

Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей

А. Л. Заплатников¹, Е. Г. Кондюрина², Т. Н. Елкина², О. А. Грибанова²,
Н. И. Пирожкова², Г. А. Мингалимова³, И. О. Тюленева⁴

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ¹, Москва,
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ²,
ФГБУЗ поликлиника №3 Центральной МСЧ №94 ФМБА РФ³,
БУЗ НСО Коченевская Центральная районная больница⁴, РФ

С целью оптимизации выбора противовирусных средств у детей в рутинной практике лечения ОРВИ было проведено двухцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости схем терапии с применением Эргоферона, Кагоцела, Арбидола у детей в возрасте старше 3 лет на протяжении двух эпидсезонов (осень 2012 — весна 2014 гг.). 152 ребенка с симптомами ОРВИ, продолжительностью не более 48 часов, были рандомизированы в 3 группы, в которых для лечения ОРВИ применялись Эргоферон (группа Э, 67 пациентов), Кагоцел (группа К, 40 пациентов), Арбидол (группа А, 45 пациентов).

На 2-м и 3-м визитах оценивалась доля пациентов с нормализацией температуры тела (первичный критерий), выраженность интоксикационного и катарального синдромов. На 3-м визите регистрировались: индекс эффективности (оценка врачом эффективности и переносимости терапии по шкале CGI) и оценки эффективности и переносимости исследуемого препарата со слов родителей/представителей ребенка; анализировалась частота назначения медикаментов — общее число назначений в группе, частота и продолжительность применения отдельных групп препаратов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

Группы К и А не имели статистически значимых различий в исходных характеристиках и в динамике оцениваемых критериев эффективности и для дальнейшего анализа из них была сформирована новая группа 2 (85 пациентов).

На 2-м визите отмечалась нормализация утренней и вечерней температуры тела в 76 и 79% соответственно, в 1-й группе, против 73 и 79% — во 2-й группе (χ^2 , $p > 0,05$). 100% пациентов из 1-й группы и 98% пациентов — из 2-й группы не имели признаков интоксикации или ранговый показатель синдрома интоксикации был не выше 1 (слабо выражен). Доля пациентов с выраженностью катарального синдрома на уровне 2-3 рангов в 1-й группе по сравнению с исходными данными сократилась с 15 до 3%, во 2-й группе — с 18 до 8%. На 3-м визите 94% пациентов в 1-й группе и 95% во — 2-й группе не имели клинических проявлений интоксикации, практически, каждый третий ребенок из обеих групп полностью избавился от катаральных явлений к окончанию лечения, в 70 и в 65% случаев в 1-й и 2-й группах выраженность катарального синдрома не превышала 1 ранга (χ^2 , $p > 0,05$).

В ходе проведения исследования не было зарегистрировано побочных эффектов, связанных с приемом тех или иных компонентов исследуемых схем терапии.

Оценка эффективности и переносимости, данная врачами по шкале CGI в 1-й группе составила $3,37 \pm 0,65$ (M \pm SD, 95%CI 3,22–3,53), против $3,23 \pm 0,77$ (M \pm SD, 95%CI 3,08–3,39) во 2-й группе (Т-критерий, $p = 0,38$). В 1-й группе максимальную оценку (4 балла) врачи поставили в 46%, а минимальную (2 балла) — в 9%, в то время, как во 2-й группе аналогичные доли составили 40 и 16% соответственно ($p = 0,44$ для максимальной оценки и $p = 0,17$ для минимальной оценки).

Оценка эффективности терапии родителями в 1-й группе составила $3,73 \pm 0,57$ (M \pm SD, 95%CI 3,59–3,87) против $3,35 \pm 0,72$ (M \pm SD, 95%CI 3,20–3,50) в 2-й группе; Т-критерий, $p = 0,04$. По данным частотного анализа балльных оценок, положительные оценки (4–5 баллов) чаще ставили родители детей из 1-й группы: 71% против 44% (2-я группа), критерий χ^2 , $p = 0,001$, минимальные оценки (2 балла) реже встречались во 1-й группе: 1,5% против 12% (2-я группа), критерий χ^2 , $p = 0,02$.

Оценка переносимости терапии, данная родителями в 1-й группе ($4,04 \pm 0,53$, 95%CI 3,71–4,18) была более высокой, чем в 2-й группе ($3,82 \pm 0,53$, 95%CI 3,71–3,93); Т-критерий, $p = 0,01$. Максимальная оценка в 5 баллов получена в 1-й группе в 16% случаев, а в 2-й группе — 6% (критерий χ^2 , $p = 0,03$).

В ходе анализа дополнительных медикаментозных назначений было выявлено, что в среднем в 1-й группе осуществлялось $3,6 \pm 1,2$ назначений, против $5,0 \pm 1,2$ во 2-й группе (Т-критерий, $p = 0,01$). Доля детей, получавших более 5 медикаментов, в 1-й группе составила 18%, тогда как во 2-й группе доля таких назначений была выше — 32% (критерий χ^2 , $p = 0,05$). 7 препаратов получало 3% детей в 1-й группе и 12% пациентов во 2-й группе (точный критерий Фишера, $p = 0,067$). Продолжительности терапии Н1 гистамино-блокаторами 1-й группе составила 5 дней (Me: 5,0 (5,0; 6,0) против 8,5 дней (Me: 8,5 (7,5; 10,0) их использования во 2-й группе (U-критерий, $p = 0,006$).

Таким образом, выявлена сопоставимая клиническая эффективность и переносимость применения схем терапии ОРВИ у детей с использованием Эргоферона, Кагоцела и Арбидола. При этом в группе детей, получавших Эргоферон, чаще регистрировались более высокие оценки качества терапии (эффективность и переносимость), как со стороны врачей (по шкале CGI), так и со стороны родителей. Выявлено уменьшение числа назначаемых препаратов и снижение продолжительности применения препаратов в группе детей, получавших Эргоферон для лечения ОРВИ.

Ключевые слова: терапия ОРВИ, Эргоферон, Кагоцел, Арбидол, дети

The use of Different Schemes of Antiviral Therapy of Acute Respiratory Viral Infection in Children

A. L. Zaplatnikov¹, E. G. Kondyurina², T. N. Elkina², O. A. Griбанова², N. I. Pirozhkova², G. A. Mingalimova³, I. O. Tyuleneva⁴

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Russian Federation¹, Moscow,

Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of the Russian Federation²,

Clinic №3 Central Medical Unit №94 FMBA of Russia³,

Kochenevsky Central District Hospital⁴, RF

To optimize selection of antiviral agents for children in routine practice of ARVI management, a double-center, prospective, open-label, randomized study of efficacy and tolerability of schemes including Ergoferon, Cagocel, Arbidol in children > 3 years was performed throughout two epidemic seasons (fall 2012 – spring 2014). In total 152 children with ARVI symptoms lasting for no more than 48 hours were randomized into 3 groups, i.e. Ergoferon (group E, n = 67), Cagocel (group C, n = 40), Arbidol (group A, n = 45). At visits 2 and 3 proportion of children with normalized body temperature (primary criterion) and intensity of intoxication and catarrhal syndrome were evaluated. At visit 3 the following parameters were measured: efficacy index (efficacy and tolerability assessment by the doctor using CGI scale) and evaluation of safety and tolerability of the study drug by parents/representatives of the child; incidence of medical product prescriptions was recorded, i.e. the total number of prescriptions per group, incidence and duration of administration of individual groups of agents. To analyze and evaluate the data obtained, conventional methods of parametric and non-parametric statistics were applied. Groups C and A were not statistically different in baseline characteristics and throughout efficacy criteria assessment. A new group 2 (n=85) was generated out of these groups for further analysis.

At visit 2 group 1 and group 2 showed normalization in morning and evening body temperature in 76% and 79% in group 1, respectively, vs. 73% and 79% – in group 2 (χ^2 , $p > 0.05$). 100% subjects in group 1 and 98% – in group 2 did not have intoxication signs, or the rank value of mild intoxication did not exceed 1 (mild). Proportion of subjects with mild catarrhal syndrome at rank 2–3 in group 1 vs. baseline reduced from 15% to 3%, in group 2 – from 18% to 8%. At visit 3, 94% subjects in group 1 and 95% – in group 2 did not show clinical intoxication signs. Almost every one in three children in both groups had catarrhal signs completely resolved by the end of the treatment, in 70% and 65% cases in groups 1 and 2 severity of catarrhal syndrome did not exceed rank 1 (χ^2 , $p > 0.05$). No adverse effects associated with the study scheme components have been reported during the study.

Efficacy and tolerability evaluation by the doctors using CGI in group 1 was 3.37 ± 0.65 (M \pm SD, 95% CI 3.22-3.53) vs. 3.23 ± 0.77 (M \pm SD, 95% CI 3.08–3.39) in group 2 (T-test, $p = 0.38$). In group 1 maximum rating (4 scores) was assigned by the doctors in 46%, minimum one (2 scores) – in 9%, while in group 2 the equivalent proportions were 40% and 16%, respectively ($p = 0.44$ for maximum score and $p = 0.17$ for minimum score). Therapeutic efficacy evaluation by parents in group 1 was 3.73 ± 0.57 (M \pm SD, 95% CI 3.59-3.87) vs. 3.35 ± 0.72 (M \pm SD, 95% CI 3.20–3.50) in group 2; T-test, $p = 0.04$. According to frequency assessment, positive scoring (4-5 scores) was more prevalent among parents in group 1: 71% vs. 44% (group 2), χ^2 test, $p = 0.001$, minimum scoring (2 scores) was less common in group 1: 1.5% vs. 12% (group 2), χ^2 test, $p = 0.02$. Evaluation of therapeutic tolerability by parents in group 1 (4.04 ± 0.53 , 95% CI 3.91–4.18) was higher as compared to group 2 (3.82 ± 0.53 , 95% CI 3.71–3.93); T-test, $p = 0.01$. Maximum scoring (5 scores) was obtained in group 1 in 16% cases, in group 2 – 6% (χ^2 test, $p = 0.03$).

Analysis of additional drug prescriptions revealed that 3.6 ± 1.2 prescriptions have been made on average in group 1 vs. 5.0 ± 1.2 in group 2 (T-test, $p = 0.01$). Proportion of children receiving more than 5 drugs was 18% in group 1 vs. 32% in group 2 (χ^2 test, $p = 0.05$). Seven drugs were given to 3% children in group 1 and 12% – in group 2 (exact Fisher's test, $p = 0.067$). Duration of therapy with H1-histamine blockers in group 1 was 5 days (Me: 5.0 (5.0; 6.0) vs. 8.5 days (Me: 8.5 (7.5; 10.0) in group 2 (U-test, $p = 0.006$).

Therefore, comparable clinical efficacy and tolerability of anti-ARVI therapeutic schemes were revealed in children using Ergoferon, Cagocel and Arbidol. At that Ergoferon group showed higher therapeutic quality scoring (efficacy and tolerability), both according to the doctors (CGI scale) and parents. Reduced number of prescriptions and duration of drug therapy in Ergoferon group for ARVI management were revealed.

Keywords: ARVI therapy, Ergoferon, Cagocel, Arbidol, children

Контактная информация: Кондюрина Елена Геннадиевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии НГМУ; РФ, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. (383) 222-08-33; condur@ngs.ru

Kondyurina Elena, Prof. Dr. Chair of Department of Pediatrics of Faculty of Training and Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University; 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52; call +7 (383) 222-08-33; condur@ngs.ru

УДК 616.921.5:615.281.8

По оценкам экспертов и статистическим данным, инфекции верхних дыхательных путей составляют более 70% всей регистрируемой патологии у детей. Острые респираторные инфекции вирусной этиологии (ОРВИ) продолжают занимать лидирующую позицию в структуре инфекционных заболеваний вне зависимости от возраста и характеризуются полиэтиологичностью (в настоящее время известно более 200 возбудителей при ежегодном выявлении новых патогенов) [1, 2]. С учетом роста в последние годы распространенности в детской популяции хронической патологии, способствующей ухудшению течения ОРВИ, особенно остро в педиатрической практике стоит проблема выбора лекарственного препарата, сочетающего многофункциональное действие, возможность одновременного применения с другими медикаментами и высокую безопасность. Согласно протоколам лечения вирусных инфекций, в большинстве стран мира противовирусные препараты для лечения ОРВИ не используются в виду отсутствия как соответствующих исследований, так и самих препаратов, за исключением противогриппозных средств. Напротив, Россия является пионером в разработке новых классов

противовирусных препаратов для лечения ОРВИ. Поэтому проведение клинических исследований эффективности и безопасности таких препаратов, сравнение различных схем и протоколов терапии является перспективным в развитии персонализированных подходов в терапии респираторных вирусных инфекций.

Противовирусные препараты могут реализовывать свое действие через нарушение жизненного цикла вируса или через активацию систем противовирусной защиты организма человека, в первую очередь, активацию системы интерферонов (ИФН). Например, основной механизм действия Кагоцела – способность индуцировать продукцию ИФН [3], Арбидол, кроме этого, обладает специфическим противогриппозным действием [4], спектр фармакологической активности Эргоферона, помимо влияния на продукцию и рецепцию ИФН и противовирусной активности, включает еще и антигистаминное и противовоспалительное действия [5, 6].

Эти препараты широко используются педиатрами в лечении ОРВИ [7–10] и к настоящему времени проведено много исследований, в том числе, плацебоконтролируемых, доказывающих целесообразность их включения

в протоколы терапии. Однако сравнительных исследований различных подходов и схем терапии с использованием данных медикаментов не проводилось. Для оптимизации выбора противовирусных средств у детей в рутинной практике необходима сравнительная клиническая оценка методов терапии ОРВИ с использованием Эргоферона, Арбидола и Кагоцела.

В рамках изучения течения ОРВИ у детей при различных схемах лечения нами было проведено проспективное открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости Эргоферона, Кагоцела, Арбидола у детей в возрасте старше 3 лет в условиях сезонных подъемов заболеваемости на протяжении двух эпидсезонов (осень 2012 — весна 2013; осень 2013 — весна 2014 гг.).

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании, проведенном в двух населенных пунктах (г. Новосибирск и пос. Шеметово Сергиево-Посадского района Московской области), приняли участие 167 детей в возрасте от 3 до 9 лет. С помощью простой рандомизации все дети были распределены в 3 группы, в которых для лечения ОРВИ они получали либо Эргоферон (группа Э, 67 пациентов), либо Кагоцел (группа К, 40 пациентов), либо Арбидол (группа А, 45 пациентов).

Согласно критериям включения для участия в исследовании отбирались пациенты, у которых признаки ОРВИ возникали не позднее 48 часов до начала терапии: повышение аксиллярной температуры тела не ниже 37,8°C, катаральные симптомы (кашель, затруднение носового дыхания, выделения из носовых ходов, осиплость голоса, боль в горле) и симптомы интоксикации (миалгия, озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль и снижение аппетита). Непременным условием было информированное согласие от родителя/представителя ребенка.

Дети с подозрением на бактериальную инфекцию или наличием тяжелого заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов; с аллергией/непереносимостью любого из компонентов используемых лекарственных препаратов; с обострением или декомпенсацией хронических заболеваний, влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании, с заболеваниями, которые сами или в силу необходимости применения соответствующих лекарств могут изменить течение ОРВИ, а также, дети, не способные выполнять требования протокола и принимавшие участие в других клинических исследованиях в данное исследование не включались, также критерием невключения был прием препаратов, запрещенных для использования в течение 1 месяца до включения в исследование и во время участия в нем*.

При наличии показаний, пациенты, помимо указанных противовирусных медикаментов, получали жаропонижающие (парацетамол или ибупрофен), деконгестанты, препараты, влияющие на кашель (противокашле-

вые, отхаркивающие, муколитики, мукорегуляторы), местные противовоспалительные и антисептические лекарственные средства. По показаниям допускался прием антибиотиков и H₁-гистаминоблокаторов, при этом пациенты не прекращали участие в исследовании, факт назначения и длительности их приема фиксировался в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Исследуемые лекарственные средства применялись согласно инструкциям [3—5]. Эргоферон назначался: в первые 2 часа лечения — по 1 таблетке каждые 30 минут — (всего 5 приемов), в оставшееся время до конца дня — дополнительно 3 приема по 1 таблетке через примерно равные промежутки времени. Со 2 по 5 день включительно — по 1 таблетке 3 раза в день, через равные промежутки времени. Общая продолжительность курса лечения составляла пять дней. Кагоцел применялся в течение четырех дней в зависимости от возраста: детям от 3 до 6 лет включительно в 1-й и 2-й дни лечения по 1 таблетке 2 раза в день, в 3-й и 4-й дни лечения по 1 таблетке 1 раза в день (всего 6 таблеток); детям старше 6 лет, в 1-й и 2-й дни лечения по 1 таблетке 3 раза в день, в 3-й и 4-й дни лечения по 1 таблетке — 2 раза в день (всего 10 таблеток). Арбидол использовался по 1 таблетке (детям в возрасте от 3 до 6 лет — 1 таблетка 50 мг, детям старше 6 лет — 1 таблетка 100 мг) 4 раза в сутки (каждые 6 часов); курс терапии составлял 5 дней.

Дизайн исследования регламентировал проведение трех обязательных встреч врача с пациентом (визиты). На визите 1, после получения информированного согласия родителя/представителя ребенка, проводился осмотр ребенка, рандомизация и в соответствии с распределением в группу, назначение терапии с инструктажем родителей. В дальнейшем осуществлялось еще 2 осмотра пациента — визит 2 на 3—4 день наблюдения и визит 3 на 6—8 день наблюдения (либо проводился визит врача к пациенту на дом или ребенка приводили на прием к врачу).

Состояние каждого пациента, а также наличие того или иного симптома фиксировалось в ИРК. Оценивались признаки интоксикации и катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Выраженность симптомов оценивалась в баллах: 0 — «отсутствует», 1 — «слабо выражен», 2 — «умеренно выражен», 3 — «сильно выражен». Результаты утреннего и вечернего измерений температуры тела в подмышечной впадине (со слов родителей) также фиксировались в ИРК в цифровом и балльном

*Противовирусные и (или) иммуномодулирующие препараты: римантадин, осельтамивир, занамивир, ингавирин, инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин), анаферон, анаферон детский, дезоксирибонуклеат натрия, в том числе в комплексе с железом (деринат, ферровир), тилорон (амиксин, лавомакс и др.), амизон, циклоферон, неовир, панавир, интерферон альфа (-2α, -2b), интерферон гамма, производные Эхинацеи (иммунал, иммунонорм и др.), имунорикс, лизаты бактерий или их органелл (ИРС-19, рибомунил и др.), гомеопатические «противогриппозные» и «противопростудные» препараты (оциллококцидум, афлубин, инфлюцид и др.), цитовир-3, полиоксидоний, ликопид и др.

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики групп наблюдения*

Группа	Э (Группа 1)	К	А	Значимость различий ¹	Группа 2	Значимость различий ²
Количество (детей)	67	40	45		85	—
Из них мальчиков (%)	46	47,5	46,7		47	Фишер $p = 0,6307$
Возраст, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	4,8 (3,7; 6,1)	4,8 (3,8; 5,9)	4,8 (3,5; 5,8)	H (2, N = 152) = 0,68; $p = 0,71$	4,8 (3,6; 5,8)	U критерий Z = 0,79; $p = 0,43$
Сроки начала терапии (от старта заболевания), дни	1 (1; 2)	1 (1; 1,5)	1 (1; 2)	H (2, N = 152) = 2,77; $p = 0,25$	1 (1; 2)	U критерий Z = -0,44; $p = 0,66$
Структура сроков начала лечения (сутки)	1-е — 64% 2-е — 36% 3-е — 0%	—	—	—	1-е — 62% 2-е — 33% 3-е — 5%	Фишер, $p = 0,87$ Фишер $p = 0,73$ Фишер $p = 0,13$
Утренняя температура тела, °C, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	38,0 (37,9; 38,5)	38,1 (37,9; 38,4)	37,9 (37,4; 38,2)	H (2, N = 152) = 4,44; $p = 0,8$	38,0 (37,6; 38,3)	U критерий Z = 0,27; $p = 0,79$
Вечерняя температура тела, °C, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	38,0 (37,7; 38,5)	38,2 (37,9; 38,5)	38,0 (37,8; 38,4)	H (2, N = 152) = 1,1; $p = 0,56$	38,0 (37,8; 38,5)	U критерий Z = -0,14; $p = 0,89$
Оценка тяжести состояния, баллы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	H (2, N = 152) = 2,42; $p = 0,3$	2,0 (2,0; 2,0)	U критерий Z = -0,72; $p = 0,47$
СБИ, баллы; Ме (Q ₁ ; Q ₃)	9,0 (7,0; 13,0)	10,5 (8,0; 13,0)	8,5 (7,0; 10,0)	H (2, N = 152) = 3,6; $p = 0,1$	9,0 (8,0; 12,0)	U критерий Z = -0,1; $p = 0,91$
СБКС, баллы; Ме (Q ₁ ; Q ₃)	9,0 (8,0; 12,0)	10,0 (8,5; 12,0)	9,0 (8,0; 10,0)	H (2, N = 152) = 2,21; $p = 0,7$	10,0 (8,0; 11,0)	U критерий Z = -0,1; $p = 0,89$

* — в таблице приведены значения признаков на Визите 1, ¹ — различия между группами Э, К, А оценены с помощью критерия Краскела-Уолесса, ² — различия между группами 1 и 2 оценены с помощью критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера

виде (> 38,9°C — 3 балла, > 37,9°C — 2 балла, > 37°C — 1 балл, 37°C и ниже — 0 баллов).

Для комплексной оценки состояния использовались 2 интегральных показателя:

— СБИ — суммарный балл интоксикации, рассчитываемый из балльной оценки показателей утренней и вечерней температуры тела, озноба, слабости, снижения аппетита, потливости, головной боли, боли в животе, в мышцах, в суставах и в глазных яблоках — всего 11 показателей. Значения СБИ колебались от 0 (полное отсутствие симптомов интоксикации) до 33 баллов (все симптомы интоксикации выражены максимально).

— СБКС — суммарный балл катаральных симптомов, определявшийся по показателям следующих симптомов: заложенность носа, слизисто-серозное, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, осиплость голоса, боль в горле, гиперемия зева, кашель сухой, кашель влажный, конъюнктивит, жесткое дыхание, сухие хрипы, влажные хрипы — всего 12 показателей. СБКС в своих значениях находился в границах от 0 (полное отсутствие катаральных симптомов) до 36 баллов (все катаральные симптомы выражены максимально).

Для унификации оценки эффективности терапии, проводилось ранжирование значений интегральных показателей по следующим принципам:

— при значении показателей «0» присваивался Ранг «0»;

— значения СБИ, вплоть до 11 (для СБКС — вплоть до 12) относились к Рангу «1»;

— значения СБИ, большие 11 и вплоть до 22 (для СБКС — больше 12 и вплоть до 24), — относились к Рангу «2»;

— также, к Рангу «2» относились показатели СБИ и СБКС у пациентов, у которых число симптомов, имевших оценку 2 балла и более было большим, чем симптомов, оцененных в 0 и 1 балл;

— если значение СБИ превышало 22 балла (24 балла для СБКС), такие показатели получали Ранг «3»;

— если пациент имел показатель температуры тела (утренней или вечерней) и хотя бы еще один симптом интоксикации оцененные в 3 балла, или один из симптомов: «Заложенность носа», «Кашель» или «Боль в горле» + любой другой катаральный симптом, также оцененные в 3 балла, СБИ и СБКС, соответственно, приобретали Ранг «3».

Таблица 2. Динамика основных критериев оценки эффективности терапии в группах К и А

Группа	Визит	Доля пациентов с температурой тела $\leq 37^{\circ}\text{C}$ % (абс.)		СБИ, баллы, Ме (Q1; Q3)	СБКС, баллы, Ме (Q1; Q3)
		утро	вечер		
К (n = 40)	2	75 (30)	85 (34)	2,0 (1,0; 3,0)	8,0 (4,0; 9,0)
	3	100 (40)	100 (40)	0 (0; 1,0)	3,0 (0; 5,0)
А (n = 45)	2	71 (32) ¹	73 (33) ²	2,0 (1,0; 4,0) ³	8,0 (5,0; 9,0) ⁴
	3	100 (45)	97 (44)	0 (0; 1,0)	2,0 (0; 5,0)

¹ — межгрупповые различия статистически не значимы: $p = 0,7$ (χ^2), ² — межгрупповые различия статистически не значимы: $p = 0,2$ (χ^2), ³ — межгрупповые различия статистически не значимы: $Z = 1,5$; $p = 0,14$ (U критерий), ⁴ — межгрупповые различия статистически не значимы: $Z = -0,14$; $p = 0,88$ (U критерий)

Таблица 3. Структура сопутствующей патологии у пациентов 1 и 2 групп наблюдения

Заболевание	Группа 1	Группа 2	Значимость
Атопический дерматит, % (абс.)	1,5 (1)	3,5 (3)	Фишер $p = 0,6$
Аллергический ринит, % (абс.)	0 (0)	1,2 (1)	Фишер $p = 1$
Бронхиальная астма ^а , % (абс.)	6 (4)	3,5 (3)	Фишер $p = 0,3$
Патология ЛОР органов ^б , % (абс.)	10,4 (7)	6 (5)	$\chi^2 p = 0,3$
Патология костно-мышечной системы ^в , % (абс.)	3 (2)	1,2 (1)	Фишер $p = 0,6$
Патология сердечно-сосудистой системы, % (абс.)	1,5 (1)	0	Фишер $p = 0,4$
Патология ЦНС, % (абс.)	3 (2)	2,4 (2)	Фишер $p = 1$
Патология ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей), % (абс.)	0 (0)	2,4 (2)	Фишер $p = 0,5$
Патология мочевыводящих путей, % (абс.)	4,5 (3)	0	Фишер $p = 0,08$
Патология бронхолегочной системы (успешно оперированный порок развития легкого > 1 года), % (абс.)	0 (0)	1,2 (1)	Фишер $p = 1$
Склонность к частым ОРВИ, % (абс.)	6 (4)	10,6 (9)	Фишер $p = 0,4$
Всего ^д , % (абс.)	35,8 (24)	31,7 (27)	$\chi^2 p = 0,59$

^а — легкая персистирующая и среднетяжелая; ^б — хронический аденоидит, гипертрофия аденоидов, гипертрофия небных миндалин; ^в — плоскостопие, воронкообразная деформация грудной клетки, пупочная грыжа, реактивный артрит голеностопного сустава; ^д — у части пациентов-участников исследования регистрировались несколько сопутствующих заболеваний

В качестве первичного критерия оценки эффективности исследуемых схем терапии использовалась доля пациентов с нормализацией температуры тела ($37,0^{\circ}\text{C}$ и ниже) на Визитах 2 и 3. Вторичными критериями были выбраны несколько параметров — выраженность интоксикационного (по СБИ), катарального (по СБКС) синдромов. Для их оценки на Визитах 2 и 3 учитывалась доля пациентов, у которых выраженность отдельных симптомов, имевшихся на момент включения в исследования, уменьшились до нуля или до незначительных уровней (1 балл для отдельных симптомов, 1 балла для интегральных показателей). Также оценивалась выраженность отдельных клинических проявлений и синдромов ОРВИ на каждом Визите и степень уменьшения этих показателей на втором и третьем Визитах по отношению к данным Визита 1.

Дополнительно, на третьем Визите, регистрировались: индекс эффективности (оценка врача с помощью шкалы общего клинического впечатления — CGI) и оценка эффективности и переносимости исследуемого препарата со слов родителей/представителей ребенка и анализировалась частота назначения медикаментов — общее число назначений в группе, частота и продолжительность применения жаропонижающих, деконгестантов местного действия, антибактериальных средств, влияющих на кашель (противокашлевые, отхаркивающие, муколитики/мукорегуляторы), H1-гистаминблокаторов, препаратов для лечения фарингита и ларингита, представляющих собой различные комбинации антисептических, дезинфицирующих, местноанестезирующих средств в комбинациях с нестероидными противовоспалительными медикаментами.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики — параметрической с представлением средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (σ) и непараметрической (с представлением медианы и 1-го и 3-го квартилей — Me (Q_1 ; Q_3), в случае, если величина не подчинялась законам нормального распределения. Для представления качественных признаков использовались абсолютные числа и частоты (%). Нормальность распределения количественных данных определялась по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнение количественных результатов двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна — Уитни, а в случае нормального распределения T-критерием для независимых выборок. При сравнении нескольких независимых выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса. Анализ качественных признаков проводился с применением теста χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена на уровне $p = 0,05$; все результаты рассматривались как значимые лишь в том случае, если величина «р» была равна или меньше этой величины.

Сформированные группы не различались по полу, возрасту пациентов и по срокам начала терапии (табл. 1).

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, группы сравнимы также и по клиническим признакам, характеризующим исходное состояние пациентов. При анализе сопутствующей патологии в группах было выявлено, что 35,8%, 35% и 37% пациентов в группах «Э», «К» и «А» соответственно, имели сопутствующие заболевания, включая аллергические (без статистически значимых межгрупповых различий). Хронические заболевания ЛОР-органов и аллергопатология (бронхиальная астма, atopический дерматит) регистрировались у 6,5 и 10,4% детей в группе «Э», у 7,5 и 7,5% в группе «К» и в 8,8 и 6,6% в Группе «А». Таким образом, в результате успешно реализованной процедуры рандомизации, были сформированы три группы, однородные в отношении факторов, могущих оказать значимое влияние на результаты исследования.

Результаты и их обсуждение

Все 167 пациентов, включенных в исследование, завершили его полностью. Однако, в окончательный анализ были включены данные от 152 пациентов, 67 из которых из группы Э, 40 человек получали Кагоцел (группа К) и 45 — Арбидол (группа А). Из анализа были исключены 15 наблюдений (6 пациентов из группы Э, 4 — из группы К и 5 — из группы А) в следствие выявленных нарушений пациентами графика проведения визитов 2 и 3. Таким образом, оценка эффективности проводилась по данным 152 пациентов, оценка переносимости применения исследуемых препаратов проводилась по данным 167 пациентов, включенных в исследование исходно.

С учетом того, что в отличие от Кагоцела и Арбидола, обладающих противовирусной/иммуномодулирующей

активностью, Эргоферон дополнительно оказывает противовоспалительное и антигистаминное действие, а также, вследствие того, что исходные характеристики групп К и А не имели статистически значимых различий (табл. 1) и в обеих группах была сходная динамика оцениваемых критериев эффективности (табл. 2), авторы посчитали возможным сформировать новую группу 2. В новую группу были объединены пациенты из групп К и А, при этом возросла мощность выборки, что позволило провести более строгую оценку эффективности и переносимости Эргоферона — препарата, относящегося к принципиально иному классу лекарств (релиз-активные лекарственные средства) [6].

Вновь сформированная группа (группа 2, $n = 85$) по демографическим признакам была сравнима с группой 1 (табл. 1).

Значения клинических индексов интоксикации и выраженности катаральных симптомов также достоверно не различались в группах 1 и 2 (табл. 1); структура сопутствующей патологии в группах была сравнимой между собой (табл. 3).

По данным оценки ранжированных значений СБИ и СБКС, было получено, что исходно доля пациентов, имевших выраженные признаки интоксикации (2 и 3 ранги), составляла порядка 32—34% и статистически значимо не различалась в группах (рис. 1). Сравнение исходных параметров двух групп по представленным показателям с использованием U-критерия Манна-Уитни, Критерия χ^2 и точного критерия Фишера не выявило статистически значимых различий. Таким образом, группы участников исследования были сравнимы по полу, возрасту, срокам начала терапии, спектру сопутствующих заболеваний и тяжести исходного состояния.

При анализе данных, полученных на втором визите, была отмечена выраженная положительная динамика в обеих группах. Так, состояние детей оценивалось, как удовлетворительное в 73% в группе 1 и 79% в группе 2 ($p > 0,05$). Медиана утренней и вечерней температуры тела снизилась до нормальных значений (табл. 5). В 1-й группе 76% детей имели нормальную температуру тела

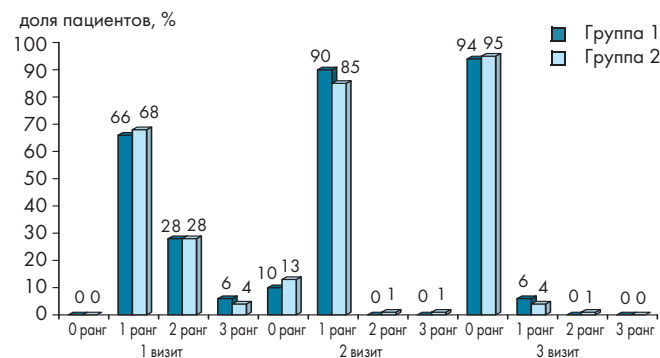


Рисунок 1. Распределение оценок выраженности интоксикационного синдрома (СБИ) по рангам на фоне терапии

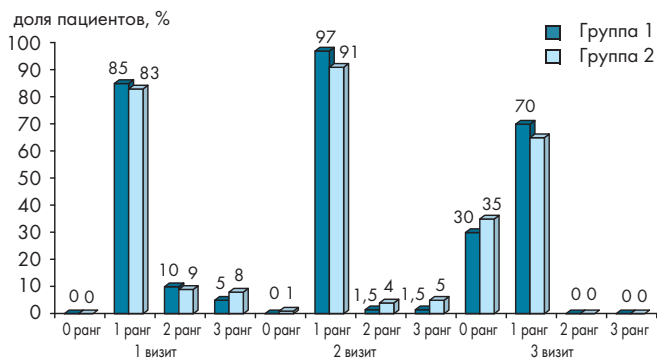


Рисунок 2. Распределение оценок выраженности катарального синдрома (СБКС) по рангам на фоне терапии

при утреннем измерении и 79% — при вечернем, против 73 и 79% соответственно в 2-й группе. Таким образом, нормализация температуры тела — первичный критерий исследования — была отмечена у большинства пациентов обеих групп уже на 3–4 день от начала терапии без статистически значимых различий между сравниваемыми схемами терапии.

По данным осмотра на Визите 2, 100% пациентов из 1-й группы и 98% пациентов из 2-й группы не имели признаков интоксикации или ранговый показатель СБИ был не выше 1 (слабо выражен). При этом выявлена тенденция к более быстрому купированию тяжести интоксикационного синдрома в группе 1. Так, у 2 пациентов из 2-й группы выраженность синдрома интоксикации имела ранг 2 и более, в то время как в 1-й группе уровня интоксикации на втором визите не было зарегистрировано ни у одного из пациентов (рис. 1). Выявлена тенденция к снижению выраженности клинических проявлений интоксикации снизилась на 7 баллов в обеих группах, выраженность катарального синдрома — на 2 балла также в обеих группах (табл. 4).

Динамика выраженности катарального синдрома по сравнению с интоксикационным на Визите 2 была менее значимой (рис. 2). Количество пациентов, у которых выраженность катарального синдрома была минимальной, возросло незначительно и без значимых статистических различий между обеими группами ($p > 0,5$). Доля пациентов, у которых выраженность катарального синдрома была оценена на уровне 2–3 рангов в 1-й группе по сравнению с исходными данными сократилась с 15 до 3%. В группе 2 доля пациентов с выраженным катаральным

синдромом (2–3 ранги) изменилась с 18 до 8% (рис. 2). Выявлена тенденция к снижению выраженности катарального синдрома уменьшилась на 2 балла в обеих группах (табл. 4).

На третьем Визите продолжала отмечаться положительная динамика. Подавляющее большинство пациентов из обеих групп в равных пропорциях практически не имели клинических проявлений интоксикации — 94% в 1-й группе и 95% во 2-й группе (рис. 1). Только у 1 пациента из 2-й группы синдром интоксикации имел ранговый показатель 2. Катаральный синдром также проявлялся реже и заметно в меньшей степени по сравнению с показателями, зафиксированными на втором Визите, что отражает тенденцию к отчетливому улучшению на фоне терапии как Эргофероном, так и препаратами сравнения (рис. 2). Так, практически каждый третий ребенок из обеих групп полностью избавился от катаральных явлений к окончанию лечения.

Таким образом, все оцениваемые препараты продемонстрировали схожую эффективность в лечении ОРВИ, проявляющуюся уменьшением выраженности проявлений интоксикации и катаральных симптомов.

Положительная динамика клинической картины совпадала с оценкой результатов лечения (эффективность и переносимость), данной врачами с использованием интегральной шкалы CGI. Так, в 1-й группе среднее значение данного показателя составило $3,37 \pm 0,65$ ($M \pm SD$, 95%CI 3,22–3,53), против $3,23 \pm 0,77$ ($M \pm SD$, 95%CI 3,08–3,39) во 2-й группе, Т-критерий, $p = 0,38$. Частотный анализ показал, что максимальную оценку (4 балла) в 1-й группе врачи поставили в 46%, а минимальную (2 балла) — в 9%, в то время, как во 2-й группе аналогичные доли составили 40 и 16% соответственно ($p = 0,44$ для максимальной оценки и $p = 0,17$ для минимальной оценки).

По результатам анализа оценки эффективности и переносимости исследуемых препаратов родителями/представителями ребенка были выявлены различия между группами. Оценка эффективности терапии в 1-й группе составила $3,73 \pm 0,57$ ($M \pm SD$, 95%CI 3,59–3,87) против $3,35 \pm 0,72$ ($M \pm SD$, 95%CI 3,20–3,50); Т-критерий, $p = 0,04$. По данным частотного анализа балльных оценок, положительные оценки (4–5 баллов) чаще ставили родители детей из 1-й группы: 71% против 44% (2-я группа), критерий χ^2 , $p = 0,001$, минимальные оценки

Таблица 4. Показатели основных критериев оценки терапии ОРВИ на 2 визите

Критерий	Группа 1	Группа 2	Значимость различий, U критерий
Температура тела (утро), °C, Me (Q ₁ ; Q ₃)	36,6 (36,5; 37,0)	36,6 (36,5; 37,2)	Z = 0,27; p = 0,78
Температура тела (вечер), °C, Me (Q ₁ ; Q ₃)	36,6 (36,5; 37,0)	36,7 (36,4; 36,9)	Z = -0,14; p = 0,9
Оценка тяжести состояния, баллы, Me (Q ₁ ; Q ₃)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	Z = -0,97; p = 0,33
СБИ, баллы; Me (Q ₁ ; Q ₃)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	Z = 0,27; p = 0,79
СБКС, баллы; Me (Q ₁ ; Q ₃)	7,0 (5,0; 8,0)	8,0 (5,0; 9,0)	Z = -0,89; p = 0,37

(2 балла) реже встречались во 1-й группе: 1,5% против 12% (2-я группа), критерий χ^2 , $p = 0,02$. Таким образом, по мнению родителей и/или представителей ребенка, Эргоферон является более эффективным препаратом, что способствует формированию большей приверженности к лечению по сравнению с другими исследуемыми препаратами.

Также выявлены достоверные отличия при анализе частотного распределения оценки переносимости, при ее хороших и сопоставимых значениях в целом по группам. Оценка переносимости терапии в 1-й группе ($4,04 \pm 0,53$, 95%CI 3,91–4,18) была более высокой, чем в 2-й группе ($3,82 \pm 0,53$, 95%CI 3,71–3,93); Т-критерий, $p = 0,01$. Максимальная оценка в 5 баллов получена в 1-й группе в 16% случаев, а в 2-й группе таких пациентов было всего 6% (критерий χ^2 , $p = 0,03$). В целом положительные оценки переносимости терапии 1-й группе были получены в 88% против 76% (критерий χ^2 , $p = 0,06$). Полученные результаты свидетельствуют о лучшей переносимости схем терапии ОРВИ с включением Эргоферона, что также способствует повышению комплаентности пациентов при лечении ОРВИ.

В ходе проведения исследования не было зарегистрировано побочных эффектов, связанных с приемом тех или иных компонентов исследуемых схем терапии. Анализ переносимости получаемого лечения у всех исходно включенных в исследование пациентов статистически значимых различий между группами не выявил. Это позволило сделать вывод о хорошей переносимости Эргоферона и других исследуемых препаратов в терапии ОРВИ у детей.

Кроме указанных выше критериев оценки схем терапии ОРВИ, была проанализирована структура дополнительных медикаментозных назначений в группах. В ходе анализа было выявлено, что общее число назначений медикаментов в 1-й группе составило 244 против 430 во 2-й группе, то есть, в среднем в 1-й группе осуществлялось $3,6 \pm 1,2$ назначений, в то время, как во 2-й группе данный показатель составил $5,0 \pm 1,2$ ($M \pm SD$, Т-критерий, $p = 0,01$). Частотный анализ структуры назначений показал, что доля детей, получавших более 5 медикаментов, в 1-й группе составила 18%, тогда как во 2-й группе доля таких назначений была выше — 32% (критерий χ^2 , $p = 0,05$). 7 препаратов получало 3% детей в 1-й группе и 12% пациентов во 2-й группе (точный критерий Фишера, $p = 0,067$). При анализе частоты и продолжительности применения отдельных групп препаратов также прослеживалась определенная закономерность. Так, установлено достоверное уменьшение потребности в антигистаминных и препаратах, регулирующих кашель (за исключением противокашлевых) в 1-й группе, проявлявшееся в сокращении продолжительности курсового приема. Медиана продолжительности терапии H1-гистамино-блокаторами в 1-й группе составила 5 дней (Me: 5,0 (5,0; 6,0) против 8,5 (Me: 8,5 (7,5; 10,0) — во 2-й группе (U-критерий, $p = 0,006$). Применение Эргоферона для терапии ОРВИ в

1-й группе позволило уменьшить и количество назначаемых лекарственных препаратов, и длительность их использования, что снижает медикаментозную нагрузку на организм ребенка и позволяет решить фармакоэкономические проблемы терапии ОРВИ.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что все оцениваемые препараты обладают сравнимой эффективностью в терапии ОРВИ. При назначении Эргоферона, Кагоцела и Арбидола в первые двое суток от возникновения первых симптомов заболевания, отмечается быстрая положительная динамика выраженности симптомов с выздоровлением подавляющего числа пациентов к моменту завершения курсовой терапии. Высокая результативность применения указанных препаратов подтверждается совпадающими оценками эффективности как лечащими врачами, так и родителями детей, получавших лечение. Обращает на себя внимание то, что удовлетворенность терапией ОРВИ с помощью Эргоферона проявилась значимо более высокой частотой положительных оценок эффективности и переносимости препарата родителями больных детей, несмотря на относительно более сложную схему применения. Вместе с тем, именно возможность существенно увеличивать частоту приема Эргоферона в самые первые часы лечения ОРВИ и гриппа позволяет обеспечить более адекватное развитие защитных противовирусных реакций.

Учитывая полиэтиологичность группы острых респираторных инфекций и их высокую распространенность в детском возрасте, для лечения ОРВИ у данной категории пациентов требуется применять препараты с универсально широким спектром противовирусной активностью и высокой безопасностью, в том числе и для детей первых месяцев жизни. Отечественные разработки в этом направлении, в том числе Эргоферон, Кагоцел и Арбидол, могут являться не только основой для арсенала российского медицинского сообщества, но и определенным ориентиром для наших зарубежных коллег [11, 12]. Вместе с тем при наличии богатой яркой симптоматики клинической картины ОРВИ педиатр сталкивается с необходимостью выбора дополнительной медикаментозной поддержки, очень близко подходя к проблеме полипрагмазии. Эргоферон в этом отношении обладает высоким потенциалом, поскольку обеспечивает значительное сокращение количества лекарственных препаратов для лечения ОРВИ. Очевидно, эти возможности основываются на составе препарата, позволяющем реализовывать противовирусное действие в сочетании с противовоспалительным и антигистаминными эффектами независимо от вида возбудителя [12].

Заключение

Результаты проведенного исследования в целом свидетельствуют о сопоставимой клинической эффективности и переносимости применения исследованных схем терапии ОРВИ у детей. При этом в группе детей, получавших Эргоферон, чаще регистрировались более высокие

оценки качества терапии (эффективность и переносимость), как со стороны врачей (по шкале CGI), так и со стороны родителей. Причем, данная тенденция не зависела от особенностей циркулирующих возбудителей ОРВИ на протяжении всех эпидемических сезонов.

Выявлены значимые преимущества использования Эргоферона в лечении ОРВИ с точки зрения уменьшения медикаментозной нагрузки на организм ребенка и связанных с этим фармако-экономических перспектив. Одновременно с сопоставимыми сроками нормализации температуры тела пациентов и уменьшения выраженности интоксикационного и катарального синдромов при ОРВИ при приеме Эргоферона, Арбидола и Кагоцела, только применение Эргоферона способствовало достоверному уменьшению продолжительности курса антигистаминных и муколитических/мукоурегуляторных препаратов на 1–2 дня. Очевидно, что установленные в результате проведенного исследования достоверные различия в потребности в дополнительных препаратах и продолжительности терапии ими обусловлены многофункциональностью действия Эргоферона в связи с наличием у препарата противовирусного, а также антигистаминного и противовоспалительного действий.

Таким образом, лечение ОРВИ с использованием Эргоферона, по сравнению с другими схемами (использование Арбидола или Кагоцела), обладает не только высоким терапевтическим потенциалом в отношении основных клинических синдромов ОРВИ, но и значительно снижает потребность пациента в дополнительной терапии. Это в конечном итоге позволяет подойти к решению одной из ключевых проблем терапии — проблемы полипрагмазии, а также способствует формированию высокой комплаентности пациентов на фоне большей удовлетворенности терапией. Полученные в исследовании результаты иллюстрируют эффективность применения Эргоферона и позволяют рекомендовать его для широкого использования в терапии ОРВИ.

Литература/References:

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева и др. — СПб.: Боргес, 2003. — 245 с. [Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy] / Ed. O.I. Kiselev and others. — SPb.: Borges, 2003. — 245 s. (In Russ.)
2. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Пульс, 2014. — 260 с. Samsygina G.A. [Respiratory tract infections in infants]. — M.: Pulse, 2014. — 260s. (In Russ.)
3. Официальная инструкция к лекарственному препарату Кагоцел — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%A0%20N002027/01&page=1>. Official instructions to the drug Kagocel — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%A0%20N002027/01&page=1>. (In Russ.)
4. Официальная инструкция к лекарственному препарату Арбидол — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%9B%D0%A1%D0%A0-003900/07&page=1>. The official guide to a drug Arbidol — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%9B%D0%A1%D0%A0-003900/07&page=1>. (In Russ.)
5. Официальная инструкция к лекарственному препарату Эргоферон — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%9B%D0%A1%D0%A0-007362/10&page=1>. The official guide to a drug Ergoferon — <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrlmgMZ.aspx?regNr=%D0%9B%D0%A1%D0%A0-007362/10&page=1>. (In Russ.)
6. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы) // Практическая медицина. — 2014. — №7(83). — С.14–20. Dmitriev A.N. [The release of active drugs — a new direction in the treatment of acute respiratory viral infections (review)] // *Practical Medicine*. — 2014. — №7 (83). — S.14–20. (In Russ.)
7. Булгакова В.А., Ханова Н.И., Антонова Е.В., Молочкова О.В. Лечение-профилактическая эффективность отечественного противовирусного препарата в педиатрии // Педиатрия. — 2013. — №3. — <http://www.pediatrjournal.ru/archive/show329>. Bulgakova V.A., Khanova N.I., Antonova E.V., Molochkova O.V. [Therapeutic and prophylactic efficacy of national antiviral drug in pediatrics] // *Pediatrics*. — 2013. — №3. — [Http://www.pediatrjournal.ru/archive/show329](http://www.pediatrjournal.ru/archive/show329). (In Russ.)
8. Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей // Детские инфекции. — №3. — 2014. — С. 45–50. Nikolaeva I.V. [Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children] // *Children infection (Detskie Infektsii)*. — №3. — 2014 — S.45–50. (In Russ.)
9. Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина. — 2015. — №2 (87). — С. 85–90. Sabitov A.U., Yershova A.V. [Optimization of the treatment of acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma] // *Practical Medicine*. — 2015. — №2 (87). — S. 85–90. (In Russ.)
10. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 1. — С. 81–89. Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kladova O.V. et al. [Clinical and prophylactic efficacy of interferon inducer with SARS in children of preschool age] // *Pediatric Pharmacology*. — 2012. — T. 9. — № 1. — S. 81–89. (In Russ.)
11. Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А. и др. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14, №1. — С.40–45. Nisevich L.L., Volkov K.S., Alekseeva A.A. and others. [The approaches to the treatment of acute respiratory infections and influenza during the seasonal increase in the incidence] // *Current Pediatrics*. — 2015. — V. 14. — №1. — S. 40–45. (In Russ.)
12. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. 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. — №5/6. — С. 6–14. Geppe N.A., Kondyurina E.G., Galustyan A.N. and others. [Liquid dosage forms of Ergoferon — an effective and safe treatment for acute respiratory infections in children. Interim results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial] // *Antibiotics and chemotherapy*. — 2014. — №5 / 6. — S. 6–14. (In Russ.)