

# Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

Е.П.Селькова<sup>1</sup>, М.П.Костинов<sup>2,3</sup>, Б.Я.Барт<sup>4</sup>, А.В.Аверьянов<sup>5</sup>, Д.В.Петров<sup>6</sup>

- 1 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.М.Мечникова»; 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 5 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

## Информация об авторах

**Селькова Евгения Петровна** – д. м. н., профессор, заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 459-18-46; e-mail: selkova.e@mail.ru

**Костинов Михаил Петрович** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», профессор кафедры эпидемиологии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

**Барт Борис Яковлевич** – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-36-90; e-mail: bart.rgmu@gmail.com

**Аверьянов Александр Вячеславович** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-64-94; e-mail: averyanovav@mail.ru

**Петров Дмитрий Викторович** – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4852) 32-81-96; e-mail: dmitry\_petrov@bk.ru

## Резюме

Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического в параллельных группах исследования (2011–2012) по изучению клинической эффективности и безопасности релиз-активных антител к интерферону (IFN)- $\gamma$ , CD4-рецептору и гистамину (Эргоферон) в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых пациентов. **Материалы и методы.** Включены амбулаторные пациенты ( $n = 161$ ) в возрасте 18–60 лет, наблюдавшиеся в 8 российских исследовательских центрах с признаками ОРВИ (в течение  $\leq 48$  ч от начала заболевания), рандомизированных в 2 группы случайным образом в соотношении 1 : 1 методом блоковой рандомизации. Пациенты 1-й группы ( $n = 76$ ) получали релиз-активные антитела к IFN- $\gamma$ , CD4-рецептору и гистамину; больные 2-й группы ( $n = 85$ ) – плацебо в течение 5 дней. Эффективность терапии оценивалась по числу пациентов, у которых температура тела нормализовалась ( $\leq 37,0$  °C) к исходу каждого из 5 дней лечения. Дополнительно оценивалась динамика приема жаропонижающих средств, продолжительность и выраженность основных симптомов заболевания, наличие осложнений. **Результаты.** При анализе первичного критерия эффективности выявлено, что в 1-й группе в период терапии преобладали пациенты с нормальной температурой тела. Применение исследуемого препарата сопровождалось уменьшением доли лиц, нуждающихся в применении жаропонижающих средств, отсутствием случаев ухудшения течения заболевания и нежелательных реакций. **Заключение.** В условиях двойного слепого плацебо-контроля доказана терапевтическая эффективность и безопасность релиз-активных антител к IFN- $\gamma$ , CD4-рецептору и гистамину при лечении ОРВИ у взрослых.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция, плацебо-контролируемое исследование, релиз-активные антитела к интерферону- $\gamma$ , CD4-рецептору и гистамину.

Для цитирования: Селькова Е.П., Костинов М.П., Барт Б.Я., Аверьянов А.В., Петров Д.В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 302–310. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310

## Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection

Evgeniya P. Sel'kova<sup>1</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>2,3</sup>, Boris Ya. Bart<sup>4</sup>, Aleksandr V. Aver'yanov<sup>5</sup>, Dmitriy V. Petrov<sup>6</sup>

- 1 – G.N.Gabricheskiy Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Admirala Makarova 10, Moscow, 125212, Russia;
- 2 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 4 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 5 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 6 – Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl', 150000, Russia

#### Author information

**Evgeniya P. Sel'kova**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Disease Control and Prevention, G.N.Gabricheskiy Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 459-18-46; e-mail: selkova.e@mail.ru

**Mikhail P. Kostinov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; Professor at Department of Epidemiology, Institute of Postgraduate Medical Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

**Boris Ya. Bart**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Outpatient Therapy, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 434-36-90; e-mail: bart.rgmu@gmail.com

**Aleksandr V. Aver'yanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-64-94; e-mail: averyanovav@mail.ru

**Dmitriy V. Petrov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy, Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4852) 32-81-96; e-mail: dmitry\_petrov@bk.ru

#### Abstract

**The aim** of this study was to investigate efficacy and safety of released-active antibodies against interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine in adult patients with acute respiratory viral infection (ARVI). **Methods.** This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in parallel groups was carried out in 2011 – 2012. Data of 161 ambulatory patients from 4 centers at Russian Federation were included in the analysis. The patients' age was 18 to 60 years. Patients with ARVI signs duration  $\leq$  48 hours were enrolled in the study. The patients were randomly assigned for the treatment with released-active antibodies against IFN- $\gamma$ , CD4-receptor, and histamine (the active treatment group;  $n = 76$ ), or placebo (placebo group;  $n = 85$ ) for 5 days at 1:1 ratio. The randomization was made using the block randomization method. The treatment efficacy was evaluated according to number of patients with normal body temperature ( $\leq 37.0$  °C) over 5 days of the treatment. Additionally, we evaluated the need in antipyretics, duration and severity of clinical symptoms and complications. **Results.** During the treatment period, the number of patients with normal body temperature was higher in the active treatment group. Additionally, patients of this group needed antipyretics less often compared to the placebo group. Deterioration and complicated course of the disease were not registered in the active treatment group compared to the placebo group. **Conclusion.** The results of this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in parallel groups demonstrated therapeutic efficacy and safety of released-active antibodies against IFN- $\gamma$ , CD4-receptor, and histamine in adult patients with acute respiratory viral infection.

**Key words:** acute respiratory viral infection, placebo-controlled study, released-active antibodies against interferon- $\gamma$ , CD4-receptor, and histamine.

For citation: Sel'kova E.P., Kostinov M.P., Bart B.Ya., Aver'yanov A.V., Petrov D.V. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 302–310 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310

Актуальной проблемой практического здравоохранения в мире остается широкая распространенность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 эпизодов острых респираторных заболеваний в течение 1 года, ребенок – от 6 до 9 раз [1].

В Российской Федерации в период эпидемического подъема заболеваемости в 2016–2017 гг. общее число переболевших гриппом и ОРВИ суммарно составило 13,67 млн человек (9,6 % всего населения)<sup>1</sup>. Широкое распространение ОРВИ влечет за собой ухудшение качества жизни населения, а также серьезный экономический ущерб в виде как прямых затрат на лечение пациентов, так и косвенных затрат, связанных с увеличением числа дней временной нетрудоспособности<sup>2, 3</sup> [2, 3].

Старение населения, наблюдаемое сейчас повсеместно, сопровождается увеличением числа паци-

ентов, составляющих группу риска тяжелого течения ОРВИ и гриппа (к факторам риска относятся в т. ч. возраст старше 65 лет и наличие хронических соматических заболеваний) [4]. У пациентов этой категории также регистрируются самые высокие показатели смертности при гриппе [5, 6]. Современными клиническими рекомендациями и программами по лечению ОРВИ и гриппа, разработанными специалистами мировых сообществ, подразумевается назначение препаратов противовирусного действия и симптоматических средств; указывается также на необходимость проведения исследований по изучению эффективности препаратов иммуномодулирующего действия [7, 8]. Особое внимание уделяется препаратам с благоприятным профилем переносимости, в которых высокая клиническая эффективность сочетается с возможностью применения их совместно с другими лекарственными средствами.

<sup>1</sup> Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 09.06.17 № 01/7567-17-27 «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 гг.». Доступно на: <https://base.garant.ru/71816044/>

<sup>2</sup> О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2011. Доступно на: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2010.PDF>

<sup>3</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. Доступно на: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения при ОРВИ у взрослых пациентов комплексного противовирусного релиз-активного препарата Эргоферон с иммуномодулирующим действием.

Активными компонентами препарата являются поликлональные аффинно очищенные антитела к интерферону (IFN)- $\gamma$ , CD4-рецептору и гистамину, подвергнутые технологической обработке (сверхвысокие разведения). Показано, что при последовательном снижении концентрации исходного вещества (антител) в растворе высвобождается особая активность, названная релиз-активностью. Полученные разведения антител обладают свойствами, отличными от таковых исходного вещества (антител) и не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее за счет воздействия на их конформационные параметры [9]. Таким образом, Эргоферон<sup>4</sup> изменяет взаимодействие эндогенных молекул с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании иммунного ответа в процессе развития инфекционного воспаления, осуществляя комплексное противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие [9].

Клиническая эффективность и безопасность применения комплексного противовирусного релиз-активного препарата у взрослых пациентов и детей при ОРВИ и гриппе показана по результатам рандомизированных клинических исследований [10–14]. При применении препарата выражено сокращается длительность лихорадки, интоксикационных и катаральных симптомов, препарат эффективен также при ликвидации уже имеющихся осложнений ОРВИ и гриппа [15, 16].

Результаты промежуточного анализа данного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования представлены в 2011 г. [12].

## Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое в параллельных группах исследование проводилось в 8 исследовательских центрах Российской Федерации в 2011–2012 гг. на базах медицинских учреждений Москвы, Ярославля, Смоленска и Воронежа.

**Характеристика пациентов.** В исследование включены амбулаторные пациенты ( $n = 161$ ) 18–60 лет с проявлениями ОРВИ (температура тела  $> 37,8$  °C, наличие катаральных и интоксикационных симптомов в течение  $\leq 48$  ч от начала заболевания), рандомизированные в группы исследуемого препарата (1-я группа;  $n = 76$ ) и плацебо (2-я группа;  $n = 85$ ). В ходе исследования были исключены еще 14 человек (рис. 1).

Таким образом, в анализ эффективности (выборка *Per Protocol* (PP)) вошли данные 141 участника

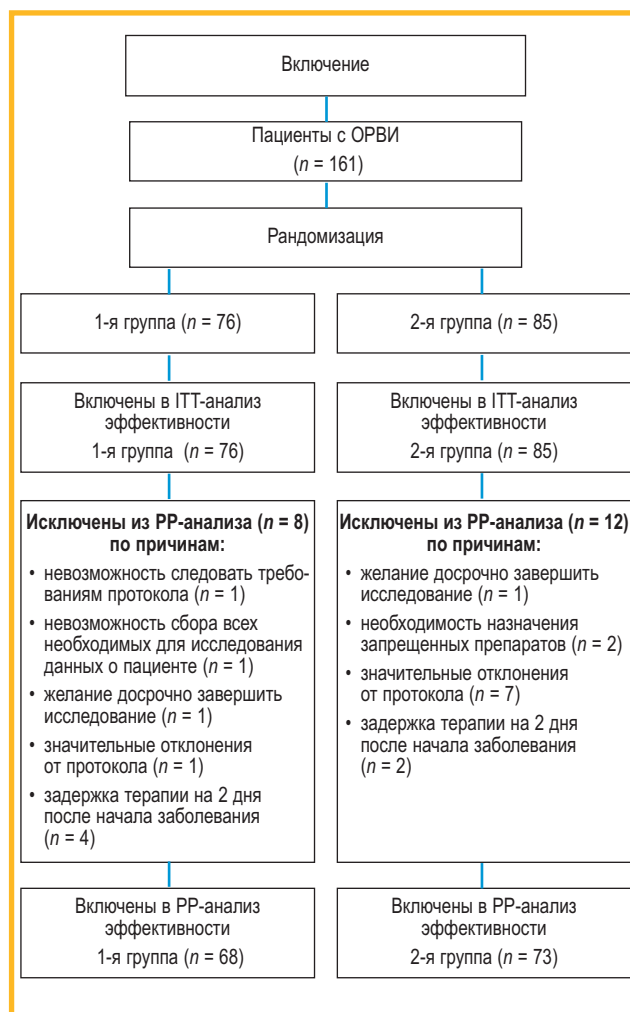


Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования  
Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ITT – общее число рандомизированных пациентов; PP – *Per Protocol*.  
Figure 1. Patients' distribution during the study

(68 больных 1-й группы и 73 – 2-й), которые завершили участие в исследовании. При распределении пациентов по демографическим и антропометрическим характеристикам статистически значимых раз-

Таблица  
Исходные демографические и антропометрические характеристики пациентов  
Table

Baseline demographic characteristics of the patients

Показатель	1-я группа $n = 76$	2-я группа $n = 85$	Всего $n = 161$
Средний возраст:			
• годы	$32,2 \pm 12,1$	$33,5 \pm 12,8$	$32,9 \pm 12,4$
• <i>min-max</i>	18–59	18–59	18–59
Средний рост, см	$169,6 \pm 9,4$	$169,6 \pm 9,1$	$169,6 \pm 9,2$
Средняя масса тела, кг	$69,8 \pm 14,7$	$70,5 \pm 14,9$	$70,2 \pm 14,8$
Пол, $n$ (%):			
• мужской	35 (46)	34 (40)	69 (43)
• женский	41 (54)	51 (60)	92 (57)

Примечание: данные представлены в виде *Mean*  $\pm$  *SD*.  
Note. Data are given as *mean*  $\pm$  *SD*.

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. РУ ЛСР-007362/10.

личий не отмечено (см. таблицу). Средний возраст составил 18–59 лет.

После ознакомления с информацией об исследовании, подписания формы информированного согласия и получения отрицательных результатов экспресс-диагностики мазков со слизистой носа с помощью иммунологического теста *QuickVue* для исключения вирусов гриппа типа А и / или В проводилось общеклиническое и лабораторное обследование.

Не включались в исследование пациенты с подозрением на бактериальную инфекцию или наличие тяжелого заболевания, при котором требуется назначение антибактериальных препаратов (включая сульфаниламиды); подозрением на начальные проявления заболеваний, имеющих сходную с ОРВИ симптоматику; отягощенным аллергологическим анамнезом, наличием обострения или декомпенсации хронических заболеваний; злоупотребляющие алкоголем или принимающие наркотики; беременные и кормящие грудью. После процедуры скрининга включенные в исследование пациенты были рандомизированы с помощью автоматизированной интерактивной системы, основанной на генераторе случайных цифр, в соотношении 1 : 1 на 2 группы: 1-ю (получающие комплексный противовирусный релиз-активный препарат) и 2-ю (плацебо). Использовалась блоковая рандомизация с размером блока 10. Пациенты 1-й группы получали исследуемый препарат по следующей схеме: в 1-е сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 ч – по 1 таблетке каждые 30 мин, затем – еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат принимался сублингвально, вне приема пищи. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме. Двойным слепым дизайном исследования предусматривались одинаковый внешний вид и органолептические свойства исследуемого препарата и плацебо, а также отсутствие информации о получаемой терапии у пациента и исследователя до закрытия базы данных. В общей сложности 1 пациент наблюдался в течение 7 суток (5 суток – лечение и 2 суток – наблюдение).

Визиты наносились на 1-й, 3-й и 7-й дни. Во время 3-го визита измерялась аксиллярная температура, регистрировались симптомы ОРВИ и сопутствующая терапия, оценивалась безопасность лечения, контролировалось ведение дневника пациента. Выраженность симптомов ОРВИ оценивалась в баллах от 0 (симптом отсутствует) до 3 (сильно выраженный симптом). На 1-м и 3-м визитах проводилось лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические маркеры (уровень общего билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, креатинина); заполнялась также анкета Европейского опросника оценки качества жизни (*EuroQol Group* – EQ5D) [17].

За 15 суток до включения, а также в ходе исследования разрешался прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением про-

тивовирусных, антигистаминных, иммуномодулирующих, антибактериальных (включая сульфаниламидные) препаратов, а также лекарственных средств, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции.

За первичный критерий эффективности принимался показатель доли пациентов, у которых к исходу 1–5-го дней лечения температура тела нормализовалась ( $\leq 37,0$  °С). Дополнительно оценивались динамика приема жаропонижающих препаратов, выраженность клинических проявлений и сроки купирования ОРВИ, показатели доли пациентов с полным купированием всех симптомов ОРВИ на 7-й день лечения, ухудшением течения заболевания (развитие осложнений, при которых требуется назначение антибактериальных препаратов или госпитализация), динамика качества жизни.

Данное исследование получило одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.02.11 № 78.

**Статистический анализ.** Определение численности групп пациентов строилось на основе предположения о 15%-ном превосходстве результатов лечения в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

В терминах отношения шансов это выражается величиной 1,82, предполагая наиболее консервативный вариант соотношения показателей доли пациентов, у которых температура тела нормализовалась. При анализе показателей доли пациентов в течение всего периода лечения численность РР-выборки составила 144 пациента (по 72 человека в каждой из групп). Предполагая 10%-ное отсеивание пациентов в процессе клинического исследования, общее число рандомизированных больных (ITT-выборка) составило 160 человек.

Использовались следующие статистические методы: параметрические – *t*-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA) в модификации с повторными измерениями. Из непараметрических методов использованы критерий  $\chi^2$  и / или точный критерий Фишера, а также критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (для статистической оценки показателей доли пациентов, у которых температура тела нормализовалась в течение периода лечения).

Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета SAS-9.3 (*Statistical Analysis System*, Институт SAS, США).

## Результаты и обсуждение

У больных ОРВИ, принимавших участие в исследовании, отмечена умеренная тяжесть течения заболевания. Среднее значение аксиллярной температуры при обращении к врачу в обеих группах было одинаковым и составило  $37,9 \pm 0,4$  °С. У большинства больных отмечена средняя степень тяжести общетоксикационного синдрома, наиболее выраженными были такие симптомы, как головная боль и астенические проявления; озноб, миалгии, сонливость



и потливость беспокоили пациентов с меньшей частотой, а болезненность глазных яблок и фотофобия отмечались в единичных случаях.

Тяжесть катаральных симптомов колебалась в широком диапазоне – от легкой степени минимум 1 признака до ярко выраженных нескольких респираторных симптомов (кашель, ринорея, боль в горле). По частоте проявлений различных симптомов ОРВИ участники исследования обеих групп не различались.

На момент проведения исследования 16 (21 %) пациентов 1-й группы и 12 (14 %) – 2-й являлись курильщиками, общий стаж курения превышал 10 лет. У 38 (50 %) больных 1-й группы и 41 (48 %) – 2-й отмечены сопутствующие заболевания. Наиболее часто выявлялась хроническая патология органов дыхания (верхних и нижних дыхательных путей), пищеварения (гастрит, гастродуоденит, холецистит, панкреатит и др.), сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность) и эндокринной системы (различные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение).

При проведении частотного анализа оцениваемых характеристик пациентов, включая клинические симптомы ОРВИ, показатели анамнеза жизни и сопутствующих заболеваний, значимых различий по какому-либо фактору между сравниваемыми группами не выявлено.

**Оценка эффективности.** По данным анализа первичного критерия эффективности выявлено, что в период лечения в 1-й группе преобладали пациенты с нормальной температурой тела. При сравнении долей пациентов 2 групп по утренним и вечерним показателям термометрии в каждый из 5 дней лечения выявлено значимое различие между 1-й и 2-й группами на всем временном отрезке, включающем

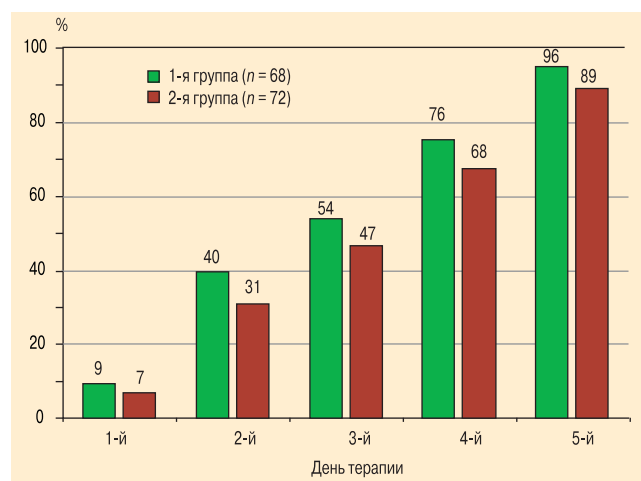


Рис. 2. Доля пациентов, у которых вечерняя температура тела на протяжении 5 дней лечения нормализовалась (данные РР-анализа)  
Примечание: значимые различия между сравниваемыми группами на всем временном отрезке, включающем 5 пар вечерних измерений ( $p = 0,03$ ), критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля.

Figure 2. The proportion of patients with normal evening body temperature over 5 days of the treatment (PP-analysis)

Notes. Statistically significant between-group difference during the total study period including five paired measurements ( $p = 0.03$ ; the Cochran–Mantel–Haenszel test).

5 пар измерений ( $\chi^2(1) = 4,1$ ;  $p < 0,05$ ). На 2-й день терапии доля пациентов с нормальной температурой тела (вечерние измерения) в 1-й группе составила 40 % ( $n = 27$ ), на 3-й – 54 % ( $n = 37$ ), на 4-й – 76 % ( $n = 52$ ), на 5-й – 96 % ( $n = 65$ ); во 2-й группе – 31 % ( $n = 22$ ), 47 % ( $n = 34$ ), 68 % ( $n = 49$ ) и 89 % ( $n = 64$ ) соответственно (рис. 2).

У 50 (74 %) пациентов 1-й группы продолжительность лихорадочного периода ограничивалась 3 сутками (во 2-й группе – у 47 (66 %)).

По данным анализа динамики средней частоты ежедневных приемов жаропонижающих средств показано, что уже в 1-й день лечения потребность в них у больных 1-й группы ( $0,55 \pm 0,74$ ) была ниже, чем в 2-й группе ( $0,84 \pm 0,96$ ). На фоне лечения исследуемым препаратом число приемов жаропонижающих средств прогрессивно уменьшалось в течение 3 дней; начиная с 4-х суток, ни один из больных, принимавших исследуемый препарат, не нуждался в применении жаропонижающих средств, в отличие от плацебо (рис. 3). По данным частотного анализа, доля пациентов, получавших жаропонижающие средства, была существенно ниже в 1-й группе, составив в 1-й день 40 % ( $n = 27$ ), а во 2-й день – 19 % ( $n = 13$ ) vs 53 % ( $n = 37$ ) и 27 % ( $n = 19$ ) больных 2-й группы соответственно ( $p = 0,024$ ).

Если исходно степень тяжести симптомов интоксикации и катаральных проявлений не различалась в обеих группах, то в последующие дни наблюдения получены данные, подтверждавшие эффективность исследуемого препарата в купировании симптомов ОРВИ по сравнению с плацебо. Такие симптомы, как слабость ( $1,4 \pm 0,8$ ), недомогание ( $1,1 \pm 0,8$ ), заложенность ( $1,1 \pm 0,9$ ) и выделения ( $1,1 \pm 0,9$ ) из носа на 3-й день лечения в 1-й группе были выражены меньше, чем в 2-й ( $1,6 \pm 0,8$ ;  $1,3 \pm 0,9$ ;  $1,3 \pm 0,8$  и  $1,3 \pm 0,9$  балла соответственно). Эффективность исследуемого препарата к 7-му дню наблюдения сохранялась в отношении симптомов «Слабость» ( $0,4 \pm 0,6$  vs  $0,6 \pm 0,7$ ) и «Выделения из носа» ( $0,3 \pm 0,6$  vs  $0,5 \pm 0,8$  баллов).

Наиболее выраженная клиническая эффективность исследуемого препарата отмечена среди пациентов, начавших терапию в день появления первых симптомов заболевания (14 больных 1-й группы

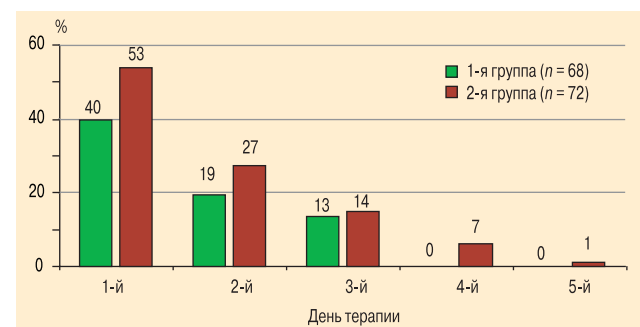


Рис. 3. Доля пациентов, принимавших жаропонижающие средства в период наблюдения

Примечание: значимые различия между группами для 5 пар измерений ( $p = 0,024$ ); критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля.

Figure 3. The proportion of patients needed in antipyretics during the study ( $p = 0,024$ ; the Cochran–Mantel–Haenszel test)

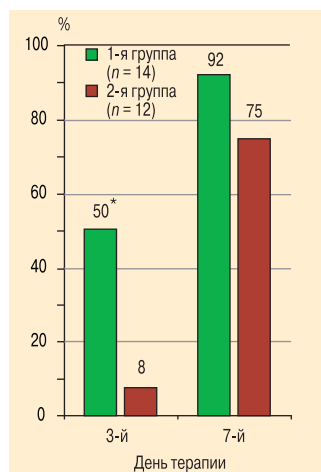


Figure 4. The proportion of patients treated from the first day of the disease, whom symptoms resolved to the days 3 and 7 of the study

Notes. \*, statistically significant between-group difference at the day 3 of the study ( $p = 0.036$ ; Fisher's exact test). Statistically significant between-group difference at least in two measurements at days 3 and 7 of the study ( $p = 0.011$ ; the Cochran – Mantel – Haenszel test).

Рис. 4. Доля пациентов, начавших терапию с 1-го дня заболевания, у которых клинические проявления острой респираторной вирусной инфекции купировались на 3-й и 7-й дни наблюдения. Примечание: \* – значимые различия между группами на 3-й день лечения ( $p = 0,036$ ); точный критерий Фишера. Значимые различия на основе 2 измерений на 3-й и 7-й дни наблюдения ( $p = 0,011$ ); критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля.

и 12 – 2-й). На 3-й день лечения отмечено 100%-ное отсутствие жалоб на головную боль и сонливость среди больных, получавших исследуемый препарат с 1-х суток заболевания (значимые различия с группой плацебо; точный критерий Фишера –  $p = 0,0040$ ;  $p = 0,0331$  соответственно); доля пациентов с отсутствием таких симптомов, как слабость (71 %), выделения из носа (85 %) и кашель (86 %) была существенно больше, чем в группе плацебо (42; 75 и 67 % соответственно). Полное купирование симптомов ОРВИ на 3-й день лечения в группах больных, получавших исследуемый релиз-активный препарат и плацебо, отмечено в 50 и 8 % случаев, на 7-й день – в 92 и 75 % случаев соответственно (рис. 4).

По данным опросника EQ5D и визуальной аналоговой шкалы исходно и по окончании исследования средние суммарные баллы качества жизни в сравниваемых группах статистически значимо не различались и отражали улучшение самочувствия пациентов по мере выздоровления от ОРВИ.

Недостаточная эффективность проводимого лечения в виде ухудшения течения заболевания (развитие бактериального осложнения, при котором потребовалось назначение антибактериальной терапии), отмечена у 1 пациента, принимавшего плацебо. **Оценка безопасности.** В анализ безопасности вошли данные всех пациентов ( $n = 161$ ), включенных в исследование, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата либо плацебо. Лечение релиз-активным препаратом не оказывало влияния на показатели витальных функций пациентов (частота сердечных сокращений, частота дыхания, систолическое и диастолическое артериальное давление). По данным лабораторного мониторинга патологических отклонений биохимических маркеров, анализов крови и мочи, имевших достоверную связь с приемом исследуемого препарата, не выявлено.

В течение периода наблюдения зарегистрировано 33 нежелательных явления (НЯ): в 1-й группе –

11, во 2-й – 22. В 1-й группе 10 НЯ не имели связи или были маловероятно связаны с приемом препарата (случай инфекции *Herpes simplex* ( $n = 1$ ), повышение уровня артериального давления у пациента, страдающего гипертонической болезнью ( $n = 1$ ), повышение уровня аланинаминотрансферазы неясного генеза ( $n = 1$ ), эозинофилия ( $n = 1$ ); лейкоцитурия ( $n = 2$ ), повышение количества лейкоцитов и эритроцитов в моче ( $n = 1$ ), лимфоцитоз ( $n = 1$ ), лейкоцитоз ( $n = 1$ )); лишь 1 НЯ имело возможную связь с приемом исследуемого препарата – аллергическая реакция средней степени выраженности, которая разрешилась самостоятельно в течение периода участия пациента в исследовании, при этом дополнительно назначения терапии не потребовалось. Все описанные НЯ были легкой и средней степени тяжести; 1 НЯ в 1-й группе расценено как серьезное (проникающее ранение грудной клетки), однако этот случай не имел связи с проводимым лечением.

Во 2-й группе зафиксировано 22 НЯ; среди них различные отклонения лабораторных показателей ( $n = 18$ ), маловероятно связанные ( $n = 12$ ) или не связанные ( $n = 6$ ) с терапией; соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы ( $n = 1$ ); пиодермия лица ( $n = 1$ ) и инфекция *Herpes simplex* ( $n = 2$ ). Все НЯ были легкой и средней степени тяжести. Таким образом, частота НЯ в 1-й группе не превышала таковую во 2-й группе.

По результатам исследования продемонстрирована клинически значимая эффективность и безопасность применения комплексного противовирусного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых пациентов. Выявлено, что по сравнению с терапией плацебо, при приеме исследуемого препарата по лечебной схеме лихорадка ликвидируется быстрее. Эффект препарата проявляется уже на 2-й день после начала лечения, а нормализация температуры тела у большинства больных происходит в течение 3 суток. На основании анализа температурной реакции можно говорить об эффективности противовирусной терапии, т. к. повышенная температура тела является одним из главных проявлений инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте и клиническим маркером вiremии.

Более выраженная клиническая эффективность исследуемого препарата отмечена у пациентов, начавших лечение в 1-е сутки после манифестации ОРВИ – степень тяжести и длительность течения общеинтоксикационных и катаральных симптомов ОРВИ у них была значимо меньше, а полное купирование симптомов ОРВИ уже после 3 дней терапии отмечено в 50 % случаев.

Продемонстрированная эффективность исследуемого препарата обусловлена комбинацией противовирусного, иммуномодулирующего, противовоспалительного и антигистаминного действий, осуществляемых 3 его компонентами. В результате влияния релиз-активных антител к интерферону (IFN)- $\gamma$  происходит улучшение связи IFN II типа (IFN- $\gamma$ ) со своим рецептором [21]. Как известно,

взаимодействие указанного цитокина с соответствующими рецепторами приводит к запуску экспрессии специфических противовирусных белков, вследствие чего блокируется транскрипция вирусной РНК и синтез белков вирусной оболочки [18–20]. Второй компонент препарата – релиз-активные антитела к CD4 – способствует повышению функциональной активности CD4-лимфоцитов, что сопровождается нормализацией соотношения CD4/CD8 и других иммунокомпетентных клеток и приводит к формированию адекватного противовирусного иммунного ответа [22]. Третий компонент – релиз-активные антитела к гистамину – обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием, купирует системные и местные проявления воспалительных реакций за счет влияния на синтез и высвобождение гистамина из тучных клеток и взаимодействие гистамина с его рецепторами<sup>4</sup> [23, 24]. Совместное действие всех 3 компонентов обеспечивает быстрый и выраженный эффект независимо от типа вируса.

Эффективность лечения исследуемым препаратом подтверждена уменьшением необходимости применения жаропонижающих препаратов по сравнению с группой плацебо. При уменьшении нагрузки дополнительными симптоматическими лекарственными средствами снижается стоимость терапии 1 эпизода ОРВИ и улучшается комплаенс, особенно при сопутствующих заболеваниях. Наличие хронических соматических заболеваний является фактором риска осложненного течения ОРВИ, а сама респираторная инфекция может вызывать обострение хронической патологии. По результатам ранее проведенных исследований продемонстрирована эффективность применения препарата Эргоферон при ОРВИ у лиц с сопутствующими аллергическими, кардиологическими, пульмонологическими, онкологическими и т. п. заболеваниями [15, 16, 25–28].

Клиническая эффективность исследуемого препарата подтверждена отсутствием случаев ухудшения течения заболевания (у всех пациентов по окончании исследования отмечено выздоровление от ОРВИ либо значительное улучшение). По результатам данного исследования подтверждена безопасность проводимой терапии – отрицательного воздействия исследуемого препарата на витальные показатели не наблюдалось; средние значения лабораторных показателей не выходили за рамки нормальных значений; отсутствовали нежелательные реакции, а частота НЯ не превышала таковую в группе плацебо.

## Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что при приеме комплексного противовирусного релиз-активного препарата обеспечивается эффективное и безопасное лечение ОРВИ у взрослых пациентов. Действие препарата проявляется быстрой ликвидацией лихорадки и других симптомов ОРВИ, сниже-

нием необходимости дополнительного назначения жаропонижающих средств. При приеме исследуемого препарата в 1-е сутки от начала заболевания наиболее эффективно купируются все проявления ОРВИ, что подтверждается значимым преобладанием числа выздоровевших пациентов после 3 дней терапии по сравнению с группой плацебо.

## Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (ММХ). ММХ, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ММХ может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. ММХ не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

## Acknowledgements

This publication is supported by Materia Medica Holding. Materia Medica Holding, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content. They also do not responsible for any possible concerns or financial agreements with any third party pertinent to this publication. The company's opinion could differ from positions of the authors and the editorial. Materia Medica Holding is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

## Литература

1. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: Клинические рекомендации. М.: Национальное научное общество инфекционистов; 2014. Доступно на: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf) [Дата обращения: 10.05.19].
2. De Francisco Shapovalova N., Donadel M., Jit M., Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015; 33 (48): 6537–6544. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.066.
3. Fragaszy E.B., Warren-Gash C., White P.J. et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018, 12 (1): 171–182. DOI: 10.1111/irv.12506.
4. Kang S.H., Cheong H.J., Song J.Y. et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infect. Chemother*. 2016; 48 (4): 294–301. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.294.
5. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8 (7): e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
6. Thompson W.W., Weintraub E., Dhankhar P. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2009; 3 (1): 37–49. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x.
7. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> [Accessed March 12, 2019].
8. Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2011



- Clinical Antimicrobial. Available at: <https://www.fda.gov/media/73339/download>
9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10 (4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103.
  10. Рафальский В.В., Аверьянов А.В., Барт Б.Я. и др. Оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов: многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование. *Справочник поликлинического врача*. 2016; (6): 6–16.
  11. Веревищников В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (9–10): 23–26.
  12. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (4): 29–34.
  13. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Мельникова И.М. и др. Релиз-активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 87–94.
  14. Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012; 57 (7-8): 23–30. Доступно на: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_22446628\\_32587563.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_22446628_32587563.pdf)
  15. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В. и др. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Доктор.Ру*. 2012; 8 (76): 44–47.
  16. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Малыгина Л.В. и др. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов – осложнений острой респираторной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 113–116.
  17. EQ-5D. EQ-5D is a standardized instrument for use as a measure of health outcome. Available at: <https://euroqol.org/> [Accessed: February 16, 2019].
  18. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. *Immunol. Rev*. 2014; 260 (1): 145–167. DOI: 10.1111/imr.12195.
  19. George P.M., Badiger R., Alazawi W. et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol. Ther.* 2012; 135 (1): 44–53. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.006.
  20. Lin F., Young H. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25 (4): 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015.
  21. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. *Вестник Международной академии наук (русская секция)*. 2010; (1): 23–27. Доступно на: [http://www.herald-sias.ru/download/articles/04\\_Article\\_Tarasov.pdf](http://www.herald-sias.ru/download/articles/04_Article_Tarasov.pdf)
  22. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2014; 7 (83): 145–152. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/relez-aktivnye-lekarstvennye-preparaty-novoe-napravlenie-v-lechenii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-obzor-literatury>
  23. 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; 13 (1): 35–38.
  24. Наплекова П.Л., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Влияние релиз-активных антител к гистамину на функциональную активность H4-рецепторов *in vitro*. *Патогенез*. 2018; 16 (3): 135–137. Доступно на: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/222/192>
  25. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия*. 2017; 8 (18): 63–78.
  26. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы. *Поликлиника*. 2012; (3): 92–95.
  27. Мордык А.В., Иванова О.Г., Антропова В.В. и др. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у больных туберкулезом органов дыхания в условиях противотуберкулезного стационара. *Справочник поликлинического врача*. 2017; (1): 54–59.
  28. Шаповалова Ю.С. Клинико-фармакологическое обоснование и опыт применения инновационного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Справочник поликлинического врача*. 2015; (2): 38–42.

Поступила 22.04.19

## References

1. Acute Respiratory Viral Infections: National Guideline. Moscow: Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektzionistov; 2014. Available at: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf) [Accessed: May 10, 2019] (in Russian).
2. De Francisco Shapovalova N., Donadel M., Jit M., Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015; 33 (48): 6537–6544. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.066.
3. Fragaszy E.B., Warren-Gash C., White P.J. et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018; 12 (1): 171–182. DOI: 10.1111/irv.12506.
4. Kang S.H., Cheong H.J., Song J.Y. et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infect. Chemother.* 2016; 48 (4): 294–301. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.294.
5. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8 (7): e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
6. Thompson W.W., Weintraub E., Dhankhar P. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2009; 3 (1): 37–49. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x.
7. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> [Accessed March 12, 2019].
8. Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. U.S. Department of Health



- and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2011 Clinical Antimicrobial. Available at: <https://www.fda.gov/media/73339/download>
9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10 (4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103.
  10. Rafal'skiy V.V., Aver'yanov A.V., Bart B.Ya. et al. [Efficacy and safety of Ergoferon compared to oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in outpatient adults: a multi-center open-label randomized clinical trial]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; (6): 6–16 (in Russian).
  11. Verevshchikov V.K., Borzunov V.M., Shemyakina E.K. [Ergoferon and an improvement in etiopathogenic therapy of influenza and acute respiratory viral infections in adults]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56 (9–10): 23–26 (in Russian).
  12. Kostinov M.P. [A novel drug for treatment of influenza and acute respiratory viral infections]. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9 (4): 29–34 (in Russian).
  13. Geppe N.A., Kondyurina E.G., Mel'nikova I.M. et al. [Release-active antiviral agent Ergoferon for the treatment of acute respiratory infections in children. The efficacy of liquid formulation of Ergoferon: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (1): 87–94 (in Russian).
  14. Aver'yanov A.V., Babkin A.P., Bart B.Ya. et al. [Ergoferon and oseltamivir in influenza: results of multicentre randomized comparative clinical trial]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2012; 57 (7–8): 23–30 (in Russian).
  15. Shestakova N.V., Zagoskina N.V., Samoilenko E.V. [Efficacy and safety of Ergoferon in community-acquired pneumonia]. *Doktor.Ru*. 2012; 8 (76): 44–47 (in Russian).
  16. Radtsig E.Yu., Ermilova N.V., Malygina L.V. et al. [Etiotropic therapy of ENT inflammatory diseases complicating an acute respiratory infection]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13 (6): 113–116 (in Russian).
  17. EQ-5D. EQ-5D is a standardized instrument for use as a measure of health outcome. Available at: <https://euroqol.org/> [Accessed: February 16, 2019].
  18. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. *Immunol. Rev*. 2014; 260 (1): 145–167. DOI: 10.1111/imr.12195.
  19. George P.M., Badiger R., Alazawi W. et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol. Ther*. 2012; 135 (1): 44–53. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.006.
  20. Lin F., Young H. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25 (4): 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015.
  21. Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. et al. Anaferon – effective medicine for treatment and prophylaxis a wide spectrum of infections. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektsiya)*. 2010; (1): 23–27. Available at: [http://www.heraldrsias.ru/download/articles/04\\_Article\\_Tarasov.pdf](http://www.heraldrsias.ru/download/articles/04_Article_Tarasov.pdf) (in Russian).
  22. Dmitriyev A.N. [Release-active pharmacological agents as a novel direction in therapy of acute respiratory viral infections (a review)]. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 7 (83): 145–152. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/relezh-aktivnye-lekarstvennyye-preparaty-novoe-napravlenie-v-lechenii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-obzor-literatury> (in Russian).
  23. Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epshteyn O.I. [Anti-inflammatory and anti-allergic properties of anti-histamine antibodies in a release-active formulation: a review of experimental and clinical trials]. *Detskie infektsii*. 2014; 13 (1): 35–38 (in Russian).
  24. Naplekova P.L., Emel'yanova A.G., Tarasov S.A. et al. [An impact of release-active anti-histamine antibodies on functional activity of H4-receptors in vitro]. *Patogenez*. 2018; 16 (3): 135–137. Available at: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/222/192> (in Russian).
  25. Geppe N.A., Valieva S.T., Faradzheva N.A. et al. [Treatment of ARVI and influenza in ambulatory practice: results of «ERMITAGE» international observational non-interventional program]. *Terapiya*. 2017; 8 (18): 63–78 (in Russian).
  26. Knyazheskaya N.P. [Novel effective strategies for treatment of acute respiratory viral infections in patients with respiratory comorbidity]. *Poliklinika*. 2012; (3): 92–95 (in Russian).
  27. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Antropova V.V. et al. [Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2017; (1): 54–59 (in Russian).
  28. Shapovalova J.S. [Clinical and pharmacological rationale and experience of treatment of acute respiratory viral infections using innovative release-active agents]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015; (2): 38–41 (in Russian).

Received April 22, 2019