

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Лобзин¹, Ф. Де Роза², Е.В. Эсауленко³

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

² Римский университет Ла Сапиенца, Рим, Италия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

National and foreign research of Anaferon Kid: efficacy, safety and experience of application (review)

Yu.V. Lobzin¹, F. De Rosa², E.V. Esaulenko³

¹ Science Research Institute of Children's Infection, Saint-Petersburg, Russia

² Universita' di Roma La Sapienza, Rome, Italy

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Интерес к проблеме острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей не снижается и определяется их широким распространением, принадлежностью в большинстве случаев к «неуправляемым инфекциям» и наличием возрастных ограничений в использовании противовирусных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации делается акцент на использование в клинической практике лекарственных средств отечественного производства. Инновационным препаратом является Анаферон детский, разработанный российской фармацевтической компанией НПФ ООО «Материя Медика Холдинг» и зарегистрированный в России в 2002 г.

Цель обзора – систематизировать и проанализировать отечественные и зарубежные публикации о результатах доклинического и клинического изучения эффективности и безопасности препарата Анаферон детский при ОРВИ, а также других вирусных инфекций.

Метод исследования: поисково-аналитический.

Результаты. В обзоре представлены данные доклинических исследований, которые обосновывают механизм действия препарата на молекулярном уровне, обеспечивающий его сочетанную противовирусную и иммуномодулирующую эффективность. Полученные в эксперименте результаты подтверждены клиническими исследованиями и отражены в многочисленных научных публикациях, включая зарубежные. В обзоре приведен анализ результатов клинических исследований использования препарата у детей при ОРВИ, включая грипп. Доказано, что Анаферон детский значительно снижает продолжительность основных клинических симптомов ОРВИ и гриппа, частоту бактериальных осложнений, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе по сравнению с Осельтамивиром продемонстрировало клиническую эффективность указанных препаратов. Из многочисленных публикаций следует, что Анаферон детский проявляет противовирусное действие по отношению

Abstract

Interest in acute respiratory viral infections (ARVI) in children does not tend to decrease and is determined by their high prevalence, relatedness to «uncontrollable infections» in most cases and presence of age limits in the use of antiviral drugs. Presently, focus on the use of national drugs is made in the RF clinical practice. An innovative drug Anaferon for children was developed by the Russian pharmaceutical company ООО «NPF «Materia Medica Holding» and registered in Russia in 2002.

The summary purpose is to classify and analyze national and international publications on the results of non-clinical and clinical investigation of Anaferon for children efficacy and safety in ARVI and other viral infections.

Study method: exploratory and analytical.

Results: the summary presents the data of non-clinical studies justifying the drug mechanism of action at molecular level ensuring its combined antiviral and immunomodulating efficacy. The results obtained in the experiment were verified by clinical studies and are reflected in numerous scientific publications including international ones. The summary contains analysis of the results of clinical studies of the drug in children with ARVI including influenza. Anaferon for children was found to reduce duration of the main clinical symptoms of ARVI and influenza, incidence of bacterial complications, it is well-tolerated and has high safety profile. The open-label randomized comparative study of Anaferon for children efficacy and safety vs. Oseltamivir in influenza demonstrated clinical efficacy of these drugs. Numerous publications evidence that Anaferon for children exerts antiviral effect against most viruses causing acute respiratory viral infections as well as herpes viruses, viruses causing intestinal infections and tick-borne encephalitis. The list of scientific publications on the drug consists of approximately 800 references including more than 50 articles in foreign languages, particularly in journals with high citation index.

не только к большинству вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции, но и к вирусам герпеса, вирусам, вызывающим кишечные инфекции, вирусу клещевого энцефалита. Перечень научных публикаций по препарату составляет около 800 источников, включая более 50 публикаций на иностранных языках, в том числе в журналах с высоким индексом цитируемости.

Ключевые слова: Анаферон детский, ОРВИ, терапия, профилактика, интерферон-гамма.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей не теряют своей актуальности на протяжении десятилетий, несмотря на постоянный поиск новых терапевтических средств и способов профилактики. Это связано как с высокой изменчивостью наиболее часто вызывающих ОРВИ вирусов, так и с особенностями организма ребенка. Несомненным приоритетом для лечащего врача при доказанной эффективности фармакологического препарата является хорошо исследованная безопасность. В педиатрической практике данному аспекту уделяется особое значение. Согласно действующей процедуре регистрации лекарственных средств на территории Российской Федерации, до регистрации и при выходе на рынок лекарственные препараты проходят цикл изучения безопасности и эффективности в доклинических и клинических исследованиях. В дальнейшем изучение препарата продолжается в ходе пострегистрационных (маркетинговых) исследований, а также в условиях реальной клинической практики. Очевидно, ценным является наличие публикаций о полученных результатах клинических исследований, а также исследований отечественных препаратов за пределами России. В данном контексте среди множества аллопатических терапевтических и профилактических средств, обращает на себя внимание инновационный российский лекарственный препарат Анаферон детский.

Анаферон детский содержит аффинно очищенные антитела (АТ) к гамма-интерферону (ИФН- γ) человека в релиз-активной (РА) форме [1]. Препарат обладает сочетанным противовирусным и иммуномодулирующим действием при профилактическом и лечебном использовании без риска развития резистентности [2]. Рекомендованный спектр применения препарата достаточно широк. В первую очередь, это терапия и профилактика ОРВИ: гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции, респираторно-синцитиальной инфекции (РСВ) [1, 3–25].

Учитывая стабильно высокую заболеваемость в последние годы и отсутствие средств этиотропной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии, особо значима возможность эф-

Key words: Anaferon Kid, ARVI, treatment, prevention, interferon-gamma.

фективного использования Анаферона детского в комплексной терапии и профилактике заболеваний, вызванных энтеро-, рота-, корона-, калицивирусами.

Цель исследования — систематизация и анализ отечественных и зарубежных публикаций о результатах доклинического и клинического изучения эффективности и безопасности Анаферона детского при ОРВИ.

Сегодня существует доказательная база по исследованиям Анаферона детского. Перечень научных публикаций по препарату обширен и составляет около 800 источников, включая более 50 статей на иностранных языках, в том числе данные выполненных за рубежом доклинических и клинических исследований [1]. В настоящий обзор включены наиболее значимые, с точки зрения практической медицины, данные. Результаты, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований Анаферона детского, представлены в отечественной и зарубежной печати, включая журналы с высоким международным индексом цитируемости/импакт-фактором, такие как «Antiviral Research», «PLOS ONE», «Антибиотики и химиотерапия», «Успехи физиологических наук», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» [1, 4–8]. Отчеты исследований доступны на крупнейших научных интернет-ресурсах, включая Кокрановскую библиотеку, где индексируются 12 публикаций, посвященных Анаферону детскому [9], Национальную библиотеку американского конгресса (PubMed), где представлено 14 публикаций [10], а также сайт ведущего мирового поставщика актуальной научной медицинской информации www.elsevier.com [5]. Информация о ряде клинических исследований компании-производителя Анаферона детского ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» размещена не только на сайте Министерства здравоохранения РФ, но и на сайте ClinicalTrials.gov Американского национального института здоровья, представляющего собой реестр и базу данных результатов клинических исследований, проводимых в мире. Так, например, на данном ресурсе доступны данные о стартовавшем в 2014 г. международном мультицентровом двой-

ном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном параллельногрупповом клиническом исследовании эффективности Анаферона детского в лечении гриппа и ОРВИ у детей [11].

Анаферон детский прошел полный цикл стандартных доклинических исследований, согласно нормативным документам Европейского союза (CPMP/ICH/140/95, Note for Guidance on the need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals) и Российской Федерации («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»), подтверждающих его высокую безопасность. Изучение острой и хронической токсичности, а также исследования генотоксичности, репродуктивной токсичности и аллергизирующих свойств показало отсутствие повреждающего и мутагенного действия препарата. Он не вызывает хромосомных aberrаций и генных мутаций. Более того, в эксперименте установлены антимуtagenные свойства Анаферона детского [12, 13].

Все доклинические исследования по Анаферону детскому проведены в специализированных научно-исследовательских лабораториях и центрах, сертифицированных на проведение данных исследований. Компания-разработчик и производитель Анаферона детского использует в доклинических исследованиях только общепринятые и стандартизированные модели и методики, регламентированные действующими в нашей стране и за рубежом нормативными актами и руководствами, включая рекомендации GLP [26].

К настоящему времени проведено более 30 исследований *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* в России, Франции, США, Бельгии, Нидерландах [1]. Изучение Анаферона детского проводилось в ведущих научных центрах России: ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН, ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» РАМН. Кроме того, препарат испытан в ряде исследовательских центров за рубежом: Институт антивирусных исследований Государственного университета штата Юта (Логан, США), «APcis» (Майсон-Альфорт, Франция), «Euroscreen FAST» (Госселье, Бельгия), «U-Cytech bioscience» (Нидерланды) [8].

В доклинических исследованиях установлен молекулярный механизм действия Анаферона детского. В основе фармакологической активности препарата лежит его способность регулировать функциональную активность и продукцию эндогенных интерферонов, в том числе через влияние на взаимодействие ИФН- γ с его рецептором (CD-119), что является ключевым звеном в механизме действия препарата [6, 7]. Известно, что ИФН- γ имеет два основных рецептор-связывающих доме-

на, локализованных в N- и C-концевых фрагментах цитокина. Противовирусная активность реализуется преимущественно на C-конце молекулы, а для реализации биологических эффектов ИФН- γ важен процесс его димеризации [27]. В ходе экспериментального изучения в Отделе структурной биологии Университета Питтсбурга (США) с использованием метода двухмерной спектроскопии, проведенной на фоне ядерно-магнитно-резонансного (ЯМР) исследования молекул ИФН- γ , установлено, что РА АТ к ИФН- γ приводили к расширению ЯМР спектра ИФН- γ . Данный эффект свидетельствует об изменении общей динамики молекулы, а изменения химического сдвига наблюдались для аминокислотных остатков C-концевого фрагмента молекулы ИФН- γ , участвующих в формировании димера ИФН- γ и отвечающих за биологическую активность молекулы ИФН- γ [6, 8].

В других доклинических исследованиях доказано влияние РА АТ к ИФН- γ на повышение аффинности рецепторов к ИФН- γ . В серии экспериментов компании «Euroscreen FAST» (Бельгия) было доказано прямое участие лиганд-рецепторного взаимодействия в механизме действия РА АТ к ИФН- γ — они повышают уровень ИФН- γ , связавшегося со своим рецептором, более чем на 50% от исходного уровня, что подтверждает не только специфичность действия Анаферона детского, но и доказывает прямое участие рецепторов к ИФН- γ в механизме действия препарата [6, 8]. Полученные результаты по изучению ключевого звена механизма действия препарата — способность улучшать лиганд-рецепторные взаимодействия ИФН- γ с рецептором к ИФН- γ через конформационные изменения молекулы ИФН- γ — опубликованы в интернациональной работе ученых России, Украины и Великобритании в международном журнале «PLoS ONE» [4].

Фармакологической мишенью Анаферона детского является ИФН- γ и его рецептор, а мишенью иммуностимулирующей активности — клетки иммунной системы, чувствительные к действию эндогенного ИФН- γ . В ходе исследований показано разнонаправленное модулирующее влияние препарата на гуморальное и клеточное звенья иммунной системы. Он способен стимулировать продукцию не только самого ИФН- γ , но и ряда функционально сопряженных с ним интерлейкинов (ИЛ), вырабатываемых макрофагами — ИЛ-1, Т-хелперами I типа — ИЛ-2 и Т-хелперами II типа — ИЛ-4, ИЛ-10. Это объясняет способность Анаферона детского стимулировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, а также усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов [1, 6, 14]. Регулирующее влияние Анаферона детского на иммунную систему имеет большое значение, поскольку частота большинства вирусных и бактериальных

инфекций связана с нарушением защитных функций и снижением иммунологической реактивности организма.

Доказанные в ходе экспериментальных и клинических исследований повышение экспрессии ИФН- γ , ИФН- α/β и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшение лиганд-рецепторного взаимодействия ИФН, нормализация концентрации и функциональной активности естественных антител к ИФН- γ под действием Анаферона детского обуславливают эффективную противовирусную защиту без риска развития резистентности в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ и различных штаммов вируса гриппа, включая высокопатогенные [4, 6].

Анаферон детский действует избирательно. Его влияние на естественную продукцию интерферонов возможно только в присутствии вируса. В доклинических («U-Cytech bioscience», Нидерланды, «Cellular Technology Limited», США) и клинических исследованиях, установлено, что РА АТ к ИФН- γ повышают уровень индуцированной продукции ИФН- γ в присутствии вируса и в период разгара вирусной инфекции. Влияя на систему ИФН как индуктор интерферонов ($-\gamma$ и $-\alpha/\beta$) избирательного действия, Анаферон детский является модификатором естественной активности ИФН- γ и его рецептора [1, 6, 14–16].

Полученные в эксперименте результаты подтверждены клиническими исследованиями и отражены в научных публикациях, включая зарубежные [1, 3, 5, 14].

За период 2002–2014 гг. проведена серия пострегистрационных и инициативных контролируемых, в том числе многоцентровых и с двойным слепым плацебо контролем, рандомизированных клинических исследований, в ходе которых продемонстрирована противовирусная терапевтическая и профилактическая эффективность и безопасность Анаферона детского при гриппе и других ОРВИ у детей в возрасте старше одного месяца. За указанный период в клинических исследованиях Анаферона детского приняло участие более 14 000 детей. Клинические исследования эффективности и безопасности препарата проведены в более чем 50 ведущих научно-исследовательских учреждениях в 40 городах России, стран СНГ, Вьетнама [14].

Анаферон детский более 10 лет успешно используется в реальной клинической практике по профилактике и лечению ОРВИ и гриппа, кишечных и герпес-вирусных инфекций, нейройнфекций, инфекционных заболеваний дыхательной системы вирусно-бактериальной природы и комплексной терапии бактериальных инфекций. В настоящее время Анаферон детский зарегистрирован и применяется в 15 странах: Азербайджан, Армения, Белоруссия, Вьетнам, Грузия, Казахстан,

Камбоджа, Кыргызстан, Мексика, Молдова, Монголия, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина. Производство препарата соответствует международным требованиям, предприятие имеет Российский/межгосударственный (ISO 9001-2011) и Европейский/GMP сертификаты, в том числе GMP-сертификаты, выданные экспертами из Словакии и Украины [1].

Соответственно, и международный опыт применения и изучения эффективности и безопасности Анаферона детского при ОРВИ представлен странами ближнего и дальнего зарубежья. Например, в Национальном детском госпитале (№ 18/879, Ла Танх роуд, Донг Да Дистрикт, Ханой, Вьетнам) проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии ОРВИ в параллельных группах с участием 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Результаты были представлены на XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», в докладе профессора Ле Ти Ми Хуонг на тему «Результаты международного рандомизированного контролируемого клинического исследования эффективности Анаферона детского» [17]. Пациенты были рандомизированы в две группы – 1 группа (основная), получавшая Анаферон детский по лечебной схеме и симптоматическую терапию в соответствии с протоколом учреждения, включающим жаропонижающие средства при температуре более 38,5°C, назальную гигиену, дезинтоксикационную терапию; 2 группа (сравнения) получала только симптоматическую терапию. При угрозе бактериальной инфекции (повышение уровня лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ и С-реактивного белка более 6 мг/л) пациенты обеих групп получали антибиототики. Следует отметить, что дизайн исследования исключал прием жаропонижающих средств в первые два часа от начала терапии ОРВИ. У всех пациентов была проведена идентификация возбудителя с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлено следующее распределение пациентов по этиологическому фактору: по 32% составили дети с риновирусной инфекцией и гриппом А и В, у 27% пациентов выявлен респираторно-синцитиальный вирус, у 6% пациентов – аденовирусная инфекция, у 3% пациентов – парагрипп. На фоне терапии Анафероном детским отмечена меньшая выраженность основных клинических симптомов – лихорадки и кашля ($p < 0,05$), заложенности носа и ринореи ($p < 0,01$) – с их достоверно более быстрым разрешением по сравнению с контрольной группой. Продолжительность ОРВИ составила $3,9 \pm 0,24$ дня в основной группе и $5,7 \pm 0,28$ дня в контрольной ($p < 0,05$). Помимо клинического обследования, всем пациентам дважды – до начала

приема препаратов и на пике активной терапии (через три дня от начала лечения) — определялись уровни ИФН- α , - β и - γ . Установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровней ИФН- α и - γ в основной группе на 3-й день приема Анаферона детского, а также достоверные различия в уровнях цитокинов между группами на 3-й день терапии. Уровни ИФН- α , - β и - γ были в среднем в 1,4–1,8 раза выше в основной группе по сравнению с контрольной. Полученные в исследовании данные подтвердили эффективность Анаферона детского при лечении ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), парагриппа, адено- и риновирусами, РСВ. Кроме того, использование Анаферона детского у детей с ОРВИ снижало риск развития бактериальных осложнений и потребность в назначении антибиотиков. Отмечено, что Анаферон детский обладает хорошим профилем безопасности.

Результаты исследования эффективности и безопасности Анаферона детского в России и за рубежом широко представлены на ведущих зарубежных научных форумах. С 2002 г. результаты исследований были доложены на 20 международных конгрессах, конференциях и других научных мероприятиях в более чем 30 сообщениях, включая публикации в материалах форумов, вербальные доклады и участие в постерных сессиях [1, 14, 16, 18–24]. Только в 2013–2014 гг. результаты по исследованию Анаферона детского были представлены в 9 докладах и публикациях на 5 наиболее значимых зарубежных международных научных форумах: Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Берлин, ФРГ, 2013 г.) [15], 31-м Европейском конгрессе по детским инфекционным болезням (Милан, Италия, 2013 г.) [18–21], 27-м Всемирном конгрессе по педиатрии (Мельбурн, Австралия, 2013 г.) [16], Конгрессе Европейского Респираторного общества (Барселона, Испания, 2013 г.) [22], 17-м Всемирном конгрессе по общей и клинической фармакологии (Кейптаун, ЮАР, 2014 г.) [3]. Важным событием является доклад о феномене релиз-активности и препаратах, созданных на основе РА АТ, включая Анаферон детский на 3-й Международной конференции по клинической и клеточной иммунологии (США, 2014 г.) [23].

Наличие в доказательной базе Анаферона детского ряда многоцентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности позволяет использовать для обобщения и анализа их результатов с помощью такого инструмента доказательной медицины, как мета-анализ, обеспечивающего наивысший уровень доказательности полученных данных. Так, например, доклад на 27-м Всемирном конгрессе по педиатрии содержал именно результаты мета-анализа трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролиру-

емых рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении гриппа и ОРВИ, проведенных в 2009–2012 гг. с участием 489 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Установлено, что частота вирусывыделения на 3-й день заболевания была достоверно ниже в группе детей, получавших Анаферон детский, и составляла 18% по сравнению с группой плацебо, где данный показатель составил 59% ($p < 0,05$). По данным мета-анализа, прием Анаферона детского статистически значимо по сравнению с плацебо сокращал интенсивность и длительность лихорадки, и продолжительность ОРВИ в среднем на 2 дня ($p < 0,05$). Кроме того, прием препарата способствовал снижению выраженности и продолжительности интоксикационного и катарального синдромов, снижал частоту развития осложнений, которая составила 5% при приеме препарата и 18% при использовании плацебо ($p < 0,05$). Согласно включенным в мета-анализ исследованиям, эффективность Анаферона детского была связана с его доказанным действием на продукцию лимфоцитами периферической крови таких цитокинов, как ИФН- α , - β , - γ , в присутствии тестовых вирусов и митогена. Также отмечено отсутствие данных о нежелательных явлениях, совместимость препарата с симптоматическими и антибактериальными средствами и отсутствие гипореактивности системы ИФН, типичной при применении других индукторов ИФН [16].

На Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням в Берлине были представлены результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе по сравнению с Осельтамивиром. Исследование проведено в параллельных группах у детей в возрасте от 1 до 12 лет при гриппе в сезоне 2012–2013 гг. В течение 5 дней пациенты основной группы получали Анаферон детский по лечебной схеме, в группе сравнения — Осельтамивир. Обе группы были сопоставимы по социально-демографическим, эпидемиологическим, клиническим и лабораторным исходным характеристикам. Установлено, что 75% детей имели вирус гриппа А (H1N1; $n = 32$; H1N1pdm09; $n = 28$) и 25% — вирус гриппа В ($n = 20$). Всем пациентам с использованием ПЦР ежедневно, начиная с момента старта терапии и далее каждый день в течение 5 дней определялось вирусывыделение, а также оценивалась митоген-индуцированная продукция ИФН- γ и - α на 1-й, 2-й, 3-й и 7-й день терапии. Доля пациентов с вирусывыделением в основной и контрольной группах была сопоставима и постепенно уменьшалась к 5-му дню до 2,2% в группе Анаферона детского и 2,9% в группе Осельтамивира. По сравнению с исходным уровнем, продукция ИФН- γ на фоне приема Анаферона детского была увеличена уже в первые сутки

терапии на 48%; во вторые — на 250%; в третьи — на 290% и на седьмые сутки — на 110%. Аналогичная динамика прослеживалась и для ИФН- α — повышение на 160%; 240%; 140% и 90% соответственно на 1-е, 2-е, 3-и и 7-е сутки терапии. В группе Осельтамивира не отмечалось каких-либо существенных изменений в концентрациях ИФН- γ и - α . Учитывая представленные данные, становится очевидным, что противовирусная эффективность Анаферона детского ассоциирована с повышенной продукцией ИФН- γ и - α и клинически сопоставима с Осельтамивиром [15].

Полученные результаты подтверждаются экспериментальными данными по противовирусному действию Анаферона детского в отношении гриппа и других ОРВИ за счет конформационного изменения молекул ИФН- γ и его рецептора [28]. На фоне активации продукции ИФН под действием вируса и развившегося инфекционного процесса, Анаферон детский обеспечивает усиление продукции ИФН- γ и - α и рецепции ИФН- γ . Клинически доказано, что в период разгара вирусной инфекции большее количество молекул ИФН- γ быстрее связывается с активированными рецепторами и успешнее реализует свои биологические функции [14, 28]. По мере элиминации вируса и наступления реконвалесценции уровень сывороточных ИФН снижается, т.к. организм перестает активно их продуцировать вследствие включения естественных регуляторных механизмов, в то время как Анаферон детский поддерживает на более высоком уровне по сравнению с плацебо способность клеток к продукции ИФН- α и - γ , которая отражает функциональные возможности системы ИФН и проявляется при повторном контакте с вирусом [28, 29]. Данный параметр определяется при изучении интерферонового статуса как показатель индуцированной продукции ИФН [30]. Анаферон детский не нарушает механизм регуляции продукции ИФН и не влияет на его синтез и секрецию в отсутствие вируса. Поэтому в период реконвалесценции и при профилактическом приеме здоровыми детьми Анаферон детский активирует лишь те пороговые количества молекул ИФН- γ , которые производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии, а также рецепторы к ИФН- γ . Активированные молекулы и рецепторы полноценно выполняют свои базовые биологические функции и повышают готовность организма к ответу на инфекцию, что и объясняет способность Анаферона детского профилактировать ОРВИ, включая развитие супер- и реинфекции [14]. Избирательное действие Анаферона детского обеспечивает максимально близкий к физиологичному характер реакций организма на вирусную инфекцию и не предполагает развития гиперстимуляции и ее последствий, а также

предотвращает формирование гипореактивности системы ИФН [14, 29].

Одна из значимых проблем педиатрической практики — ОРВИ у детей с бронхиальной астмой (БА) [22]. Именно данной проблеме были посвящены доклады на Конгрессе Европейского Респираторного общества в Барселоне. В них были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности применения Анаферона детского в течение 3 месяцев для профилактики ОРВИ и вирус-индуцированных обострений БА и терапии ОРВИ у 200 детей в возрасте от 1 года до 5 лет с легкой и среднетяжелой БА продолжительностью более 6 месяцев. Пациенты получали препарат в профилактическом режиме, при возникновении эпизода ОРВИ осуществлялся переход на прием Анаферона детского по лечебной схеме. Аналогичные режимы были использованы в группе плацебо. Установлено, что Анаферон детский приводит к снижению заболеваемости и частоты повторных эпизодов ОРВИ более чем в 2 раза и вирус-индуцированных обострений у детей с БА. За период наблюдения в группе Анаферона детского наблюдалось 60 случаев ОРВИ, из них 45% сопровождалась обострением БА. В группе плацебо было зафиксировано 132 случая ОРВИ, и в 88,6% случаев они провоцировали обострение БА ($p < 0,001$). Показано, что при ОРВИ у детей с БА прием Анаферона детского способствует значительному сокращению продолжительности основных симптомов заболевания — облегчение всех симптомов ОРВИ (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы) у пациентов группы Анаферона детского наступало значительно раньше, составив $5,5 \pm 0,9$ дней, по сравнению с группой плацебо — $9,4 \pm 1,1$ дня ($p < 0,05$). Авторами отмечено отсутствие снижения эффективности Анаферона детского в лечении рецидивов ОРВИ у детей с БА, которые недавно получили препарат для лечебных целей. Данное исследование продемонстрировало, что многократное использование Анаферона детского в профилактическом и терапевтическом режимах хорошо переносится и также способствует сокращению продолжительности вирус-индуцированных обострений БА.

В четырех докладах, представленных на 31-м Европейском конгрессе по детским инфекционным болезням, приведены доказательства эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии и профилактике рекуррентных ОРВИ в детском возрасте [18, 19], а также для лечения острых гастроэнтеритов у детей и профилактики распространения нозокомиальных инфекций в детских стационарах [20, 21]. В двух докладах были освещены результаты открытого сравнительного проспективного двухцентрового клинического исследования Анаферона детского в лечении рекуррентных ОРВИ

в параллельных группах с участием 141 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет, посещающего дошкольные учреждения. Установлено, что профилактическое применение Анаферона детского способствовало снижению частоты заболеваемости ОРВИ в 2 раза по сравнению с плацебо. Также продемонстрировано снижение продолжительности заболевания в среднем на 4,7 дня и сохранение эффективности препарата при повторном использовании. Еще два доклада представляли результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 86 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, посвященного изучению эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении острых гастроэнтеритов и профилактики нозокомиальных инфекций у детей, получающих лечение в условиях детского инфекционного стационара. Установлено, что Анаферон детский способствует более быстрому разрешению симптомов острого ротавирусного гастроэнтерита с нормализацией стула к 4-му дню в 74% случаев по сравнению с группой плацебо (48%) и элиминаций ротавируса. Также показано, что использование препарата предупреждает внутрибольничную кросс-контаминацию гастроинтестинальных инфекций у детей.

Ряд посвященных Анаферону детскому материалам зарубежных конгрессов и конференций доступен на таких широко используемых врачами интернет-ресурсах, как Кокрановская библиотека [9], сайт Doctor's Guide Publishing – справочный ресурс для врачей, созданный для предоставления научных данных для эффективной помощи пациентам [25]. Например, в настоящее время в публикации на сайте Кокрановской библиотеки размещены представленные на 17-м Всемирном конгрессе по общей и клинической фармакологии обобщенные результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского при гриппе [3]. Авторами были проанализированы данные проведенных в России, Европе и США за последние 10 лет исследований по эффективности и безопасности использования препарата при гриппе. Важными представляются результаты, демонстрирующие эффективность Анаферона детского в отношении различных штаммов вируса гриппа – А/Н3N8, А/Н3N2, А/Н5N1, А/Н1N1v. В эксперименте продемонстрировано снижение смертности инфицированных животных в 2–4 раза по сравнению с контролем и концентрации вируса в пораженных тканях с сопоставимой с Осельтамивиром (в дозах 4–25 мг/кг/день) эффективностью. Установлено, что Анаферон детский ограничивает размеры очагов гриппозной пневмонии, снижает степень деструктивных и инфильтративных процессов в легких.

Заключение

Существующая база опубликованных за рубежом доклинических и клинических данных об эффективности и безопасности применения Анаферона детского при ОРВИ включает как отечественные, так и зарубежные исследования. Результаты проведенных за рубежом исследований подтверждают и дополняют отечественные данные экспериментальных и клинических исследований. Доказана эффективность и безопасность Анаферона детского для профилактики и лечения гриппа, включая вызванный вирусом гриппа А/Н1N1, А/Н3N2, В, и других ОРВИ (РСВ, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.), а также острых вирусных гастроэнтеритов у детей в возрасте от 1 мес.

Анаферон детский значительно снижает продолжительность основных клинических симптомов ОРВИ и гриппа, частоту бактериальных осложнений, хорошо переносится и имеет высокий профиль безопасности. В ходе клинических исследований продемонстрировано отсутствие нежелательных явлений и полная совместимость с другими препаратами. Отсутствие риска формирования резистентных штаммов вирусов и истощающего влияния на систему ИФН и иммунную систему дает возможность многократного применения препарата с сохранением эффективности, что особенно важно у детей с рекуррентными инфекциями и для продолжительной профилактики вирусных инфекций.

Литература

1. Кондюрина, Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации / Е.Г. Кондюрина // Практика педиатра. – Февраль, 2015. – С. 56–63.
2. Инструкция к препарату Анаферон детский [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=12137&t=&isOld=1>.
3. Tarasov S, Gorbunov E, Myslivets M, Rodionova N, Epstein O. Novel antibody-based biotechnological approach of influenza management: Summary of preclinical and clinical studies // Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2014; 115: 230.
4. Gavrilova ES, Bobrovnik SA, Sherriff G, Myslivets AA, Tarasov SA, Epstein OI. Novel Approach to Activity Evaluation for Release-Active Forms of Anti-Interferon-Gamma Antibodies Based on Enzyme-Linked Immunoassay. PLoS ONE. 2014; 9 (5): 1-9.
5. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA. 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(2): 219-224.
6. Жавберт, Е.С. Иммуотропные свойства анаферона и анаферона детского / Е.С. Жавберт, Ю.Л. Дугина, О.И. Эпштейн // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – № 5–6(58). – С. 17–23.
7. Эпштейн, О.И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. / О.И. Эпштейн, М.Б. Штарк, А.М. Дыгай и др. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
8. Эпштейн, О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств / О.И. Эпштейн // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2012. – Т.154, № 7. – С. 62–67.

9. Интернет-ресурс: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>.

10. Интернет-ресурс: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=anaferon+pediatric>

11. Интернет-ресурс: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=materia+medica+holding&Search=Search>.

12. Воронова, О.Л. Исследование мутагенных свойств лекарственных препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам функций / О.Л. Воронова, О.П. Рогозина // VI международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». — М. — 2007. — С. 38–39.

13. Малахов, А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы) / А.Б. Малахов // Поликлиника. — 2014. — № 6. — С. 1–5.

14. Волков, И.К. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей / И.К. Волков, Н.А. Геппе // Трудный пациент. — 2014. — Т. 12, № 5. — С. 10–16.

15. 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 (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012-2013//European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Berlin, Germany: April 27-30, 2013. — LB2955.

16. Andrianova E, Zak M. The efficacy and safety of use of anaferon for children in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children//International congress of pediatrics (ICP). — Melbourne, Australia: August 24-29, 2013. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.abstractserver.com/esp2013/planner/>.

17. Кулагина, Ю. Детский анаферон — 10 лет успеха / Ю. Кулагина // Медицинский вестник. — 2013. — № 13–14 (626–627). — С.16.

18. Zaplatnikov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/734.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov".

19. Zaplatnikov A. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1156.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov

20. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1143.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov".

21. Gorelov A., Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/592.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov".

22. Kondurina E., Elkina T., Zelenskaya V., Timinskaia N., M. Shably M. Prevention of the recurrent acute respiratory

viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.erscongress2013.org/images/pdf/ERS_Final_programme_Barcelona.pdf.

23. Gavrilova E., Gorbunov E., Borshcheva A., Guryanova N., Tarasov S. Application of drugs based on release-active antibodies as immunotherapy agents//J. of Clinical & Cellular Immunology. 2014; 5 (5): 62.

24. Marteushev AV, Sherstoboyev EYu, Sergeeva SA, Belskiy YuP, Dygai AM, Goldberg ED, Epshtein OI. Ultralow doses of antibodies to interferon gamma (ULD anti-IFN) as a novel immunomodulator//Pharmacologist, XIV World Congress of Pharmacology The New Century of Pharmacology, Abstract Volume, July 7–12, 2002 Moscone Convention Center San Francisco California. 2002; 44 (2) (Suppl.1): A 240

25. Интернет-ресурс: URL:http://www.docguide.com/search/apachesolr_search/anaferon

26. Интернет-ресурс: URL: <http://gostbase.ru/>.

27. Киселев, О.И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, Э.Г. Деева. — М.: Димитрейд График Групп, 2007. — 348 с.

28. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. академика РАН Д.К. Львова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 1200 с.

29. Романцов, М.Г. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник врача / М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, Ф.И. Ершов; под ред. Ф.И. Ершова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 160 с.

30. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса / С.С. Григорян, Ф.И. Ершов // Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. — М., 1996. — С. 147–155.

References

1. Kondurina E.G. Practica pediatria. 2015: 56-63 (in Russian).

2. Instrukcija k preparatu Anaferon detskij [Elektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=12137&t=&isOld=1>. (in Russian).

3. Tarasov S, Gorbunov E, Myslivets M, Rodionova N, Epshtein O. Novel antibody-based biotechnological approach of influenza management: Summary of preclinical and clinical studies//Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2014; 115: 230.

4. Gavrilova ES, Bobrovnik SA, Sherriff G, Myslivets AA, Tarasov SA, Epstein OI. Novel Approach to Activity Evaluation for Release-Active Forms of Anti-Interferon-Gamma Antibodies Based on Enzyme-Linked Immunoassay. PLoS ONE. 2014; 9 (5): 1-9.

5. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA. 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(2): 219-224.

6. Zhavbert, E.S., Dugina Ju.L., Jepshtejn O.I. Antibiotiki i himioterapija. 2013; 5-6(58): 17-23 (in Russian).

7. Jepshtejn O.I., Shtark M.B., Dygai A.M. i dr. Farmakologija sverhmalyh doz antitel k jendogennym reguljatoram funkcij. M.: Izd-vo RAMN; 2005: 226 s (in Russian).

8. Jepshtejn O.I. Bjul. jeksper. biol. i med. 2012; 154 (7): 62-67 (in Russian).

9. Internet-resurs: URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>

10. Internet-resurs: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=anaferon+pediatric>

11. Internet-resurs: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=materia+medica+holding&Search=Search>.
12. Voronova OL, Rogozina OP. Issledovanie mutagennyh svoystv lekarstvennyh preparatov, sodержashhih sverhmalye dozy antitel k jendogennym reguljatoram funkcij. V: Materialy VI mezhdunarodnoj konferencii «Klinicheskie issledovanija lekarstvennyh sredstv». M.; 2007. p. 38-39 (in Russian).
13. Malahov, A.B. Poliklinika. 2014; 6: 1-5 (in Russian).
14. Volkov, I.K. Trudnyj pacient. 2014; 12(5): 10-16 (in Russian).
15. 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 (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012-2013//European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Berlin, Germany: April 27-30, 2013. — LB2955.
16. Andrianova E, Zak M. The efficacy and safety of use of anaferon for children in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children//International congress of pediatrics (ICP). — Melbourne, Australia: August 24-29, 2013. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: <http://www.abstractserver.com/esp2013/planner/>.
17. Kuligina, Ju. Medicinskij vestnik. 2013; 13-14 (626-627):16 (in Russian).
18. Zaplatnikov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/734.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov.
19. Zaplatnikov A. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. - [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-roup.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1156.pdf?zoom_highlightsub=Zaplatnikov#search=Zaplatnikov.
20. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. - [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa:http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/1143.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov.
21. Gorelov A., Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children//31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013. -[Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://w3.kenes-group.com/apps/esp2013/abstracts/PDF/592.pdf?zoom_highlightsub=Gorelov#search=Gorelov.
22. Kondiurina E., Elkina T., Zelenskaya V., Timinskaia N., M. Shably M. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children. [Jelektronnyj resurs] // Rezhim dostupa: http://www.erscongress2013.org/images/pdf/ERS_Final_programme_Barcelona.pdf.
23. Gavrilova E., Gorbunov E., Borshcheva A., Guryanova N., Tarasov S. Application of drugs based on release-active antibodies as immunotherapy agents//J. of Clinical & Cellular Immunology. 2014; 5 (5): 62.
24. Marteushev AV, Sherstoboyev EYu, Sergeeva SA, Belskiy YuP, Dygai AM, Goldberg ED, Epshtein OI. Ultralow doses of antibodies to interferon gamma (ULD anti-IFN) as a novel immunomodulator//Pharmacologist, XIV World Congress of Pharmacology The New Century of Pharmacology, Abstract Volume, July 7 – 12, 2002 Moscone Convention Center San Francisco California. 2002; 44 (2) (Suppl.1): A 240
25. Internet-resurs: URL:http://www.docguide.com/search/apachesolr_search/anaferon
26. Internet-resurs: URL: <http://gostbase.ru/>.
27. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva Je.G. Interferon-gamma: novyj citokin v klinicheskoj praktike. Ingaron. M.: Dimitrejd Grafik Grupp; 2007: 348 s. (in Russian).
28. Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infekcii cheloveka i zhivotnyh / Pod red. akademika RAN D.K. L'vova. — M.: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2013: 1200 s. (in Russian).
29. Romancov M.G., Mel'nikova IJu., Ershov F.I. Respiratornye zabojevanija u chasto bolejušhijh detej: nastol'nyj spravochnik vracha. M.: GJeOTAR-Media; 2015: 160 s. (in Russian).
30. Grigorjan S.S., Ershov F.I. Metodicheskie principy opredelenija interferonovogo statusa. V kn.: Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii. M.; 1996: S. 147 – 155 (in Russian).

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Де Роза Франко — профессор Римского университета Ла Сапиенца, действительный иностранный академик РАН, профессор; тел.: +39-334-222-80-43

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. профессор Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казахстан)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Belakov N.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelenuv A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlowsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

«Журнал инфектологии» — периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнал www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

- Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е.,
Новицкая Т.А., Мазитова Ф.М., Белокуров М.А.,
Васильев И.В., Павлова М.В., Козак А.Р.*
Гранулематозное воспаление при микоплазменной
и хламидийной инфекциях5

Обзор

- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М.,
Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В.*
Интерферон- γ : биологическая функция и значение
для диагностики клеточного иммунного ответа10
- Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В.*
Отечественные и зарубежные исследования
Анаферона детского: эффективность, безопасность
и опыт применения (обзор литературы)23

Оригинальное исследование

- Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н.*
Динамика уровня неоптерина у пациентов
с опоясывающим герпесом32
- Габдрахманов И.А., Семенов А.В., Останкова Ю.В.,
Козлов К.В., Жданов К.В., Гусев Д.А., Сукачев В.С.,
Шахманов Д.М., Жабров С.С., Перемышленко А.С.,
Буланьков Ю.И., Иванов А.М., Тотolian А.А.*
Взаимосвязи вирусологических и морфологических
показателей в фазах иммунного контроля
и реактивации у больных хроническим гепатитом В...37
- Королева М.В.*
Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная
характеристика лекарственно-индуцированного
поражения печени при туберкулезе44
- Эсауленко Е.В., Прийма Е.Н., Сухорук А.А.,
Понятишина М.В., Кузьмин А.В., Хомченко И.В.,
Яковлев А.А.*
Эффективность применения противовирусной
терапии при лечении тяжёлых форм острого гепатита В....51
- Петрова П.А., Коновалова Н.А., Даниленко Д.М.,
Лобова Т.Г., Еропкин М.Ю., Желтухина А.И.,
Васильева А.Д., Корнилова Е.Г., Афанасьева В.С.*
Антигенное разнообразие вирусов гриппа А и В,
выделенных от детей в г. Санкт-Петербурге в период
с 2013 по 2015 г.57
- Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Мирзоева Е.А.*
Клинико-эпидемиологическая характеристика
иерсиниозной инфекции на севере Волго-Вятского
региона64

CONTENTS

Problem article

- Zinserling V.A., Starshinova A.A., Karev V.E.,
Novitskaya T.A., Mazitova F.M., Belokurov M.A.,
Vasiliev I.V., Pavlova M.V., Kozak A.R.*
Granulomatous inflammation of Mycoplasma
and Chlamydia etiology5

Review

- Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M.,
Aleksееva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V.*
Interferon- γ : biological function and application
for study of cellular immune response10
- Lobzin Yu.V., De Rosa F., Esaulenko E.V.*
National and foreign research of Anaferon Kid: efficacy,
safety and experience of application (review)23

Original Research

- Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N.*
The dynamics of neopterin level in patients with herpes
zoster32
- Gabdrakhmanov I.A., Semenov A.V., Ostankova Yu.V.,
Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Gusev D.A., Sukachev V.S.,
Shakhmanov D.M., Zhabrov S.S., Peremyshlenko A.S.,
Bulankov Yu.I., Ivanov A.M., Totolian A.A.*
Virological and morphological relationships
in the phases of the immune control and reactivation
in patients with chronic hepatitis B37
- Koroleva M.V.*
Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory
characteristics of drug-induced liver injury
in tuberculosis44
- Esaulenko E.V., Priima E.N., Sukhoruk A.A.,
Ponyatishina M.V., Kuzmin A.V., Khomchenko I.V.,
Yakovlev A.A.*
Efficacy of antiviral therapy in the treatment of severe
forms of acute hepatitis B51
- Petrova P.A., Konvalova N.A., Danilenko D.M.,
Lobova T.G., Erokin M.Yu., Zheltukhina A.I.,
Vasilieva A.D., Kornilova E.G., Afanas'eva V.S.*
Antigenic variability of influenza viruses A and B
isolated from children in Saint-Petersburg
in the period 2013 – 201557
- Bondarenko A.L., Abbasova S.V., Mirzoeva E.A.*
Clinical and epidemiological characteristics of Yersinia
infection in the north of the Volga-Vyatka region64

<i>Сабитов А.У., Ножкина Н.В., Зарипова Т.В.</i> Региональные особенности младенческой смертности на Среднем Урале.....	<i>A.U. Sabitov, N.V. Nozhkina, T.V. Zaripova</i> Regional characteristics of infant mortality in the Middle Urals	70	70
<i>Конькова-Рейдман А.Б., Селютина Л.И., Кузюкин Н.Н., Рухтина О.Л., Буланьков Ю.И.</i> ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии	<i>Kon'kova-Rejdman A.B., Seljutina L.I., Kuzjukin N.N., Ruhtina O.L., Bulan'kov Yu.I.</i> HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic.....	77	77
<i>Гирина А.А., Добровольский А.А., Курганская А.Ю., Кошалева Н.А., Щеглинкова Н.Ю., Николаева Г.Д.</i> Вспышка туляремии в Ханты-Мансийке в 2013 г.: клинико-эпидемиологические особенности в детской популяции	<i>Girina A.A., Dobvol'skij A.A., Kurganskaja A.Yu., Koshileva N.A., Shheglinkova N.Yu., Nikolaeva G.D.</i> The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children	83	83
<i>Филипович О.М., Кузнецов Н.И., Карев В.Е., Малаховская Е.А.</i> Влияние гепатита С на развитие гистологических и морфологических изменений в плаценте.	<i>Filipovich O.M., Kuznetsov N.I., Karev V.E., Malahovskaya E.A.</i> Influence of hepatitis C in the development of histological and morfological changes in the placenta	89	89
Фармакоэкономика			
<i>Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В.</i> Эффективность затрат на противовирусную терапию хронического гепатита С (1 генотип)	<i>Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Yu.V.</i> Cost-effectiveness of antiviral therapy in chronic hepatitis C (G1)	95	95
Клинический случай			
<i>Люзнов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л.</i> Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона- α	<i>Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L.</i> Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon- α	100	100
Хроника	Chronicle	103	103
Правила для авторов	Instruction to autor	109	109
Перечень статей за 2015 год	List of Papers, 2015	113	113

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 7, № 4, 2015