

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ¹, И.М. МЕЛЬНИКОВА²¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Авторами представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы в отношении клинической эффективности и безопасности релиз-активного лекарственного препарата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, релиз-активные препараты.

YU.L. MIZERNITSKY¹, I.M. MELNIKOVA²¹ Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, autonomous structural subdivision of Pirogov National Research Medical University (RNIMU), Ministry of Health of Russia, Moscow² Yaroslavl State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia,

INNOVATIONS IN THE TREATMENT OF ARVI IN CHILDREN

The authors presented an analytical review of domestic and foreign literature on the clinical efficacy and safety of release-active drug in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, release-active drugs.

Блезни органов дыхания продолжают оставаться крупной проблемой педиатрии и клинической медицины в целом. Они стабильно лидируют в структуре общей заболеваемости детей и подростков, занимая в ней более половины. За последние пять лет (2012–2016) заболеваемость ОРВИ как детского населения Российской Федерации, так и населения в целом практически не претерпевала изменений, с чередованием подъема и спада. В 2016 г. ОРВИ переболело 21,65% населения страны, зарегистрировано более 31,7 млн случаев, показатель заболеваемости составил 21658,3 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболеваемости продолжали превалировать дети до 17 лет, в 2016 г. их доля составила 72,52%. Заболеваемость гриппом детского населения, по данным 2016 г., была в 2–3 раза выше заболеваемости населения страны в целом, с максимальными показателями в возрастной группе 1–2 года (183,04 на 100 тыс.) и 3–6 лет – (170,61 на 100 тыс.) [1]. Хорошо известно, что острые респираторные инфекции имеют высокий риск развития осложнений, обострений хронических заболеваний, снижают качество жизни, сопровождаются высокими социальными и экономическими издержками (листы нетрудоспособности у родителей, стоимость лекарственных препаратов и т.д.). В 2014 г. суммарный ущерб государства от одного случая острой инфекции верхних дыхательных путей достиг 13370 руб., гриппа – 22900 руб. Интерес педиатров к данной тематике не уменьшается, что заставляет нас вновь и вновь возвращаться к наиболее актуальным аспектам лечения и профилактики острых респираторных заболеваний в детском возрасте.

Вирусная этиология обуславливает более 95% всех заболеваний верхних дыхательных путей. Известно более 200 возбудителей ОРВИ у человека, которые относятся к

6 таксономическим семействам: Orthomyxoviridae (вирус гриппа), Paramyxoviridae (вирус парагриппа, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус), Adenoviridae (аденовирусы) более 50 типов, Parvoviridae (бокавирус), Picornaviridae (энтеровирус, риновирус), Coronaviridae (коронавирусы 229E, HKU1, NL63, OC43, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома ТОРС, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV) [2, 3]. В последнее время установлена значительная распространенность оппортунистических инфекций (герпесвирусные инфекции: простой и опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус) [4].

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение эпидемий

Нередки и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных ОРВИ и, соответственно, видоизмененной клинической картиной. Бактериальные инфекции обычно являются осложнением вирусных.

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за

счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение эпидемий. При парагриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции формируется более продолжительный иммунитет – в течение 3–5 лет. Относительно более стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [2].

Респираторная вирусная инфекция оказывает мощное местное и генерализованное иммуносупрессивное действие, что, с одной стороны, облегчает присоединение бактериальной инфекции, а с другой – вызывает/утяжеляет обострение хронической патологии. Осложнения при ОРВИ могут возникнуть на любом сроке заболевания и бывают обусловлены как непосредственным воздействием инфекции, так и присоединением бактериальной микрофлоры. Тревогу вызывают пациенты, страдающие хроническими бронхолегочными заболеваниями, у которых ОРВИ и грипп могут приводить к развитию обострений основного заболевания и даже к летальным исходам. У этой категории пациентов наблюдаются выраженные расстройства местного иммунитета в зависимости от нозологии [5]. Респираторные вирусные инфекции – наиболее частые триггеры бронхиальной астмы в детском возрасте. Микробная флора вызывает повреждение мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательного тракта, способствует увеличению ее проницаемости для аллергенов, токсических веществ, а также повышению чувствительности рецепторов подслизистого слоя бронхов, что обуславливает бронхиальную гиперреактивность [6]. За этим следует увеличение объема и спектра терапевтических воздействий, что невольно ведет к полипрагмазии.

Выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии при ОРВИ весьма ограничен. Известно, что противoinфекционный иммунитет может сформироваться в результате естественных процессов развития инфекционного заболевания, медицинского вмешательства, включая вакцинацию, введения иммуноглобулинов. Оптимальным методом профилактики и иммунотерапии респираторных инфекций считается специфическая вакцинация против гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции. Вакцинация инициирует реакцию, подобную естественному контакту с антигеном, т. е. активирует иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов и специфических антител, обеспечивая надежную защиту [7, 8].

Несмотря на это, грипп и другие ОРВИ по-прежнему плохо поддаются контролю, что связано не только с их полиэтиологичностью, но и с уникально высокой изменчивостью вирусов. Кроме того, методы этиологической диагностики в подавляющем числе имеют ретроспективный характер. В большинстве случаев при назначении терапии врачи руководствуются клиническими показаниями, эпидемиологической ситуацией и в основном используют те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром действия за счет неспецифических механизмов (производные интерферона и индукторы эндогенного интерферона) [9–11].

Поэтому разработка эффективных мер по лечению и профилактике ОРВИ тесно связана с разработкой и внедрением новых эффективных иммунотропных препаратов.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, в стандарты терапии гриппа у взрослых пациентов и детей с первого года жизни включены ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) как препараты первой линии. Однако указанные выше лекарственные средства специфичны только для вируса гриппа и не являются этиотропными для лечения ОРВИ другой этиологии [12, 13]. Причем сообщается, что к осельтамивиру может сформироваться резистентность, особенно у людей, принимавших его с целью профилактики, а также при иммуносупрессии [14, 15]. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также невозможность его применения у больных, находящихся на ИВЛ. Блокаторы М2-каналов: римантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. Исследования клинических изолятов показали, что в мире доля штаммов вируса гриппа А, резистентных к препаратам адамантанового ряда, чрезвычайно возросла и в некоторых странах уже достигает 90% [16]. Наличие лекарственной резистентности у вирусов гриппа ограничивает эффективность его лечения. Кроме того, проблема этиотропной терапии ОРВИ заключается, прежде всего, в необходимом уровне безопасности, которым должны соответствовать противовирусные средства [17].

В стандарты терапии гриппа у взрослых пациентов и детей с первого года жизни включены ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) как препараты первой линии. Однако указанные выше лекарственные средства специфичны только для вируса гриппа и не являются этиотропными для лечения ОРВИ другой этиологии

С недавнего времени в клинической практике в качестве альтернативы применяются препараты нового класса, содержащие релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также отсутствием нежелательных побочных явлений. Среди релиз-активных препаратов, широко применяемых в педиатрии, известны анаферон детский, тенотен детский, ренгалин и др. Данные препараты произведены путем технологической обработки аффинно очищенных антител к тем или иным субстратам, в результате чего в препарате антитела присутствуют в релиз-активной форме. Релиз-активность генерируется исходной субстанцией, но при этом не является его дозой, так как понятие доза подразумевает часть вещества, воспроизводящую его базовые свойства, а в ходе последовательного уменьшения концентрации исходное вещество переходит в новую физическую форму, свойства которой не зависят от присутствия молекул исходного вещества [18–22]. Таким образом, релиз-активные препараты обладают особой активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител и оказывает модифицирующее

влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы [19]. Конечно, эффективность этих препаратов еще нуждается в подтверждении тщательным анализом практики их применения.

Интерес представляет, например, комбинированный релиз-активный лекарственный препарат в состав которого входят очищенные антитела к гамма-интерферону человека (анти-ИНФ-гамма), к гистамину (анти-Н) и к CD4 (анти-CD4).

Фармакологическая активность такого препарата включает противовирусное, иммуномодулирующее, антигистаминное и противовоспалительное действие. Экспериментально и клинически доказана его эффективность при вирусных инфекционных заболеваниях: гриппе А и В; ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, коронавирусами; герпесвирусных инфекциях; острых кишечных инфекциях вирусной этиологии. Применение данного препарата в до- и поствакцинальном периодах увеличивает эффективность вакцинации, обеспечивает неспецифическую профилактику ОРВИ и гриппа в период становления поствакцинального иммунитета.

Антитела к гамма-интерферону (ИФН) повышают экспрессию ИФН-гамма, ИФН-альфа/бета, а также сопряженных с ними интерлейкинов (IL) (IL-2, IL-4, IL-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие (между ИФН-гамма и его рецептором), восстанавливают цитокиновый статус; нормализуют концентрацию и функциональную активность естественных антител к ИФН-гамма, являющихся важным фактором естественной противовирусной толерантности организма. Интерферон-индуцирующая активность обеспечивается за счет конформационных изменений молекулы ИФН-гамма в присутствии анти-ИФН-гамма, что реализуется в росте образования лиганд-рецепторных комплексов и активации противовирусной защиты (восстановление цитокинового статуса, регуляция синтеза иммуноглобулинов и др.) [20]. Релиз-активные антитела к ИФН-гамма повышают продукцию ИФН-гамма и ИФН-альфа, улучшают рецепцию к ИФН-гамма. С фармакотерапевтической точки зрения индукторы интерферона имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными ИФН. В частности, образование эндогенного ИФН при введении индукторов интерферона является более физиологическим процессом, нежели постоянное введение больших доз экзогенного ИФН, который к тому же быстро выводится из организма и угнетает образование собственного ИФН по принципу отрицательной обратной связи [23].

Молекулярной мишенью анти-CD4 является CD4-рецептор, представленный на Т-хелперах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках. В ходе экспериментальных исследований было доказано, что антитела к CD4 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-лимфоцитов, нормализуют субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 [24, 25]. Модулирующее влияние релиз-активных антител (РА АТ) к CD4 на функциональную

активность CD4-клеток, обеспечивая «полноценную» презентацию антигена, эффективно противодействует вирулентной гриппозной инфекции начиная с самых ранних этапов ее развития. Кроме того, повышая функциональную активность CD4+ Т-лимфоцитов, РА АТ к CD4 препятствуют репликации вируса и способствуют высокой скорости его клиренса [25].

Анти-Н модифицируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, что реализуется в снижении тонуса гладкой мускулатуры бронхов, уменьшении проницаемости капилляров. В серии экспериментальных исследований было показано, что РА АТ к гистамину обладают противоаллергическим, противовоспалительным, спазмолитическим и противокашлевым действием [20]. РА АТ к гистамину подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, продукцию лейкотриенов, синтез молекул адгезии, снижают хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов [21, 22, 25].

Таким образом, состав комплексного релиз-активного препарата позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра [5].

Терапия ОРВИ и гриппа должна быть комплексной, индивидуальной, направленной на все звенья патогенеза, соответствовать этиологии, нозологии и тяжести течения заболевания, учитывать комплаентность пациента

В ходе экспериментальных и клинических исследований доказано, что релиз-активные препараты сохраняют эффективность независимо от этапов лечения ОРВИ. Так, в первые 48 часов в ответ на внедрение вируса при развитии неспецифического иммунного ответа действие препарата за счет РА АТ к ИФН-гамма и CD4 повышает функциональную активность макрофагов, NK-клеток, ИФН-альфа, что обеспечивает его эффективность на раннем этапе инфекции. Способность модифицировать гистамин-зависимые реакции значима на всем протяжении ОРВИ [26].

Терапевтическая эффективность релиз-активных препаратов при гриппе и ОРВИ заключается в значимом, по сравнению с плацебо, снижении длительности и тяжести течения вирусных инфекций, включая лихорадку, общие и респираторные симптомы [17, 27–29].

В результате сравнительного исследования эффективности релиз-активного и другого противовирусного препарата при ОРВИ результаты продемонстрировали сопоставимость их действия – купирования основных симптомов заболевания: укорачивание лихорадочного периода на 1,3–1,5 дня; уменьшение длительности синдрома интоксикации и катаральных явлений на 1,5–2,0 дня; снижение частоты осложнений; хорошая переносимость [30].

В ходе клинического исследования, проведенного у детей от 4 до 17 лет с ОРВИ средней степени тяжести было отмечено, что в результате применения комбинированного релиз-активного препарата достоверно на 1–2 дня уменьшилась длительность основных проявлений ОРВИ (заложенность носа, ринит, катаральные проявления, лихорадка, слабость) в сочетании с иммуномодулирующим влиянием препарата в виде увеличения секреции секреторного иммуноглобулина А, ИФН-альфа и гамма при сниженном исходном уровне их продукции [31].

Таким образом, терапия ОРВИ и гриппа должна быть комплексной, индивидуальной, направленной на все звенья патогенеза, соответствовать этиологии, нозологии и

тяжести течения заболевания, учитывать комплаентность пациента. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что среди инновационных методов терапии ОРВИ и гриппа в детском возрасте комбинированный препарат на основе релиз-активных антител к гамма-интерферону человека, гистамину и CD4 является эффективным и безопасным лекарственным средством. Дальнейшие клинические наблюдения покажут, насколько релиз-активные препараты отвечают нуждам педиатрической практики.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с. /On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017. 220 p.
- Савенкова М.С. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. *Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение*, 2015, 1 /Savenkova MS. Influenza and other acute respiratory viral infections in children. Aspects of antiviral therapy. *Klinicheskaya i Neotlozhnaya Pediatriya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015, 1. http://pediatrno.geotar.ru/ru/jarticles_ped/8.html?5Sr=0901337a1e01ffffff27c_07df080e010912-40fa
- Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(4): 284-289.
- Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л., Стойко Т.Ю., Бодаревская О.П. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа. *Медицинский совет*, 2015, 1: 66-70. /Ovsyannikova EM, Korovina NA, Morgunova SL, Stoyko TYu, Bodarevskaya OP. Rational therapy of acute respiratory infections and flu. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 1: 66-70.
- Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких. *Медицинский совет*, 2017, 5: 38-41. /Kniazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP. New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 5: 38-41.
- Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. /Prikhodko AG, Perelman YuM, Kolosov VP. Airway hyperreactivity. Vladivostok: Dalnauka, 2011. 204 p.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.: 4Мпресс, 2013. 432 с. /Kostinov MP. Vaccination of children with impaired health. M.: 4Mpress, 2013. 432 p.
- Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants –mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol*, 2008, 76(5): 353-9.
- Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагматии? Лечащий врач, 2014, 10. [http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/](http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/Krasnova EI, Loskutova SA, Panasenko LM. Modern approach to antiviral treatment of acute respiratory viral infections in children. How to avoid polypragmasy? Lechaschy Vrach, 2014, 10. http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/)
- Мизерницкий Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*, 2016, 1: 22-25. /Mizernitsky YuL. The use of innovative domestic interferon inducer for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 1: 22-25.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Острые респираторные инфекции у детей проблема полипрагматии. *Медицинский совет*, 2016, 16: 64-67. /Mizernitsky YuL, Melnikova IM. Acute respiratory infections in children: a problem of polypragmasy. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 16: 64-67.
- WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138515/>
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А., Коровина Н.А., Кириллова Е.С., Феодоритова Е.Л., Леписева И.В., Свищицкая В.И. Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum*, 2016, 18(11): 83-86. /Zaplatnikov AL, Burtseva EI, Girina AA, Korovina NA, Kirillova ES, Feodoritova EL, Lepiseva IV, Svintsitskaya VI. Etiotropic therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum*, 2016, 18 (11): 83-86.
- Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины. *Consilium Medicum*, 2016, 03: 18-21. /Afanasyeva, OI, Esaulenko EV. A look at the efficacy of release-active antiviral drugs in the treatment of influenza and ARVI through the lens of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*, 2016, 03: 18-21.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010 Aug 6, 59(RR-8): 1-62.
- Орлова Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта. *Трудный пациент*, 2013, 11(4): 22-27. /Orlova NV. Acute respiratory viral infections in therapeutic practice. *Trudny Patsient*, 2013, 11 (4): 22-27.
- Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчецкий А.Л., Минина Е.С., Козырев О.А., Костинов М.П., Петров Д.В., Селькова Е.П., Путиловский М.А., Нечаев В.В., Эпштейн О.И., Андрианова Е.Н. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2012, 57(7-8): 23-30. /Averyanov AV, Babkin AP, Bart BYa, Volchetsky AL, Minina ES, Kozyrev OA, Kostinov MP, Petrov DV, Selkova EP, Putilovsky MA, Nechaev VV, Epstein OI, Andrianova EN. Ergoferon and Oseltamivir in the treatment of influenza: the results of multicenter comparative randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2012, 57 (7-8): 23-30.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюл. экспер. биол. и мед.*, 2012, 7: 62-67. /Epstein OI. Release-activity: from the phenomenon to the creation of new drugs. *Byul. Exper. Biol. i Med.*, 2012, 7: 62-67.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76. /Epstein OI. The phenomenon of release-activity and hypothesis of "spatial" homeostasis. *Uspekhi Fiziolgicheskikh Nauk*, 2013, 44 (3): 54-76.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1: 40-43. /Zhavbert, ES, Dugina, YuL, Epstein OI. Anti-inflammatory and antiallergic

- properties of histamine antibodies in release-active form: a review of experimental and clinical studies. *Detskii Infektsii*, 2014, 1: 40-43.
21. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А., Доровская Н.Л., Лысанова М.А., Киндякова Е.И., Чистякова Т.Г., Кузнецова Е.А. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М: «Медпрактика-М», 2014, Вып.14: 95-99./ Mizernitsky YuL, Melnikova IM, Kozlova LA, Dorovskaya NL, Lysanova MA, Kindyakova EI, Chistyakova TG, Kuznetsova EA. The efficacy of the combined drug of ultra-low doses of antibodies to inflammatory mediators in dry cough in children with respiratory infections. Pulmonology of childhood: problems and solutions. M: Medpraktika-M, 2014, Issue 14: 95-99.
 22. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет*, 2016, 15: 67-71./ Mizernitsky YuL, Melnikova IM. The modern paradigm of managing patients with cough. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 15: 67-71.
 23. Долинникова Л.Ю. Преимущества применения эргоферона и анаферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. *Архивъ внутренней медицины*, 2015, 1(21): 38-40./ Dolinina LY. The advantages of using ergoferon and anaferon in the prevention and treatment of ARVI and influenza. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2015, 1 (21): 38-40.
 24. Шиловский И.П. Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*, 2016, 17: 45-48./ Shilovsky IP. The use of combined drugs in the treatment of respiratory viral infections. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 17: 45-48.
 25. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практ. медицина*, 2014, 7(83): 14-20./ Dmitriev AN. Release-active drugs: a new direction in the treatment of acute respiratory viral infections (literature review). *Prakt. Meditsina*, 2014, 7 (83): 14-20.
 26. Усенко Д.В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. *Практика педиатра*, 2015, 4: 66-70./ Usenko DV. Ergoferon: results of clinical studies in ARVI in children. *Praktika Pediatria*, 2015, 4: 66-70.
 27. Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2012, 3: 16-20./ Kniazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP, Belevsky AS. New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*, 2012, 3: 16-20.
 28. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцеревич Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 59(5-6): 6-14./ Geppe NA, Kondyurina EG, Galustyan AN, Pak TE, Baltserovich NB, Zhiglinskaya OV, Kamaev AV, Lazareva SG, Laleko SL, Melnikova IM, Perminova OA, Sabitov AU. Liquid dosage form of ergoferon: effective and safe drug to treat acute respiratory infections in children. Intermediate results of multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2014, 59 (5-6): 6-14.
 29. Геппе Н.А., Валиева С.Т.К., Фараджева Н.А.Г., Оганян М.Р., Мырзабекова Г.Т., Жанузак М.А., Катарбаев А.К., Скучала Л.Н., Айткулуйев Н.С., Кабаева Д.Д., Раупов Ф.О., Ибадова Г.А., Шамсиев Ф.С., Наврузова Ш.И., Хусинова Ш.А., Нурмухамедова Р.А., Абдрахманова С.Т. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия*, 2017, 8(18): 63-78./ Geppe NA, Valiyeva STK, Faradzheva NAG., Oganyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA, Katarbaev AK, Skuchalina LN, Aytkuluyev NS, Kabaeva DD, Raupov FO, Ibadova GA, Shamsiev FS, Navruzova ShI, Khusinova ShA., Nurmukhamedova RA, Abdrakhmanova ST. Treatment of ARVI and influenza in outpatient practice: results of international observational non-intervention HERMITAGE program. *Terapia*, 2017, 8 (18): 63-78.
 30. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В., Тихонова Ю.С. Эффективность применения эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Практическая медицина*, 2014, 1(77): 179-184./ Tikhonova EP, Kuzmina TYu, Andronova NV, Tikhonova YUS. The efficacy of ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infections. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014, 1 (77): 179-184.
 31. Крамаров С.О., Загордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 1-4./ Kramarov SO, Zakordonets LV. Experience in using Ergoferon in children with acute respiratory viral infections. *Sovremennaya Pediatriya*, 2014, 8 (64): 1-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., профессор, зав. отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, Москва

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

УЧЕНЫЕ ИЩУТ НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЯМИ, ВОЗБУДИТЕЛИ КОТОРЫХ ОБЛАДАЮТ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Разработана молекула, действующая против нескольких грамотрицательных бактерий, которые стали резистентными ко всем существующим антибиотикам. Резистентные ко многим препаратам грамотрицательные бактерии имеют не одну, а две мембраны, которые защищают их от воздействия антибиотиков. Ученые из США нашли способ проникать в грамотрицательные бактерии, что может стать основой для разработки нового класса антибиотиков. Ученые разработали молекулу G0775 и показали на образцах клеток и мышиных моделях, что она действует против нескольких грамотрицательных бактерий, которые стали резистентными ко всем существующим антибиотикам. Ученые использовали ариломицины, молекулы природного происхождения, которые активно действуют против грамотрицательных бактерий, ингибируя бактериальную сигнальную пептидазу I типа, фермент, который располагается между наружной и внутренней мембранами и необходим для выживания бактерий. Данный фермент находится на поверхности второй защитной мембраны, что делает его доступной мишенью для воздействия. Однако естественные формы ариломицинов не являются достаточно мощными. Ученым потребовалось создать более 1700 аналогов естественного продукта для того, чтобы усовершенствовать его способность проникать через наружную мембрану и воздействовать на сигнальную пептидазу.

