

Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей

Л.А.Харитоновна, О.Е. Исрафилова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Детский медицинский центр «ОАО Медси II», Москва

Principles of etiopathogenetic therapy for acute respiratory viral infections in frequently ill children

L.A. Kharitonova, O.E. Israfilova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель: изучить влияние включения в схему терапии препарата циклоферон на эффективность лечения ОРВИ у часто болеющих детей. Проведен анализ результатов лечения 117 детей, разделенных на три группы в зависимости от схемы терапии. Кроме симптоматической и местной противовирусной терапии пациентам 1-й (контрольной) группы была назначена антибиотикотерапия, 2-й (сравнения 1) группы — антибиотики и циклоферон, 3-й (сравнения 2) группы — циклоферон. В начале лечения выявлено снижение уровня α - и γ -интерферонов при сохраненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту. Анализ параметров иммунного статуса выявил, что у половины детей происходит активация компенсаторных механизмов (стимуляция выработки CD4+, CD8+ и увеличение показателей НСТ-теста), а у 1/3 — срыв (снижение уровня CD4+, CD16+, IgA и НСТ-теста). После лечения отмечено восстановление интерфероногенеза у большинства (86,7%) больных, получавших циклоферон, у 74,1% детей, получавших в схеме лечения циклоферон и антибиотики, и только у 47,1% пациентов, получавших антибиотики. При сравнении иммунных показателей при лечении, включающем антибиотикотерапию без и в сочетании с циклофероном, в последнем случае чаще отмечена более выраженная и сбалансированная реакция в виде нормализации уровня CD4+ и CD8+. Таким образом, включение в схемы лечения ОРВИ у часто болеющих детей препарата циклоферон оказывает положительное действие на иммунный статус, выражающийся в восстановлении изначально сниженного интерфероногенеза, а при сочетании циклоферона с антибиотикотерапией — иммуномодулирующее действие с благоприятной динамикой иммунных показателей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, иммунитет, ОРВИ, циклоферон.

Objective: to investigate the impact of incorporation of cycloferon into a therapy regimen on the efficiency of treatment for acute respiratory viral infections (ARVI) in frequently ill children. **Subjects and methods.** The results of treatment were analyzed in 117 children divided into three groups according to the therapy regimen. Thus, symptomatic and local antiviral therapies (interferon nasal ointment and viferon suppositories) were prescribed to all the children; furthermore, Group 1 (control) used antibiotic therapy; Group 2 (Comparison Group 1) took antibiotics and cycloferon (tablets), and Group 3 (Comparison Group 2) had Cycloferon. **Results:** At the beginning of treatment, there was a reduction in interferon- α and interferon- γ values with preserved serum interferon levels, suggesting the diminished compensatory responses ensuring antiviral protection. Analysis of the immune status revealed that virtually half of the children exhibited activation of compensatory mechanisms (stimulation of CD4+ and CD8+ production and an increase in NST test activity), one third displayed a disturbance (decreases in CD4+, CD16+, IgA, and NST test activity). After treatment, interferonogenesis was recovered in the majority (86,7%) of the patients taking Cycloferon, in 74,1% of those who had a treatment regimen containing cycloferon and antibiotics, and only in 47,1% of those who received antibiotics. Comparison of the immunological indicators during therapy with antibiotics alone or in combination with cycloferon demonstrated a more noticeable and balanced response to the latter: the normalized CD4+ and CD8+ values in the patients on antibiotic therapy was 8,9 and 5,8%, respectively, and 11,1% in those who received antibiotics and cycloferon. **Conclusion.** Incorporation of cycloferon into ARVI treatment regimens for frequently ill patients has the positive effect on immunological indicators, which shows itself as recovery of initially diminished interferonogenesis (antiviral protection) and the use of cycloferon in combination with antibiotic therapy exerts an immunomodulatory effect in causing more marked and balanced positive immunological changes.

Key words: immunity, frequently ill children, acute respiratory viral infections, cycloferon.

Актуальной медицинской и социальной проблемой педиатрии являются частые заболевания детей острыми респираторными вирусными инфек-

циями (ОРВИ) [1–3]. На долю ОРВИ приходится до 70–95% всех острых инфекций верхних дыхательных путей. Это обусловлено, с одной стороны, высокой контагиозностью вирусов, с другой — особенностями иммунного ответа ребенка в разные возрастные периоды [4]. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунной резистентности организма, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, его социальной дезадаптации, формированию хронических заболеваний органов дыхания [5].

© Л.А.Харитоновна, О.Е. Исрафилова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:143–148

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с инфекционными болезнями факультета дополнительного постдипломного образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Исрафилова Ольга Евгеньевна — врач-отоларинголог Детского медицинского центра «ОАО Медси II»

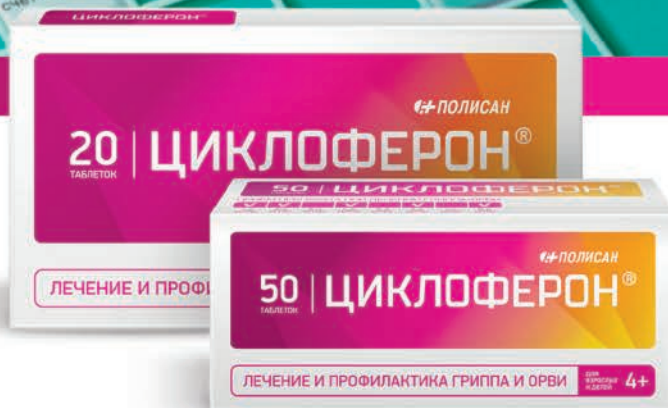
119002 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 7



УМНОЕ ЛЕКАРСТВО
для лечения и профилактики
ГРИППА и ОРВИ

ЦИКЛОФЕРОН®

- ✓ обладает прямым противовирусным действием
- ✓ снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ в 2,9 раза*
- ✓ сохраняет лечебный эффект даже при частом применении**
- ✓ снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз***



4+

разрешен взрослым
и детям с 4 лет

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здоровья
polysan

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50, P N001049/02 от 12.12.2007.

* Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гарашенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия, 2009, 54; 9 – 10.

** Л.А. Харитонов, О.Е. Есрафилова, М.Г. Романцов "Коррекция иммунного дисбаланса часто болеющих детей повторными респираторными инфекциями" - Антибиотики и Химиотерапия, 2013, 58; 11-12

*** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).

Поэтому в последнее время растет интерес врачей-педиатров к возможности проведения этиотропной — противовирусной терапии. В настоящее время создан и используется ряд препаратов, действие которых основано на подавлении репликации вирусов. Однако их применение в педиатрической практике ограничено из-за токсичности, так как воздействуя на вирус, препараты могут оказывать влияние на клетки растущего и развивающегося организма ребенка. Основные группы противовирусных лекарственных средств включают:

- вещества, избирательно подавляющие репродукцию вирусов: интерфероны, эндогенные низкомолекулярные белки, обладающие противовирусным и иммуномодулирующим свойствами; нуклеазы, протеолитические ферменты, ингибиторы протеаз;
- индукторы интерферонов — высоко- и низкомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения, стимулирующие выработку эндогенных интерферонов.

Необходимость назначения индукторов интерферона при ОРВИ диктуется физиологическим дефицитом интерферона при развитии инфекционного процесса. Известно, что интерферон начинает вырабатываться через 6 ч и достигает максимума через 12 ч от момента внедрения вируса в клетку. К этому времени каскад патофизиологических реакций достигает третьей стадии развития ОРВИ, вследствие чего развивается цитокиновый дефицит, что определяет тяжесть течения заболевания [6].

Препарат циклоферон (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия) является низкомолекулярным индуктором интерферона, обладающим широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Препарат оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1–5-е сутки) инфекционного процесса, снижая инфекционность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций. При ежедневном введении циклоферона создаются условия для активации клетками-мишенями макрофагов, что способствует восстановлению функции фагоцитоза, α - и γ -интерферонов, а в более поздние сроки — Т-звена иммунной системы.

Однако в случае лечения часто болеющих детей использование противовирусных препаратов и индукторов интерферонов в монотерапии может не приводить к желаемому результату: дети продолжают часто болеть либо инфекция приобретает затяжное течение. Последнее может быть обусловлено узким спектром действия противовирусных лекарственных средств и/или формированием резистентных вирусных штаммов, способных:

- «ускользнуть» от влияния клеток иммунной системы, что приводит к их длительной персистенции и ла-

тентному течению болезни (аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, герпесвирусы и др.);

- «извращать» локальные и системные механизмы иммунной защиты, используя способность к мимикрии;
- синтезировать пептидные отрезки, аналогичные таковым некоторых цитокинов;
- запускать аутоиммунные процессы путем поликлональной активации В-лимфоцитов [7].

Таким образом, учитывая факторы этиологии и патогенеза, тяжесть заболевания и механизмы действия лекарственных препаратов или их комбинаций, можно получить желаемый эффект без назначения антибиотиков.

Цель исследования: изучить влияние включения в схему терапии препарата циклоферон на эффективность лечения ОРВИ у часто болеющих детей.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 117 детей, получивших лечение в филиале ГБУЗ «ДГКБ Св. Владимира» Москвы в период с декабря 2012 г. по февраль 2013 г. Дети были разделены на три группы в зависимости от состава комплексной терапии: в 1-ю группу (контроль) вошли 42 ребенка, получивших антибиотики, местно — противовирусные лекарственные средства (интерфероновая мазь в нос и виферон в свечах) и симптоматическую терапию, во 2-ю группу (сравнения 1) были включены 36 детей, получивших, кроме антибиотиков, противовирусных средств (местно—интерфероновая мазь в нос и суппозитории виферона) и симптоматической терапии, препарат циклоферон. В 3-ю группу (сравнения 2) вошли 39 детей, получивших симптоматическую терапию, местную противовирусную (интерфероновую мазь в нос и виферон в свечах) и циклоферон. Группы были рандомизированы по полу (мальчиков — 61, девочек — 56), возрасту и диагнозу (табл. 1).

Циклоферон в таблетках назначался из расчета 450 мг ежедневно, курс 5 — 10 дней в зависимости от тяжести состояния (препарат включен в стандарт лечения гриппа [8]). У всех наблюдавшихся детей, получивших циклоферон, патологических реакций на введение препарата не выявлено.

Помимо стандартных исследований, у всех пациентов был исследован интерфероновый (сывороточный, спонтанный интерферон, α - и γ - интерфероны) и иммунный (CD3+, D4+, CD8+, CD16+, IgA, НСТ¹-тест, стимулированный НСТ-тест и CD4+/CD8+ индекс) статусы до и после лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 6.0. Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие

¹ Тест восстановления нитросинего тетразолия.

Таблица 1. Распределение детей в зависимости от диагноза

Диагноз	Группа детей							
	контроль (n=42)		сравнения 1 (n=36)		сравнения 2 (n=39)		всего (n=117)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОРВИ	23	54,8	19	52,8	21	53,8	63	53,8
ОРВИ + бронхит	6	14,3	5	13,9	6	15,5	17	14,6
ОРВИ + отит	7	16,6	7	19,4	7	17,9	21	17,9
ОРВИ + пневмония	6	14,3	5	13,9	5	12,8	16	13,7
Итого...	42	100,0	36	100,0	39	100,0		100,0

щие коэффициенты, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Значения ранговой корреляции (Спирмена) значимые различия ($p < 0,05$) составляли при $r > 0,82$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных выявил, что при поступлении в стационар у всех пациентов были снижены показатели α - и γ -интерферонов при сохраненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту (табл. 2).

При изучении абсолютных и относительных показателей иммунного статуса пациентов выявлены три варианта иммунного ответа:

1) приблизительно у $1/3$ пациентов — у 15 (35,7%) детей в контрольной группе, 12 (33,3%) — в группе сравнения 1 и у 15 (38,5%) детей в группе сравнения 2 отмечалось повышение уровня антигенпрезентирующих Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-супрессо-

ров (CD8+) на фоне снижения уровня Т-хелперов (CD4+), естественных киллеров (CD16+), IgA, показателей НСТ-теста и стимулированного НСТ-теста, что подтвердило ранее высказанное предположение о срыве компенсаторных реакций в клеточном звене иммунной системы у наблюдавшихся нами детей (табл. 3);

2) у $1/2$ пациентов — 19 (45,2%) детей в контрольной, 15 (41,7%) — в группе сравнения 1 и у 18 (46,2%) — в группе сравнения 2, напротив, отмечалась достоверная активация Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), а также показателей НСТ-теста и стимулированного НСТ-теста, что свидетельствовало об адекватном иммунном ответе на ОРВИ (табл. 4);

3) у остальных пациентов — 8 (19,1%) детей в контрольной группе, 9 (25%) и 6 (15,3%) детей в группах сравнения 1 и 2 соответственно показатели иммунного статуса были в пределах нормальных значений (табл. 5).

Таблица 2. Показатели интерферонов статуса (в Ед/мл) у детей с ОРВИ в начале терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль (n=42)	сравнения 1 (n=36)	сравнения 2 (n=39)	
Сывороточный интерферон	2,0±0,11	2,4±0,54	3,33±2,4	2—8
Спонтанный интерферон	1,8±0,21	1,8±0,02	1,9±0,01	0—2
α -интерферон	240,0±80,0*	223,5±0,83*	226,67±93,3*	320—640*
γ -интерферон	16,0±2,53*	15,2±1,83*	13,33±2,7*	64—128*

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: * — $p < 0,05$ между группой наблюдения и нормой.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей с 1-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль (n=15)	сравнения 1 (n=12)	сравнения 2 (n=15)	
CD3+, 10^9 /л	3,9±0,7*	2,4±0,1*	2,5±0,4*	0,9—2,2
CD8+, 10^9 /л	1,3±0,19*	1,8±1,02*	1,1±0,2*	0,3—0,8
CD4+, 10^9 /л	0,1±0,05*	0,4±0,01*	0,2±0,1*	0,6—1,9
CD16+, 10^9 /л	0,2±0,04*	0,1±0,01*	0,3±0,05*	0,3—0,6
IgA, г/л	0,6±0,1*	0,6±0,7*	0,2±0,3*	0,7—5,0
НСТ-тест, усл.ед.	9,1±1,2*	5,0±0,9*	7,3±1,3*	12—30
НСТ-стим, усл. ед.	30±5,7*	32,55±6,1*	10,0±1,3*	40—95

Таблица 4. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей со 2-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группы детей			Норма
	Контроль ($n=19$)	сравнения 1 ($n=15$)	сравнения 2 ($n=18$)	
CD8+, $10^9/\text{л}$	$1,3 \pm 0,19^*$	$1,8 \pm 1,02^*$	$1,1 \pm 0,2^*$	0,3—0,8
CD4+, $10^9/\text{л}$	$1,8 \pm 0,56^*$	$2,4 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1^*$	0,6—1,9
НСТ-тест, усл. ед.	$31,8 \pm 1,2^*$	$35,0 \pm 0,1^*$	$33,3 \pm 2,3^*$	12 — 30
НСТ-стим, усл. ед.	$98,3 \pm 5,7^*$	$102,5 \pm 7,8^*$	$110,0 \pm 9,9^*$	40 — 95

Таблица 5. Показатели иммунного статуса в начале терапии ОРВИ у детей с 3-м вариантом иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Группа детей			Норма
	контроль ($n=8$)	сравнения 1 ($n=9$)	сравнения 2 ($n=6$)	
CD8+, $10^9/\text{л}$	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,2^*$	0,3—0,8
CD4+, $10^9/\text{л}$	$1,1 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,1^*$	0,6—1,9
CD16+, $10^9/\text{л}$	$0,4 \pm 0,04^*$	$0,3 \pm 0,01^*$	$0,6 \pm 0,05^*$	0,3—0,6
НСТ-тест, усл. ед.	$19,1 \pm 1,2^*$	$14,3 \pm 0,9^*$	$17,1 \pm 1,3^*$	12—30
НСТ-стим, усл. ед.	$43,3 \pm 5,7^*$	$72,6 \pm 6,1^*$	$74,0 \pm 1,3^*$	40—95

После окончания лечения (в среднем через $24 \pm 5,0$ дней) восстановление интерферогенеза (α - и γ -интерферонов) и иммунного статуса (IgA и НСТ-теста) наблюдалось у 16 (47,1%) детей 1-й (контрольной) группы, у 2 (74,1%) — во 2-й и у 26 (86,7%) — в 3-й группах. Нормализация уровня CD4+ была зарегистрирована у 3 (8,9%) детей из 1-й группы, у 3 (11,1%) — из 2-й и у 3 (10%) — из 3-й группы, CD8+ — только у 2 (5,8%) детей из 1-й группы, 3 (11,1%) — из 2-й и 4 (13,3%) — из 3-й группы.

Иммунный статус не показал положительной динамики на проводимую терапию у 13 (38,2%) из 34 детей контрольной группы, у 1 (3,7%) из 27 пациентов, получивших наряду с антибиотиками циклоферон, и у 6 (15,7%) из 39 детей, получивших только циклоферон. При этом статистически достоверные различия были выявлены между показателями контрольной и группы сравнения 1 ($p < 0,05$), а также контрольной и группы сравнения 2 ($p < 0,02$), в то же время между группами сравнения 1 и 2 достоверных различий установлено не было.

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена была определена высокая корреляционная зависимость между осложненным течением ОРВИ и эффективностью лечения в группах сравнения 1 ($r = 0,87$; $p < 0,01$) и 2 ($r = 0,79$; $p < 0,02$), где в комплексную терапию включался циклоферон, тогда как у детей контрольной группы, не получавших препарат был выявлен средний уровень зависимости ($r = 0,37$; $p < 0,05$). Достоверных различий коэффициента ранговой корреляции между группами сравнения 1 и 2 также не было.

У всех обследованных детей, относящихся к группе часто болеющих, на фоне ОРВИ были снижены показатели α - и γ -интерферонов при сохра-

ненных показателях сывороточного интерферона, что свидетельствовало о снижении компенсаторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту. Вместе с тем анализ показателей иммунного статуса установил, что практически у половины детей происходит активация компенсаторных механизмов (стимуляция выработки CD4+, CD8+ и увеличение НСТ-теста) и у $1/3$ — срыв компенсаторных механизмов (снижение показателей CD4+, CD16+, IgA и НСТ-теста).

При сравнении результатов трех схем терапии было выявлено восстановление интерферогенеза у большинства (86,7%) больных, получавших циклоферон, у 74,1% детей, получавших в схеме лечения циклоферон и антибиотики, и только у 47,1% пациентов, получавших антибиотики.

При сравнении эффективности схем, включающих антибиотикотерапию без и в сочетании с циклофероном, в последнем случае отмечена более выраженная благоприятная реакция иммунных показателей (нормализация уровня CD4+ и CD8+), что может быть объяснено иммуномодулирующей активностью препарата.

Выводы

Включение в схемы лечения ОРВИ у часто болеющих детей препарата циклоферон оказывает положительное действие на иммунные показатели, выражающееся в восстановлении изначально сниженного интерферогенеза (противовирусной защиты), а при сочетании циклоферона с антибиотиками оказывает иммуномодулирующее действие, выражающееся в более выраженной и сбалансированной положительной динамике иммунных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базанов Г.А., Адрианов А.П., Олейникова Т.Ю. Лекарственная терапия вирусных заболеваний. М — Тверь: Губернская медицина 2000; 112. (Bazanov G.A., Adrianov A.P., Olejnikova T.Yu. Drug treatment of viral diseases. Moskva — Tver': Gubernskaja medicina 2000; 112.)
2. Кондратьева Е.И. Часто болеющие дети (вопросы профилактики, терапии и реабилитации). Краснодар 2011; 318. (Kondrat'eva E.I. Often ill children (prevention, treatment and rehabilitation). Krasnodar 2011; 318.)
3. Мамаева М.А. Выбор иммуномодуляторов в педиатрической практике. Пятиминутка 2011; 2:15: 62–65. (Mamaeva M. A. Selection of immunomodulators in pediatric practice. Pjatiminutka 2011; 2:15: 62–65.)
4. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та 1993; 276. (Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta 1993; 276.)
5. Овчеренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции. Клин иммунол, аллергол, инфектол 2008; 4: 15: 25–27. (Ovcherenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. et al. The immune system of mucous membranes and the associated lymphoid tissue: the mechanisms of interaction in health and disease, the path of correction. Klin immunol, allergol, infektol 2008; 4: 15: 25–27.)
6. Королева О.И. Клиническое значение показателей функциональной активности нейтрофилов ротовой полости при различных вариантах бронхита у детей старшего школьного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 2005; 23. (Koroleva O.I. Clinical significance of neutrophil functional activity of the oral cavity with different variants of bronchitis in children under school age: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan' 2005; 23.)
7. Романцов М.Г. Вирусные и бактериальные инфекции у детей (современная фармакотерапия). Краснодар: Просвещение-Юг 2013; 179. (Romancov M.G. Viral and bacterial infections in children (modern pharmacotherapy). Krasnodar: Education-South 2013; 179.)
8. Приказ Минздравсоцразвития России № 460 от 07.06.2006. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц); <http://worklib.ru/laws/ml01/pages/10003917.php> (The order of Ministry of health and social development RF № 460 07.06.2006. On approval of the standard of care with the flu caused by the identified influenza virus (avian influenza)); <http://worklib.ru/laws/ml01/pages/10003917.php>

Поступила 19.08.15