

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРГОФЕРОНА

В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп относят к наиболее распространенным заболеваниям среди детей и взрослых. Несмотря на широкий выбор средств для лечения данной патологии, актуальным остается поиск препаратов, сочетающих в себе универсальную противовирусную активность, доказанную эффективность и безопасность, обеспечивающую возможность применения у пациентов из групп риска, в т. ч. при аллергических заболеваниях.

Фармакологическая активность релиз-активного лекарственного препарата Эргоферон обусловлена комплексным действием его компонентов на противовирусный иммунный ответ и вирус-индуцированное воспаление респираторного тракта. Каждый компонент при этом оказывает на свою мишень модулирующее действие, которое является общим отличительным свойством релиз-активных форм антител.

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, обобщивший результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности применения Эргоферона для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа у пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова: Эргоферон, релиз-активный препарат, грипп, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

O.V. FESENKO, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia
ACTUAL ASPECTS OF USE OF ERGOFERON IN OUTPATIENT POLYCLINIC PRACTICE

Acute respiratory infections (ARI) and influenza are referred to the most common diseases among children and adults. Despite a wide choice of medications for this pathology, we still need ones that combine a multipurpose antiviral activity, have proven effectiveness and safety and enable application in patients from risk groups, including allergic diseases. The pharmacological activity of a release-active drug Ergoferon is determined by the complex action of its components on antiviral immune response and virus-induced inflammation in the respiratory tract. Each component at the same time has its own target modulating action, which is a distinctive property of release-active antibodies forms. The article presents an overview of Russian and foreign publications, summarizing the results of preclinical and clinical studies effectiveness and safety of the Ergoferon use for treatment and prevention of acute respiratory infections and influenza in patients of different age groups.

Keywords: Ergoferon, release-active drug, influenza, acute respiratory infections (ARI).

Острые респираторные вирусные инфекции (парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, реовирусная, коронавирусная инфекция и еще более 200 возбудителей) характеризуются коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой, интоксикацией и поражением различных отделов респираторного тракта [1]. Это самые массовые и распространенные болезни человека, они составляют более 90% всей инфекционной заболеваемости в детской и взрослой популяциях. В среднем за год ребенок болеет от 4 до 10 раз, взрослый – от 2 до 4 раз. Пик заболеваемости приходится на ранний детский возраст [2].

Грипп занимает особое место. Это обусловлено способностью вируса к антигенной изменчивости, что определяет высокую восприимчивость населения. По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения (от 3 до 5 млн человек) и 250–500 тыс. из них умирают [3, 4]. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами гриппа, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу [4]. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания в период эпидемии гриппа смертность в

50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей. Частое развитие осложнений и затяжное течение характерно для пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями [5, 6].

Вместе с тем осложнения после гриппа возникают не только у лиц, входящих в группы риска, но и у молодых пациентов без сопутствующих нарушений здоровья. Каждая вспышка гриппа наносит существенный ущерб здоровью населения и экономике соответствующего региона и страны. Так, в нашей стране в 2016–2017 гг. зарегистрировано более 50 тыс. случаев заболевания гриппом, из которых 35,5 тыс. случаев лабораторно подтверждены. Зарегистрировано 40 случаев смерти от гриппа [4].

В условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики определение типа возбудителя (ОРВИ, грипп) и его чувствительности к терапии в большинстве случаев затруднительно [5, 6]. Вместе с тем в настоящее время отмечается рост числа штаммов вируса гриппа, резистентных к традиционной этиотропной терапии (ингибиторам нейраминидазы), в т. ч. при использовании в высоких дозах [7, 8]. Не менее важными критериями выбора лекарственного средства является доказанная безопасность и возможность применения у детей и пациентов из групп риска [9]. Таким образом, перспективный вариант терапии ОРВИ

и гриппа должен быть представлен таким лекарственным средством, которое бы отличалось благоприятным соотношением эффективности и безопасности, фармакоэкономическими преимуществами и способностью препятствовать формированию вирусной резистентности.

В настоящее время отмечается рост числа штаммов вируса гриппа, резистентных к традиционной этиотропной терапии (ингибиторам нейраминидазы), в т. ч. при использовании в высоких дозах

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-корцептору (РА АТ к CD4). Получение релиз-активных форм антител осуществляется с применением принципиально новой технологии (US Patent 8,535,664 B2, 2013), обеспечивающей наличие у таких форм общего отличительного свойства – способности оказывать модифицирующее действие на исходное вещество (или структурно схожие биологические молекулы) посредством изменения его пространственной структуры, что, в свою очередь, приводит к изменению его физических, химических и биологических свойств [10]. Эргоферон обладает комплексным действием: противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным [11–12].

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 презентации антигена при участии CD4-корцептора. Экспериментально и клинически доказано, что РА АТ к ИФН- γ повышают эффективность связывания молекулы интерферона со своим рецептором, повышают вирус-индуцированную продукцию ИФН- γ и ИФН- α и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), восстанавливают цитокиновый статус. РА АТ к ИФН- γ также способствуют активации фагоцитоза и естественных киллеров, регуляции 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 IgA, и торможением выработки аллергических антител – IgE [13–16].

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

Противовирусная активность Эргоферона дополняется эффектами РА АТ к гистамину. Благодаря модифициру-

ющему действию на гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, РА АТ к гистамину способствуют уменьшению проницаемости сосудов и снижению агрегации тромбоцитов при контакте с аллергеном, подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, оптимизируют продукцию лейкотриенов, а также, за счет антагонистического воздействия на H4-рецептор гистамина, снижают образование аллергенспецифических антител. Как следствие этих процессов, 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 [18].

Высокая противовирусная активность одного из компонентов Эргоферона – РА АТ к ИФН- γ – была продемонстрирована в серии экспериментальных исследований. Так, был доказан сходный с осельтамивиром противовирусный эффект РА АТ к ИФН- γ в отношении возбудителя пандемического гриппа А (H1N1) 2009, что проявлялось подавлением репликации вируса в легочной ткани, увеличением продолжительности жизни и снижением показателей летальности лабораторных животных [19]. Результаты другой экспериментальной работы показали, что Эргоферон обладает аналогичным осельтамивиру эффектом в отношении вируса гриппа А (H3N2). Оба препарата достоверно снижали репликацию вируса в легких животных более чем в 10 раз как через 2, так и через 4 суток [20].

На модели респираторно-синцитиальной инфекции *in vitro* было продемонстрировано, что Эргоферон ингибирует репликацию респираторно-синцитиального вируса, статистически значимо снижая вирусную нагрузку на клетки линии HeLa, и не обладает токсичностью [21].

Кроме того, было показано, что препарат снижает способность респираторно-синцитиального вируса инфицировать клетки после совместной предварительной инкубации вируса и препарата [22].

В 2011 г. 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-корцептору (РА АТ к CD4)

Полученные результаты позволили сделать вывод о противовирусной активности Эргоферона в отношении респираторно-синцитиальной инфекции и возможности его применения в составе комплексной терапии и профилактики данного заболевания.

Эффективность Эргоферона в отношении риновирусной инфекции изучалась на модели осложнений бронхиальной астмы у мышей, где применение препарата способствовало статистически значимому увеличению экспрессии генов ИФН- β и ИФН- γ , а также снижению инфильтрации клеток воспаления (лимфоциты, нейтрофилы) в легкие [23].

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности, что доказывается результатами доклинических и клинических исследований применения Эргоферона для лечения ОРВИ и гриппа. Клинические исследования эффективности и безопасности применения Эргоферона [6, 24–35] проводились в соответствии с действующими стандартами исследования лекарственных препаратов и принципами доказательной медицины и включают рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [26, 27].

Так, многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, которое проводилось в 8 медицинских центрах РФ, показало, что применение Эргоферона обеспечивает эффективную противовирусную защиту, сокращает длительность лихорадочного периода и способствует более быстрому купированию клинических симптомов ОРВИ [26]. Аналогичные результаты были получены и в других рандомизированных клинических исследованиях, посвященных оценке препарата при лечении ОРВИ и гриппа [24–35]. Терапевтический эффект Эргоферона, проявляющийся быстрым купированием симптомов гриппа и ОРВИ, обусловлен в т. ч. ускорением элиминации возбудителя. В двухцентровом проспективном открытом клиническом рандомизированном исследовании было показано, что лечение ОРВИ Эргофероном способствовало увеличению доли «вируснегативных» пациентов до 76% к 3-му дню лечения [6].

Трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности

Как правило, у пациентов с аллергической патологией частота возникновения ОРВИ выше, а само заболевание характеризуется затяжным течением, сниженной или замедленной реакцией на существующие схемы лечения и частым развитием осложнений [9]. Имеются данные о неэффективности осельтамивира при лечении гриппа у детей с бронхиальной астмой [36]. Наличие у Эргоферона противовоспалительного и антигистаминного действия в совокупности с благоприятным профилем безопасности и возможностью сочетания с другими лекарственными средствами объясняет его выбор в качестве средства для лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с аллергическими заболеваниями. Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ была доказана у пациентов с хронической обструктивной патологией легких, в т. ч. и с бронхиальной астмой. У больных, получавших Эргоферон, основные клинические проявления ОРВИ (катаральные симптомы,

интоксикация) купировались на 1–2-е сутки заболевания, в 78% случаев не потребовалось назначение антибактериальной терапии [33].

Внебольничная пневмония является одним из частых и серьезных осложнений ОРВИ и гриппа. Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении пневмонии была продемонстрирована в ходе рандомизированного исследования с участием 132 пациентов старше 18 лет. Включение препарата в комплексную терапию внебольничной пневмонии, осложнившей течение ОРВИ, статистически значимо уменьшило продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и сроки проведения антибактериальной терапии (на 2,2 дня), сократило сроки стационарного лечения и в результате позволило увеличить число пациентов с полным клиническим выздоровлением в 1,5 раза. Безопасность Эргоферона в данном исследовании была подтверждена отсутствием нежелательных явлений [34].

Золотым стандартом этиотропной терапии при гриппе признаны ингибиторы нейраминидазы. Клинические доказательства противовирусной эффективности Эргоферона требовали проведения сравнительных исследований с осельтамивиром – препаратом, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения в качестве лекарственного средства 1-го порядка в лечении гриппа и включенным в публикуемый организацией Перечень основных лекарственных средств [37].

С февраля 2011 г. по апрель 2014 г. на базе 12 медицинских учреждений Российской Федерации было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое испытание по оценке эффективности и безопасности Эргоферона в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов [24]. Важно отметить, что исследование проводилось после появления в 2009 г. пандемического штамма вируса гриппа A/H1N1 (pdm09). Были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, обратившиеся в медицинское учреждение в течение первых 24 ч после проявления симптомов гриппа, $n = 161$. Подтверждение диагноза гриппа (по возбудителям А и В) осуществляли посредством экспресс-метода QuickVue Influenza A+B (Quidel Corporation, г. Сан-Диего, Калифорния, США). Полученные результаты показали, что терапевтическое действие Эргоферона сопоставимо с эффектом осельтамивира. На фоне лечения Эргофероном к 3-му дню наблюдений выраженность интоксикационного синдрома (головная, мышечная и суставная боль) сокращалась вдвое. Средняя продолжительность симптомов гриппа в целом составила около 2 дней и была сопоставима с эффектом осельтамивира. Кроме того, статистический анализ указывал на сопоставимость показателей частоты приема жаропонижающих препаратов в исследуемых группах. Помимо этого, среди пациентов исследования не было выявлено ни одного случая усугубления течения заболевания или развития осложнений. Улучшение качества жизни пациентов, получавших Эргоферон, подтверждалось значимой положительной динамикой суммарных баллов опросника EQ5D

и шкалы субъективной оценки состояния здоровья. Данное исследование показало, что Эргоферон и осельтамивир в равной степени эффективны и безопасны при лечении сезонного гриппа у взрослых пациентов.

Включение Эргоферона в комплексную терапию внебольничной пневмонии, осложнившую течение ОРВИ, статистически значительно уменьшило продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и сроки проведения антибактериальной терапии (на 2,2 дня)

Многочисленные исследования подтверждают эффективность Эргоферона в детской популяции [6, 11, 25, 27, 28].

Открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование среди детей 3–7 лет, страдающих бронхиальной астмой, выявило, что профилактический прием Эргоферона в течение месяца позволяет значительно снизить частоту эпизодов ОРВИ и обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Клиническая эффективность лечебно-профилактической схемы проявлялась также тенденцией к более легкому течению ОРВИ при ее возникновении, что сочеталось с хорошей переносимостью и отсутствием аллергических реакций на препарат [27].

Безопасность и клиническая эффективность Эргоферона (жидкой лекарственной формы) в лечении ОРВИ у детей оценивалась и в ходе регистрационного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (РКИ №18 (16.01.2013)) [25, 38]. Оно проводилось в 13 центрах РФ с участием 162 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Они были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести и выраженности клинических симптомов ОРВИ. В течение 5 дней пациенты 1-й группы принимали Эргоферон, пациенты 2-й группы – плацебо по схеме приема Эргоферона. Статистический анализ результатов с высокой достоверностью подтвердил превосходящую терапевтическую эффективность Эргоферона и свидетельствовал о том, что включение в терапию ОРВИ Эргоферона приводит к укорочению лихорадочного периода и способствует более быстрому выздоровлению. Эргоферон продемонстрировал хорошую совместимость с препаратами симптоматической терапии ОРВИ, разрешенными для применения в педиатрии (экспекторантами, деконгестантами, антипиретиками, ингаляционными кортикостероидами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия и местными антисептиками). На фоне применения Эргоферона не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, ухудшения течения респираторной инфекции, а также нежелательных изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей. Результаты исследования доказали не только хорошую переносимость препарата, но и высокую приверженность к терапии пациентов детского возраста, что было продемонстрировано в ходе оценки комплаентности.

В 2017 г. опубликованы результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «Эрми-таж». Целью данной программы явилось изучение практики применения Эргоферона в амбулаторных условиях, в т. ч. при позднем начале лечения, а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Включались данные детей и взрослых пациентов, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «грипп/ОРВИ», для лечения которых применялся Эргоферон. Продолжительность и схема терапии определялись непосредственно врачом, результаты оценивались ретроспективно. Данная программа проводилась с участием врачей общей практики из Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Киргизии, Монголии, Таджикистана и Узбекистана. Период проведения включал эпидемиологический сезон 2016–2017 гг. Были обработаны данные 8 411 человек, в т. ч. 6 005 детей. У 706 пациентов отмечались проявления аллергии в виде аллергического ринита/риносинусита, атопического дерматита/экземы, бронхиальной астмы [39]. Значительная часть пациентов (22,5% среди детей и 26,85 среди взрослых) обратились за медицинской помощью и начали лечение на поздних сроках заболевания (на 3-й день и позже).

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа

Противовирусное действие препарата Эргоферон, усиленное за счет одновременного воздействия на систему ИФН и CD4+-рецепторы, обеспечивало выраженный клинический эффект даже при позднем начале терапии. Результаты наблюдательной программы показали, что продолжительность лихорадки на фоне терапии препаратом Эргоферон составила в среднем $1,99 \pm 0,87$ дня, при этом у трети пациентов (29,3%) лихорадка отсутствовала уже по окончании первого дня терапии. Доля больных с нормальной температурой тела через 2 дня лечения составила 78,4%, через 3 и 4 дня – 95,0 и 98,7% соответственно. Продолжительность симптомов интоксикации при лечении Эргофероном в среднем составила $2,33 \pm 1,0$ дня. Комбинированный состав препарата Эргоферон способствовал быстрому купированию катаральных проявлений, средняя продолжительность которых составила $2,9 \pm 1,23$ дня. Количество пациентов с жалобами на выделения из носа, боли и першение в горле уменьшалось начиная с 1-го дня терапии. В последующие дни отмечалось дальнейшее нарастание положительной динамики, и через 5 дней терапии катаральные проявления со стороны носа и горла были полностью купированы у 97,6 и 96,9% пациентов соответственно. В целом средняя продолжительность разрешения всех симптомов заболевания от начала лечения Эргофероном составила в среднем $4,84 \pm 1,53$ дня, у пациентов с гриппом – $4,73 \pm 0,06$ дня. Согласно литературным данным, сроки выздоровления пациентов при ОРВИ и гриппе в популяции в среднем не

превышают 7 дней и значительно сокращаются на фоне применения противовирусной терапии. По данным Кохрейновского обзора с использованием 20 рандомизированных клинических исследований, влияние ингибиторов нейраминидазы на течение гриппа проявлялось в сокращении сроков лечения с 7 до 6,3 дня для осельтамивира и с 6,6 до 6,0 дня для занамивира у взрослых пациентов [40]. Препарат Эргоферон продемонстрировал в наблюдательной программе существенное влияние на течение ОРВИ и гриппа, не уступающее другим противовирусным средствам, но в отличие от них эффективность терапии Эргофероном не зависит от этиологии ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют

о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. Терапевтическое действие Эргоферона, обладающего комбинированным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным действием, проявляется в быстром купировании симптомов ОРВИ и гриппа на любых сроках начала терапии независимо от возраста больного, в т. ч. у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Использование препарата Эргоферон в амбулаторно-поликлинической практике позволяет эффективно и безопасно лечить ОРВИ любой этиологии и грипп, что сопровождается уменьшением частоты бактериальных осложнений, сокращает лекарственную нагрузку на пациента.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 716-747.
- Nichols WG. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 274-290.
- Грипп у детей в современных условиях (методические рекомендации для врачей всех специальностей). СПб.: СпецЛит, 2017, 49 с. / Influenza in children in the modern environment (methodical recommendations for doctors of all specialties). SPb.: SpecLit, 2017, 49 p.
- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство, 2018, 23 с. / Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for rendering medical care to patients. Methodical recommendations. Moscow: Federal Medical Biological Agency, 2018, 23 p.
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАМН О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: ООО «Издательство «МИА», 2012, 496 с. / Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Under the editorship of Acad. of RAMS Kiseleva OI, Tsybalova LM, Pokrovsky VI. M.: Izdatelstvo MIA LLC, 2012, 496 p.
- Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Бурцева Е.И., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Мингалимова Г.А., Тюленева И.О., Трушаклова С.В., Мукашева Е.А. Многоплановая оценка схем терапии острых респираторных инфекций в условиях рутинной педиатрической практики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, 61(5-6): 8-20. / Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Elkina TN, Burtseva EI, Gribanova OA, Pirozhkova NI, Mingalimova GA, Tyuleneva IO, Trushakova SV, Mukasheva EA. Multidimensional assessment of the therapy regimens for acute respiratory infections in routine pediatric practice. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, 61 (5-6): 8-20.
- Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Yamayoshi S et al. Emergence of Oseltamivir-Resistant H7N9 Influenza Viruses in Immunosuppressed Cynomolgus Macaques. *J Infect. Dis.* 2017, 216 (5): 582-93.
- Gubareva LV, Sleeman K, Guo Z, et al. Drug Susceptibility Evaluation and Influenza A(H7N9) Virus by Analyzing Recombinant Neuraminidase Proteins. *J Infect Dis*, 2017, 216(4): 566-74.
- Косьяков С.Я. Острые респираторные инфекции в практике оториноларинголога. *Медицинский совет*, 2013, 7: 26-31. / Kosyakov SYa. Acute respiratory infections in the otorhinolaryngological practice. *Meditsinsky Sovet*, 2013, 7: 26-31.
- Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*, 2018, 10(4): 103. doi: 10.3390/sym10040103.
- Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Детские инфекции*, 2014: 45-50. / Nikolaeva IV. Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Detskie Infektsii*, 2014: 45-50.
- Инструкция к лекарственному препарату Эргоферон. / Patient Information Leaflet for Ergoferon <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- Don E, Farafanova O, Pokhil S, Barykina D, Nikiforova M, et al. Use of Piezoelectric Immunosensors for Detection of Interferon-Gamma Interaction with Specific Antibodies in the Presence of Released-Active Forms of Antibodies to Interferon-Gamma. *Sensors*, 2016, 16: s16010096.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 4(3): 54-76. / Epstein OI. The phenomenon of release activity and the spatial homeostasis hypothesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2013, 4 (3): 54-76.
- Эпштейн О.И., Шерстобоев Е.Ю., Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Дыгай А.М. Дозозависимость эффектов и специфичность действия сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2004, 137(5): 527-529. / Epshtein OI, Sherstoboev EYu, Martyshev-Poklad AV, Dugina YuL, Sergeeva SA, Dygay AM. The dose-dependent effects and the specificity of activity of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators. *Byulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2004, 137 (5): 527-529.
- Эпштейн О.И. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. *Бюл. exper. биол. и мед.*, 2008, Прил. 2: 82-88. / Epstein OI. Experimental study of pharmacological effects of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators of functions. *Byul. Exper. Biol. i Med.*, 2008, App. 2: 82-88.
- Емельянова А.Г., Греченко В.В., Петрова Н.В., Шиловский И.П., Горбунов Е.А., Тарасов С.А., Хаитов М.Р., Морозов С.Г., Эпштейн О.И. Влияние релиз-активных антител к рецептору CD4 на уровень Ick-киназы в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2016, 162(9): 304-307. / Emelyanova AG, Grechenko VV, Petrova NV, Shilovskiy IP, Gorbunov EA, Tarasov SA, Khaitov MR, Morozov SG, Epstein OI. Effects of release-active antibodies to the CD4 receptor on the level of Ick-kinase in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Byulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2016, 162 (9): 304-307.
- 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: 4-43. / Zhavbert ES, Dugina YuL, Epstein OI. Anti-inflammatory and antiallergic properties of antibodies to histamine in

- release-active form: a review of experimental and clinical studies. *Detskie Infektsii*, 2014, 1: 4-43
19. Tarasov SA et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. *Antiviral Res*, 2012, 93(2): 219-224.
 20. Skarnovich MA, Emelyanova AG, Petrova NV, Borshcheva AA, Gorbunov EA, Mazurkov OY, Skarnovich MO, Tarasov SA, Shishkina LN, Epstein OI. Activity of ergoferon against lethal influenza A (H3N2) virus infection in mice. *Antiviral Therapy*, 2017, 22(4): 345-351. doi: 10.3851/IMP3115.
 21. Шиловский И.П., Корнилов Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон». *Иммунология*, 2012, 33(3): 144-148. / Shilovskiy IP, Kornilov GV, Khaïtov MR. New possibilities in the therapy for respiratory syncytial viral infection: data of pre-clinical study of Ergoferon. *Immunologiya*, 2012, 33 (3): 144-148.
 22. Шиловский И.П., Прозорова М.С., Хаитов М.Р. Способность препарата эргоферон подавлять инфицирующую активность респираторно-синцитиального вируса in vitro. *Иммунология*, 2015, 36(4): 216-219. / Shilovskiy IP, Prozorova MS, Khaïtov MR. The ability of ergoferon to suppress the infecting activity of the respiratory syncytial virus in vitro. *Immunologiya*, 2015, 36 (4): 216-219.
 23. Petrova NV, Emelyanova AG, Gorbunov EA, Edwards MR, Walton RP, Bartlett NW, Aniscenko J, Gogsdaze L, Bakhsoliani E, Khaïtov MR, Johnston SL, Tarasov SA, Epstein OI. Efficacy of novel antibody-based drugs against rhinovirus infection: In vitro and in vivo results. *Antiviral Research*, 2017, 142: 185-192.
 24. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016, 51: 47-55.
 25. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н., Пак Т.Е., Бальцеревич Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко 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, Balcerovich NB, Zhiglinskaya OV, Kamaev AV, Lazareva SG, Laleco SL, Melnikova IM, Perminova OA, Sabitov AU. The liquid dosage form of ergoferon as an effective and safe treatment for acute respiratory infections in children. Interim results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2014, 59 (5-6): 6-14
 26. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекционные болезни*, 2011, 9(4): 29-34. / Kostinov MP. A new drug for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Infektsionnye Bolezni*, 2011, 9 (4): 29-34.
 27. Кондюрина Е.Г., Тюленева И.О., Бурцева Е.И., Трушакова С.В., Мукашева Е.А., Виноградова А.А., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. Динамика клинической картины острого обструктивного бронхита у детей на фоне противовирусной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, 61(9-10): 32-42. / Kondyurina EG, Tyuleneva IO, Burtseva EI, Trushakova SV, Mukasheva EA, Vinogradova AA, Elkina TN, Zelenskaya VV. Clinical picture dynamics in acute obstructive bronchitis in children against the background of antiviral therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, 61 (9-10): 32-42.
 28. Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Мингалимова Г.А., Тюленева И.О. Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей. *Детские инфекции*, 2015, 3: 34-42. / Zaplatnikov AL, Kondyurina YeG, Elkina TN, Gribanova OA, Pirozhkova NI, Mingalimova GA, Tyuleneva IO. Use of various antiviral therapy regimens for children with acute respiratory viral infection. *Detskie Infektsii*, 2015, 3: 34-42.
 29. Мордык А.В., Иванова О.Г., Антропова В.В., Ситникова С.В., Нагибина Л.А. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у больных туберкулезом органов дыхания в условиях противотуберкулезного стационара. *Справочник поликлинического врача*, 2017, 1: 14-19. / Mordyk AV, Ivanova OG, Antropova VV, Sitnikova SV, Nagibina LA. Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in patients with respiratory tuberculosis in an anti-tuberculosis hospital environment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2017, 1: 14-19.
 30. Степанищева Л.А. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования. *Доктор.ру*, 2012, Специальный выпуск: 31-38. / Stepanishcheva LA. Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in adults. Results of a randomized clinical trial. *Doktor.ru*, 2012, Special Issue: 31-38.
 31. Гаврюченков Д.В. Новый противовирусный препарат Эргоферон в лечении респираторных инфекций. *Поликлиника*, 2011, 1: 78-81. / Gavryuchenkov DV. New antiviral drug Ergoferon in the treatment of respiratory infections. *Polyklinika*, 2011, 1: 78-81.
 32. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В. и соавт. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Практ. медицина*, 2014, 1(77): 179-184. / Tikhonova EP, Kuzmina TYu., Andronova NV, et al. Efficacy of Ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infections. *Prak. Meditsina*, 2014, 1 (77): 179-184.
 33. 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(46): 37-40. / Knyazheskaya 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 (46): 37-40.
 34. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., и соавт. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Доктор.ру*, 2012, 8(76): 44-47. / Shestakova NV, Zagoskina NV, Samoylenko EV, Minakova EYu, et al. Efficacy and safety of the use of Ergoferon in the complex therapy for community-acquired pneumonia. *Doktor.ru*, 2012, 8 (76): 44-47.
 35. Веревищников В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. *Антиб. и химиотер.*, 2011, 56(9): 23-26. / Vereshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Optimization of etiopathogenetic therapy of influenza and acute respiratory viral infection in adults by using ergoferon. *Antib. i Khimioter.*, 2011, 56 (9): 23-26.
 36. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 2014, 348: g25.
 37. World Health Organization. WHO List of Essential Medicines. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf. (accessed July 4, 2016).
 38. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов <http://grls.ros-minzdrav.ru/> / Доступ свободный. / The register of clinical trial authorizations <http://grls.ros-minzdrav.ru/> / Access is free.
 39. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., Оганян М.Р., Мырзабекова Г.Т., Жанузак М.А., Катарбаев А.К., Скучала Л.Н., Айткулуев 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, Valieva ST, Faradzheva NA, Oganyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA, Katarbaev AK, Skuchalina LN, Aitkuluev NS, Kabaeva DD, Raupov FO, Ibadova GA, Shamsiev FS, Navruzova ShI, Khusinova ShA, Nurmukhamedova RA, Abdrakhmanova ST. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in outpatient clinics: the results of the international observational non-interventional HERMITAGE program. *Terapiya*, 2017, 8 (18): 63-78.
 40. Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD008965.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фесенко Оксана Вадимовна – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО РМАНПО, Москва