococcus neoformans*), выявленных у ЧБД до назначения препарата. Уменьшение интенсивности белка 2, и параллельное увеличение интенсивности белка 14b, связанных со старением, в плазме крови ЧБД, на фоне приема циклоферона, отражает реставрацию активности транспортеров мембран пероксисом на уровне клеток

иммунной системы и трахеобронхиального дерева, где их экспрессия наибольшая у здоровых лиц [34].

Эффективность циклоферона подтверждена индексом эффективности 2,9 (при колебаниях от 2,4 до 3,4), показателем защиты равным 67,1 %, на фоне снижения в 2,9 раза уровня заболеваемости ОРЗ. У больных ОРЗ, осложненной лакунарной ангиной нормализация температуры (в первые 48 ч) отмечена у 88 % больных, против 24 % пациентов, получавших только антибиотиков. Изменилась структура ОРЗ: увеличение доли легких, уменьшение тяжелых и осложненных (в 4,3 и более раза) форм заболевания. Наблюдали уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРЗ (в 2 раза) у ЧБД с бронхиальной обструкцией, повышалась чувствительность клеток к кортикостероидам. Эффект от терапии циклофероном ЧБД с бронхиальной обструкцией составил 71 % и сохранялся в течение полугода после окончания терапии [9, 19, 26].

В исследовании М. В. Гаращенко (2007) общее число заболевших, среди получавших циклоферон, составило 6 % [7]. Уровень заболеваемости детей контрольной группы составил 58 %, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол — не превышал 19 %.

Применяя циклоферон для профилактики ОРЗ у детей Е. И. Кондратьева и соавторы (2007, 2009) отметили снижение симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Авторами показан цитопротективный эффект препарата на слизистую оболочку полости носа — снижение степени деструкции плоского и цилиндрического эпителия; повышение уровня лизоцима, увеличения s-IgA в ротоглоточном секрете [15, 16]. Защитное действие циклоферона сохранялось в течение 6 мес. Показан saniрующий эффект в отношении патогенной микрофлоры кишечника, с нормализацией показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А. Авторы наблюдали увеличение числа детей, не болевших ОРЗ в течение 6 месяцев, после приема препарата и снижение повторных ОРЗ и их осложнений (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 сут).

Особое значение в этиологии рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания имеет микоплазменная инфекция. Циклоферон при лечении микоплазменной инфекции сокращал длительность лихорадочного периода, катарального симптома и бронхиальной обструкции, уменьшал проявления интоксикации. Улучшение клинической симптоматики происходило на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5 – 1,9 раз), нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторный его компонент у 87 % пациентов [19].

Наиболее характерными нарушениями при сочетании инфекционного и аллергического синдромов является дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, вы-

сокая активность провоспалительных цитокинов, дизрегуляция продукции интерферона, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и антибактериальной активности нейтрофилов у 70 – 88 % больных. Применение циклоферона, в комплексе с ацикловиром, у детей с аллергической патологией и синдромом нарушения противoinфекционной защиты снизило в 1,7 раза уровень острой заболеваемости, уменьшило в 1,9 – 2,6 раз рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции, нормализуя показатели иммунитета. Детям с манифестацией герпесвирусной инфекции, риском активации или высокой активностью противовирусного иммунитета рекомендована терапия ацикловиром и циклофероном. При отсутствии манифестных форм герпес-вирусной инфекции или высоких титров антител к вирусу герпеса рекомендуется лечение только циклофероном [25, 26].

Циклоферон, являясь индуктором раннего интерферона смешанного типа с полифункциональной активностью, сочетает в себе фармакологические эффекты, позволяющие применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Циклоферон вызывает снижение повторной заболеваемости ОРЗ и осложнений, длительности острых эпизодов. У больных ОРЗ детей отмечали увеличение доли легких форм и снижение осложненных и тяжелых форм заболевания. На фоне приема циклоферона показана динамика качественного и количественного состава маркеров патологии: увеличение количества компонентов Rho-и Ras-сигнальных путей, уменьшение количества белков старения. Полученные данные позволяют высоко оценить эффективность применения препарата у ЧБД.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Баранов, Б. С. Каганов, А. В. Горелов, *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика*, Династия, Москва (2004).
2. Р. Г. Артамонов, *Рос. педиатр. журн.*, № 5, 58 – 59 (2000).
3. Е. Д. Баженова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 7, 40 – 44 (2012).
4. К. Ю. Безруков, Ю. И. Стерпнин, *Часто и длительно болеющий ребенок*, ИнформМед, Санкт-Петербург (2010).
5. Ю. К. Больбот, Т. А. Бордий, О. Н. Таран, *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*, Ю. Л. Мизерницкий, А. Д. Царегородцев (ред.), вып. 9, Москва (2009), сс. 94 – 97.
6. Е. Н. Вершинина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (2006).
7. М. В. Гаращенко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2007).
8. Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко, *Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике*, ИнформМед, Санкт-Петербург (2008).
9. С. С. Григорян, *Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет*, Москва (2007), сс. 66 – 67.
10. Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко, *Фармакотерапевтический альманах*, № 12, Информ-Мед, Санкт-Петербург (2008), сс. 93 – 94.
11. Ф. И. Ершов, О. И. Киселев, *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2005).

12. Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, *Антивирусные средства в педиатрии*, Русский врач, Москва (2005).
13. Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова, *Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей*, Фолиант, Санкт-Петербург (2007).
14. В. Ф. Жерносек, *Мед. новости*, № 11, 39 – 44 (2005).
15. Е. И. Кондратьева, *Вестн. С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова*, № 1, 148 – 153 (2009).
16. Е. И. Кондратьева, Т. В. Шемякина, Е. В. Голикова, *Педиатрия*, № 2, 76 – 80 (2007).
17. О. И. Киселев, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов, *Лечащий врач*, № 2, 92 – 96 (2011).
18. О. В. Кладова, *Детские инфекции*, № 4, 41 – 45 (2009).
19. Е. Г. Королева, *Терапия респираторной микоплазменной инфекции у детей*, Санкт-Петербург (2007).
20. И. М. Лысенко, М. Г. Романцов, *Антибиот. и химиотер.*, **58**(1 – 2), 27 – 35 (2013).
21. С. А. Ляликов, П. Г. Бедин, И. О. Ермак, Р. В. Янович, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 31 – 34 (2013).
22. С. А. Ляликов, М. Г. Романцов, П. Г. Бедин, И. О. Ермак, *Антибиот. и химиотер.*, **57**(11 – 12), 26 – 32 (2012).
23. З. С. Макарова, Л. С. Голубева, *Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей*, Владос, Москва (2004).
24. А. Б. Малахов, *Леч. врач*, № 7, 34 – 38 (2007).
25. Н. В. Минаева, И. И. Львова, *Вестн. С.-Петербургской гос. мед. академии им. И. И. Мечникова*, № 4, 240 – 244 (2006).
26. Н. В. Минаева, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Пермь (2006).
27. М. М. Мироненко, *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения* Ю. Л. Мизерницкий, А. Д. Царегородцев (ред.), вып. 9, Москва (2009), сс. 91 – 94.
28. Л. С. Намазова, В. В. Ботвиньева, *Детские инфекции*, № 2, 49 – 51 (2007).
29. А. Н. Наровлянский, *Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет*, Москва (2007), сс. 44 – 50.
30. З. К. Рамазанова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2007).
31. М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, А. Н. Смагина, А. А. Шульдяков, *Фундаментальные исследования*, № 2 (вып. 1), 208 – 214 (2012).
32. М. Г. Романцов, *Часто болеющие дети*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
33. М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, А. Л. Коваленко, *Вирусные и бактериальные инфекции у детей: современная фармакотерапия*, изд. Просвещение-Юг, Краснодар (2013).
34. И. В. Сарвилина, М. Г. Романцов, *Вестн. РАМН*, № 2, 69 – 74 (2012).
35. Г. А. Самсыгина, *Педиатрия*, № 1, 66 – 74 (2005).
36. Д. С. Суханов, М. Г. Романцов, А. Н. Смагина, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 23 – 27 (2012).
37. В. К. Таточенко, *Лечащий врач*, № 7, 50 – 55 (2007).
38. Л. Р. Шостакович-Корецкая, *Циклоферон в педиатрической практике: методические рекомендации*, изд. ДГМА, Днепропетровск (2000).
39. О. Н. Щегловитова, *Мед. новости*, № 3, 19 – 20 (2007).
40. О. Г. Шульдякова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саратов (2007).
41. T. M. File, *Semin. Respir. Infect.*, **15**(3), 184 – 194 (2000).
42. T. Cavlar, T. Deimling, A. Ablasser, et al., *EMBO J.*, **32**(10), 1440 – 1450 (2013).
43. C. Olivier-Weil, *Presse Med.*, **31**(37 Pt 2), 13 – 14 (2002).
44. J. E. Kling, *Curr. Opin. Pediatr.*, **15**(1), 121 – 126 (2003).
45. Y. Tanaka, Z. J. Chen, *Sci Signal*, **5**(214) ra20 (2012).

Поступила 03.10.13

PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF RECIDIVATING RESPIRATORY DISORDERS IN CHILDREN

M. G. Romantsov¹, I. M. Lysenko², and I. Yu. Mel'nikova¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015 Russia

² Vitebsk State Medical University, prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210023 Belarus Republic

Interferon is the most important mediator of natural immunity, which suggests the use of interferon inducers as therapeutic and preventive agents in the treatment of acute respiratory diseases (ARDs) in children classified into a group of sickly and repeated-ARD patients. The article describes cycloferon – a drug belonging to the group of endogenous interferon inducer – and its mechanism of action, shows its prophylactic and therapeutic efficacy in children with recurrent ARDs. The clinical and pharmacological effectiveness of cycloferon has been confirmed by studying the proteomic profiles of blood plasma in sickly children.

Keywords: acute respiratory diseases; sickly and repeated-ARD children; cycloferon; proteomic profile