

Новые аргументы в пользу применения релиз-активного противовирусного препарата для подготовки детей к вакцинации

В. П. ВАВИЛОВА, А. М. ВАВИЛОВ, А. Х. ЧЕРКАЕВА

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Российская Федерация

С целью оценки эффективности применения Анаферона детского для подготовки и проведения вакцинации против пневмококка детей с хроническими заболеваниями носоглотки было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование (декабрь 2011 г.—апрель 2015 г.), в котором приняло участие 994 детей в возрасте 2—5 лет. В основной группе (507 детей) за 10 дней до начала вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПВК13) начинался прием Анаферона детского (АнД, релиз-активный препарат с противовирусным и иммуномодулирующим действием) продолжительностью 40 дней. В группу сравнения были рандомизированы 487 детей, которым вакцинация ПВК13 проводилась без применения Анаферона детского. Эффективность применения Анаферона детского оценивали по изменению частоты развития острых респираторных инфекций (ОРИ), частоты развития осложненной ОРИ и частоты обострения хронических заболеваний ЛОР-органов. Дополнительно анализировалось общее содержание клеточных элементов и соотношение их субпопуляций, активность лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А (slgA) в назальном секрете.

В период с 3 по 10 день исследования, в группе сравнения у 58 детей (11,9%) были зарегистрированы признаки ОРИ, что сделало невозможным проведение у них вакцинации. В группе детей, получавших АнД, в данный период случаев ОРИ зафиксировано не было, и вакцинация всем детям была проведена вовремя. В первый месяц после введения вакцины в основной группе заболело 15 детей (4,9%), а в группе сравнения — 37 детей (7,6%) ($p = 0,001$). В течение 12 месяцев в основной группе регистрировалась заболеваемость ОРИ на уровне 1686,4 на 1000 (855 эпизодов инфекции), против 2086,2 на 1000 (1016 случаев ОРИ), $p = 0,02$. В основной группе за период наблюдения в 3 раза большей была доля детей, у которых не было отмечено ни одного эпизода респираторной инфекции ($p = 0,001$), в 1,2 раза меньшей — доля детей, болевших ОРИ повторно ($p = 0,001$), в частности, — в 1,6 раза меньшей — доля детей, перенесших по 2 эпизода ОРИ ($p = 0,001$). Так же за указанный период в основной группе по отношению к группе сравнения было зафиксировано на 25% меньше случаев развития осложнений ОРИ и обострений хронической ЛОР-патологии (острый отит, острый бронхит, пневмония, хронический гайморит), $p = 0,061$. Отмечено положительное влияние АнД на активность лизоцима, уровень slgA, и состав клеточных элементов назального секрета (более быстрая нормализация показателей по сравнению с группой сравнения). Исследование продемонстрировало хорошую переносимость комбинированного применения АнД и ПВК13, безопасность их применения у детей с хроническими заболеваниями носоглотки и целесообразность применения Анаферона детского для подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: вакцинация, Анаферон детский, пневмококковая конъюгированная вакцина, дети дошкольного возраста, хронические заболевания носоглотки, местный иммунитет

New Arguments in favor of the Release Active Antiviral Drug to Prepare Children for Vaccination

V. P. Vavilova, A. M. Vavilov, A. H. Chercaeva

Kemerovo Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

Release-active drug with a dual mechanism of action used for pre-immunization against pneumococcal vaccination in children with chronic nasopharyngeal infection A prospective, randomized comparative study involving 994 children of 2 to 5 years of age was conducted (from December 2011 to April 2015) to assess the efficacy of Anaferon for Children for pre-immunization and an aid to pneumococcal vaccine treatment in children with chronic nasopharyngeal diseases. Patients in the test group (507 children) started to receive Anaferon for Children (AnC, release-active antiviral and immunomodulatory drug) 10 days prior to vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and continued the treatment for 40 days. 487 children were randomized into the comparator group receiving the PCV13 vaccine alone, without Anaferon for Children. The efficacy of Anaferon for Children was assessed by measuring the incidence of acute respiratory infections (ARI) and exacerbations of chronic ENT disease developed by study patients. In addition, total cell counts and subset ratios were obtained and activity of lysozyme and secretory immunoglobulin A was analyzed in nasal fluids.

Between days 3 to 10 of study, ARI signs were reported in 58 children (11.9%) in the comparator group, thus making vaccination impossible in these subjects. In AnC group, no ARI cases were observed within the same period and all the children received the vaccine as scheduled. During the first month post vaccination, 15 cases of illness were recorded (4.9%) in the group of test treatment and 37 (7.6%) ($p = 0.001$) in the comparator group. The incidence rates of ARI recorded in study patients for a period of 12 months was 1686.4 per 1000 (855 infection episodes) in the test group vs. 2086.2 per 1000 (1016 ARI cases) in the comparator group ($p = 0.02$). Based on the data obtained over the follow-up period, patients in the test group demonstrated a 25% decrease in the incidence of ARI exacerbations or exacerbations of chronic ENT pathology (e.g., acute otitis, acute bronchitis, pneumonia, chronic maxillary sinusitis) as compared to the comparator group ($p = 0.061$); the percentage of children developing no respiratory infections was increased in this group by 3 times ($p = 0.001$) and the number of recurrent ARI episodes was reduced by 1.2 times ($p = 0.001$), including a decrease of 1.6 times in the number of children with two recurrent ARI episodes ($p = 0.001$). AnC was noted to have a beneficial effect on lysozyme activity, slgA level and cell count distribution in nasal fluids (normalized more rapidly compared to the comparator group). The study showed good tolerability and safety of the combination of AnC and PCV13 vaccine for the children with chronic nasopharyngeal diseases and advisability of Anaferon for children application for preparation to immunization and vaccination against pneumococcal infection.

Keywords: vaccination, anaferon for kid, pneumococcal conjugate vaccine, preschool children, chronic nasopharyngeal diseases, local immunity

Контактная информация: Вавилова Вера Петровна — д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ; 650059, Кемерово, ул. Ворошилова 22 А; тел. (3842) 73-48-56; vavilovavp@mail.ru
Vavilova Vera Petrovna — doctor of medicine, Professor, State Educational Institution of Higher Professional Education Kemerovo Medical Academy of Ministry of Health, training physicians department in primary care; Russian Federation, 650059, Kemerovo, Voroshilova St. 22 A; (3842) 73-48-56; vavilovavp@mail.ru

УДК 615.37:616

Постоянный рост заболеваемости ЛОР-органов у детей дошкольного и младшего школьного возраста стал характерной и весьма тревожной тенденцией. Данные эпидемиологических и статистических исследований последних лет свиде-

тельствуют об увеличении числа хронических воспалительных заболеваний, обусловленных *Streptococcus pneumoniae*, играющего ведущую роль в возникновении основных форм пневмококковой инфекции (острых средних отитов, синуситов, гаймо-

ритов, бронхитов и пневмонии) [1,2]. Опыт мировой практики по иммунопрофилактике против пневмококковой инфекции показывает, что эта категория пациентов в первую очередь нуждается в вакцинации [3].

За последнее время достигнут прогресс в отношении специфической профилактики респираторных инфекций у данной категории больных. Доказано, что вакцинация с помощью пневмококковых конъюгированных вакцин является методом выбора для профилактики респираторной патологии у таких детей [4].

С клинической точки зрения вакцинация детей с различными заболеваниями носоглотки, составляющих наибольшую долю группы часто и длительно болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) детей, в состоянии здоровья безопасна, однако напряженность иммунного ответа у них ниже, чем у практически здоровых детей. На фоне вакцинации происходит накопление провоспалительных цитокинов, что вызывает появление симптомов общих вакцинальных реакций (лихорадка, интоксикация). Одновременно с этим возможно формирование антител класса IgE к антигенам вакцины, что может привести к развитию аллергических реакций при повторном применении вакцины [5]. На фоне применения вакцин происходит снижение выработки ИФН- α , обладающего противовирусной активностью, что наиболее выражено у часто болеющих детей. В поствакцинальном периоде у данной группы пациентов в течение длительного времени могут сохраняться транзиторные иммунодефицитные состояния. Именно поэтому для иммунизации детей с хронической респираторной патологией показано применение иммуномодулирующих препаратов с целью обеспечения формирования адекватного поствакцинального иммунитета. Кроме того, сочетанное применение методов специфической и неспецифической профилактики дает максимальный профилактический эффект по снижению заболеваемости частых ОРВИ. При этом врачу необходимо сделать правильный выбор препарата с учетом не только нозологической формы заболевания, но и в некоторых случаях, исходных показателей иммунного статуса. При правильном подборе иммуномодулирующего препарата и схемы его введения можно получить быстрый и полноценный иммунный ответ на вакцинацию у данной группы пациентов.

В настоящее время накоплен определенный опыт по применению ряда иммуномодулирующих препаратов для подготовки к проведению специфической профилактики. Из них привлекают внимание препараты, обладающие двойным механизмом действия (противовирусным и иммуномодулирующим), к которым относится Анаферон детский.

Анаферон детский создан на основе антител к интерферону гамма (ИФН- γ), находящихся в препарате в релиз-активной форме. Благодаря прямому влиянию на конформацию молекул ИФН- γ и рецептора к ИФН- γ , Анаферон детский повышает их функциональную активность. При этом, Анаферон действует на продукцию ИФН избирательно, в зависимости от того, есть ли вирус в организме. При профилактическом приеме препарат активирует лишь незначительные количества молекул ИФН- γ (производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии), что вместе с влиянием на рецепцию обеспечивает высокую готовность организма к быстрому развитию защитных противовирусных реакций (активация макрофагов, естественных киллеров и т.д.). Действуя в начале и разгаре вирусной инфекции, Анаферон детский значительно повышает продукцию ИФН (не только ИФН- γ , но и ИФН- α/β). При этом противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата становятся заметными вследствие того, что намного большее количество активированных молекул ИФН- γ быстрее связывается с активированными рецепторами и успешнее реализует свои биологические функции. На этапе реконвалесценции, когда вирус (как непосредственный естественный индуктор ИФН- α/β и опосредованно — ИФН- γ) уже элиминирован, продукция этих видов ИФН уменьшается до нормальных уровней. При этом, Анаферон детский не оказывает стимулирующее влияние на систему ИФН, но как было показано в целом ряде исследований, способствует сохранению на более высоком уровне способности клеток к

продукции ИФН- γ и ИФН- α/β , то есть, приводит к повышению функционального резерва и устойчивости организма к ре- и суперинфекциям. Такое физиологическое действие Анаферона детского не предполагает развитие гиперстимуляции и ее последствий, а также предотвращает формирование гипореактивности системы ИФН [6–8].

Анаферон детский широко используется в педиатрии и применяется как для лечения, так и для профилактики ОРВИ, гриппа, парагриппа, вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, др. герпесвирусов (вызывающих ветряную оспу, инфекционный мононуклеоз). Кроме того, экспериментально и клинически установлена эффективность в отношении вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, аденовируса, РС-вируса, рото- и коронавируса. Особенно важным является возможность использования его у детей уже с первого месяца жизни. Отличительной особенностью препарата является отсутствие нежелательных побочных реакций и высокий профиль безопасности. Кроме того, препарат не вызывает привыкания, избыточной стимуляции и истощения иммунной системы при регулярном приеме. Безопасность Анаферона детского подтверждена при проведении его всестороннего доклинического и клинического изучения и мониторинга безопасности на протяжении более 13 лет [9].

Анаферон детский имеет обширную базу данных по исследованиям, проведенным по современным стандартам доказательной медицины (многоцентровые рандомизированные исследования с двойным слепым плацебо контролируемым) в авторитетных и лицензированных исследовательских центрах, подтверждающих его эффективность и безопасность. Так, совместное применение Анаферона детского и вакцины от гриппа способствует увеличению процента детей, имеющих защитные титры антител против вакцинных штаммов. Известна эффективность его применения у пациентов с патологией почек, при вторичных иммунодефицитных состояниях, в лечении острых кишечных вирусных инфекций, а также у детей с сопутствующей патологией, ограничивающей возможность применения фармакотерапевтических способов профилактики ОРВИ данной категории пациентов. У детей с atopическими заболеваниями профилактическое применение Анаферона детского способствует снижению заболеваемости ОРВИ в 2–2,5 раза, сокращается частота обострений аллергических заболеваний — atopического дерматита в 3,2 раза, бронхиальной астмы в 3,8 раза, аллергического ринита в 2 раза. Отмечены положительные изменения со стороны местного иммунитета: повышение уровня секреторного IgA в слюне, снижение обсемененности рото- и носоглотки патогенными вирусами, выявлено повышение уровня ИФН- γ в 2 раза. Доказано уменьшение количества ОРВИ в программах сопровождения противогриппозной вакцинации у детей с туберкулезной инфекцией, что способствует более гладкому течению поствакцинального периода, предупреждению развития осложнений и обеспечивает позитивное влияние на специфическое антителообразование. Имеются данные о целесообразности включения Анаферона детского в программу ведения часто болеющих детей с патологией лимфоузлов кольца. В итоге, у данной категории пациентов в 2,5 раза снижается заболеваемость ОРВИ [6, 10–16].

Учитывая вышеперечисленные факторы, Анаферон детский был выбран нами в качестве препарата для неспецифической профилактики ОРВИ до и во время проведения вакцинации против пневмококковой инфекции у детей, имеющих хронические очаги инфекции в носоглотке.

Основной целью работы являлась оценка возможностей применения Анаферона детского для подготовки к проведению вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хроническими заболеваниями носоглотки пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13). Дополнительно изучали влияние сочетанного применения Анаферона детского и ПКВ13 на частоту развития типичных бактериальных осложнений ОРВИ и частоту обострения хронической ЛОР-патологии, а также на состояние системы местного иммунитета в носоглотке.

Материалы и методы исследования

На базе Центров вакцинации г. Кемерово (ООО «Клиника современных медицинских технологий»; МБУЗ «Детская клиническая больница № 7») проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование с декабря 2011 по апрель 2015 гг.

В исследование вошли 994 пациента в возрасте от 2 до 5 лет, у которых в анамнезе в 100% случаев имелись хронические очаги инфекции в носоглотке. Исследуемые были рандомизировано распределены в основную группу (507 детей) и в группу сравнения (487 детей). В основной группе за 10 дней до начала вакцинации ПКВ13 начинался прием Анаферона детского продолжительностью 40 дней. В группе сравнения дети были вакцинированы ПКВ13 без применения Анаферона детского.

Критерии включения: возраст 2–5 лет; наличие хронических заболеваний носоглотки (аденоидит, фарингит, тонзиллит, рецидивирующий средний отит); рецидивирующие острые респираторные инфекции (более 5 раз в год); добровольное письменное информированное согласие родителей на проведение вакцинации, прием Анаферона детского и участие в исследовании.

Критерий невключения: наличие признаков острых и/или обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование (кроме заболеваний, отраженных в критериях включения); прием иммуностропных и противовирусных препаратов в последние 4 недели до начала исследования.

Для изучения параметров местного иммунитета была сформирована 3-я группа (n = 50) практически здоровых детей (эпизодически болеющие дети, посещающие детские дошкольные образовательные учреждения, не имеющие в анамнезе хронической патологии в носоглотке и болеющие ОРВИ < 4 раз в год).

Вакцинацию осуществляли по рекомендованным схемам с учетом возраста ребенка, с учетом противопоказаний на момент начала иммунизации и получения информированного согласия родителей. Контроль состояния привитого ребенка осуществлялся в течение 3–4 сут. после иммунизации.

В основной группе за 10 дней до предполагаемой прививки назначался прием Анаферона детского. Детям основной группы на фоне приема Анаферона детского проводилась вакцинация ПКВ13. После вакцинации ПКВ13 дети основной группы продолжали профилактическое применение Анаферона детского на протяжении 1 месяца. Анаферон детский (ООО Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг») назначался детям основной группы в профилактической дозе (по 1 таблетке в день). Дети, рандомизированные в группу

сравнения, не получали Анаферон детский и какие-либо другие иммуномодулирующие препараты в профилактическом режиме на протяжении всего исследования.

В случае развития ОРИ, детям из обеих групп назначалась стандартная симптоматическая и патогенетическая терапия, к которой по показаниям добавлялась антибиотикотерапия. Кроме того, дети основной группы получали лечебную дозу анаферона детского по следующей схеме:

в первые сутки лечения — по 1 таблетке 8 раз в день (первые 2 часа через каждые 30 минут — 5 приемов, затем — по 1 таблетке 3 раза через равные промежутки времени до наступления ночного сна);

со вторых суток и далее по 1 таблетке 3 раза в день на весь острый период до выздоровления.

Лечебные курсы назначались при каждом ОРИ, развивавшемся в период проведения исследования. На протяжении первых 40 дней исследования дети основной группы по окончании лечения с применением лечебных доз исследуемого препарата вновь переводились на профилактический режим приема. Начиная с 41 дня исследования дети из обеих групп не получали противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов для профилактики; в случае развития ОРИ применялись симптоматические и патогенетические препараты, а дети основной группы для лечения каждой ОРИ в составе комплексной терапии получали лечебный курс Анаферона детского.

Эффективность Анаферона детского для подготовки к проведению специфической профилактики против пневмококка оценивали по доле детей, заболевших к моменту начала вакцинации (в течение первых 10 дней до вакцинации) и в течение первого месяца после. Безопасность препарата оценивалась по частоте случаев нежелательных реакций и побочных эффектов. Учитывая, что наиболее распространенными формами пневмококковой инфекции являются острый бронхит, острый средний отит, гайморит и неинвазивная пневмония, клинико-эпидемиологическую эффективность комбинированного применения Анаферона детского и ПКВ13 мы оценивали путем сравнения числа эпизодов названных заболеваний, развившихся за предыдущий год и за период 12 месяцев после проведенной вакцинации. По данным результатов анализа медицинской документации (медицинская карта, форма № 112/у) выявлялись случаи развития, продолжительность заболевания, выраженность клинических симптомов.

Заболеваемость детей изучали по частоте обращаемости в поликлинические учреждения города. Показатель заболеваемости ОРИ рассчитывали на 1000 детей как отношение числа

Таблица 1. Общая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Основная гр., (n = 507), абс. (%)	Гр. сравнения, (n = 487), абс. (%)	p
Возраст			
< 3 лет;	160 (31,5)	157 (32,2)	0,817
3–4 года;	221 (43,6)	216 (44,4)	0,808
> 4 лет	126 (24,9)	114 (23,4)	0,594
Пол			
Мальчики	242 (47,7)	231 (47,4)	0,924
Девочки	265 (52,3)	256 (52,6)	0,924
Хроническая ЛОР-патология			
Хронический аденоидит	127 (25)	116 (23,9)	0,652
Хронический фарингит	63 (12,5)	74 (15,2)	0,205
Хронический тонзиллит	85 (16,8)	64 (13,1)	0,109
Хронический рецидивирующий отит	95 (18,7)	105 (21,7)	0,267
Сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции	137 (27)	128 (26,1)	0,792
Аденотомия	53 (10,4)	63 (13)	0,222
Образовательный статус			
Посещали ДДОУ до вакцинации	243 (47,9)	275 (56,5)	0,007
Оформлены в ДДОУ после вакцинации	169 (33,3)	115 (23,6)	< 0,001
«Неорганизованные»	95 (18,8)	97 (19,9)	0,637

анД — анаферон детский

Таблица 2. Характеристика уровня острой заболеваемости детей, получивших ПКВ13 + анаферон детский и детей контрольной группы

Критерии	Исходно			За 12 месяцев наблюдения			
	Группы наблюдения			Группы наблюдения			
	основная группа (n = 507), абс. (%)	группа сравнения (n = 487), абс. (%)	P	основная группа (n = 507), абс. (%)	группа сравнения (n = 487), абс. (%)	P	
Кратность случаев ОРВИ у одного ребенка:	0	—	—	137 (27,1)	42 (8,6)	< 0,001	
	1	—	—	85 (16,7)	91 (18,7)	0,427	
	2	—	—	127 (25)	190 (39)	< 0,001	
	3	—	—	116 (22,9)	111 (22,8)	0,974	
	4	222 (43,8)	233 (47,8)	0,199	42 (8,3)	53 (10,9)	0,163
	5	190 (37,5)	180 (37)	0,867	—	—	—
	6	85 (16,8)	74 (15,2)	0,499	—	—	—
	7	10 (1,9)	—	0,001	—	—	—
Количество эпизодов ОРВИ (всего)	2418	2276	0,771	855	1016	0,022	
Количество детей с осложненным течением ОРВИ и сопутствующей ЛОР-патологией	159 (31,4)	176 (36,1)	0,111	65 (12,8)*	83 (17)*	0,061	

* — внутригрупповые различия статистически значимы, критерий Мак-Немара, $p < 0,001$

Таблица 3. Характеристика осложненного течения острых респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов, абс. (%)

Показатели	До вакцинации, абс. (%)		p	После вакцинации, абс. (%)		p
	Основная гр. (n = 507)	Гр. сравнения (n = 487)		Основная гр. (n = 507)	Гр. сравнения (n = 487)	
Острый бронхит	53 (10,4)	54 (11,1)	0,747	21 (4,1)	26 (5,3)	0,374
Неинвазивная пневмония	32 (6,3)	32 (6,6)	0,867	10 (1,9)	14 (2,9)	0,354
Хронический гайморит (обострения)	32 (6,3)	43 (8,8)	0,132	11 (2,1)	16 (3,3)	0,279
Острый средний отит	42 (8,3)	47 (9,6)	0,450	23 (4,5)	27 (5,5)	0,467
Гипертрофия глоточной миндалины 2-й ст.	370 (72,9)	360 (73,9)	0,736	195 (38,5)	177 (36,3)	0,490

(N) зарегистрированных больных ОРВИ в данной группе детей к общей численности (n) группы по формуле: $N \times 1000/n$.

Изучение состояния слизистых верхних дыхательных путей проводилось перед началом приема Анаферона детского, на фоне курса (через 10 дней, 1 мес.) и после завершения приема препарата (через 3 и 6 мес). Оценивались показатели назоцитогаммы (цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа) — нейтрофилы, эозинофилы, адсорбционная способность клеток плоского эпителия (АПЭ) и фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН).

Дифференцированный подсчет содержания эозинофилов и нейтрофилов в назоцитограммах проводили по общепринятым правилам при исследовании 100 клеток, полученные результаты выражали в относительных величинах (%).

АПЭ, оцениваемого в % определяли по формуле: $АПЭ = Па / (ПО + Па) \times 100$, где Па — число клеток плоского эпителия с адсорбированной микрофлорой; ПО — число неадсорбирующих клеток.

Индекс ФАН рассчитывали: $ФАН = nph / (nph + n0)$, где nph — число фагоцитирующих клеток, n0 — число нефагоцитирующих клеток; результат выражали в условных единицах.

Показатели местных факторов защиты: секреторный иммуноглобулин А определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini, лизоцим — нефелометрическим способом по В.Г. Дорофейчук.

Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США). Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлена с применением критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений (стандартное отклонение). Средние показатели в независимых группах сравнивали с

использованием соответствующего t-критерия Стьюдента. Сравнение долей осуществляли с использованием теста χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, структуре заболеваний носоглотки, аденоидии в анамнезе (табл. 1).

Из числа обследованных дошкольников мальчики составили 47,6%, девочки — 52,4% детей, из них 284 (28,6%) ребенка сразу после вакцинации были оформлены в ДДОУ. До начала исследования эпизоды ОРВИ отмечались по 4–5 раз в год у 82,9% детей, у 15,9% — 6 раз и у 10 (1,9%) детей — 7 раз в год. В 33% случаев ОРВИ сопровождалось отитом, гайморитом, бронхитом и пневмонией, у 63,7% пациентов — заболевания имели затяжной характер. Из них, приём антибактериальных средств требовался у 83,3% детей, а у половины пациентов — практически при каждом заболевании.

Анализ острой заболеваемости показал, что достоверных различий частоты ОРВИ у детей основной и контрольной групп до начала вакцинации ПКВ13 и приема Анаферона детского не выявлено. Это еще одно подтверждение сопоставимости исследуемых групп. Характеристика уровня острой заболеваемости до и после вакцинации ПКВ13 на фоне Анаферона детского представлена в табл. 2.

За год, предшествующий исследованию, заболеваемость ОРВИ в обеих группах находилась примерно на одном уровне и составила в основной группе 4769,2 на 1000 (2418 эпизодов ОРВИ), в группе сравнения — 4673,5 на 1000 (2276 случаев).

Первичными критериями эффективности применения Анаферона детского в данном исследовании была доля детей, у

Таблица 4. Характеристика показателей назоцитогрaмм у детей с хронической носоглоточной инфекцией (исходно и в течение 6 мес. после включения в исследование), M ± SD

Показатели назоцитогрaмм	Группы	Период исследования					Группа ЭБД
		Исходно	10 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	
Нейтрофилы, %	Основная гр.	31,8 ± 17,7	20,2 ± 12,4	18,4 ± 15,0	18,3 ± 20,5	17,9 ± 18,0	16,3 ± 17,7
	Гр. сравнения	31,1 ± 19,9	26,4 ± 19,3	22,9 ± 18,6	22,1 ± 17,1	19,7 ± 19,7	
	p	0,853	0,061	0,188	0,319	0,635	
Эозинофилы, %	Основная гр.	7,45 ± 1,41	6,95 ± 0,56	5,97 ± 0,56	5,30 ± 0,56	5,21 ± 0,98	4,5 ± 0,6
	Гр. сравнения	6,92 ± 0,63	6,35 ± 0,63	6,25 ± 5,16	6,10 ± 0,63	6,54 ± 6,08	
	p	0,019	< 0,001	0,704	< 0,001	0,133	
ФАН, ед.	Основная гр.	0,01 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,04 ± 0,01
	Гр. сравнения	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	
	p	0,069	< 0,001	< 0,001	1,000	1,000	
АПЭ, %	Основная гр.	13,8 ± 10,7	5,9 ± 2,3	5,1 ± 2,5	6,6 ± 10,7	6,2 ± 6,1	4,95 ± 8,48
	Гр. сравнения	12,6 ± 8,5	8,8 ± 5,6	8,1 ± 8,0	8,6 ± 7,7	8,3 ± 8,1	
	p	0,538	0,001	0,014	0,290	0,149	

здесь и далее: ЭБД — эпизодически болеющие дети

которых ОРИ развились в период, предшествовавший введению вакцины, а также доля детей, которым вакцинация была проведена в срок. При оценке доли детей, заболевших ОРИ к моменту проведения вакцинации (учитывались все случаи ОРИ, развившееся в период с 3 по 10 день от начала исследования), было выявлено, что в группе сравнения на вакцинацию по причине развившегося ОРИ не вышли 58 детей (11,9%). В группе детей, получавших Анаферон детский, перед вакцинацией случаев ОРИ не было и вакцинация всем детям была проведена вовремя. При оценке доли детей, перенесших ОРИ в течение 1-го месяца после вакцинации, получены следующие результаты: в основной группе заболело 15 детей (4,9%), а в группе сравнения — 37 детей (7,6%), $p = 0,001$.

За период 12 месяцев после проведения в группах профилактических мероприятий, уровень заболеваемости в основной группе снизился в 2,8 раза и составил 1686,4 на 1000 (855 случаев ОРИ), в группе сравнения снизился в 2,2 раза (2086,2 на 1000 или 1016 случаев), $p = 0,022$.

При анализе частоты повторных эпизодов ОРИ, было выявлено, что в основной группе за период наблюдения (12 месяцев) доля детей, у которых не отмечено ни одного эпизода острой респираторной инфекции, составила 27% и была в 3,3 раза большей, чем в группе сравнения ($p < 0,001$); доля детей, болевших ОРИ повторно, отличалась от группы сравнения в 1,3 раза (56% против 72%, $p = 0,001$), в частности, только 25% детей основной группы перенесли по 2 эпизода ОРИ, что в 1,6 раза меньше, чем в группе сравнения — 39%, $p < 0,001$.

Частота наиболее характерных осложнений ОРИ при профилактическом приеме Анаферона детского снизилась в 2,4 раза по сравнению с периодом предыдущего года (с 31 до 12,8%). В этой группе не было отмечено необходимости в антибактериальной терапии по поводу осложнений ОРИ.

Структура развившихся осложнений ОРИ и обострений хронических ЛОР-заболеваний в течение года до и на протяжении 12 месяцев от начала исследования представлена в табл. 3.

В течение года после окончания вакцинации ПКВ13 осложненное течение ОРИ в основной группе перенесли 12,8% детей, в группе сравнения — 17% ($p = 0,061$). При этом частота обострений хронической носоглоточной инфекции в основной группе до начала лечения составляла 31,4%, в группе сравнения — 36,1% ($p = 0,111$). Годовое динамическое наблюдение показало существенное снижение заболеваемости пневмонией у пациентов обеих групп более чем в 2 раза, острыми бронхитами в 2,5 и 2 раза соответственно, сопутствующей ЛОР-патологией: острыми средними отитами и обострениями хронических гайморитов в 1,8/1,7 и 2,9/2,7 раза соответственно. При этом, в группе, получавшей Анаферон детский, указанная патология регистрировалась реже, чем в группе сравнения: пневмонии — в 1,4 раза, острые бронхиты — в 1,2 раза, ост-

рые средние отиты и обострения хронических гайморитов — в 1,2 раза и 1,5 раза; случаев острой респираторной инфекции — в 1,2 раза ($p = 0,022$). В целом, в основной группе за период наблюдения на 25% реже, чем в группе сравнения встречались случаи развития осложнений и обострений хронической ЛОР-патологии, $p = 0,061$.

За год до начала вакцинации гипертрофия глоточной миндалины 2 ст. была отмечена у 72,9% детей из основной группы и у 73,9% детей группы сравнения ($p = 0,736$). В целом, через год у 62,5% пациентов группы сравнения и у 65,5% детей основной группы отмечено улучшения клинической картины гипертрофии глоточной миндалины ($p = 0,315$). Практически у 1/2 пациентов обеих групп купированы симптомы аденоидита, восстановлено носовое дыхание, произошло уменьшение объема глоточной миндалины со 2 до 1-ой степени ($p = 0,490$). Улучшение клинической картины хронического воспаления аденоидов и уменьшения объема глоточной миндалины так же свидетельствует о высокой клинической эффективности использования вакцины и приема Анаферона детского.

До проведения вакцинации ПКВ13 у детей, включенных в исследование, система клеточной защиты верхних дыхательных путей у вакцинированных дошкольников имела определенные особенности. Высокий процент эозинофилов свидетельствовал об имеющейся выраженной аллергической настроенности организма, а повышенное содержание нейтрофилов указывало на наличие в носоглотке колоний бактериальной флоры. Показатели клеток плоского эпителия, адсорбирующих на поверхности микрофлору (АПЭ) подтверждали значительную микробную обсемененность верхних дыхательных путей. Регистрировалось выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), что указывало на несостоятельность неспецифических факторов защиты.

На фоне приема Анаферона детского в основной группе уровень воспалительного процесса на слизистых существенно снизился, что проявилось в значительном уменьшении числа обнаруживаемых нейтрофилов уже к окончанию первого месяца приема препарата и приближению к аналогичному показателю у здоровых детей (табл. 4). Это является косвенным показателем санации полости верхних дыхательных путей. Уменьшение количества эозинофилов свидетельствовало о снижении аллергической настроенности, в то время как в группе сравнения существенных изменений названного показателя не произошло.

При исследовании местных факторов защиты на слизистых исходный уровень SIgA в секретах из носовых ходов у детей из обеих групп был ниже нормального (показатель у эпизодически

Таблица 5. Содержание секреторного IgA и лизоцима в назальном секрете у детей с хроническими заболеваниями носоглотки (исходно и в течение 6 мес. после включения в исследование), $M \pm SD$

Показатели	Группы	Период исследования					Группа ЭБД
		Исходно	10 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	
sIgA, г/л	Основная гр.	0,16 ± 0,56	0,20 ± 0,56	0,21 ± 0,14	0,21 ± 0,14	0,21 ± 0,14	0,22 ± 0,07
	Гр. сравнения	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,19 ± 0,07	0,20 ± 0,07	
	p	0,901	0,805	0,185	0,375	0,656	
Лизоцим, %	Основная гр.	51,4 ± 17,8	60,5 ± 17,8	64,8 ± 14,8	64,2 ± 14,8	64,8 ± 14,8	65 ± 17,0
	Гр. сравнения	52,2 ± 14,2	56,1 ± 14,2	55,3 ± 15,2	59,1 ± 14,8	62,1 ± 14,8	
	p	0,805	0,178	0,002	0,092	0,367	

болеющих детей). На фоне приема Анаферона детского в основной группе уровень SIgA достоверно увеличивался, достигая нормальных значений к 1 месяцу, сохраняясь на достаточно высоком уровне в течение 6 месяцев ($p = 0,656$) и был практически равен показателям эпизодически болеющих детей, в то время как в группе сравнения происходило постепенное нарастание уровня sSIgA (табл. 5).

Изучение уровня лизоцима в носоглотке показало его стабильное нарастание в назальном секрете сразу через 1 месяц после начала приема Анаферона детского и сохранение показателей на высоком уровне до 6 месяцев (табл. 5). Отмечено, что уровень лизоцима в основной группе нормализовался в более короткие сроки, чем аналогичный показатель SIgA и уже после месячного курса Анаферона детского приближался к показателю здоровых детей.

Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препарата или назначения дополнительного лечения, при профилактическом приеме Анаферона детского не отмечено ни у одного ребенка. Переносимость Анаферона детского была признана отличной.

Таким образом, анализ клинических данных показал, что применение Анаферона детского в качестве препарата для подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции позволяет снижать заболеваемость в предвакцинальный период. В группе сравнения почти каждый восьмой ребенок заболел ОРИ и не смог вакцинироваться вовремя. В группе детей, получавших препарат за 10 дней до введения вакцины, не было ни одного случая ОРИ, и таким образом, не было ни одного временного отвода от вакцинации, а значит, все дети, в установленный срок получили соответствующую прививку. Именно этот результат позволяет в условиях массового здравоохранения обеспечить максимальный охват детского населения прививками, в том числе и против такой актуальной инфекции, как пневмококковая.

Данные заболеваемости за первый месяц после введения вакцины так же демонстрируют положительное влияние применения Анаферона детского. В группе, принимавших Анаферон детский, меньше детей, чем в группе сравнения, перенесло ОРИ, разница составила 22 ребенка (2,5%, $p < 0,01$). После окончания курса иммуномодулирующего препарата также продолжала регистрироваться разница в частоте развития респираторных инфекций. Так, в основной группе за год наблюдения доля детей, ни разу не перенесших острые респираторные инфекции, была в 3 раза большей: 27,1% (137 детей) против 8,6% (42 ребенка) в группе сравнения. Кроме того, существенно меньшей была доля детей, перенесших ОРИ повторно (25 против 39%). Также за указанный период в основной группе по отношению к группе сравнения было зафиксировано на 25% меньше случаев развития бактериальных осложнений и обострений хронической ЛОР-патологии (острый отит, острый бронхит, пневмония, хронический гайморит) и значительно реже применялись антибактериальные препараты.

Вместе с тем, авторы предполагают, что столь значительная разница в заболеваемости на протяжении 12 месяцев наблюдения не является изолированным эффектом от применения Анаферона детского, как препарата, обладающего самостоятельным профилактическим потенциалом в отношении вирусных инфекций.

При участии Анаферона детского происходит активация продукции и рецепции ИФН- γ . Известно, что ИФН- γ , продуцируемый преимущественно Т-хелперами I типа и цитотоксическими лимфоцитами, является как индуктором неспецифической защиты, стимулирующим фагоцитоз, активность нейтрофилов и естественных киллеров, так и мощным иммуностимулятором, регулирующим направление иммунного ответа по клеточному типу, способствуя тем самым формированию клеток памяти. Так, у мышей эффективность сочетанного применения субъединичного противогриппозного вакцинного препарата и цитокина интерферона-гамма в свободном и/или липосомальном виде проявилась в значительном увеличении защитных титров антител [17]. Вместе с тем, в ряде исследований было показано, что титр защитных антител к бактериальным вакцинам положительно коррелирует с повышением продукции ИФН- γ в ответ на ряд белков, входящих в состав вакцин [18]. Наконец, последовательное введение людям ИФН- γ и противогриппозной вакцины также повышает долю пациентов с 4-кратными сероконверсиями ($\geq 1:20$) и кратность прироста титров антител [19].

Можно предположить, что прием Анаферона детского в предвакцинальный период и продолжение влияния препарата в первые 14 дней после введения вакцины обеспечивает более выраженный и адекватный процесс становления поствакцинального иммунитета. Это происходит за счет того, что под действием препарата так же происходит увеличение продукции ИФН- γ с последующей активацией молекул данного цитокина, а также повышением связывающей способности рецепторов к нему на клетках мишенях. Благодаря улучшению лиганд-рецепторных взаимодействий ИФН- γ с рецепторами на клетках-мишенях, в первую очередь, на макрофагах, вакцинальные иммунные реакции становятся более эффективными. Это может объяснить тот факт, что у детей, которым проводили вакцинацию ПКВ13 на фоне приема Анаферона детского, реже регистрировались типичные бактериальные осложнения, которые нередко вызываются пневмококком. Вместе с тем, интересным представляется продолжить исследование для оценки доли детей с сероконверсией и достижением защитных титров антител к пневмококкам, а также изучение интерферонового статуса у детей, которым проводят вакцинацию против пневмококковой инфекции на фоне применения Анаферона детского.

Выводы

1. Полученные результаты продемонстрировали способность Анаферона детского, применяемого в профилактическом режиме за 10 дней до вакцинации и в течение 30 дней после вакцинации, сокращать до минимума число болеющих ОРИ на момент введения прививки, уменьшая тем самым число временных медицинских отводов и увеличивая охват детей прививкой от пневмококковой инфекции.

2. В результате комбинации иммуномодулирующего влияния Анаферона детского и специфической профилактики ПКВ13 у детей с очагами хронического воспаления в носоглотке сокращается заболеваемость ОРИ, уменьшается доля детей с осложненным течением ОРИ и сопутствующей патологией ЛОР-органов.

3. Широкий спектр противовирусной активности и гибкое иммуномодулирующее действие позволяет отнести Анаферон детский к препаратам выбора при подготовке детей к вакцинации против пневмококковой инфекции, особенно это важно для детей, имеющих хроническую инфекцию в носоглотке.

Литература / References:

- Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Эпидемиологические особенности *Streptococcus pneumoniae*, выделенного у детей, при неинвазивных пневмококковых инфекциях и носоглоточном бактерионосительстве // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 5 (1). С. 22–26.
Boronina L.G., Samatova E.V. [Epidemic Features of *Streptococcus Pneumoniae*, Selected from Children with non-invasive Pneumococcal Infections and Nasopharyngeal Bacteria Carriage] // *Voprosy Diagnostiki v Peditrii*. 2013. № 5 (1). С. 22–26. (In Russ.).
- Тулупов Д.А., Карпова Е.П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей // Вопросы современной педиатрии. 2014. № 13 (1). С. 172–175.
Tulupov D.A., Karpova E.P. [On the Role of Bacterial Microflora in Etiology of Chronic Adenoiditis in Children] // *Voprosy Sovremennoi Peditrii*. 2014. № 13 (1). С. 172–175. (In Russ.).
- Райнерт Р.Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства // Педиатрическая фармакология. 2012. № 9 (3). С. 12–18.
Reinert R. R., Taishi B. [New Data on the Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Pneumococcal Disease, Pneumonia, Acute Otitis Media and Nasopharyngeal Carriage] // *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2012. № 9 (3). С. 12–18. (In Russ.).
- Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Брико Н.И. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. 2014. № 13 (1). С. 51–59.
A.V. Rudakova, A.A. Baranov, Yu.V. Lobzin, N.I. Briko et al. [Pharmacoeconomic Assessment of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Immunization of Children in Russian Federation] // *Voprosy Sovremennoi Peditrii*. 2014. № 13 (1). С. 51–59. (In Russ.).
- Кареткина Г.Н. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы и практика лечения и профилактики // Поликлиника. 2014. № 5. С. 86–90.
G.N. Karetkina [Acute Respiratory Viral Infections: Principles and Practice of Treatment and Prevention] // *Journal of Clinic*. 2014. № 5. С. 86–90. (In Russ.).
- 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. Т. 12, №5. С. 10–16.
Volkov I.K., Geppe N.A. [Application of the release of active drugs on the basis of antibodies to interferon gamma in the treatment and prevention of respiratory infections in children] // *Difficult Patient*. 2014 vol.12, №5. P.10–16. (In Russ.).
- Шамшева О.В. Опыт применения Анаферона в педиатрической практике // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 27. С. 38–44.
Shamsheva O.V. [Experiences with Anaferon in Pediatric Patients] // *Effective pharmacotherapy*. 2013. № 27. С. 38–44. (In Russ.).
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 5–6. С. 17–23.
Zhavbert E.S., Dugina Yu. L., Epstein O.I. [Immunotropic Properties of Anaferon and Anaferon Pediatric] // *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013. Т. 58. № 5–6. С. 17–23. (In Russ.).
- Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы) // Поликлиника. 2014. № 6. С. 67–71.
Malakhov A.B. [Anaferon for Children — Safety (literature review)] // *Polyclinic*. 2014. № 6. С. 67–71. (In Russ.).
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-иммунологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10. № 3. С. 56–62.
Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Tkhakushinova N.KH. [A Clinico-virological Evaluation of the Effectiveness of an Interferon Inductor Containing Antibodies to Gamma-Interferon in a Release-Active form in Therapy of Acute Viral Enteric Infections] // *Infectious diseases*. 2012. Т. 10. № 3. С. 56–62. (In Russ.).
- Василевский И.В. Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона // Педиатрия. Восточная Европа. 2015. № 1 (9). С. 88–100.
Vasilevskiy I. [Clinico-pharmacological Strategies of Interferon Inducers Use in Pediatric Patients] // *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015. № 1 (9). С. 88–100. (In Russ.).
- Мелентьева О.В., Выхристюк О.Ф., Фомина В.Л., Знаменская А.А., Русакова В.Д. Современные возможности лечебно-профилактических мероприятий у детей, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями // Лечебное дело. 2010. № 3. С. 55–61.
O.V. Melentyeva, O.F. Vykhristyuk, V.L. Fomina, A.A. Znamenskaya, V.D. Russakova [Contemporary Treatment and Prevention in Children Suffering from Frequent Viral Infections] // *Medical Care*. 2010. № 3. С. 55–61. (In Russ.).
- Воронцова З.А., Кособуцкая С.А. Профилактические аспекты препарата «Анаферон детский» при острых респираторных заболеваниях у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 2. С. 261–265.
Vorontsova Z.A., Kosobuiskaya S.A. [The Preventive Effects «Anaferon for Children» at Acute Respiratory Diseases in the Children] // *Bulletin of New Medical Technologies*. 2013. Т. 20. № 2. С. 261–265. (In Russ.).
- Эрман Е.С., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Образцова Е.В., Дриневский В.П. Основные принципы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 61–67.
Erman E.S., Golovachova E.G., Osidak L.V., Obratsova E.V., Drinevskiy V.P. [Basic Principles on the Prevention of Acute Respiratory Infections in often Affected children] // *Pediatrician*. 2011. Т. 2. № 2. С. 61–67. (In Russ.).
- Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В., Тиминская Н.Г., Штейнберг М.В. Оценка эффективности анаферона детского а профилактике и лесении рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 4. С. 84.
Kondyurina E.G., Yolkina T.N., Zelenskaya V.V., Timinskaya N.G., Steinberg M.V. [Assessment of Efficiency of Anaferon for Children in Prophylaxis and Treatment of Relapsing Acute Respiratory Infections at Children with Bronchial Asthma] // *Medicine and Education in Siberia*. 2013. № 4. С. 84. (In Russ.).
- Вавилова В.П., Кочемасова О.И., Караульнова Т.А., Илясов В.Н. и др. Новые технологии в программе профилактики гриппа и других ОРИ у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Детские инфекции. 2009. Том 8, № 3. С. 53–58.
Vavilova V.P., Kochemasova O.I., Karaulnova T.A., Ilyasov V.N. et al [New Technologies in Program of Prophylaxis of Flu and other Ari in Children Infected with Tuberculosis Mycobacteria] // *Children's Infections*. 2009. Том 8. № 3. С. 53–58. (In Russ.).
- Van Slooten M.L., Hayon I., Babai I. et al. [Immunoadjuvant activity of interferon-gamma-liposomes co-administered with influenza vaccines] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2001. Mar 30; 1531(1–2):99–110.
- Lai Z., Schreiber J.R. [Outer membrane protein complex of *Meningococcus* enhances the antipolysaccharide antibody response to pneumococcal polysaccharide-CRM197 conjugate vaccine] // *Clin. Vaccine Immunol*. 2011 May; 18(5):724–9.
- Киселев О.И., Намгаладзе А.Д., Стукова М.А. и др. Пат. 2456020. Способ профилактики гриппа путем сочетанного применения интерферона гамма и инактивированной противогриппозной вакцины // Бюл. 2012. № 20. С. 1.
Kiselev O.I., Namgaladze A.D., Stukova M.A. et al. Pat. 2456020. [A method for preventing influenza through the combined use of interferon gamma and inactivated influenza vaccine] // *Bul*. 2012. № 20. P. 1. (In Russ.).