

Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей

А.Л.Заплатников^{✉1}, Е.И.Бурцева², А.А.Гирина³, Н.А.Коровина¹, Е.С.Кириллова², Е.Л.Феодоритова², И.В.Леписева⁴, В.И.Свинцицкая^{1,5}

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф.Гамалеи РАМН. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18;

³БУ ВО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия. 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40;

⁴ГБУЗ Детская республиканская больница. 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58;

⁵ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы. 125480, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Представлены эпидемиологические и этиологические особенности сезонной заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в 2015–2016 гг. Проанализированы современные возможности и принципы рациональной этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ. Изложен механизм действия препаратов на основе релиз-активных антител к интерферону γ . Представлены обзор литературы, посвященный результатам клинических исследований, а также собственные данные о безопасности и эффективности препаратов на основе релиз-активных антител к интерферону γ при лечении ОРВИ гриппозной и негриппозной этиологии у детей.

Ключевые слова: Анаферон детский, грипп, дети, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусные препараты, релиз-активные антитела, Эргоферон.

✉zaplatnikov@mail.ru

Для цитирования: Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А. и др. Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. Consilium Medicum. 2016; 18 (11):

Causal therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children

A.L.Zaplatnikov^{✉1}, E.I.Burtseva², A.A.Girina³, N.A.Korovina¹, E.S.Kirillova², E.L.Feodoritova², I.V.Lepiseva⁴, V.I.Svintsitskaia^{1,5}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.F.Gamaleia Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 18;

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russian Federation, Khanty-Mansiysk, ul. Mira, d. 40;

⁴Children Republican Hospital. 185000, Russian Federation, Petrozavodsk, ul. Parkovaia, d. 58;

⁵Z.A.Bashliaeva Children City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125480, Russian Federation, Moscow, ul. Geroev Panfilovtsev, d. 28

The paper presents the epidemiological and etiological features of the seasonal incidence of acute respiratory infection (ARI) in 2015–2016. We analyzed the modern features and principles of rational causal treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. The paper presents the mechanism of action of drugs on the basis of the release of active antibodies to interferon-g. The review is devoted to the results of clinical trials, as well as its own data on the safety and effectiveness of drugs based on the release of active antibodies to interferon-g in the treatment of influenza and SARS non-influenza etiology in children.

Key words: Anaferon for children, influenza, children, acute respiratory viral infection, antiviral drugs, release-active antibody Ergoferon.

✉zaplatnikov@mail.ru

For citation: Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A. et al. Causal therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children. Consilium Medicum. 2016; 18 (11):

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей. При этом независимо от этиологических особенностей все ОРВИ характеризуются аэрогенным путем передачи, однотипными патогенетическими механизмами и сходными клиническими симптомами [1, 2].

Среди наиболее частых возбудителей ОРВИ отмечают риновирусы, респираторно-синцициальные вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа [1, 2]. При этом в этиологической структуре ОРВИ удельный вес разных возбудителей может изменяться на протяжении одного эпидемического сезона. Установлено, что если для ОРВИ негриппозной этиологии характерна постоянная активность с небольшими колебаниями в осенние и весенние месяцы, то для вирусов гриппа типична определенная сезонность [3]. Так, для стран Северного полушария характерны появление и активное распространение вирусов гриппа в зимний и зимне-весенний периоды. При этом отмечено, что в ходе одного эпидемического сезона могут отмечаться как доминирование определенного штамма вирусов гриппа, так и их комбинация или смена доминирующих штаммов [3, 4].

Эпидемия гриппа в России в 2015–2016 гг., по предварительным данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академи-

ка Н.Ф.Гамалеи» РАМН, характеризовалась более ранним началом, большей вовлеченностью детей 3–6 лет, а также резким подъемом заболеваемости в первые недели 2016 г. с регистрацией летальных случаев. При этом пиковые показатели заболеваемости и госпитализации в период 5–6 нед 2016 г. были на уровнях показателей ноября 2009 г. – первой волны пандемии. К особенностям эпидемического сезона 2015–2016 гг. относится также высокая активность вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и его доминирующая роль в структуре циркулирующих вирусов гриппа.

Аналогично высокая интенсивность текущей эпидемии гриппа, по оценке Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения и Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, была также отмечена на Украине, в Белоруссии, Финляндии, Греции, Ирландии, Норвегии, Польше, Испании и Великобритании. В текущем сезоне также было отмечено, что практически во всех странах Северного полушария доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09. Только в нескольких странах регистрировали большую активность вирусов гриппа A(H3N2) и B (Израиль, Турция, Китай) [5, 6].

При изучении особенностей этиологии ОРВИ в текущем эпидсезоне в России, проведенном в Центре экологии и эпидемиологии гриппа на основании исследования 11 129 образцов, отобранных у пациентов с тяжелым течением заболевания в период с 40-й недели 2015 г. по 10-ю неделю 2016 г., установлено, что частота положительных проб на

грипп составила 23,7%. При этом в 93,0% случаев выявляли вирус гриппа А(Н1N1)рdm09. Значительно реже имела место детекция вирусов гриппа А(Н3N2) – 6,0% и гриппа В – 1,0%. В структуре ОРВИ негриппозной этиологии наиболее часто выявляли вирусы парагриппа – 19,1%. Остальные вирусы в период эпидемии гриппа встречались реже. Так, детекция аденовирусов имела место в 5,1% случаев, риновирусов – 3,0%, респираторно-синцитиальных вирусов – 2,0%. В единичных случаях (0,2%) выявляли метапневмовирусы, бокавирусы и коронавирусы.

Особое внимание было уделено анализу данных этиологической расшифровки летальных случаев гриппа. Так, результаты ПЦР-исследования аутопсийного материала от 87 умерших от гриппа и 5 прижизненных носоглоточных смывов от пациентов, у которых в дальнейшем также имел место летальный исход, свидетельствовали о том, что в 75% случаев выявляли РНК вируса гриппа А(Н1N1)рdm09.

При изучении антигенных особенностей 227 штаммов вируса гриппа, выделенных в период с декабря 2015 г. по март 2016 г. от больных с тяжелыми формами заболевания, в 94,7% (215 штамм) выявляли вирусы гриппа А(Н1N1)рdm09, которые соответствовали вакцинному штамму А/Калифорния/7/2009 (Н1N1)рdm09. Генетический анализ эпидемических штаммов вируса гриппа А(Н1N1)рdm09, проведенный совместно с сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России и зарубежными коллегами, показал, что в популяции этого вируса появились два новых субклайда в клайде 6В (6В1 и 6В2). Для этого субклайда были отмечены характерные замены в антигенном сайте гемагглютинаина Sa, расположенного на глобуле белка, рядом с рецепторсвязывающим сайтом, – S84N, S162N, K163Q и I216N. С заменой S162N связывают возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции. У двух штаммов, выделенных из аутопсийного материала, были выявлены мутации в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина (в позиции 222: D222Y и D222N), с которыми связывают большую тропность вируса к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта и развитие тяжелой гриппозной пневмонии. Кроме этого, у 3 штаммов вирусов гриппа А(Н1N1)рdm09 были выявлены мутации D2E и E125D в белке NS1. При этом установлено, что мутация E125D способна контролировать экспрессию генов, выключая транспорт матричной РНК клеток хозяина, а также противодействует противовирусному эффекту интерферона (ИФН) и других интерлейкинов (ИЛ), индуцирует апоптоз.

Среди оставшихся 12 из 227 эпидемических штаммов вируса гриппа, у которых были изучены антигенные характеристики, 10 были верифицированы как вирусы гриппа А(Н3N2). При этом во всех случаях штаммы были типированы как А/Гонконг/5738/2014 с пониженным взаимодействием с сывороткой к вакцинному штамму А/Швейцария/9715293/2013. В 2 случаях выявляли штаммы вируса гриппа В, которые были родственны В/Брисбен/60/2008 (не входил в состав 3-валентных вакцин 2015–2016 гг.) и реагировали с эталонной сывороткой только до 1/2 и 1/8 гомологичного титра соответственно.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для пациентов, нуждающихся при гриппе в противовирусной терапии, препаратами первой линии являются ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), так как циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа устойчивы к адамантанам (римантадин и его аналоги) [7]. Следует обязательно подчеркнуть, что все указанные лекарственные средства специфичны только для вирусов гриппа и не являются этиотропными для других респираторных вирусов. Учитывая малую доступность на практике методов вирусной экспресс-диаг-

ностики, этиология ОРВИ в подавляющем большинстве случаев остается нерасшифрованной. В связи с этим, а также учитывая возрастные ограничения ингибиторов нейраминидазы, в педиатрической практике при ОРВИ в качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия наиболее часто используются ИФН и их индукторы [1]. Среди последних особый интерес благодаря высокой эффективности и безопасности вызывают Эргоферон (НПФ «Материя Медика Холдинг», регистрационный номер 007362/10 290710) и Анаферон детский (НПФ «Материя Медика Холдинг», регистрационный номер 000372/01-061009) – инновационные противовирусные препараты, в состав которых входят релиз-активные (РА) аффинно очищенные антитела к ИФН- γ [8].

В серии фундаментальных работ установлено, что РА-антитела к ИФН- γ изменяют пространственное устройство молекул ИФН- γ , что сопровождается повышением их противовирусной активности. Кроме этого, отмечено, что под действием РА-антител к ИФН- γ на поверхности клеток-мишеней увеличивается экспрессия и аффинность рецепторов ИФН- γ [9–11]. Установлено, что молекулы ИФН- γ , пространственно-модифицированные под действием РА-антител, эффективнее вовлекают в реализацию своих физиологических эффектов ИФН- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, натуральные киллеры, а также повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов [12].

Терапевтическое применение РА-противовирусных препаратов при ОРВИ обеспечивает усиление вирусиндуцированной продукции и рецепции ИФН- γ (а также и ИФН- α/β) и благодаря повышению функциональной активности молекул ИФН- γ и их рецепторов позволяет быстрее и более адекватно реализовать противовирусные и иммуномодулирующие эффекты ИФН в острый период заболевания. По мере элиминации вируса организм включает естественные регуляторные механизмы, в результате чего продукция ИФН должна снижаться до физиологических уровней. Установлено, что под влиянием РА-препаратов в этот период уровни продукции ИФН- γ и ИФН- α действительно адекватно понижаются, достигая нормальных значений. Однако в случае развития супер- или реинфекции в период реконвалесценции ОРВИ препараты на основе РА-антител к ИФН- γ способствуют адекватному синтезу ИФН, что позволяет предупредить или быстро купировать вирусную репликацию. В целом отмечено очень гибкое, модулирующее действие РА-противовирусных препаратов в разные фазы инфекционного процесса, что позволяет избежать как гиперстимуляции, так и гипореактивности системы ИФН и лежит в основе лечебно-профилактического действия Анаферона детского и Эргоферона [13–19].

Особо следует отметить, что результаты последних экспериментальных и клинических исследований показали, что препараты на основе РА-антител к ИФН- γ характеризуются активностью против различных штаммов вируса гриппа, включая и осельтамивир-резистентные штаммы [20–22]. Так, при исследовании противовирусной и терапевтической эффективности Анаферона детского и осельтамивира у 102 детей с гриппом были отмечены сопоставимые клиническая динамика, темпы снижения вирусывыделения из верхних дыхательных путей и скорость регресса клинических проявлений. При этом установлено, что при использовании Анаферона детского, в отличие от осельтамивира, имело место повышение уровней ИФН- γ и ИФН- α в разгар заболевания с последующей их нормализацией в период стихания активности инфекционного процесса [21].

Противовирусный препарат Анаферон детский хорошо известен практикующим врачам и благодаря своей эффективности и безопасности с успехом используется для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа. Появление в арсенале педиатров нового противовирусного препарата, так же

основанного на эффектах РА-антител к ИФН- γ (Эргоферон), определяет необходимость дифференцированного выбора данных лекарственных средств в целевых группах пациентов, что и является одной из задач данной публикации.

Характеризуя Анаферон детский, особо следует отметить, что помимо терапевтической эффективности препарат безопасен и хорошо переносится. Это подтверждено в целой серии исследований и представлено в качестве опубликованного обзора литературы [23]. Приведенные при этом данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности препарата Анаферон детский и его отличной переносимости. Анализ результатов исследований, посвященных клинической эффективности Анаферона детского, позволил установить, что препарат одинаково эффективен как при профилактике, так и при лечении ОРВИ и гриппа [13–19]. При этом была показана высокая результативность своевременного перехода с профилактического режима дозирования Анаферона детского на лечебный в случае развития заболевания. Кроме этого, установлено, что клинико-профилактическая эффективность препарата не уменьшается при повторных курсах его применения. Особо было отмечено, что при этом не только быстрее купируются симптомы ОРВИ, но и достоверно снижается частота бактериальных осложнений и необходимость в назначении антибиотиков [16, 17].

Особо следует отметить позитивный эффект Анаферона детского у детей с различными нарушениями состояния здоровья [24–26]. Так, Е.Г.Кондюрина и соавт. (2013 г.) в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 200 детей с бронхиальной астмой (возраст от 1 года до 5 лет) показали, что благодаря приему препарата удалось достоверно снизить частоту и среднюю продолжительность ОРВИ, уровень бактериальных осложнений и прием антибиотиков. При этом уменьшение респираторной заболеваемости сопровождалось сокращением частоты обострений бронхиальной астмы – на 34,0% при первом эпизоде ОРВИ и на 58,% при повторных эпизодах ($p < 0,001$) [24].

В серии работ были продемонстрированы безопасность и высокая профилактическая эффективность Анаферона детского при его использовании одновременно с плановой иммунизацией у детей из групп риска [25, 26]. Ранее нами было отмечено, что если вакцинация против гриппа у детей с органическими поражениями центральной нервной системы проводится на фоне профилактического приема Анаферона детского, то удастся увеличить охват прививками за счет снижения заболеваемости ОРВИ в предвакцинальный период. При этом было также отмечено и повышение иммунологической эффективности вакцинации (неопубликованные данные). Аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, М.Г.Лукашевич (2011 г.) в сравнительном исследовании у 60 часто болеющих детей показала и большую эффективность комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация пневмококковой инфекции и прием Анаферона детского). Отмечено, что максимальное снижение респираторной заболеваемости и частоты использования антибиотиков имело место у детей, где вакцинация проводилась всем членам семьи. Установлено, что благодаря Анаферону детскому у детей существенно снижалось наслоение интеркуррентных инфекций на протяжении 1-го месяца после прививки, что обеспечивало более гладкое течение поствакцинального периода [25].

Результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования у 994 детей с рецидивирующими заболеваниями носоглотки (возраст 2–5 лет), проведенного В.П.Вавиловой и соавт. (2015 г.), также свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности Анаферона детского при его профилактическом примене-

нии в подготовительном и поствакцинальном периодах. Так, установлено, что за счет Анаферона детского удалось достоверно снизить частоту ОРВИ в пред- и поствакцинальных периодах. Анализ результатов 12-месячного мониторинга после комбинированной иммунопрофилактики (Анаферон детский + прививка против пневмококковой инфекции) показал достоверное снижение заболеваемости ОРВИ, а также уменьшение частоты обострений рецидивирующих заболеваний носоглотки и их осложнений. Кроме этого, авторы отмечают положительное влияние препарата на активность лизоцима, уровень секреторного иммуноглобулина А и более быструю нормализацию назального секрета по сравнению с группой сравнения [26]. Таким образом, Анаферон детский зарекомендовал себя как безопасное и эффективное противовирусное средство, которое с успехом может применяться для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, а также использоваться для предупреждения интеркуррентных инфекций в пред- и поствакцинальный период у детей из групп риска.

Детализируя механизм действия препарата Эргоферон, необходимо обратить внимание на то, что в его состав помимо РА-антител к ИФН- γ входят также РА-антитела к CD4 и гистамину, что определяет большую палитру его терапевтических эффектов и активность при лечении ОРВИ. Показано, что повышение противовирусного действия Эргоферона достигается за счет воздействия на систему ИФН в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов CD4+ клетками. Кроме этого, отмечено, что благодаря своему механизму действия Эргоферон способствует активации фагоцитоза и NK-клеток, а также восстановлению нарушений в системе Th1/Th2-иммунного реагирования. Последнее особенно важно в свете последних представлений о роли нарушения баланса Th1/Th2 в патогенезе атопии. Следует также отметить, что наличие РА-антител к гистамину в составе Эргоферона определяет не только его противовоспалительный, но и антигистаминный эффект, что особенно важно при ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями [8].

Результаты клинических исследований препарата Эргоферон свидетельствуют о его безопасности и эффективности при использовании в детской практике [22, 27–30]. Так, результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования по изучению клинической эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона при лечении 162 детей с ОРВИ (возраст от 3 до 17 лет, средний возраст $8,2 \pm 3,9$ года) показали, что прием препарата сопровождается достоверно большей скоростью регресса симптомов заболевания, ассоциированных с вирусемией (лихорадка и интоксикация) [27]. Терапия Эргофероном позволила уменьшить частоту приема антипиретиков ($\chi^2=4,1$; $p=0,043$), особенно в первый день заболевания. Установлено, что препарат хорошо переносился, а уровень комплаентности составил 100%. Отмечено, что сочетанное использование Эргоферона с жаропонижающими препаратами, деконгестантами, экспекторантами, ингаляционными кортикостероидами, препаратами кромоглицеиновой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, β_2 -агонистами короткого действия и местными антисептиками не приводило к фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимно усиливающему действию. Авторы подчеркивают: результаты мониторинга (клинический, лабораторный) позволяют считать Эргоферон безопасным лекарственным средством [27].

Анализ данных 2-центрового проспективного открытого сравнительного рандомизированного исследования по оценке различных противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения ОРВИ у детей ($n=157$, возраст 3–9 лет), показал, что лучшую переносимость имеет Эргоферон. При этом клиническая эффективность Эр-

гоферона была сопоставимой с Кагоцелом и Арбидолом. Отмечено, что в процессе терапии у детей, получавших Эргоферон, достоверно реже возникала необходимость в назначении дополнительных лекарственных средств. Кроме этого, установлена меньшая продолжительность курсов симптоматической терапии у детей, которые использовали Эргоферон, в отличие от других противовирусных лекарственных средств [30].

А.У.Сабитов и А.В.Ершова (2015 г.) в открытом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании провели изучение клинической эффективности и безопасности Эргоферона при ОРВИ у 90 детей (возраст от 3 лет до 7 лет) с бронхиальной астмой [31]. Авторы установили, что профилактический прием Эргоферона приводил к снижению количества ОРВИ и уменьшал частоту ее вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы. При переходе с профилактического режима дозирования Эргоферона на лечебный в случае возникновения ОРВИ выраженность симптомов динамично снижалась уже с первого дня терапии. Продолжительность общих симптомов заболевания в основной группе была достоверно меньше (средняя продолжительность лихорадки в основной группе $1,7 \pm 0,1$ против $4,0 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Авторы подчеркивают, что Эргоферон характеризовался хорошей переносимостью, при этом побочных эффектов и нежелательных явлений при его использовании отмечено не было [31].

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что противовирусные препараты на основе РА-антител к ИФН- γ (Анаферон детский и Эргоферон) являются безопасными и эффективными лекарственными средствами, которые могут быть использованы как для лечения, так и для профилактики ОРВИ и гриппа. При этом, учитывая особенности состава препаратов, Анаферон детский может быть рекомендован в качестве препарата выбора при ОРВИ в тех случаях, когда у ребенка нет отягощающих фоновых состояний (в первую очередь аллергии), либо в тех случаях, когда ранее был четкий положительный лечебный или профилактический эффект от его применения. Если же ранее ребенок уже получал Анаферон детский и при этом не было позитивной динамики, следует рассмотреть вопрос о применении Эргоферона. Кроме этого, учитывая, что Эргоферон характеризуется не только противовирусной активностью, но и более широким спектром иммуномодулирующего действия, а также противовоспалительным и антигистаминным эффектами, его назначение более оправдано при лечении ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями.

Литература/References

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infektsionnye bolezni u detei. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
2. Pickering I.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases. 29th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.
3. Медицинская вирусология. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. / Meditsinskaya virusologiya. Pod red. D.K.L'vova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. [in Russian]
4. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И.Киселева, Л.М.Цыбаловой, В.И.Покровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. / Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. O.I.Kiseleva, L.M.Tsybalovoi, V.I.Pokrovskogo. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012. [in Russian]
5. A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment. European Centre for Disease Prevention and Control. http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354*sthash.JSO phjFw.dpuf
6. Extent and type of influenza activity worldwide, September 2015 – to early February 2016 / WHO, 25 February 2016. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_influenzaactivitytable.pdf

7. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza (WHO, February 2010). http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
8. Государственный реестр лекарственных средств РФ. 2016. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv RF. 2016. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [in Russian]
9. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук. 2013; 44: 54–76. / Epshtein O.I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44: 54–76. [in Russian]
10. Эпштейн О.И. Релиз-активность от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2012; 154: 62–7. / Epshtein O.I. Reliz-aktivnost' ot fenomena do sozdaniia novykh lekarstvennykh sredstv. Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2012; 154: 62–7. [in Russian]
11. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. Вестник Международной академии наук. 2010; с. 23–7. / Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. i dr. Anaferon – effektivnoe sredstvo dlia lecheniia i profilaktiki shirokogo spektra infektsionnykh zabolevanii. Vestnik Mezhdunarodnoi akademii nauk. 2010; s. 23–7. [in Russian]
12. Жавберг Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И. Иммуотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58 (5–6): 17–22. / Zhavbert E.S., Dugina L.Yu., Epshtein O.I. Immunotropnye svoystva anaferona i anaferona detskogo. Antibiotiki i khimioterapiia. 2013; 58 (5–6): 17–22. [in Russian]
13. Кондиурин Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммуотропные эффекты в педиатрии. В кн.: Фармакотерапевтический альманах. 3-й вып. Под ред. Ф.И.Ершова. СПб., 2009; с. 40–5. / Kondiurina E.G., Malakhov A.B., Reviakina V.A. Anaferon detskii. Klinicheskie i immunotropnye efekty v pediatrii. Farmakoterapevticheskii al'manakh. 3-i vyp. Pod red. F.I.Ershova. SPb., 2009; s. 40–5. [in Russian]
14. Сизякина Л.П., Мельникова М.О. Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. В кн.: Фармакотерапевтический альманах. 3-й вып. Под ред. Ф.И.Ершова. СПб., 2009; с. 52–63. / Siziakina L.P., Mel'nikova M.O. Immunomoduliruiushchie efekty anaferona detskogo, proiavlaiushchiesia pri lechenii detei s retsidiviruiushchimi respiratornymi infektsiiami. V kn.: Farmakoterapevticheskii al'manakh. 3-i vyp. Pod red. F.I.Ershova. SPb., 2009; s. 52–63. [in Russian]
15. Волков И.К., Геппе Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент. 2014; 12 (5): 10–6. / Volkov I.K., Geppe N.A. Primenenie reliz-aktivnykh preparatov na osnove antitel k interferonu gamma v lechenii i profilaktike respiratornykh infektsii u detei. Trudnyi patsient. 2014; 12 (5): 10–6. [in Russian]
16. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Бурцева Е.И. и др. Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества, и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа у детей. Педиатрия. 2009; 87 (1): 95–100. / Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Burtseva E.I. i dr. Sovremennye preparaty, sodержashchie sverkhmalnye dozy deistvuiushchego veshchestva, i traditsionnye gomeopaticheskie sredstva v profilaktike i lechenii ORVI i grippa u detei. Pediatriia. 2009; 87 (1): 95–100. [in Russian]
17. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Шамрай Л.М. и др. Терапевтический эффект и профилактика острых респираторных вирусных инфекций при использовании повторных курсов индукторов эндогенного интерферона у детей. Педиатрия. 2009; 88 (6): 111–5. / Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Shamrai L.M. i dr. Terapevticheskii effekt i profilaktika ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii pri ispol'zovanii povtornykh kursov induktorov endogennoho interferona u detei. Pediatriia. 2009; 88 (6): 111–5. [in Russian]
18. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования Анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журн. инфектологии. 2015; 7 (4): 23–31. / Lobzin Yu.V., De Roza F., Esaulenko E.V. Otechestvennye i zarubezhnye issledovaniia Anaferona detskogo: effektivnost', bezopasnost' i opyt primeneniia (obzor literatury). Zhurn. infekologii. 2015; 7 (4): 23–31. [in Russian]
19. Кондиурин Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармакологии. Практика педиатра. 2015; февраль: 56–63. / Kondiurina E.G. Anaferon detskii. Fenomen sovremennoi rossiiskoi farmatsii. Praktika pediatri. 2015; fevral': 56–63. [in Russian]
20. Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A. et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral Res 2012; 93: 219–24.

21. Lobzin Y, Volzhanin VM, Babachenko IV. Antiviral efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza: results of randomized comparative (vsoseltamivir) parallelgroup clinical study, season 2012–2013. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, 2013; LB2955.
22. Афанасьева О.И., Эсаулenco Е.В. Эффективность препаратов Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. <http://www.con-med.ru/company-news/effektivnost-preparatov-ergoferon-anaferon-i-anaferon-detskiy-v-profilaktike-i-lechenii-grippa.html> / Afanas'eva O.I., Esaulenko E.V. Effektivnost' preparatov Ergoferon, Anaferon i Anaferon detskii v lechenii i profilaktike grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. <http://www.con-med.ru/company-news/effektivnost-preparatov-ergoferon-anaferon-i-anaferon-detskiy-v-profilaktike-i-lechenii-grippa.html> [in Russian]
23. Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы). Поликлиника. 2014; 6: 1–5. / Malakhov A.B. Anaferon detskii: bezopasnost' (obzor literatury). Poliklinika. 2014; 6: 1–5. [in Russian]
24. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. и др. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Доктор Ру. 2013; 9 (87): 17–22. / Kondiurina E.G., Elkina T.N., Zelenskaia V.V. i dr. Profilaktika i lechenie ostrykh respiratornykh infektsii u detei s bronkhial'noi astmoi. Doktor Ru. 2013; 9 (87): 17–22. [in Russian]
25. Лукашевич М.Г. Особенности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у часто болеющих детей. Сборник материалов XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14–17 февраля 2011 г.). М., 2011; с. 519. / Lukashovich M.G. Osobennosti vaktsinoprofilaktiki pnevmokokkovoii infektsii u chasto boleiushchikh detei. Sbornik materialov XV Kongressa pediatrov Rossii «Aktual'nye problemy pediatrii» (Moskva, 14–17 fevralia 2011 g.). М., 2011; с. 519. [in Russian]
26. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Новые аргументы в пользу применения релиз-активного препарата с двойным механизмом действия для подготовки к вакцинации. Детские инфекции. 2015; 4: 19–25. / Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Novye argumenty v pol'zu primeneniia reliz-aktivnogo preparata s dvoimym mekhanizmom deistviia dlia podgotovki k vaktsinatsii. Detskie infektsii. 2015; 4: 19–25. [in Russian]
27. Герпе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. Жидкая лекарственная форма Эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59 (5–6): 6–14. / Gerpe N.A., Kondiurina E.G., Galustian A.N. i dr. Zhidkaia lekarstvennaia forma Ergoferona – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lecheniia ostrykh respiratornykh infektsii u detei. Promezhutochnye itogi mnogotsentrovogo dvojnogo slepogo platsebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia. Antibiotiki i khimioterapiia. 2014; 59 (5–6): 6–14. [in Russian]
28. Крамарьов С.О., Закардонетц Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострим респираторними вірусними інфекціями. Современная педиатрия. 2014; 8: 1–4. / Kramar'ov S.O., Zakordonets' L.V. Dosvid zastosuvannia preparatu «Ergoferon» u ditei z gostrimirespiratornimi virusnimi infektsiiami. Sovremennaia pediatriia. 2014; 8: 1–4. [in Russian]
29. Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Детские инфекции. 2014; 3: 45–50. / Nikolaeva I.V. Ergoferon v terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. Detskie infektsii. 2014; 3: 45–50. [in Russian]
30. Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др. Течение ОРВИ у детей при различных схемах противовирусной терапии. Детские инфекции. 2015; 3: 34–42. / Zaplatnikov A.L., Kondiurina E.G., Elkina T.N. i dr. Tchenie ORVI u detei pri razlichnykh skhemakh protivovirusnoi terapii. Detskie infektsii. 2015; 3: 34–42. [in Russian]
31. Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой. Практическая медицина. 2015; 2 (87): 85–90. / Sabitov A.U., Ershova A.V. Optimizatsiia lecheniia ostroii respiratornoi virusnoi infektsii u detei s bronkhial'noi astmoi. Prakticheskaia meditsina. 2015; 2 (87): 85–90. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: zaplatnikov@mail.ru
Бурцева Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи. E-mail: burceva@mail.ru
Гирина Асия Ахмедовна – канд. мед. наук, зав. каф. педиатрии БУ ВО ХМГМА. E-mail: doctor_okb@mail.ru
Коровина Нина Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: kafedra28@yandex
Кириллова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи
Феодоритова Елена Леонидовна – ст. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи
Леписева Инга Владимировна – глав. врач ГБУЗ ДРБ. E-mail: lepiseva@mail.ru
Свиницкая Виктория Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАПО, ГБУЗ ДГКБ им. З.А.Башляевой. E-mail: kafedra28@yandex