

Влияние циклоферона на эффективность фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых. Систематический обзор и метаанализ

Н. К. МАЗИНА, П. В. МАЗИН, Д. В. РЕДЬКИНА

Кировский государственный медицинский университет, Киров

The Influence of Cycloferone on the Effectiveness of Pharmacotherapy of Wide Spectrum of Infectious Diseases in Children and Adults: Systematic Review and Meta-Analysis

N. K. MAZINA, P. V. MAZIN, D. V. REDKINA

Kirov State Medical University, Kirov

Объект исследования — массив данных, извлечённых из публикаций в рецензируемых научных изданиях, по клинической эффективности инъекционной и таблетированной формы препарата «Циклоферон» при кишечных инфекциях, сепсисе, менингите, бруцеллезе у детей и взрослых. Цель работы — оценка клинической эффективности циклоферона путем сравнения результатов (исходов) его использования на фоне базисной терапии острых и хронических инфекционных заболеваний бактериального и вирусного генеза, разной локализации с учётом неоднородности групп сравнения и изменчивости индикаторных параметров отклика на препарат. Сравнивали формализованные параметры клинической эффективности циклоферона и базисной терапии (повышение абсолютной и относительной пользы, отношение шансов, ЧБНЛ и др.). Высокую изменчивость показателей нивелировали симметричностью групп сравнения. Объединение групп сравнения в процессе мета-анализа повысило статистическую мощность исследования и позволило дать обобщённую оценку клинической эффективности препарата. Показано, что применение циклоферона для лечения и профилактики инфекционных заболеваний у взрослых и детей более, чем в 2 раза повышает шансы выздоровления и снижения рецидивов инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: циклоферон, желудочно-кишечные инфекции, хронический бруцеллёз, менингит, сепсис, унифицированные показатели клинической эффективности, частотные характеристики, метаанализ, отношение шансов,

The object of research was an array of data on the clinical effectiveness of Cycloferon tablets and injections for intestinal infections, sepsis, meningitis, and brucellosis in children and adults, extracted from publications in peer-reviewed scientific journals. The aim of the work was to evaluate the clinical effectiveness of Cycloferon by comparing the results (outcomes) of its use against the background of basic therapy of acute and chronic infectious diseases of bacterial and viral genesis with different localization, taking into account the heterogeneity of the comparison groups and high variability of the indicator parameters of the response to the drug. Formalized parameters of clinical effectiveness of Cycloferon and background therapy, such as OR, the increase in absolute and relative benefits, NNT, were compared. High variability of indicators was leveled by the symmetry of the comparison groups. Combining the comparison groups in the meta-analysis process increased the statistical power of the study and allowed giving a generalized assessment of the clinical efficacy of the drug. It is shown that the use of cycloferon for the treatment and prevention of infectious diseases in adults and children more than doubles the chances of recovery and diminishes the recurrence of infectious diseases.

Keywords: cycloferon, gastrointestinal infections, chronic brucellosis, meningitis, sepsis, unified indicators of clinical effectiveness, frequency parameters, meta-analysis, odds ratio.

Введение

Лечение и профилактика инфекционных заболеваний детей и взрослых всё чаще сталкиваются с неудачами вследствие резистентности возбудителей и вторичных иммунодефицитов. Инфекционные болезни представлены разнообразными нозологиями, при которых часто наблюдаются сходные неспецифические явления, такие как депрессия клеточно-опосредованного

иммунитета, дезинтеграция многих систем специфической и неспецифической защиты, функциональные нарушения нейтрофилов и лимфоцитов. Поэтому при лечении таких инфекций возрастает роль препаратов, способных расширить адаптационный ресурс систем естественного неспецифического иммунитета, в частности, эндогенных, экзогенных и синтетических иммуномодуляторов [1–3].

Для экзогенных иммуномодуляторов (ИМ) характерны побочные эффекты, которые ограничивают их применение в клинической практике: гриппоподобный синдром, обострение патологи-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ГКМУ

ческих процессов со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, мочевыводящей системы, кожи, суставов и щитовидной железы. При длительном применении экзогенных ИМ в больших концентрациях образуются антитела, которые их быстро инактивируют. Имеется опасность возникновения аутоиммунных заболеваний у пациентов, длительно получающих такие препараты [3, 4].

Индукторы интерферона (ИФН) имеют ряд преимуществ перед экзогенными ИМ, активизируя в организме синтез собственных интерферонов, которые не обладают антигенной активностью [3–5]. При этом выработка анти-ИФН антител не индуцируется, зато включаются механизмы защиты органов и тканей от избытка ИФН, что очень важно при длительном лечении [6, 7].

Эффективным и перспективным средством является отечественный препарат циклоферон (ЦКФ) — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, относящийся к классу акридонов и обладающий широким спектром биологической активности [3, 5, 7–9]. Основными клетками, выделяющими ИФН после введения ЦКФ являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. ЦКФ обладает прямым и опосредованным (через выработку ИФН) иммуностимулирующим эффектом [1, 7, 10], активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4⁺- и CD8⁺-клетками, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, повышает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность α -ИФН. Кроме того, ЦКФ активирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН, интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа, начинает индуцировать ИФН через 4–6 ч, а пика эффект достигает через 8 ч, постепенно снижаясь через 24 ч [1, 3, 6].

В клинических многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях были доказаны позитивные фармакологические эффекты ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы [3–5], при острых кишечных инфекциях у детей разной степени тяжести [8, 7, 11], у пациентов с гнойно-септической патологией органов брюшной полости [12–14]. Во всех случаях применение индуктора интерферона ЦКФ вызывало нормализацию функциональных нарушений нейтрофилов, ускоряло выздоровление, снижало частоту и тяжесть послеоперационных осложнений.

Цель работы состояла в получении обобщённой оценки клинической эффективности ЦКФ при лечении распространённых инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы,

затрагивающих желудочно-кишечный тракт и мочевыводительную систему, при сепсисе, менингите, бруцеллёзе, инфекционных осложнениях после хирургических операций у взрослых и детей на основании систематического обзора и последующего метаанализа результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ в данном исследовании выполняли по схемам и в последовательности, опубликованной ранее [15].

После теоретического сравнительного анализа текстов согласно ключевым словам — «циклоферон, таблетки, раствор, взрослые, дети, острые и хронические инфекции ЖКТ, бруцеллёз, менингит, сепсис, пиелонефрит» были отобраны 76 (14,3%) публикаций. Частоты исходов (положительных, полезных или их отсутствия) в группах сравнения были выражены в долях пациентов (%) с исходами по конечным точкам эффективности ЦКФ в группах сравнения (табл. 1). По этим критериям для систематического обзора и метаанализа извлекли количественные данные из 13 публикаций по применению ЦКФ у детей (от 3 мес. до 17 лет) и 10 публикаций — у взрослых (18–55 лет), что в итоге составило 4,3% [2–8, 16–33] от всего массива опубликованных работ.

На основе числа пациентов с «позитивными» и «отрицательными» клиническими эффектами лечения, согласно точкам исходов (табл. 2), в ходе систематического обзора и вычислений была создана формализованная совокупность унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ для метаанализа в общепринятом [15], формате (табл. 3, 4).

Далее, сформировали обобщённые группы сравнения. Одну обозначали как контрольную, где все пациенты получали базисную терапию или симптоматическое лечение (БТ) в качестве активного плацебо, другую — как основную, в которой пациенты получали дополнительно ЦКФ.

Принципиальным является гетерогенность данных, поскольку именно такой подход, а не «идеальные РКИ» с жестким протоколом, открывает возможность имитировать реальную клиническую практику.

Проверку на устойчивость результатов в условиях гетерогенности показателей клинической эффективности проводили путём раздельного вычисления ОШ и 95%ДИ при применении ЦКФ у детей и взрослых. Ввиду малочисленности публикаций по применению ЦКФ или в таблетках, или в инъекциях, но наличия печатных сообщений об использовании ЦКФ по типу ступенчатой терапии (сначала инъекционные формы, а затем таблетки), публикации по разным лекарственным формам объединяли.

Статистическую значимость различий в группах сравнения по частотным характеристикам разных параметров-откликов (ЧИЛ и ЧИК) оценивали по критерию χ^2 , который вычисляли по абсолютному количеству пациентов с определённым исходом профилактики или лечения («заболели», «не заболели», «осложнения» и др.) [15].

Результаты исследования

Все публикации и извлечённые из них данные были объединены в соответствии с возрастом пациентов в 2 группы: дети (от 3 месяцев до 17 лет) и взрослые (от 18 до 55 лет). Эту группировку данных (см. табл. 2) дополнили разбиением на подгруппы в соответствии с нозологиями, видами точек исходов и типом фармакотерапии (базисной или с участием ЦКФ). Так, учитывали гетерогенность опубликованных данных и их групповую

Таблица 1. Список ссылок на публикации, извлечённые для систематического обзора и метаанализа, с обозначением нозологий и точек исхода, характеризующих клинические эффекты ЦКФ

Ссылка на публикацию	Нозология	Точки исходов, характеризующие эффективность медикаментозного вмешательства с участием ЦКФ
		Дети
[21]	Гастродуоденопатия хеликобактерного генеза	1. Достижение 100% эрадикации <i>H. pylori</i> за время лечения
[6]	Острые кишечные инфекции	1. Исчезновение лихорадки и интоксикации на 3-и сутки
[7]	Кишечные инфекции	1. Бактериологическая санация от возбудителя 2. Купирование интоксикационного и диарейного синдрома
[2]	Энтеровирусный менингит	1. Нормализация уровня ИФН на момент санации ликвора 2. Снижение ИЛ-4 > пг/мл по сравнению с исходным уровнем
[22]	Микоплазменная пневмония	1. Повышение уровня индуцированного ИФН- α на 2-е сутки после начала лечения 2. Повышение уровня индуцированного ИФН- γ на 2-е сутки после начала лечения 3. Повышение уровня общего сывороточного ИФН на 2-е сутки после начала лечения 4. Снижение уровня TNF α 5. Повышение уровня IgA
[17]	Пиелонефрит	1. Отсутствие рецидивов в течение года после лечения
[8]	Кишечные инфекции	1. Отсутствие ротавирусного антигена после лечения
[23]	Инфекционный мононуклеоз	1. Нормализация носового дыхания 2. Отсутствие лимфаденопатии 3. Нормализация размера печени 4. Отсутствие спленомегалии
[19]	Инфекционный мононуклеоз	1. Снижение основных клинических признаков заболевания на 3-й день после начала лечения 2. Нормализация содержания лейкоцитов к окончанию лечения 3. Нормализация СОЭ
[20]	Арбовирусный менингит	1. Снижение основных симптомов заболевания на 3-и сутки после начала лечения
[24]	Энтеровирусный менингит	1. Частота санации ликвора
[16]	Инфекционный мононуклеоз	1. Уменьшение размера лимфатических узлов 2. Нормализация носового дыхания 3. Уменьшение гепатомегалии 4. Уменьшение спленомегалии 5. Отсутствие атипичных мононуклеаров
[18]	Ротавирусный энтерит	1. Отсутствие интоксикации через 3-е суток лечения 2. Исчезновение диареи на 5-е сутки лечения
Взрослые		
[27]	Неспецифический язвенный колит	1. Нормализация гистологической картины 2. Нормализация всех показателей ИФН-статуса 3. Полная ремиссия заболевания по совокупности всех показателей
[26]	Пептические дуоденальные язвы	1. Рубцевание язвенного дефекта 2. Устранение эзофагита, гастродуоденита 3. Отсутствие остаточных нарушений симпатно-парасимпатической регуляции 4. Отсутствие реконтаминации <i>H. pylori</i> через 12 мес. 5. Отсутствие остаточных язвенных дефектов при эндоскопическом исследовании
[33]	Хронический бруцеллёз	1. Отсутствие рецидивов через 6 мес. после лечения 2. Отсутствие рецидивов через 12 мес. после лечения
[29]	Дисбиоз кишечника при ХОБЛ	1. Отсутствие сухих хрипов при выписке 2. Отсутствие воспалительных изменений в гемограмме 3. Отсутствие диспептического синдрома 4. Отсутствие абдоминального болевого синдрома 5. Нормализация стула
[28]	Септические осложнения у хирургических больных	1. Отсутствие послеоперационных внутрибрюшинных абсцессов
		2. Выжили
[5]	Хронический бруцеллёз	1. Отсутствие миалгии к 31-му дню лечения 2. Отсутствие нарушений функции сустава I-й степени 3. Субъективная позитивная оценка эффекта лечения
[25]	ЯБЖ и ДК	1. Заживление язвенного дефекта на стационарном этапе лечения
[30]	Хронический бруцеллёз	1. Позитивная самооценка улучшения самочувствия в конце лечения
[32]	Арбовирусная инфекция	1. Отсутствие геморрагической сыпи 2. Отсутствие кровоточивости десен 3. Отсутствие носовых кровотечений 4. Отсутствие нарушений со стороны ЖКТ 5. Отсутствие тромбоцитопении 6. Отсутствие осложнений
[31]	Внебольничная пневмония	1. Нормализация содержания Т-хелперов на 7-е сутки

Примечание. ИЛ – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли.

Таблица 2. Клинические эффекты ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы по опубликованным результатам РКИ, включённым в систематический обзор

Ссылка на РКИ	Точки исходов*	Общее число пациентов в РКИ	Группы пациентов, получавших БТ			Группы пациентов, получавших ЦКФ+БТ		
			$N_{РКИ}$	$N_{контр}$	n^+	n^-	$N_{ЦКФ}$	n^+
Дети								
[21]	1	37	22	16	6	15	14	1
[6]	1	300	150	24	126	150	64	86
[7]	1	580	248	203	45	332	299	33
	2			60	188		276	56
[2]	1	86	40	5	35	46	28	18
	2			10	30		22	24
[22]	1	56	20	6	14	36	25	11
	2			4	16		22	14
	3			4	16		20	16
	4			6	14		31	5
	5			10	10		26	10
[17]	1	52	34	16	18	28	18	10
[8]	1	300	150	90	60	150	135	15
[23]	1	84	42	22	20	42	25	17
	2			29	13		34	8
	3			36	6		39	3
	4			2	40		7	35
[19]	1	80	40	6	34	40	23	17
	2			19	21		23	17
	3			9	31		25	15
[20]	1	80	40	25	15	40	33	7
[24]	1	120	60	34	16	60	37	23
[16]	1	84	42	29	13	42	34	8
	2			22	20		25	15
	3			30	12		33	9
	4			28	14		35	7
	5			7	35		15	27
[18]	1	100	62	30	32	38	23	15
	2			19	43		24	14
Взрослые								
[27]	1	58	27	8	19	31	25	6
	2			3	24		10	21
	3			12	15		23	8
[26]	1	147	77	60	17	70	64	6
	2			8	69		34	36
	3			43	34		56	14
	4			50	22		67	3
	5			62	15		67	3
[33]	1	40	20	13	7	20	17	3
	2			12	8		16	4
[29]	1	120	44	14	30	76	60	16
	2			37	7		74	2
	3			9	35		71	5
	4			20	24		74	2
	5			25	19		69	7
[28]	1	58	31	24	7	27	26	1
	2			27	4		23	4
[5]	1	40	20	12	8	20	18	2
	2			7	13		14	6
	3			6	14		14	6
[25]	1	55	23	16	7	32	29	3
[30]	1	47	20	11	9	27	25	2
[32]	1	270	112	84	28	158	105	53
	2			56	56		88	70
	3			67	5		105	53
	4			78	34		123	35
	5			17	95		27	131
	6			62	50		123	35
[31]	1	93	70	29	41	23	17	6

Примечание. * — точки исходов обозначены и пронумерованы как в табл. 1; N — общее число пациентов в группе, подгруппе; n — число пациентов в подгруппе с определённым типом исхода («+» — «позитивного» или «-» — отсутствия такового — «отрицательного»).

Таблица 3. Значения унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний у детей по опубликованным результатам РКИ, включённым в систематический обзор для метаанализа

Ссылка	Исходы	ЧИЛ,%	ЧИК,%	χ^2	p	ПАП,%	ПОП,%	ЧБНЛ	ОШ	95%ДИ	95%ДИ
[21]	1	93	73	1,31	0,25	20	27	5	5,25	0,51	58
[6]	1	43	18	25,7	0,000...	25	139	4	3,91	2,2	7,04
[7]	1	90	82	8,21	0,004	8	10	13	2,01	1,2	3,4
	2	83	24	202	0,000...	59	246	2	15,4	10,3	23,3
[2]	1	61	12,5	21,2	0,000...	48,5	388	2	10,9	3,3	41,1
	2	48	25	4,8	0,03	23	92	4	2,8	1,1	7,7
[22]	1	69	30	8,1	0,004	39	130	3	5,3	1,4	21,1
	2	61	20	7,2	0,007	41	205	2	6,3	1,5	30,2
	3	55	20	5,26	0,02	35	175	3	5	1,24	24
	4	87	30	18,05	0,000...	57	190	2	14,5	3,2	69,5
	5	73	50	2,8	0,09	23	46	4	2,6	0,7	9,4
[17]	1	64	47	1,84	0,18	17	36	6	2	0,65	6,4
[8]	1	90	60	38	0,000...	30	50	3	6,01	3,1	12
[23]	1	60	52	1,9	0,17	8	15	13	1,9	0,71	5,27
	2	81	69	1,59	0,21	12	17	8	1,9	0,62	6,06
	3	94	86	0,49	0,48	8	9	13	2,17	0,42	14,25
	4	16	5	1,99	0,158	11	220	9	4	0,69	41,3
[19]	1	58	15	15,6	0,000...	43	287	2	7,67	2,39	26,8
	2	58	49	0,81	0,37	9	18	11	1,5	0,57	3,96
	3	64	22	13,1	0,000...	42	191	2	5,74	1,96	17,4
[20]	1	82,5	62,5	4,01	0,045	20	32	5	2,83	0,91	9,41
[24]	1	62	57	0,48	0,48	5	9	20	0,76	0,32	1,79
[16]	1	81	69	1,6	0,21	12	17	8	1,91	0,62	6,06
	2	60	52	1,83	0,17	8	15	13	1,83	0,7	4,86
	3	79	71	0,57	0,45	8	11	13	1,47	0,49	4,54
	4	84	67	3,4	0,078	17	25	6	2,5	0,8	8,29
	5	35	17	3,94	0,047	18	106	6	2,78	0,9	9,15
[18]	1	60	48	1,39	0,24	12	25	8	1,64	0,67	4,05
	2	63	30	10,02	0,001	33	110	3	3,88	1,5	9,9
Итог статистического моделирования при метаанализе											
									мета	3,91	4,6
									М-Х	3,73	4,4
									случ	3,13	4,8

Примечание. * — точки исходов обозначены и пронумерованы как в табл. 1.

симметричность по отношению к типу фармакотерапии.

В целом, систематический обзор и метаанализ охватил данные по 3477 пациентам, из которых в группу контроля вошли 1642 пациента (1198 детей и 444 взрослых) и в группу ЦКФ — 1835 пациентов (1351 детей и 484 взрослых).

Вследствие неоднородности физиологической природы точек исходов и различий в чувствительности их ответа на тип фармакотерапии возникали неопределённости в оценке эффекта ЦКФ. Они могли привести к искажению истинной картины эффекта — его преувеличению или отрицанию (ложноположительному или ложноотрицательному заключению) в зависимости от значений параметра точки исхода.

После расчётов унифицированных параметров клинической эффективности (см. табл. 3, 4) стало очевидно, что значения частот исходов в группе лечения ЦКФ (ЧИЛ), как правило, превосходили значения частот исходов в группе контроля (ЧИК) практически по всем исследованным точкам, однако статистическая значимость различий сильно колебалась. По критерию χ^2 уровень статистической значимости межгрупповых различий ЧИЛ и

ЧИК достигал границ диапазона $p < 0,05$ у 52 и 57% значений точек исходов (дети и взрослые, соответственно, далее по тексту). При менее жестком критерии статистической значимости $p < 0,1$, доля статистически значимых различий в группах ЧИЛ и ЧИК возрастала до 59 и 67%, что отражало устойчивость оценок различий эффективности лечения.

Значения показателя «повышение абсолютной пользы» лечения (ПАП) в 52 и 63% точек исходов превышали 20%, то есть подтверждали наличие клинического эффекта ЦКФ. Значения показателя «повышение относительной пользы» (ПОП) в 63 и 69% точек исходов превышали порог 25%, то есть свидетельствовали о клинической значимости эффекта. Показатель ЧБНЛ в подавляющем большинстве случаев имел значения, не превышающие 10, что отражало более высокое качество и эффективность лечения с участием ЦКФ по сравнению с БТ.

Можно заметить, что величины унифицированных показателей эффективности в обеих возрастных подгруппах имели достаточно близкие значения. Это отчётливо подтвердилось сопоставлением обобщённых описательных статистик каждого унифицированного показателя (табл. 5).

Таблица 4. Значения унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний у взрослых по опубликованным результатам РКИ, включенным в систематический обзор для метаанализа

Ссылка	Исходы	ЧИЛ,%	ЧИК,%	χ^2	p	ПАП,%	ПОП,%	ЧБНЛ	ОШ	95%ДИ	95%ДИ
[27]	1	81	28	5,32	0,000...	53	189	2	9,9	2,56	40,3
	2	33	11	2,6	0,101	22	200	5	3,8	0,81	23,9
	3	74	44	5,34	0,021	30	68	3	3,6	1,1	12,6
[26]	1	91	78	5,07	0,02	13	17	8	3,1	1,04	9,93
	2	48	11	26,2	0,000...	37	336	3	8,2	3,2	22,2
	3	80	56	9,7	0,002	24	43	4	3,2	1,43	7,1
	4	96	72	16,9	0,000...	24	33	4	9,8	2,7	53,3
	5	96	80	6,5	0,011	16	20	6	5,4	1,4	30,1
[33]	1	85	65	1,2	0,27	20	31	5	3,1	0,54	21,2
	2	80	60	1,91	0,3	20	33	5	2,67	0,54	14,7
[29]	1	79	32	26,2	0,000...	47	147	2	8,04	3,21	20,35
	2	97	84	5,29	0,021	13	15	8	7	1,23	71,1
	3	94	21	66,7	0,000...	73	348	1	55,2	15,5	216
	4	97	45	41,2	0,000...	52	116	2	44	9,4	402
	5	91	57	18,9	0,000...	34	60	3	7,5	1,26	42,16
[28]	1	96,3	79,4	2,88	0,091	16,9	21	6	7,58	0,85	154
	2	85,2	88,2	0	1,0	-3	-3	-33	0,85	0,14	5,14
[5]	1	90	60	3,33	0,068	30	50	3	6	0,92	64,6
	2	70	35	3,61	0,057	35	100	3	4,33	0,97	20,2
	3	70	30	6,4	0,011	40	133	3	5,44	1,18	26,3
[25]	1	91	70	2,7	0,1	21	30	5	4,23	0,81	28,1
[30]	1	93	55	7,08	0,008	38	69	3	10,2	1,6	106
[32]	1	67	75	2,27	0,131	-8	-11	-13	0,66	0,31	3,17
	2	56	50	0,85	0,36	6	12	17	1,26	0,75	2,1
	3	67	60	0,25	0,26	7	12	14	1,33	0,78	2,26
	4	78	70	2,32	0,12	8	11	13	1,53	0,85	2,76
	5	17	15	0,18	0,67	2	13	50	1,15	0,57	2,39
	6	78	55	15,4	0,000..	23	42	4	2,83	1,6	4,9
[31]	1	75	41	7,31	0,007	34	83	3	4	1,3	13,7
Итог статистического моделирования при метаанализе											
									мета	2,47	2,8
									М-Х	2,38	2,0
									случ	3,37	5,01

Примечание. * — точки исходов обозначены и пронумерованы как в табл. 1.

«Оптимистические оценки» для детской популяции составили: ОШ = 4,4 (95% ДИ от 2,9 до 5,7), а у взрослых: ОШ = 7,8 (95% ДИ от 3,2 до 11,3). Однако после анализа описательных статистик унифицированных показателей (соотношение М, Ме, Мо и SD) и значений критериев нормальности распределения (табл. 5) получилось, что по совокупности значений исследованных суррогатных точек исходов все они, кроме ЧИЛ и ЧИК, имеют существенные отклонения от нормального распределения. Следовательно, обычные процедуры суммации и усреднения для оценки и интерпретации клинической эффективности ЦКФ не подходят и могут исказить результат в условиях ненормального распределения без учёта гетерогенности и соотношения численности подгрупп (так называемых «весовых нагрузок»).

Следовательно, для окончательной интерпретации эффективности ЦКФ по опубликованным данным потребовалось их статистическое объединение, поэтапная оценка внутренней и внешней гетерогенности, что обычно является неотъемлемым элементом метаанализа, позволяет уменьшить систематическую ошибку, смещения статистических оценок и получить корректную

объединённую количественную оценку клинической эффективности препарата.

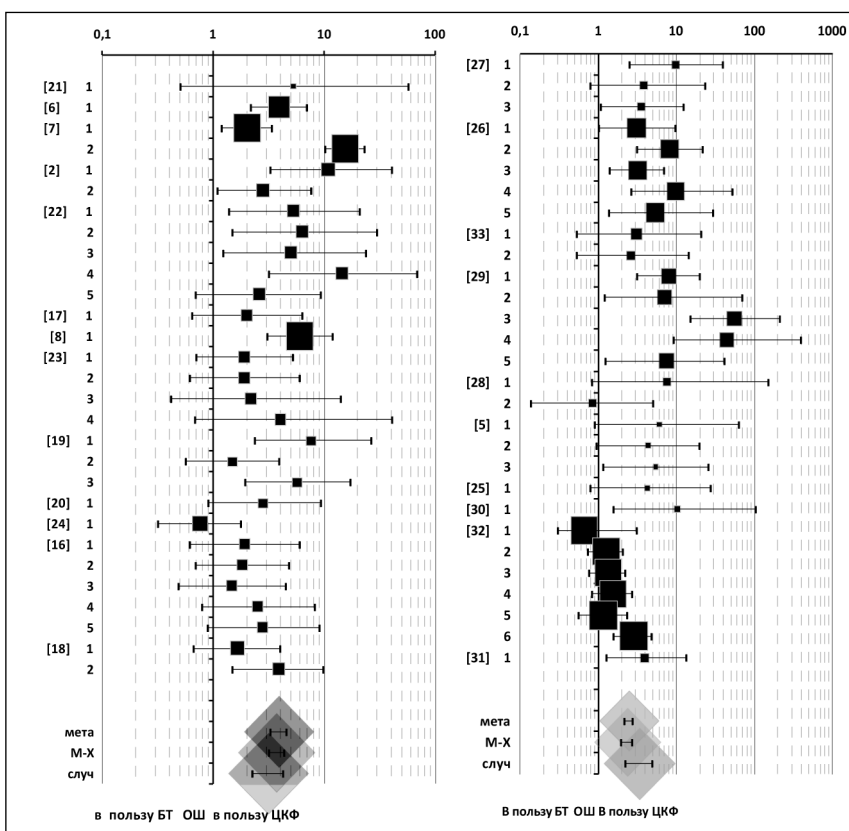
С учётом изменчивости значений унифицированных показателей клинической эффективности (см. табл. 3 и 4) провели метаанализ и графическое представление его результата [15] в виде диаграмм типа «форест-плот» (рис. 1) — сдвига ОШ (по оси абсцисс) в пользу применения ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых.

Дополнительно оценивали гетерогенность данных с вычислением обобщённого значения lgОШ (мета-) и статистическим моделированием с поправкой на неоднородность исследований: а) по методу Мантеля–Хензеля в модели фиксированных эффектов (обозначение в табл. 3, 4 и на графике — М-Х); б) при допущении случайности эффектов (обозначение в табл. 3, 4 и на графике — случ.).

При включении ЦКФ в схемы лечения инфекции у детей обобщённая оценка lgОШ, полученная в ходе метаанализа по совокупности гетерогенных оценочных показателей, указанных в табл. 3 и на рис. 1, уверенно сдвигалась вправо по оси абсцисс «в пользу ЦКФ» и составила 3,91 (95% ДИ от 3,3 до

Таблица 5. Статистические характеристики унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ при инфекционных заболеваниях

Унифицированный показатель клинической эффективности	Описательные статистики показателей					Значения критериев нормальности распределения	
	M	Me	Mo	SD	Min-max	Lilliefors, p	Shapiro-Wilk W, p
	Дети						
ЧИЛ	67	64	60	18	16–94	0,792	<0,2
ЧИК	44	48	30	23	5–86	0,109	<0,05
ПАП	24	20	8	16	5–59	0,008	<0,1
ПОП	98	46	15	101	8–388	0,0003	<0,01
ЧБНЛ	6,6	5	12	5	1–20	0,002	<0,05
ОШ	4,4	2,8	1,9	4	0,8–15	0,000...	<0,01
Взрослые							
ЧИЛ	78	80	91	19	17–97	0,240	>0,2
ЧИК	53	56	60	23	11–88	0,824	<0,2
ПАП	25	23	30	18	8–73	0,000...	<0,01
ПОП	76	42	33	32	10–347	0,000...	<0,01
ЧБНЛ	4,7	4,2	3,3	12	3,3–50	0,000...	<0,01
ОШ	7,8	4,2	3,1	12	0,7–55	0,000...	<0,01

**Рис. 1. Отношение шансов позитивного исхода под влиянием ЦКФ при инфекционных заболеваниях широкого спектра у детей (слева) и взрослых (справа) после метаанализа совокупности оценочных показателей, представленных в публикациях, включённых в систематический обзор.**

Обозначения: — точки в виде квадратов — значения $IgOШ$ эффектов ЦКФ в конкретных РКИ; точки в виде ромбов — обобщенные оценки ОШ; площадь точек ориентировочно соответствует числу пациентов, участвовавших в РКИ; горизонтальные «усы» — десятичные логарифмы 95% ДИ; в квадратных скобках — ссылки на публикации, включенные в систематический обзор и мета-анализ, как в табл. 2 и 4; ось абсцисс (логарифмическая) — $IgOШ$; $IgOШ = 1$ — линия нулевого эффекта; ромбовидные точки — обобщенные значения $IgOШ$ в мета-анализе (мета) с поправками на фиксированные (модель Мантеля-Ханзеля, М-Х) и случайные эффекты (случ).

4,6). При поправке на фиксированный эффект по статистической модели Мантеля–Хензеля происходило незначительное уменьшение $IgOШ$ до 3,73 (95% ДИ от 3,2 до 4,4). При переходе к более «жёсткой» модели случайных эффектов и с учётом гетерогенности параметров-откликов оценка $IgOШ$ позитивных исходов уменьшалась до 3,13 с расширением диапазона 95% ДИ (95% ДИ от 2,0 до 4,8), оценка гетерогенности по χ^2 составила 109,8, $p=0,000...$, коэффициент гетерогенности H составил 2,0 (95% ДИ от 1,7 до 2,4), индекс гетерогенности составил $I^2=74,5\%$ (95% ДИ от 69,4, % до 82,3%), что, с одной стороны, математически подтверждало высокую гетерогенность данных, с другой — устойчивость и статистическую достоверность оценки ОШ и его 95% ДИ, которые изменялись в зависимости от типа статистической модели в пределах 25%.

При включении ЦКФ в схемы лечения инфекционных заболеваний широкого спектра у взрослых обобщённая оценка $IgOШ$ полученная в ходе мета-анализа по совокупности гетерогенных оценочных показателей, указанных в табл. 4 и на рис. 1 также уверенно сдвигалась вправо по оси абсцисс «в пользу ЦКФ» и составила 2,47 (95% ДИ от 2,2 до 2,8). При поправке на фиксированный эффект по ста-

статистической модели Мантеля–Хензеля происходило незначительное уменьшение $\lg\text{ОШ}$ до 2,38 (95% ДИ от 2,0 до 2,76). При переходе к более «жёсткой» поправке на случайность эффектов и с учётом гетерогенности параметров-откликов оценка $\lg\text{ОШ}$ позитивных исходов возрастала до 3,37 с расширением диапазона 95%ДИ (95% ДИ от 2,27 до 5,01), оценка гетерогенности по χ^2 составила 195,6, $p=0,000...$, коэффициент гетерогенности H составил 2,6 (95%ДИ от 2,2 до 3,0), индекс гетерогенности составил $I^2=85,2\%$ (95% ДИ от 79,9 до 89,1%), что также математически подтверждало высокую гетерогенность данных. Невзирая на это, продемонстрирована высокая устойчивость и статистическая значимость оценки ОШ и его 95%ДИ, которые изменялись в зависимости от типа статистической модели в пределах 27%.

Заключение

При сходстве в дизайне независимых РКИ, включённых в систематический обзор и метаанализ, отмечали разнообразие точек исхода, характеризующих клинические эффекты ЦКФ.

Обобщённая совокупность абсолютных значений ЧИЛ и ЧИК у детей и взрослых при попарном сравнении по непараметрическому критерию знаков различалась в среднем на 23 и 25% ($z=4,3$ и $4,5$; $p=0,000...$), то есть имел место высокий уровень статистической значимости различий в пользу более высокой клинической эффективности ЦКФ. Вариабельность значений частотных характеристик точек исхода, характеризующих клиническую эффективность, в подгруппе с ЦКФ (согласно значениям SD) была снижена по сравнению с БТ. Абсолютные значения ЧИЛ в подавляющем большинстве были выше, чем ЧИК при попарном сравнении.

Расчётные значения ОШ по каждому РКИ без учёта численности участвовавших пациентов (так называемой «весовой нагрузки») приводили к завышенным результатам (табл. 5). Для более строгой проверки «нулевой гипотезы» эти результаты были обработаны в разных статистических моделях метаанализа с поправками на гетерогенность и неоднородность исходных данных (табл. 3 и 4). После формирования единого массива для статистической обработки проявилась возможность более взвешенной оценки клинической эффективности ЦКФ при лечении инфекционных заболеваний у детей и взрослых. Выяснилось, что шансы наступления позитивных исходов и у педиатрических пациентов и у взрослых благодаря ЦКФ повышались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еришов Ф.И., Шульдjakов А.А., Ромацов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. Вестник РАМН. — 2013. — № 10. С. 46—52. / *Ershov F.I., Shul'djakov A.A., Romacov M.G., Ljapina E.P., Soboleva L.A. Rezul'taty i perspektivy ispol'zovaniya induk-*

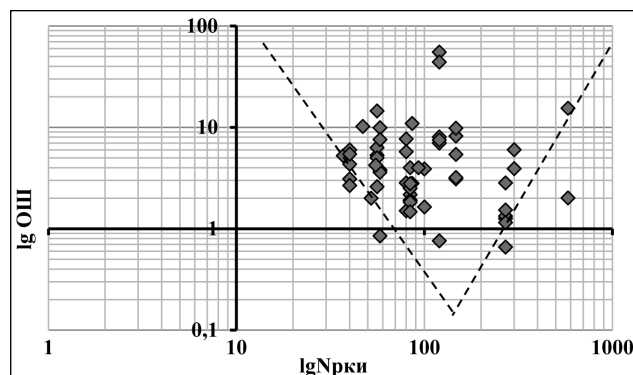


Рис. 2. Связь значений ОШ от величины численности пациентов, участвовавших в РКИ (Npki).

Ось ординат — $\lg\text{ОШ}$; ось абсцисс — $\lg N_{\text{пки}}$.

Формирование симметричных по гетерогенности подгрупп для метаанализа позволило скорректировать смещение оценки эффективности ЦКФ в формате ОШ, что было показано сопоставлением формальных описательных статистик и результатов статистического моделирования в ходе метаанализа.

Это подтвердилось сопоставлением формальных описательных статистик и результатов статистического моделирования в ходе метаанализа и при изучении зависимости ОШ от численности пациентов в РКИ (рис. 2).

Оказалось, что функциональная зависимость ОШ от численности пациентов, включённых в клиническое исследование ($N_{\text{пки}}$), отсутствует (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,00726$), а точки образуют несимметричную общность, что и продемонстрировал воронкообразный график, который мы для удобства масштабирования осей и обозначения точек построили в логарифмической системе координат.

Из анализа этого графика возможен ещё один вывод — отсутствие «публикационного смещения», то есть получение на основании извлечённых опубликованных данных оценки, приближенной к клинической реальности.

Таким образом, использованный нами метааналитический подход позволяет увеличить статистическую мощность клинических исследований и получить устойчивую оценку эффективности ЦКФ. Его введение в схемы фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых позволяет увеличить более чем в 2 раза шансы выздоровления или наступления устойчивой ремиссии.

torov interferona v lechenii infekcionnyh boleznej. Vestnik RAMN 2013; 10: 46—52. [in Russian]

2. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г. Патогенетическая терапия асептических менингитов у детей. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2007. — № 1. — С. 49—52. / *Mihajlova E.V., Eremeeva I.G. Patogeneticheskaja terapija asepticheskikh meningitov u detej. Vestnik severo-zapadnogo*

- gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2007; 1: 49–52. [in Russian].
- Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Возможность использования циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). Журнал Интерферон 2011. Сборник научных статей. — 2012. — С. 232–252. / Romanov M.G., Mel'nikova I.Yu. Vozmozhnost' ispol'zovaniya cikloferona pri virusnyh i bakterial'nyh infekcijah u detej (klinicheskij obzor). Zhurnal Interferon 2011. Sbornik nauchnyh statej. 2012; 232–252 [in Russian].
 - Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Киев: 2010. — С. 52. / Drannik G.N. Klinicheskaja immunologija i allergologija. Kiev: 2010; 552. [in Russian]
 - Ляпина Е.П., Шульдjakов А., Кожеевникова Г. Циклоферон в комплексном лечении больных хроническим бруцеллёзом. Врач. — 2006. — № 12. — С. 35–38. / Ljapina E.P., Shul'djakov A., Kozhevnikova G. Cikloferon v kompleksnom lechenii bol'nyh hronicheskim brucellosem. Vrach 2006; 12: 35–38. [in Russian]
 - Брум Т.В., Гладышев В.Г., Романцов М.Г. Влияние циклоферона на важнейшие показатели инфекционного процесса у детей с острыми кишечными инфекциями. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2004. — № 2. — С. 54–155. / Brum T.V., Gladyshev V.G., Romanov M.G. Vlijanie cikloferona na vazhnieshie pokazateli infekcionnogo processa u detej s ostrymi kishhechnymi infekcijami. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2004; 2: 54–155. [in Russian]
 - Романцов М.Г., Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Яснецова А.Ф., Старикова И.В., Лузина Н.В., Симонова В.И., Баженова О.П., Каткова В.В., Брум Т.В., Тимершина Н.В. Метилглюкамин акридоната в комплексной терапии кишечных инфекций у детей (пострегистрационные многоцентровые исследования). Циклоферон. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2004. — № 3. — С. 104. / Romanov M.G., Grekova A.I., Smoljankin N.N., Jasneceva A.F., Starikova I.V., Luzina N.V., Simonova V.I., Bazhenova O.P., Katkova V.V., Brum T.V., Timerschina N.V. Metilgljukamin akridonacetat v kompleksnoj terapii kishhechnyh infekcij u detej (postregistracionnye mnogocentrovye issledovanija). Cikloferon. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2004; 3: 104. [in Russian]
 - Романцов М.Г., Тихомирова О.В. Патогенетически обоснованная иммунотропная терапия кишечных инфекций у детей (клинический обзор) Циклоферон. Фундаментальные исследования. — 2010. — № 3. — С. 122–137. / Romanov M.G., Tihomirova O.V. Patogeneticheski obosnovannaja immunotropnaja terapija kishhechnyh infekcij u detej (klinicheskij obzor) Cikloferon. Fundamental'nye issledovanija 2010; 3: 122–137. [in Russian]
 - Румянцев С.А., Шишкина А.А. Иммункоррекция гнойных осложнений при инсульте. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И. М. Мечникова. — 2005. — № 3 — С. 130–134. / Rumjanceva S.A., Shishkina A.A. Immunokorrekcija gnojnyh oslozhnenij pri insul'te. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova. 2005; 3: 130–134. [in Russian]
 - Ермолов А.С., Иванов П.А., Хватов В.Б. и др. Эффективность иммунотропной терапии у больных тяжёлым острым панкреатитом. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения панкреатогенного инфильтрата забрюшинной клетчатки: Материалы городского семинара. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2005. — № 181. — С. 42–48. / Ermolov A.S., Ivanov P.A., Hvatov V.B. et al. Jefferektivnost' immunokorrekcii u bol'nyh tjazhelym ostrym pankreatitom. In: Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija pankreatogennogo infil'trata zabrjushinnoj kletchatki: Materialy gorodskogo seminar. M.: NII skoroj pomoshhi im. N.V. Sklifosovskogo 2005; 181: 42–48. [in Russian]
 - Романцов М.Г. Терапия кишечных инфекций циклофероном. Врач. — 2001. — № 6. — С. 28–283. / — Terapija kishhechnyh infekcij cikloferonom. Vrach 2001; 6: 28–283. [in Russian]
 - Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб «Диалект», 2006. — С. 295. / Kozlov V.K. Sepsis: jetiologija, immunopatogenez, koncepcija sovremennoj immunoterapii. SPb «Dialekt», 2006; 295. [in Russian]
 - Ступин В.А., Гивировская Н.Е., Жидких Н.В. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных. Хирургия. — 2010. — № 6. — С. 52–56. / Stupin V.A., Givirovskaja N.E., Zhidkih N.V. Klinicheskaja jefferektivnost' primenenija induktorov interferona u hirurgicheskix bol'nyh. Hirurgija 2010; 6: 52–56. [in Russian]
 - Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина. Антибиотики и химиотер. — 2012; — № 6: — С. 18–27. / Frolov V.M., Peresadin N.A., Chhetiani R.B., Kruglova O.V. Povyshenie jefferektivnosti antibakterial'noj terapii hroniosepsisa pri ispol'zovanii kombinacii cikloferona i reamberina. Antibiotiki i khimioter 2012; 6: 18–27. [in Russian]
 - Мазина Н.К., Мазин П.В., Ипполитова А.А., Коваленко А.Л. Оценка клинической эффективности циклоферона при гепатите В и С у детей и взрослых по результатам систематического обзора и мета-анализа. Антибиотики и химиотер. — 2017. — Т. 62. — № 5–6. — С. 43–53. / Mazina N. K., Mazin P. V., Ippolitova A. A., Kovalenko A. L. Cycloferon Efficiency in Children's and Adults' Hepatitis B and C Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis Results. Antibiotiki i khimioter 2017; 5–6: 43–53. [in Russian]
 - Баранова И.П., Курмаева Д.Ю. Сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — № 8. — С. 47–49. / Baranova I.P., Kurmaeva D.Ju. Sravnitel'nyj analiz jefferektivnosti protivovirusnoj terapii pri infekcionnom mononukleoze u detej. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija 2013; 8: 47–49. [in Russian]
 - Ботвиньев О.К., Орехова С.Б., Романцов М.Г. Эффективность применения Циклоферона при пиелонефрите у детей. Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 1. — С. 25–28. / Botvin'ev O.K., Orechova S.B., Romanov M.G. Jefferektivnost' primenenija Cikloferona pri pielonefrite u detej. Rossijskij pediatričeskij zhurnal 2010; 1: 25–28. [in Russian]
 - Васютенко Е.Б., Петрова А.Г. Меглумина акридоната в лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — № 10. — С. 16–19. / Vasjutenko E.B., Petrova A.G. Meglumina akridonacetat v lechenii rotavirusnogo gastroenterita u detej. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija 2013; 10: 16–19. [in Russian]
 - Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Клиническая эффективность применения циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Антибиотики и химиотер. — 2011. — № 9–10 — С. 37–40. / Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzjanov H.M. Klinicheskaja jefferektivnost' primenenija cikloferona v kompleksnoj terapii infekcionnogo mononukleosa u detej. Antibiotiki i himioterapija 2011; 9: 37–40. [in Russian]
 - Кимирилова О. Г., Романцов М. Г., Харченко Г.А. Иммунотропная терапия арбовирусных инфекций у детей. Антибиотики и химиотер. — 2013. — № 3–4. — С. 44–49. / Kimirilova O. G., Romanov M. G., Harchenko G.A. Immunotropnaja terapija arbovirusnyh infekcij u detej. Antibiotiki i khimioterapija 2013; 3–4: 44–49. [in Russian]
 - Корниченко Е.А. Применение индуктора интерферона Циклоферона при эрадикационной терапии у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2002 — № 1–2. — С. 120–122. / Kornienko E.A. Primenenie induktora interferona Cikloferona pri jeradikacionnoj terapii u detej. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2002; 1–2: 120–122. [in Russian]
 - Королёва Е.Г., Головачёва Е.Г., Орлов А.В., Милкин К.К., Образцова Е.В., Осидак Л.В., Дринеvский В.П. Циклоферон в терапии респираторной микоплазмы пневмонии инфекции у детей с отягощённым преморбидным фоном. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2007. — № 4. — С. 38–42. / Koroljova E.G., Golovachjova E.G., Orlov A.V., Milkint K.K., Obrazcova E.V., Osidak L.V., Drinevskij V.P. Cikloferon v terapii respiratornoj mikoplazmy pnevmonii infekcii u detej s otjagoshhonnym premorbidnym fonom. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova 2007; 4: 38–42. [in Russian]
 - Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. Антибиотики и химиотер. — 2011. — № 9–10. — С. 33–36. / Kurmaeva D.Ju., Baranova I.P. Terapevticheskaja jefferektivnost' razlichnyh form cikloferona pri lechenii infekcionnogo mononukleosa u detej. Antibiotiki i khimioterapija 2011; 9–10: 33–36. [in Russian]
 - Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В., Чеснакова О.А., Овчинникова А.О., Лагерева Ю.Г. Клиническая оценка эффективности лечения менингеальной формы энтеровирусной инфекции иммуномодуляторами. Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 6. — С. 50–54. / Hamanova Ju.B., Sabitov A.U., Fomin V.V., Chesnakova O.A., Ovchinnikova A.O., Lagereva Ju.G. Klinicheskaja ocenka jefferektivnosti lechenija meningial'noj formy jentervirusnoj infekcii immunomoduljatorami. Ural'skij medicinskij zhurnal 2013; 6: 50–54. [in Russian]
 - Второв М.О. Особенности иммунного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения циклофероном в сочетании с гипербарической оксигенацией. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. 2006. — 1. — 115–120. / Vtorov M.O. Osobennosti immunnogo statusa bol'nyh jazvennoj bolezni'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki na fone lechenija cikloferonom v sochetanii s giperbaricheskoj oksigenaciej. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2006; 1: 115–120. [in Russian]
 - Евдокимова И.В. Эффективность циклоферона в лечении множественных ленточных язв дуоденальной локализации. Вестник северо-западного государственного медицинского университета

- им. И.М. Мечникова. — 2005. — № 4. — С. 84—88. / *Evdokimova I.V.* Jeffektivnost' cikloferona v lechenii mnozhestvennyh pepticheskikh jazv duodenal'noj lokalizacii. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova. 2005; 4: 84—88. [in Russian]
27. *Ершов Ф.И., Гусева О.А., Григорян С.С., Оспельникова Т.П., Гаджиева М.Г.* Эффективность таблеток циклоферона в терапии неспецифического язвенного колита. Международный медицинский журнал. — 2002. — № 5. — С. 432—434. / *Ershov F.I., Guseva O.A., Grigorjan S.S., Ospel'nikova T.P., Gadzhieva M.G.* Jeffektivnost' tabletok cikloferona v terapii nespecificheskogo jazvennogo kolita. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal 2002; 5: 432—434. [in Russian]
 28. *Лешихина Ю.А., Прилуцкая Н.В., Цкаева Т.М., Жидких С.Ю., Джафаров Э.Т., Балдин В.Л., Овсяницкий Ф.О.* Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений у хирургических больных. Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 1. — С. 67—70. / *Leshihina Ju.A., Priluckaja N.V., Ckaeva T.M., Zhidkih S.Ju., Dzhaфарov Je.T., Balzin V.L., Ovsjanickij F.O.* Profilaktika i lechenie gnojno-septicheskikh oslozhnenij u hirurgicheskikh bol'nyh. Vestnik intensivnoj terapii 2006; 1: 67—70. [in Russian]
 29. *Линниченко Е.Р.* Клинико-патологическое обоснование использования циклоферона в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью лёгких, сочетанной с дисбиозом кишечника. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова. — 2005. — 4. — 92—96. / *Linnichenko E.R.* Kliniko-patologicheskoe obosnovanie ispol'zovanija cikloferona v kompleksnom lechenii bol'nyh hronicheskoi obstruktivnoj bolezni'ju legkih, sochetannoju s disbiozom kishechnika. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova. 2005; 4: 92—96. [in Russian]
 30. *Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Сатарова С.А., Перминова Т.А.* Эффективность циклоферона при лечении больных бруцеллёзом. Клиническая медицина. 2010. — № 3. — С. 54—58. / *Ljapina E.P., Soboleva L.A., Shul'djakov A.A., Satarova S.A., Perminova T.A.* Jeffektivnost' cikloferona pri lechenii bol'nyh brucellezom. Klinicheskaja medicina 2010; 3: 54—58. [in Russian]
 31. *Ржеутская Р.Е.* Интенсивная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии. Грузинские медицинские новости, 2012; 12: 33—39. *Rzheutskaja R.E.* Intensivnaja terapija tjazhelej vnebol'ничной pnevmonii. Gruzinskie medicinskie novosti, 2012; 12: 33—39. [in Russian]
 32. *Романцов М.Г., Галимзянов Х.М., Локтева О.М., Коваленко А.Л., Степанов А.В.* Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний. Антибиотики и химиотер. 2012. — 7—8: 12—22. / *Romancov M.G., Galimzjanov H.M., Lokteva O.M., Kovalenko A.L., Stepanov A.V.* Jeksperimental'naja i kliniko-laboratornaja ocenka jeffektivnosti kompleksnoj terapii arbovirusnyh zabolevanij. Antibiotiki i khimioter 2012; 7—8: 12—22. [in Russian]
 33. *Шульдяков А.А., Молокина О.Н., Ляпина Е.П., Гладилина Е.Г., Смагина А.Н., Бережнова И.А.* Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона в комплексном лечении хронического бруцеллёза. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова. — 2005. — № 4. — С. 88—91. / *Shul'djakov A.A., Molokina O.N., Ljapina E.P., Gladilina E.G., Smagina A.N., Berezhnova I.A.* Kliniko-immunologicheskaja jeffektivnost' cikloferona v kompleksnom lechenii hronicheskogo brucelleza. Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Mechnikova. 2005; 4: 88—91. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мазина Надежда Константиновна — д.м.н., зав. кафедрой фармакологии Кировского ГМУ, Киров

Мазина Павел Владимирович — руководитель Центра внедрения биомедицинских и медицинских технологий Кировского ГМУ, Киров

Редькина Дарья Владимировна — ассистент кафедры фармакологии Кировского ГМУ, Киров