

Новый противовирусный препарат с комбинированным действием в терапии ОРВИ у детей

И. В. НИКОЛАЕВА

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Казань

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций результатов доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности применения нового релиз-активного лекарственного препарата Эргоферон для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп. Приведены результаты изучения противовирусной эффективности Эргоферона и его компонентов у взрослых, а также новейшие данные по изучению эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона при ОРВИ у детей.

Ключевые слова: Эргоферон, релиз-активные препараты, грипп, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), противовирусная терапия, детский возраст

New Antiviral Drug Combined Effect of Therapy ARVI in Children

I. V. Nikolaeva

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan

This article contains a review of Russian and foreign publications with the results of experimental and clinical studies of effectiveness and safety using of a new release active medicine — Ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infection (ARVI), including influenza virus. The results of investigation of antiviral activities of Ergoferon and its components in adults are presented in the article, as well as absolutely new data about efficacy and safety of a liquid form Ergoferon in ARVI in children.

Keywords: Ergoferon, release active drugs, acute respiratory viral infection (ARVI), antiviral therapy, children

Контактная информация: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; 420012, Казань, ул. Бултерова 49, (Nikolaeva Irina Venediktovna — MD, PhD, associate Professor of the Department of children infections, Butlerova str., 49, Kazan, 420012), т.: [843] 236-06-52, e-mail: Irianicolaeva@mail.ru

УДК 615.37:616.921.5-08

Несмотря на достижения современной медицинской науки, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются чрезвычайно значимой причиной заболеваемости и летальности в детском возрасте — составляют 90% всех случаев инфекционных заболеваний и ежегодно ассоциированы с 4 млн. летальных исходов у детей в мире [1]. Чаще болеют дети раннего возраста, у которых респираторные инфекции составляют 65% всех регистрируемых заболеваний и являются основной причиной госпитализации [2, 3].

В настоящее время типировано более 200 вирус-возбудителей инфекций респираторного тракта. Только за последнее десятилетие идентифицировано 6 новых респираторных вирусов: метапневмовирус, коронавирус — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, коронавирусы NL63 и HKU1, вирус парагриппа 4 и бокавирус [4, 5]. Спектр возбудителей респираторных вирусных инфекций, по-видимому, значительно шире, т.к. даже при использовании современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать этиологию только 70% всех случаев заболевания [6, 7].

Известно, что респираторные вирусы способны индуцировать аллергические реакции, что наиболее часто проявляется обструкцией дыхательных путей и усугублением течения хронических заболеваний органов дыхания, включая бронхиальную астму (БА). На фоне гриппа и ОРВИ у детей часто появляются или обостряются симптомы аллергии (аллергический ринит, БА, атопиче-

ский дерматит), что связано с особенностями возбудителя и иммунного реагирования организма ребенка на инфекцию, а также с применением различных лекарственных препаратов. Доказано, что респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция, перенесенная в раннем детском возрасте — значимый фактор риска развития бронхиальной астмы в более поздние периоды детства [8].

Стабильно высокие показатели заболеваемости ОРВИ связаны с их полиэтиологичностью, антигенной изменчивостью вирусов, высокой контагиозностью, узким спектром существующих средств специфической профилактики и лечения.

Следует отметить, что в настоящее время педиатры ограничены в выборе противовирусных препаратов для терапии ОРВИ и гриппа у детей. Спектр противовирусных препаратов с доказанным эффектом составляют в основном противогриппозные препараты (блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы), а также рибавирин, используемый в терапии тяжелых форм РСВ-инфекции у детей. Однако, в связи с развитием у циркулирующих штаммов возбудителя резистентности, используемые для лечения гриппа А препараты адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) существенно утратили свои позиции в его терапии — доля резистентных к ним штаммов вируса гриппа А в некоторых странах достигает 90%, что стало причиной запрета в США с прошлого эпидемического сезона применения адамантанов для лечения и профилактики гриппа [9, 10]. Используемые для лечения

гриппа А и В ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) эффективны в отношении большинства вирусов гриппа, включая пандемический, но в последние годы отмечается существенный рост числа резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А/Н1N1. Наибольшее количество таких штаммов выделено в Норвегии (64%), Франции (39%), а также в США (9%), Гонконге, Австралии [10]. Рибавирин не нашел широкого применения в лечении РСВ-инфекции у детей в связи с токсичностью и дороговизной препарата.

Проблемы эффективной противовирусной терапии во многом также связаны со сложностью дифференциального диагноза и верификации возбудителя на ранних сроках заболевания из-за сходства клинической симптоматики ОРВИ разной этиологии. К сожалению, в рутинной практике пока мало доступны методы экспресс-диагностики гриппа, ОРВИ и бактериальных респираторных инфекций.

Сложившаяся ситуация актуализирует поиск новых препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности, а также другими значимыми для лечения ОРВИ терапевтическими эффектами (противовоспалительным, антигистаминным). Очевидно, что препараты для терапии ОРВИ, включая грипп, должны способствовать элиминации возбудителя, стимулировать защитные силы организма и корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения [11].

По результатам анализа существующих отечественных и зарубежных публикаций по данному вопросу перспективным представляется применение инновационных лекарственных препаратов, созданных на основе релиз-активных антител к эндогенным регуляторам. Благодаря особой технологии производства, такие препараты обладают специфической фармакологической активностью, названной релиз-активностью. Именно это свойство обеспечивает им широкий терапевтический коридор и является основой высокой безопасности [12].

В 2011 г. отечественной фармацевтической научно-производственной компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» был выпущен комбинированный противовирусный препарат Эргоферон® (Ergoferon), содержащий релиз-активные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека (РА АТ к ИФН- γ), гистамину (РА АТ к гистамину) и CD4 (РА АТ к CD4) и обладающий комплексным действием (усиленным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным) [13, 14].

Усиленное противовирусное действие Эргоферона реализуется за счет влияния РА АТ к ИФН- γ и РА АТ к CD4 на систему интерферонов (ИФН) в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4. Экспериментально и клинически доказано, что РА АТ к ИФН- γ повышают вирус-индуцированную продукцию ИФН- γ и ИФН α и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН, восстанавливают цитокиновый статус. РА АТ к ИФН- γ также способствуют

активации фагоцитоза и NK-клеток, восстановлению баланса Т-хелперной (1 и 2 типов) активности иммунного ответа и В-лимфоцитов с повышением продукции защитных антител — IgG и IgA, включая способствующий усилению местного иммунитета секреторный sIgA, и торможением выработки аллергических антител — IgE [15–19].

РА АТ к CD4, входящие в состав Эргоферона, регулируют функциональную активность CD4 рецептора, представленного на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках) и Т-хелперах 1 и 2 типов, что приводит к повышению функциональной активности CD4 лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [13, 17].

Таким образом, сочетание РА АТ к ИФН- γ и РА АТ к CD4 влияет на универсальные механизмы противовирусной защиты, играющие ключевую роль в развитии иммунного ответа независимо от типа вируса.

В серии экспериментальных исследований показана высокая противовирусная активность Эргоферона и его компонентов. Так, например, показан сопоставимый с осельтамивиром противовирусный эффект РА АТ к ИФН- γ в отношении вируса пандемического гриппа А(Н1N1)2009, что проявлялось подавлением репликации вируса в легочной ткани, увеличением продолжительности жизни и снижением летальности лабораторных животных [20]. Также *in vitro* на модели РСВ-инфекции продемонстрировано, что Эргоферон ингибирует репликацию РСВ, статистически значимо снижая вирусную нагрузку на клетки линии HeLa, и не обладает токсичностью [21]. Полученные результаты свидетельствуют о противовирусной активности Эргоферона в отношении РСВ и возможности его применения в составе комплексной терапии и профилактики данного заболевания, что было подтверждено и в ходе клинических исследований у детей, например, такого компонента Эргоферона, как РА АТ к ИФН- γ [22].

Противовирусная активность Эргоферона дополняется эффектами РА АТ к гистамину, оказывающих противовоспалительное и антигистаминное действие. Благодаря модифицирующему действию на гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, РА АТ к гистамину способствуют уменьшению проницаемости сосудов и снижению агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном, подавлению высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, оптимизации продукции лейкотриенов. Как следствие, снижается тонус гладкой мускулатуры бронхов и выраженность сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций. Клинически это приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания [13, 18].

Кроме того, противовоспалительная активность Эргоферона обеспечивается влиянием РА АТ к ИФН- γ и РА АТ

к CD4 на цитокиновую сеть и регуляцией баланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов [13].

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности.

Эргоферон широко используется в клинической практике с целью профилактики и лечения широкого спектра вирусных, а также бактериальных инфекций.

Действие Эргоферона подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими испытаниями [18, 21, 23–31, 34]. Следует отметить, что опубликованные результаты исследований по безопасности и эффективности Эргоферона были проведены в соответствии с действующими стандартами исследования лекарственных препаратов и принципами доказательной медицины.

С целью изучения терапевтической эффективности Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа проведен ряд рандомизированных исследований, включая «золотой стандарт» дизайна исследований с позиций доказательной медицины — рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [18, 25, 27].

Так, например, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом, рандомизированном клиническом исследовании безопасности и эффективности Эргоферона в терапии ОРВИ, которое проводилось в 8 медицинских центрах РФ показано, что применение Эргоферона обеспечивало эффективную противовирусную защиту, сокращало длительность лихорадочного периода и способствовало более быстрому купированию клинических симптомов ОРВИ [18].

В течение двух эпидемических сезонов (2010/2011 и 2011/2012 гг.) проведено многоцентровое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности Эргоферона и осельтамивира в лечении гриппа у взрослых с участием 213 пациентов. Максимальная эффективность Эргоферона отмечалась на 2-е сутки лечения, что проявлялось нормализацией температуры тела у 48% получавших Эргоферон пациентов против 28% пациентов, получавших осельтамивир ($p = 0,008$). Применение Эргоферона снижало необходимость применения антипиретиков с 1-го дня терапии, а также частоту развития бактериальных осложнений и необходимость применения антибиотиков. Число пациентов, нуждавшихся в антипиретической терапии на 2-й день лечения в группе Эргоферона было в 3 раза меньше, чем в группе осельтамивира. В ходе исследования в группе Эргоферона не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации, а также не выявлено нежелательных эффектов, связанных с приемом данного препарата. На основании полученных данных авторами сделан вывод о высокой безопасности применения и эффективности Эргоферона

для лечения гриппа, его сопоставимости с осельтамивиром по клинической эффективности [25].

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности Эргоферона в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых в стационарных условиях с участием 100 пациентов показало, что применение Эргоферона способствовало более быстрому купированию симптомов, сокращая длительность температурной реакции в 1,8 раз, катаральных явлений в 2 раза. У пациентов, получавших Эргоферон, содержание Т-хелперов и НК-клеток было достоверно выше ($p < 0,02$) по сравнению с контролем и у них быстрее происходило восстановление иммунорегуляторного индекса. Также принимавшие Эргоферон пациенты имели в 2 раза более высокие показатели индуцированного ИФН- γ и ИФН- α по сравнению с группой контроля. А уровень гистамина у них в период реконвалесценции определялся в интервале референтных значений здоровых лиц ($0,67 \pm 0,12$ мкмоль/л), тогда как у пациентов контрольной группы он оставался выше верхней границы нормы ($0,91 \pm 0,03$ мкмоль/л). Полученные результаты свидетельствуют не только о терапевтической эффективности Эргоферона, но и патогенетической обоснованности его применения при гриппе и ОРВИ [23].

Аналогичные результаты получены и в ряде других рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности Эргоферона для терапии ОРВИ и гриппа, а также выявлена сопоставимость его эффективности с умифеновиром [17, 26–28].

Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в ходе рандомизированного исследования с участием 132 пациентов старше 18 лет. Включение Эргоферона в комплексную терапию ВП, осложнившую течение ОРВИ, статистически значимо уменьшало продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и антибактериальной терапии (на 2,2 дня), сокращало сроки стационарного лечения, позволило увеличить число пациентов с полным клиническим выздоровлением в 1,5 раза. Безопасность препарата в данном исследовании подтверждена отсутствием нежелательных явлений и неблагоприятного действия на лабораторные показатели на фоне терапии [24, 29].

Также доказана эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких, включая БА. У пациентов, получавших Эргоферон, основные клинические проявления ОРВИ (катаральные симптомы, интоксикация) купировались на 1–2 сутки заболевания, 78% пациентов не потребовалось назначение антибактериальной терапии. Не выявлено аллергических реакций и других побочных эффектов при приеме препарата [30].

Таким образом, полученные в многочисленных клинических исследованиях данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в лечении ОРВИ у взрослых.

Эффективность и безопасность профилактического применения Эргоферона оценена в открытом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании у детей 3–7 лет с БА в эпидемиологический сезон ОРВИ. Установлено, что профилактический прием Эргоферона в течение месяца позволяет значимо ($p < 0,05$) снизить частоту эпизодов ОРВИ и обострений БА у детей дошкольного возраста. Сочетанное применение Эргоферона и препаратов для базисной терапии БА безопасно [31].

Следует заметить, что при проведении клинических и экспериментальных исследований придавалось особое значение изучению безопасности Эргоферона, что чрезвычайно важно при выборе препарата для педиатрической практики [10, 18, 23–32, 34]. Во всех клинических испытаниях Эргоферона как у взрослых, так и у детей подтвержден высокий профиль его безопасности [10, 18, 23–31, 34].

Безопасность и клиническая эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ у детей оценена в ходе регистрационного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования его жидкой лекарственной формы (РКИ №18 (16.01.2013)) [33, 34].

Исследование проводилось в 13 исследовательских центрах России с участием 162 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $8,2 \pm 3,9$ лет) с клиническими проявлениями ОРВИ (лихорадкой не менее 38°C), обратившиеся к врачу в течение первых суток от начала заболевания. В исследование не включались дети с подозрением на бактериальную инфекцию, нуждающиеся в применении антибактериальных препаратов, с тяжелыми хроническими заболеваниями, поливалентной аллергией, непереносимостью фруктозы.

В течение 5 дней пациенты 1 группы ($n = 82$) принимали Эргоферон, пациенты 2 группы ($n = 80$) — плацебо по схеме приема Эргоферона. Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и выраженности клинических симптомов ОРВИ. Жидкая форма Эргоферона назначалась внутрь по 1 мерной ложке (5 мл) на один прием, вне приема пищи. В первые 2 часа препарат принимался каждые 30 минут, затем в течение первых суток осуществляли еще три приема через равные промежутки времени. Со 2-х по 5-е сутки препарат принимали по 1 мерной ложке 3 раза в день. При необходимости пациенты получали симптоматическую терапию (антипиретики, отхаркивающие, деконгестанты, противокашлевые препараты). Общая продолжительность наблюдения пациентов составила 6 суток. При статистической оценке результатов исследования применялись более «жесткие» критерии по сравнению со стандартными: величина ошибки первого рода (α) вместо стандартного $p = 0,05$ была установлена в размере $p = 0,0294$.

Статистический анализ полученных результатов подтвердил превосходящую плацебо терапевтическую эффективность Эргоферона с высокой достоверностью раз-

личий между группами. Показано, что Эргоферон значительно эффективнее и быстрее, чем плацебо, снижал у пациентов повышенную температуру тела, которая, как известно, является основным маркером вирусемии. Превосходство эффекта Эргоферона над плацебо по купированию лихорадки было значимо и по утренним, и по вечерним показателям термометрии в течение всех дней терапии.

Уже на третий день приема препарата доля больных с нормальной температурой тела в группе Эргоферона составила 83% утром и 84% вечером (против 60 и 54% в группе плацебо соответственно; $\chi^2 = 16,7$; $p = 0,001$). Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила $1,9 \pm 0,8$ дней против $2,5 \pm 0,8$ дней в группе плацебо ($p < 0,0001$).

Препарат быстро купировал и другие проявления ОРВИ. Начиная со второго дня лечения Эргофероном, выраженность симптомов ОРВИ прогрессивно уменьшалась, причем данная динамика была значима по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), что подтвердило терапевтическую эффективность Эргоферона. Быстрый эффект Эргоферона в купировании лихорадки и других проявлений синдрома интоксикации не только уменьшал тяжесть клинических проявлений ОРВИ (особенно в ранние сроки инфекции), но и приводил к сокращению длительности заболевания. На 4-й день терапии Эргофероном ОРВИ более половины детей (61%) были здоровы, тогда как в группе плацебо таких детей было только 44%.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что включение в терапию ОРВИ у детей Эргоферона (по сравнению с плацебо) приводит к укорочению лихорадочного периода, способствует более легкому течению вирусной инфекции респираторного тракта у детей и более быстрому их выздоровлению.

Эргоферон продемонстрировал хорошую совместимость с препаратами симптоматической терапии ОРВИ и препаратами других групп, разрешенных для применения в педиатрии (экспекторантами, деконгестантами, антипиретиками, ингаляционными кортикостероидами, препаратами кромоглициевой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия и местными антисептиками). На фоне применения препарата не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, ухудшения течения респираторной инфекции, а также нежелательных изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей.

Высокий уровень безопасности Эргоферона подтвержден и отсутствием зарегистрированных нежелательных побочных эффектов, имеющих связь с терапией данным препаратом. Результаты исследования доказали не только высокую эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у детей, его хорошую переносимость, но и высокую приверженность к терапии пациентов детского возраста, что продемонстрировано в ходе оценки комплаентности на последнем визите.

Результаты проведенного исследования по оценке эффективности и безопасности применения при ОРВИ у детей новой жидкой лекарственной формы Эргоферона сопоставимы с полученными ранее результатами многочисленных исследований эффективности Эргоферона для терапии ОРВИ у взрослых [10, 18, 23–30].

Таким образом, результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у Эргоферона комплексного воздействия на организм человека (противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного), что обуславливает его выраженный терапевтический эффект в купировании основных синдромов ОРВИ и гриппа у детей и взрослых. Доказанная высокая эффективность Эргоферона, отсутствие нежелательных явлений в период терапии в сочетании с хорошей переносимостью, делают его препаратом выбора этиотропной, патогенетической терапии ОРВИ и гриппа у детей разных возрастных групп. Эргоферон — наиболее эффективный и безопасный комбинированный препарат, обладающий широкими возможностями в терапии ОРВИ и гриппа у детей.

Литература/ References:

1. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций // *Лечащий врач*. — 2008. — № 8. — С. 42–45.
Zaytsev A.A. Lechenie ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy // *Lechaschiy vrach*. — 2008. — N. 8. — С. 42–45.
2. Хорошилова Н.В. Иммунопатогенетические особенности респираторных вирусов и новые возможности иммунокоррекции // *Детские инфекции*. — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 22–26.
Horoshilova N.V. Immunopatogeneticheskie osobennosti respiratornykh virusov i novyye vozmozhnosti immunokorektsii // *Detskie infektsii*. — 2009. — T. 8. — N. 4. — S. 22–26.
3. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б.Малахова. — М., 2012. — 47 с.
Kompleksnyy podhod k lecheniyu i profilaktike ostrykh respiratornykh infektsiy u detey: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev / pod red. prof. N.A. Geppe, prof. A.B. Malahova. — M., 2012. — 47 s.
4. Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2008. — V. 21. — P. 716–747.
5. Nichols W.G. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances / W.G. Nichols, A.J. Peck Campbell, M. Boeckh // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2008. — V. 21. — P. 274–290.
6. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection // *eMedicine Web Site*. — Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>. — 2009. — Доступ: свободный.
7. Сергиенко Е.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей / Е.Н. Сергиенко, И.Г. Германенко // <http://www.bsmu.by/medicaljournal/db38d20da226533edf7f423df47d1708/>. — Доступ: свободный.
8. Sergienko E.N. Ostrye respiratornye virusnyie infektsii u detey / E.N. Sergienko, I.G. Germanenko // <http://www.bsmu.by/medicaljournal/db38d20da226533edf7f423df47d1708/>. — Доступ: svobodnyy.
8. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy / Szabo S.M. et al. // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — Suppl. 2. — S9–15. — doi: 10.1016/S1526-0542(12)70161–6.
9. Якимова С.С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор ре-

- зультатов клинических исследований препарата Арбидол // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 4. — http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/ — Доступ: свободный.
Yakimova S.S. Strategiya protivovirusnoy terapii pri grippe kak lechenie i profilaktika tyazhelykh oslozhneniy: obzor rezultatov klinicheskikh issledovaniy preparata Arbidol // *Consilium Medicum*. — 2010. — N. 4. — http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/ — Dostup: svobodnyy.
10. Орлова Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта // *Трудный пациент*. — 2013. — № 4. — С. 22–27.
Orlova N.V. Ostrye respiratorno-virusnyie infektsii v praktike vracha terapevta // *Trudnyy patsient*. — 2013. — N. 4. — S. 22–27.
11. Романцов М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа / М. Г. Романцов, О. И. Киселев, Т. В. Сологуб // *Лечащий врач*. — 2011. — № 2. — С. 92–96.
Romantsov M.G. Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiya ORVI i gripa / M.G. Romantsov, O.I. Kiselev, T.V. Sologub // *Lechaschiy vrach*. — 2011. — N. 2. — S. 92–96.
12. Использование препаратов на основе сверхмалых доз антител в практике педиатра и детского инфекциониста. Достижения и перспективы / С.А. Тарасов, М.В.Качанова, М.С. Зак, А.Ю. Павлова // *Поликлиника*. — 2010. — № 1. — С. 124–127.
Ispolzovanie preparatov na osnove sverhmalykh doz antitel v praktike pediatra i detskogo infektsionista. Dostizheniya i perspektivy / S.A. Tarasov, M.V.Kachanova, M.S. Zak, A.Yu. Pavlova // *Poliklinika*. — 2010. — N. 1. — S. 124–127.
13. Инструкция к лекарственному препарату Эргоферон — <http://grls.rosminzdrav.ru/>. — Доступ: свободный.
Instruktsiya k lekarstvennomu preparatu Ergoferon — <http://grls.rosminzdrav.ru/>. — Dostup: svobodnyy.
14. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д.м.н. Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского. — М.: ООО «Издательство «МИА», 2012. — 496 с.
Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika / Pod red. akad. RAMN prof. O.I. Kiseleva, d.m.n. L.M. Tsybalovoy, akad. RAMN prof. V.I. Pokrovskogo. — M.: ООО «Izdatelstvo «MIA», 2012. — 496 s.
15. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека / Е.Ю. Шерстобоев и др. // *Бюл. экспер. биол. и мед.* — 2002. — Прил. 4. — С. 79–82.
Immunotropnyie efektyi potentsirovannykh antitel k interferonugamma cheloveka / E.Yu. Sherstoboev i dr. // *Byul. eksper. biol. i med.* — 2002. — Pril. 4. — S. 79–82.
16. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О.И. Эпштейн и др. // *Бюл. экспер. биол. и мед.* — 2008. — Прил. 2. — С. 82–88.
Eksperimentalnoe issledovanie farmakologicheskikh effektiv sverhmalykh doz antitel k endogenным регуляторам funktsiy / O.I. Epshteyn i dr. // *Byul. eksper. biol. i med.* — 2008. — Pril. 2. — S. 82–88.
17. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. — М.: ООО «Издательство «МИА», 2013. — 1200 с.
Rukovodstvo po virusologii: Virusyi i virusnyie infektsii cheloveka i zhivotnykh / Pod red. akad. RAN D.K. Lvova. — M.: ООО «Izdatelstvo «MIA», 2013. — 1200 s.
18. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ // *Инф. болезни*. — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 29–34.
Kostinov M.P. Novyy preparat dlya lecheniya gripa i ORVI // *Inf. bolezni*. — 2011. — T. 9. — N. 4. — S. 29–34.

19. Жавберт Е.С. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований / Е.С. Жавберт, Ю.Л. Дугина, О.И. Эпштейн // *Детские инфекции*. — 2014. — № 1. — С. 40–43.
Zhavbert E.S. Protivovospalitelnyie i protivooallergicheskie svoystva antitel k gistaminu v reliz-aktivnoy forme: obzor eksperimentalnykh i klinicheskikh issledovaniy / E.S. Zhavbert, Yu.L. Dugina, O.I. Epshteyn // *Detskie infektsii*. — 2014. — № 1. — С. 40–43.
20. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice / S.A. Tarasov et al. // *Antiviral. Res.* — 2012. — V. 93(2). — P. 219–224.
21. Шиловский И.П. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон» / И.П. Шиловский, Г.В. Корнилаев, М.Р. Хаитов // *Иммунология*. — 2012. — Т. 33. — № 3. — С. 144–148.
Shilovskiy I.P. Novyie vozmozhnosti v terapii respiratorno-sintsitalnoy virusnoy infektsii: dannyye doklinicheskogo issledovaniya preparata «Ergoferon» / I.P. Shilovskiy, G.V. Kornilaev, M.R. Haitov // *Immunologiya*. — 2012. — Т. 33. — N. 3. — С. 144–148.
22. Головачева Е.Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокорректирующей терапии при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 19 с.
Golovacheva E.G. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya immunokorrigiruyushey terapii pri respiratorno-sintsitalnoy virusnoy infektsii u detey: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. — SPb, 2003. — 19 s.
23. Вереvщиков В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона / В.К. Вереvщиков, В.М. Борзунов, Е.К. Шемякина // *Антиб. и химиотер.* — 2011. — Т. 56, №9–10. — С. 23–26.
Verevshchikov V.K. Optimizatsiya etiopatogeneticheskoy terapii gripa i ORVI u vzroslykh pri primenenii ergoferona / V.K. Verevshchikov, V.M. Borzunov, E.K. Shemyakina // *Antib. i himioter.* — 2011. — Т. 56, № 9–10. — С. 23–26.
24. Сидорова Л.Д. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа / Л.Д. Сидорова, С.А.Бабанова // *Справочник поликлинического врача*. — №12. — 2013. — С. 38–41.
Sidorova L.D. Klinicheskaya farmakologiya sovremennogo protivovirusnogo preparata Ergoferon i ego mesto v lechenii ostrykh respiratorno-virusnykh infektsiy i gripa / L.D. Sidorova, S.A.Babanova // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. — N.12. — 2013. — С. 38–41.
25. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / А.В. Аверьянов и др. // *Антиб. и химиотер.* — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
Ergoferon i Oseltamivir v lechenii gripa — rezultaty mnogotsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya / A.V. Averyanov i dr. // *Antib. i himioter.* — 2012. — Т. 57. — N. 7–8. — С. 23–30.
26. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования / Л.А. Степанисцева и др. // *Доктор.ру*. — 2012. — Специальный выпуск. — С. 31–38.
Ergoferon v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u vzroslykh. Rezultaty randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya / L.A. Stepanisheva i dr. // *Doktor.ru*. — 2012. — Spetsialnyiy vyipusk. — С. 31–38.
27. Гаврюченков Д.В. Новый противовирусный препарат Эргоферон в лечении респираторных инфекций // *Поликлиника*. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 78–81.
Gavryuchenkov D.V. Novyy protivovirusnyy preparat Ergoferon v lechenii respiratornykh infektsiy // *Poliklinika*. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 78–81.
28. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций / Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Н.В. Андропова, Ю.С. Тихонова // *Практ. медицина*. — 2014. — 1(77). — С. 179–184.
Effektivnost primeneniya Ergoferona dlya lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy / E.P. Tihonova, T.Yu. Kuzmina, N.V. Andronova, Yu.S. Tihonova // *Prakt. meditsina*. — 2014. — 1(77). — С. 179–184.
29. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.П. Княжеская, И.А. Баранова, М.П. Фабрика, А.С. Белевский // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2012. — №3(46). — С. 37–40.
Novyie vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki ORVI u patsientov s hronicheskimi obstruktivnyimi zabolovaniyami legkih / N.P. Knyazheskaya, I.A. Baranova, M.P. Fabrika, A.S. Belevskiy // *Atmosfera. Pulmologiya i allergologiya*. — 2012. — №3(46). — С. 37–40.
30. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., Судакова А.П., Нурғалиева Р.Н. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. // *Доктор.ру*. — 2012. — №8(76). — С. 44–47.
Shestakova N.V., Zagoskina N.V., Samoilenko E.V., Minakova E.Yu., Sudakova A.P., Nurgalieva R.N. Effektivnost i bezopasnost primeneniya Ergoferona v kompleksnoy terapii vnebolnichnykh pnevmoniy // *Doktor.ru*. — 2012. — N. 8(76). — С. 44–47.
31. Сабитов А.У., Ершова А.В. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / А.У. Сабитов, А.В. Ершова // *Уральский медицинский журнал*. — 2013. — №5(110). — С. 91–93.
Sabitov A.U., Ershova A.V. Novyye aspekty v profilaktike ostrykh respiratornykh infektsiy u detey s bronhialnoy astmoy / A.U. Sabitov, A.V. Ershova // *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. — 2013. — N. 5(110). — С. 91–93.
32. Бундикова Т.М., Лебедева С.А., Бугаева Л.И., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л. Влияние комплексного препарата сверхмалых доз антител на общее состояние крыс при 6-ти месячном введении. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М, 2012. — С. 359–360.
Bundikova T.M., Lebedeva S.A., Bugaeva L.I., Heyfets I.A., Dugina Yu.L. Vliyaniye kompleksnogo preparata sverhmal'ykh doz antitel na obscheye sostoyaniye kryis pri 6-ti mesyachnom vvedenii. // XIX Rossiyskiy natsionalnyy kongress «Chelovek i lekarstvo». — M., 2012. — С. 359–360.
33. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ] — <http://grls.rosminzdrav.ru/> — Доступ свободный.
Reestr vyidannykh razresheniy na provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov [RKI] — <http://grls.rosminzdrav.ru/> — Dostup svobodnyy.
34. Геппе Н.А. 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. — С. 8–16.
Geppe N.A. Zhidkaya lekarstvennaya forma ergoferona effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey. Promezhuutochnyye itogi mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruемого randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya // *Antibiotiki i himioterapiya*. — 2014. — N. 59. — С. 8–16.