

# Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ

В.В.Краснов

*Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Российская Федерация*

Острые респираторные вирусные инфекции являются самой распространенной патологией детского возраста. Важную роль в противостоянии вирусным инфекциям играют интерфероны. Одним из препаратов выбора среди лекарственных средств, содержащих рекомбинантный интерферон, является Гриппферон® для интраназального введения. Многочисленные исследования, проводимые на протяжении многих лет, показали безопасность данного лекарственного средства, а также его терапевтическую и профилактическую эффективность в отношении гриппа и ОРВИ. Лекарственный препарат Гриппферон® может одинаково успешно использоваться у людей любого возраста, включая новорожденных и беременных женщин, независимо от сроков гестации.

*Ключевые слова: безопасность, беременные женщины, Гриппферон®, дети, лечение, новорожденные, острые респираторные вирусные инфекции, рекомбинантный интерферон, профилактика, эффективность*

**Для цитирования:** Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(4): 44–52. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52

## The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI

V.V.Krasnov

*Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

Acute respiratory viral infections are the most common diseases of childhood. Interferons play an important role in the first line of defense against viral infections. One of the first-choice interferon-based medications is Grippferon® for intranasal administration. Numerous clinical studies conducted over many years have demonstrated the safety of this medication as well as its therapeutic and preventive efficacy against influenza and ARVI. The medication Grippferon® can be used in people of any age, including infants and pregnant women, regardless of the gestational age.

*Keywords: safety, pregnant women, children, treatment, infants, acute respiratory viral infections, recombinant interferon, prevention, efficacy*

**For citation:** Krasnov V.V. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2016; 11(4): 44–52. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52

**П**од термином острые респираторные инфекции (ОРИ) объединена большая группа острозаразных в основном вирусных заболеваний, характеризующихся общими симптомами инфекционного токсикоза и преимущественным поражением слизистых оболочек дыхательных путей. С помощью самых современных методов лабораторной диагностики при целенаправленных исследованиях удается расшифровать не более 70% всех регистрируемых в детском возрасте острых заболеваний респираторного тракта. В настоящее время принято считать, что клинику острых

респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают свыше 200 вирусов, поражающих дыхательные пути, в том числе и относящиеся к семейству *Herpesviridae*.

Разумеется, у детей имеют место и ОРИ различной бактериальной этиологии, определенное место в этиологии ОРИ занимают микоплазмы и хламидии. Однако, несмотря на многообразие различных возбудителей, считают, что до 95% заболеваний верхних дыхательных путей в дошкольном возрасте вызываются вирусами, и их значение в формировании данной патологии является определяющим. В более

### Для корреспонденции:

Краснов Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, 66а  
Телефон: (831) 248-8009, 293-3712  
E-mail: dr.Krasnov@mail.ru

Статья поступила 14.06.2016 г., принята к печати 16.08.2016 г.

### For correspondence:

Victor V. Krasnov, Dr Med. Sci., professor, head of department of Children's Infections, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Address: 66a, st. Oktyabr'skoi revolyutsii, Nizhny Novgorod, 603011, Russian Federation  
Phone: (831) 248-8009, 293-3712  
E-mail: dr.Krasnov@mail.ru

The article was received 14.06.2016, accepted for publication 16.08.2016

старшем возрасте нарастает доля других возбудителей, но именно вирусные инфекции остаются ведущими, в том числе и у взрослых. Врачу «первого контакта» (врач общей практики, педиатр общего профиля, семейный врач) очень важно не переоценивать возможную роль бактериальной флоры и воздерживаться от назначения антибиотиков в тех случаях, где в этом нет необходимости. Уместно заметить, что назначение антибиотиков при ОРВИ с профилактической целью не только не достигает поставленной цели, но и, напротив, способствует активации бактериальной флоры, прежде всего резистентной к назначенному антибактериальному средству [1–6].

Все случаи заболеваний ОРВИ учесть невозможно, поскольку каждый ребенок болеет по несколько раз в году, причем нередко родители попросту не обращаются к врачу, ограничиваясь самолечением. Наибольшая заболеваемость приходится на первые три года жизни, что связано с увеличением числа контактов ребенка и своеобразным «знакомством» организма с возбудителями болезней. Отдельная проблема возникает при работе с детьми, страдающими частыми повторными заболеваниями, т.е. детьми с рекуррентными респираторными инфекциями (прим.: данный термин в настоящее время заменил понятие «часто болеющие дети» (ЧБД)). Как правило, ОРВИ у этих детей протекают тяжелее, с тенденцией к затяжному течению и с развитием осложнений. В данной ситуации иммунная система не успевает восстанавливать свои функциональные возможности, в результате формируются хронические воспалительные процессы в дыхательных путях, в том числе и с активацией аутоиммунного компонента. Важно принимать во внимание и тот факт, что даже нетяжелая респираторная инфекция может стать причиной обострения хронического процесса в случае наличия такового у ребенка [7, 8–12].

Для всех ОРВИ характерны поражение слизистых оболочек дыхательных путей, снижение местной защиты и ослабление неспецифических факторов иммунитета. Проблема иммуносупрессии при инфекциях трахеобронхиальной системы очень актуальна, фактически у всех пациентов отмечены признаки депрессии гуморального и клеточного иммунитета [13, 14].

Важную роль в противостоянии вирусным инфекциям играют интерфероны. Семейство интерферонов (IFN) представлено тремя типами: IFN 1-го типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\zeta$ /limitin), IFN 2-го типа (IFN- $\gamma$ ) и IFN 3-го типа (IFN- $\lambda$ 1/ИЛ-29, IFN- $\lambda$ 2/ИЛ-28A, IFN- $\lambda$ 3/ИЛ-28B). Все IFN обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами.

Интерферон альфа, принадлежащий к семейству IFN 1-го типа (Type 1 interferons, T1IFNs), для осуществления своего внутриклеточного действия должен связаться с рецептором на клеточной поверхности, состоящим из двух субъединиц (IFNAR1 и IFNAR2). В организме IFN продуцируются конститутивно и действуют аутокринным и паракринным образом, то есть и на собственно выделившую их клетку, и на расположенные поблизости. Основная причина постоянной выработки IFN на низком, но физиологически значимом уровне – поддержание готовности клеток противостоять вирусам.

Интерфероны 1-го типа (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ) защищают генетическую информацию клеток хозяина от изменений генома, вызываемого вирусами, ограничивают пролиферацию поврежденных и стареющих клеток, а также ингибируют функции стволовых клеток в ответ на укорачивание теломеров. Практически нет клеток, неспособных реагировать на действие IFN 1-го типа. Следовательно, клеточная мембрана должна нести соответствующие рецепторы, а большинство клеток, за исключением эритроцитов и тромбоцитов, способны и сами производить интерфероном 1-го типа ( $\alpha$ ,  $\beta$  и др.). После связывания с рецептором происходит образование транскрипционного комплекса ISGF3, состоящего из молекул транскрипции STAT1, STAT2, IRF9, активирующего пул генов, стимулируемых IFN. Именно эти гены и определяют противовирусный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффекты IFN.

Для противовирусного воздействия достаточно пикомолярных концентраций IFN 1-го типа и стимуляции таких генов, как *Mx1*, *PKR* и *OAS2*, и хватает даже небольшого количества соответствующих рецепторов на клеточной поверхности. Антипролиферативное воздействие достигается благодаря более прочному и длительному взаимодействию с IFNAR1 и IFNAR2. Тогда как иммуномодулирующий эффект происходит, когда концентрация лиганда значительно выше и, естественно, для этого необходимо многократное увеличение числа взаимодействующих с IFN рецепторов.

Не существует какой-либо разницы при воздействии экзогенных, привносимых извне, природных или рекомбинантных IFN на многообразные типы клеток организма в сравнении с эндогенными IFN, но именно концентрация лиганда и рецепторов определяют степень и силу производимого эффекта. Поэтому применение препаратов IFN- $\alpha$  в пикомолярных концентрациях оправдано для противовирусного воздействия на слизистые оболочки при профилактике гриппа и ОРВИ, когда необходимо ускорить готовность клеток противостоять вирусной угрозе.

Исходя из вышеизложенного, одними из наиболее эффективных средств, используемых при респираторных заболеваниях различной этиологии, являются препараты рекомбинантного IFN.

Интерферон блокирует размножение всех видов человеческих респираторных вирусов, к нему отсутствует эффект привыкания, поскольку вирусы практически неспособны приобрести устойчивость к его действию. IFN не взаимодействует с вирусами, а блокирует механизм их воспроизведения. Биологическое действие IFN характеризуется универсальностью, активностью против многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Кроме того, IFN индуцирует выработку противовирусных антител, а также активирует моноциты и макрофаги [15–18].

Наиболее доступным из IFN является препарат для интраназального введения Гриппферон® (производитель – биотехнологическая компания «Фирн М», Москва). Более выраженное местное действие Гриппферона, в сравнении с обычным топическим IFN, обусловлено тем, что в его основе лежит оригинальная комбинация IFN альфа-2b человеческого рекомбинантного с полимерными соединениями (поливинилпирролидоном и полиэтиленоксидом), составляющими водорастворимую вспомогательную часть препарата [19, 20].

Введение в состав препарата полимерных соединений обеспечивает более продолжительный контакт IFN со слизистой поверхностью носовой полости, что способствует более высокой степени защиты организма от вирусной инфекции. Следует отметить, что Гриппферон® успешно используется в практическом здравоохранении уже много лет.

Сотрудниками НИИ гриппа РАМН и Вирусологического центра НИИ микробиологии МО РФ был доказан вирусоингибирующий эффект Гриппферона в различных клеточных культурах на модели аденовирусной, коронавирусной и гриппозной инфекций, в том числе вируса гриппа типа А/Н1N1, а также гриппа птиц типа А/Н5N1 и Н5N2 [21, 22]. Наличие выраженных противовирусных свойств Гриппферона было доказано по отношению к 7 штаммам циркулирующих изолятов вируса гриппа разных подтипов, причем этот эффект в ряде случаев был более выраженным, чем у препарата сравнения Ремантадина.

Одни из первых клинических исследований проводились профессором Л.В.Феклисовой (1999 г.). При изучении группы из 160 детей в возрасте от 1 года до 14 лет (по 80 человек в опытной и контрольной подгруппах) было установлено, что Гриппферон® хорошо переносится, начиная с раннего возраста. Препарат не вызывал побочных и аллергических реакций, уменьшал выраженность и продолжительность интоксикации и приводил к более быстрому исчезновению других клинических признаков ОРВИ. Заслуживает пристального внимания выявленное профилактическое действие Гриппферона в отношении внутрибольничных респираторных инфекций: назначение препарата в период пребывания детей в стационаре предупреждало развитие респираторных вирусных инфекций у всех больных, а также снижало заболеваемость ОРВИ в последующие 2 недели после выписки из стационара в 2,5 раза. Кроме того, повторные ОРВИ у детей, проходивших терапию Гриппфероном, протекали в легкой форме и не требовали госпитализации, в отличие от пациентов, не получавших препарат [23, 24].

В сезон 2000–2001 гг. Гриппферон® использовали для лечения ОРВИ у детей в возрасте 1–14 лет на базе Киевской городской детской клинической больницы. На фоне применения препарата прекращение клинических проявлений заболевания в течение 3–5 дней отмечалось в 2–2,5 раза чаще по сравнению с традиционной терапией. Авторы также отмечают эффективность профилактического использования препарата [25].

В 2001–2002 гг. на базе ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ проводились исследования по эффективности Гриппферона у детей первого года жизни и у беременных. Этиология ОРВИ устанавливалась на основании иммунофлуоресцентного (ИФ) экспресс-метода, иммуноферментного анализа (ИФА) образцов смывов из пазух носа, а также серологически в парных сыворотках крови в реакции связывания комплемента (РСК), реакции торможения гемагглютинации (РТГА), реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с широким набором антигенов (гриппозных, парагриппозных, адено-, РС-, коронавирусов и микоплазмы пневмонии). Дополнительными методами оценки клинической эффективности изучаемого препарата являлись показатели лабораторных исследований. В динамике определяли клинические анализы крови, мочи, уровень иммуноглобулина Е,

а также наличие вирусных антигенов в образцах эпителиальных клеток носовых ходов и специфических антител в носовых смывах и парных сыворотках крови. О профилактической эффективности судили по показателям заболеваемости детей (частота и тяжесть осложнений), а также по возникновению внутрибольничных инфекций.

Под наблюдением находились 155 детей в возрасте от 2 мес до 3 лет, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». Основную группу составили 90 детей, контрольную – 65 детей, получавших только симптоматическое лечение. Кроме того, в исследование были включены 127 детей в возрасте от 5 мес до 3 лет, находящихся на попечении государства в доме ребенка №7 Красносельского района Санкт-Петербурга. Из них 58 детей принимали Гриппферон® в течение двух профилактических курсов. Анализ полученных результатов показал, что интраназальное введение IFN альфа-2b человеческого рекомбинантного способствовало сокращению периода выявления вирусных антигенов в образцах смывов из носовых ходов уже через 2 дня после начала лечения, а также подтвердил отсутствие микст-инфекции при проведении повторных ИФ-исследований. При этом у детей контрольной группы достоверно чаще регистрировали развитие внутрибольничных респираторных инфекций, наслаивающихся на уже имеющийся инфекционный процесс. Клинически в основной группе имела место более быстрая нормализация температуры тела и исчезновение других симптомов острого инфекционного поражения респираторного тракта, включая стенозирующий ларинготрахеит (при его наличии). Соответственно, быстрее восстанавливались нарушенные функции органов и систем, в результате чего выздоровление наступало раньше. По итогам апробации профилактической эффективности (курс 10 дней по 2 капли 2 раза в день) выявлено, что различия в частоте регистрации ОРВИ среди детей, получавших препарат, и в группе сравнения были достоверны (индекс эффективности составил 2,1) [26, 27].

В проведенном нами в 2003 г. исследовании было показано [28], что препарат Гриппферон® (капли назальные), содержащий рекомбинантный IFN- $\alpha$ , существенно более эффективен у детей первого года жизни при ОРВИ, чем IFN человеческий лейкоцитарный. Респираторные инфекции у детей первого года жизни являются определенной проблемой, поскольку, с одной стороны, они могут принимать тяжелое течение, в частности с возникновением симптоматики вовлечения в процесс и центральной нервной системы, что, чаще всего, сопровождается возникновением фебрильных судорог. С другой стороны, у детей этого возраста процесс имеет тенденцию распространения на нижележащие отделы дыхательной системы, а также предполагает более частую активацию бактериальной микрофлоры с формированием бактериальных осложнений различной локализации, что в подавляющем большинстве случаев требует назначения антибиотиков. Антибиотикотерапия, в свою очередь, отрицательно влияет на формирование иммунного ответа. Прием антибиотиков (особенно перорально) в первые два года жизни повышает в 4–6 раз риск развития аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз [29]. Под наблюдением находились дети первого года жизни с легкой и среднетяжелой

формой ОРВИ, обратившиеся за врачебной помощью не позднее вторых суток от начала заболевания и оставленные на амбулаторном лечении. Дети основной группы получали в качестве этиопатогенетического средства препарат Гриппферон® по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день. Дети группы сравнения получали в качестве аналогичного средства IFN человеческий лейкоцитарный для интраназального применения по 5 капель в каждый носовой ход 5 раз в день. При анализе результатов исследования учитывалась динамика клинических проявлений заболевания, наличие осложнений, общая продолжительность заболевания, исход болезни, возникновение возможных побочных явлений. Наличие и выраженность клинической симптоматики на момент обращения за медицинской помощью указывали на равноценность исследуемых групп. Важным моментом является тот факт, что в группе сравнения со 2-го дня наблюдения у двух пациентов возникла необходимость в назначении антибиотиков. В основной группе антибиотики и антибактериальные химиопрепараты не назначались. Проведенный корреляционный анализ выявил существенную корреляцию зависимости от лечения продолжительности сохранения таких клинических признаков заболевания, как гиперемия слизистой ротоглотки ( $p < 0,05$ ), чихание ( $p < 0,05$ ), сроки нормализации температуры тела ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженная корреляция используемого препарата выявлена с продолжительностью ОРВИ у детей первого года жизни ( $p < 0,005$ ). Таким образом, проведенный анализ показал достоверную корреляционную взаимосвязь: при назначении Гриппферона существенно сокращаются сроки вышеперечисленных клинических признаков, а в целом сокращается продолжительность заболевания. Бактериальные осложнения на фоне проводившегося лечения имели место у 4 детей группы сравнения, а в группе детей, получавших терапию Гриппфероном, лишь у одного ребенка были признаки ринита, при этом других осложнений не наблюдалось. Обращает внимание тот факт, что в группе сравнения на протяжении первого месяца после болезни у 2 детей вирусные заболевания возобновлялись, тогда как в основной группе случаев повторных ОРВИ не зарегистрировано. Таким образом, проведенные исследования позволили сделать выводы, что лекарственный препарат Гриппферон®, капли назальные, при ОРВИ у детей первого года жизни более эффективен, чем IFN человеческий лейкоцитарный, что проявляется в существенном сокращении сроков болезни в целом. Применение указанного препарата уменьшает количество случаев осложнений, формирования повторных ОРВИ и позволяет снизить необходимость проведения антибиотикотерапии [28].

Одновременно сходные исследования при стационарном лечении проведены в Ярославской медицинской академии (Т.Н.Николаева и В.В.Дашичев, 2003). Капли Гриппферон® с терапевтической целью применялись интраназально по 1 капле 5 раз в день в течение 5 дней (срок регистрации по протоколу), в дальнейшем – до полного выздоровления. Под наблюдением находились 56 детей в возрасте от 1 до 11 месяцев, госпитализированных по поводу ОРВИ или гриппа в первые два дня заболевания. В основной группе дополнительно к базовой терапии получали препарат Гриппферон®, капли назальные, в контрольной группе – пре-

парат IFN человеческий лейкоцитарный сухой (лиофилизированный порошок для интраназального применения), отечественного производства. Клинические исследования проводились в соответствии с протоколом, утвержденным МЗ РФ. Особенно четко было показано положительное влияние Гриппферона на динамику температурной реакции: уже на следующий день после начала применения препарата число пациентов с повышенной температурой тела достоверно сократилось по сравнению с группой контроля за счет уменьшения количества детей с температурой выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ . Также статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) быстрее исчезали и другие клинические признаки заболевания. Благодаря применению Гриппферона удалось сократить сроки пребывания детей в стационаре. Ни в одном случае не отмечалось каких-либо аллергических реакций, в том числе и среди детей с проявлениями дермато- или респираторного алергоза. Полученные результаты позволили рекомендовать лекарственный препарат Гриппферон®, капли назальные, для лечения ОРВИ и гриппа у детей первого года жизни [30].

Параллельно аналогичные наблюдения проводились на базе Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского. В ходе исследования также было выявлено отсутствие побочных реакций и осложнений после перенесенных ОРВИ в тех случаях, когда в качестве этиопатогенетического средства использовали препараты IFN. При анализе применения препаратов сравнения (Гриппферон® и IFN человеческий лейкоцитарный для назального введения) было установлено, что у большинства детей обеих групп длительность заболевания колебалась от 5 до 8 дней. Однако при использовании лекарственного препарата Гриппферон®, капли назальные, выздоровление наступало в 2–2,5 раза раньше, при этом в 1,5–2,0 раза реже отмечалась тенденция к затяжному течению ОРВИ (до 9–10 суток). Полученные результаты позволили сделать вывод о сопоставимости эффективности Гриппферона и лейкоцитарного человеческого IFN при лечении ОРВИ легкой и средней степени тяжести у детей первого года жизни, но по срокам выздоровления отмечена тенденция более высокой клинической эффективности у Гриппферона [31, 32].

Как уже говорилось выше, актуальной проблемой для педиатрической службы являются частые повторные инфекционные заболевания респираторного тракта (особенно у детей раннего возраста) приходящиеся не только на холодное время года, продолжительность которого существенна на большей территории РФ. Под наблюдением О.М.Филькиной с соавт. (2013 г.) находились 160 детей в возрасте от 3 мес до 3 лет, отнесенные к группе ЧБД; по современной терминологии – дети с рекуррентными респираторными инфекциями, согласно принятым критериям. В основную группу были включены 100 детей, в группу сравнения – 60. В основной группе осуществлялась комплексная профилактика острых инфекционных заболеваний респираторного тракта, в том числе с использованием препарата Гриппферон® в форме капель назальных. Препарат назначали с момента контакта ребенка с больным ОРВИ в возрастной дозировке, 2 раза в день, на протяжении 7 дней. Параллельно проводили мероприятия, направленные на

улучшение эмоционального статуса ребенка и повышение профилактической активности родителей. В целом профилактические мероприятия проводились до контакта ребенка с больным ОРВИ и затем на протяжении 3 месяцев после контакта. В контрольной группе комплексная профилактика не включала Гриппферон®. По результатам наблюдения в основной группе после контакта с больным ОРВИ не развивались у 65% детей, а в случае возникновения заболевания оно протекало в легкой форме. Так, у 35% пациентов отмечался насморк, в ряде случаев кашель и гиперемия слизистой ротоглотки. У 42% заболевших температура тела не превышала субфебрильных значений и держалась на протяжении лишь 1–2 дней. В группе сравнения не заболели только 1,9% наблюдаемых пациентов. К окончанию сроков наблюдения у детей основной группы существенно улучшился эмоциональный статус по сравнению с исходным значением ( $p < 0,001$ ) [33].

По данным сотрудников ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича, терапевтический эффект применения Гриппферона у взрослых пациентов с гриппом ( $n = 75$ ) развивался уже на 2-е сутки лечения, проявляясь снижением температуры тела, улучшением общего состояния и исчезновением катаральных симптомов. Продолжительность заболевания на фоне препарата сокращалась на 2 дня [19]. Подобные результаты были получены и при лечении детей различного возраста сотрудниками МОНИКИ (Москва), ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург) и НМУ им. А.А.Богомольца (Киев). Применение Гриппферона сопровождается восстановлением сниженного в начале заболевания у большинства детей содержания секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в носовом секрете, что способствует более быстрому выздоровлению [34, 35]. Уже через два дня после начала лечения регистрировалось сокращение периода выделения вирусных антигенов, при этом отмечалось статистически значимое (в 2,5–3,3 раза по сравнению с контролем) уменьшение частоты развития госпитальных инфекций, в том числе и среди часто болеющих детей.

В 2004–2005 гг. оценивалась терапевтическая и профилактическая эффективность Гриппферона при ОРВИ и гриппе у беременных. Данное исследование было выполнено в условиях ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» и ГБОУ ВПО «Нижегородская Государственная медицинская академия».

Под наблюдением находилось 50 беременных с симптомами ОРВИ и гриппа в Саратове и 30 – в Нижнем Новгороде. Наблюдаемые пациентки были разделены на две группы. В основной группе назначался интраназально Гриппферон® сразу после установления клинического диагноза гриппа или ОРВИ, в контрольной группе принимали плацебо (водорастворимая часть препарата, содержащая вспомогательные вещества препарата Гриппферон®). В обеих группах побочных эффектов не выявлено ни у одной из беременных. Лучшая клиническая эффективность была получена при применении исследуемого лекарственного препарата, что выразилось в более быстром (на 1–2 дня) купировании субъективной и объективной симптоматики ОРВИ. Лечение среднетяжелых форм ОРВИ с применением Гриппферона позволило сократить длительность заболевания до 5 дней у всех пациенток. При использовании плацебо инфекцион-

ный процесс продолжался более 5 дней. В основной группе сокращалась продолжительность периода лихорадки, гиперемии слизистой ротоглотки, интоксикации и сроков заболевания в целом. Важным моментом является отсутствие у беременных каких-либо побочных, в том числе аллергических реакций [31].

Профилактическое действие препарата Гриппферон®, капли назальные, было проверено в условиях организованных детских и взрослых коллективов. Изучали различные по продолжительности и кратности приема препарата схемы. Наиболее эффективным вариантом оказалось применение препарата дважды в день (утром и вечером), детям – по 2 капли в каждый носовой ход, взрослым – по 3 капли в каждый носовой ход в течение 5–10 дней. При использовании такой схемы показатели заболеваемости в изучаемой группе снижались в 3,5–5 раз по сравнению с контрольной группой. При однократном контакте с больным человеком для экстренной профилактики и защиты от заболевания в 96% случаев достаточно 1–2 приемов Гриппферона (сразу после контакта и вечером) по 2–3 капли в каждый носовой ход. Применение препарата в течение 5 дней и более приводит к увеличению содержания эндогенного IFN, что доказано результатами специальных лабораторных исследований [36].

С профилактической целью Гриппферон® применяли как в межэпидемический период, так и в периоды выраженного эпидемического подъема. В межэпидемический период препарат использовался в закрытых детских коллективах – подмосковных детских санаториях различного профиля. Установлены достоверные различия в уровнях заболеваемости среди детей, получавших препарат, и контрольной группы. Показан четкий эпидемиологический эффект. Среди детей, применявших препарат, респираторные вирусные инфекции практически не регистрировались [37].

Профилактическая эффективность применения назальных капель Гриппферон® в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом среди гражданского населения и в воинских коллективах была оценена в течение 1999–2001 гг. среди 4308 человек на территории г. Москвы, Московской области, г. Ярославля и г. Ульяновска. Индекс профилактической эффективности в среднем составлял 3,4 с диапазоном колебания от 2,1 до 5,0. Подтверждением профилактической и клинической эффективности препарата могут служить результаты многочисленных исследований [38–40]. Более высокие различия в показателях заболеваемости среди принимавших и не принимавших Гриппферон® (до 5 раз) регистрировались при использовании изучаемого препарата в группах риска, в частности, для профилактики заболеваемости среди медицинских работников и провизоров.

В эпидемический период 2001–2002 гг. препарат Гриппферон®, капли назальные, применялся с профилактической целью в ряде учреждений Комитета социальной защиты населения г. Москвы. В детском доме-интернате №7 препарат получали 25 детей, наиболее часто болеющих и имеющих различную сопутствующую патологию (кардиологическую, пульмонологическую, кожную, неврологическую). В течение трех месяцев после профилактических мероприятий дети не заболели, несмотря на то, что периодически находились в контакте с пациентами, болеющими респираторными инфекциями. Лишь у четверых детей из 25 разви-

лась ОРВИ, протекавшая в легкой форме. Исследование профилактической эффективности проводили в пансионате для ветеранов труда в отделении для тяжелых ослабленных пациентов. Препарат получали 30 человек, при этом в период подъема заболеваемости никто из них не заболел. В геронтопсихиатрическом центре милосердия под наблюдением находились 69 человек в возрасте 55–80 лет. На фоне профилактического приема Гриппферона из них заболели только 8 человек, причем заболевание протекало в легкой форме и без осложнений [41–43].

Особо следует выделить рандомизированное клиническое исследование, которое было проведено в 2006–2010 гг. сотрудниками отделения патологии новорожденных и недоношенных детей детской клиники ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова» МЗ РФ. Рандомизация новорожденных детей была проведена на основании таблиц случайных чисел. Были сформированы четыре группы наблюдения: 1-я – 52 ребенка, родившиеся с массой тела более 1500 г, которым с профилактической целью по схеме, указанной в инструкции, назначали препарат Гриппферон®, капли назальные; 2-я – 52 ребенка, родившиеся с массой тела более 1500 г, не получавшие препарат; 3-я – 57 детей, родившихся с очень низкой или экстремально низкой массой тела, также принимавшие Гриппферон® в качестве профилактики; 4-я – 57 новорожденных в возрасте 1–6 дней, родившихся с очень низкой или экстремально низкой массой тела без профилактического применения препарата.

Во всех группах в динамике (ежедневно) оценивались активность ребенка, весовые прибавки, температура тела, состояние кожных покровов и видимых слизистых, а также физикальные данные со стороны внутренних органов, частота и выраженность местных и системных реакций, количество случаев нежелательных явлений. Учитывали лабораторные показатели. Анализ клинических материалов показал, что на момент взятия детей под наблюдение объективных симптомов ОРВИ и гриппа не было зарегистрировано ни у одного ребенка: состояние слизистой носа по данным инструментального обследования (передней риноскопии), состояние ротоглотки и носоглотки находились в пределах нормы. Среди детей, родившихся с низкой массой тела и контактировавших с больными ОРВИ, получавших профилактически препарат Гриппферон®, не заболели ОРВИ 38,5% детей, при этом в группе сравнения аналогичные результаты были получены лишь у 3,8% детей ( $p < 0,001$ ). Индекс профилактической эффективности составил 1,5. Также были выявлены достоверные различия в количестве не заболевших ОРВИ детей в группах 3 и 4 (47,4 против 13,6%;  $p < 0,001$ ). Индекс профилактической эффективности составил 3,9 [44].

В более поздних работах (О.М.Филькина, 2014 г.) анализ частоты возникновения ОРВИ, длительности клинических проявлений, наличия осложнений среди недоношенных детей выявил, что при отсутствии профилактики Гриппфероном не заболели ОРВИ всего 13,6% наблюдавшихся. Средняя продолжительность заболевания равнялась практически двум неделям и составила  $13,2 \pm 5,6$  дня. Осложнения в виде пневмонии и острого среднего отита возникли у 32,2% детей, т.е. у каждого третьего ребенка. В группе детей, при-

нимавших профилактически Гриппферон®, не заболели ОРВИ в 3,4 раза чаще (47,4%,  $p < 0,001$ ). Также у этих детей отмечали в 1,3 раза меньшую среднюю продолжительность заболевания ( $10,0 \pm 1,3$  дня) и, что крайне важно, в 9,2 раза более редкое возникновение осложнений (3,5%,  $p < 0,001$ ). Индекс профилактической эффективности составил 1,6. Применение препарата Гриппферон®, капли назальные, у недоношенных детей, родившихся с массой тела более 1500 г, определяло вдвое меньшую среднюю продолжительность заболевания и в 2 раза более редкое возникновение осложнений ( $p < 0,02$ ) [45].

Резюмируя изложенное выше, следует отметить, что применение препарата Гриппферон®, капли назальные, с профилактической целью повышало численность детей, не заболевших ОРВИ: в 8 раз – в группе детей первых трех лет жизни, в 10 раз – у недоношенных детей, рожденных с массой более 1500 г; в 3,4 раза – среди детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В 2001 г. в г. Москве было проведено исследование с целью оценки эпидемиологической эффективности Гриппферона в отношении респираторных инфекций в период формирования детских коллективов (сентябрь–октябрь). Исследование проводилось в 4 административных округах г. Москвы в 25 детских дошкольных учреждениях. Всего под наблюдением находились 1055 детей основной группы, получавших препарат с 10 по 15 сентября, и 1031 ребенок группы сравнения. Дети обеих групп были сопоставимы по возрасту, посещали одни и те же ДДУ. За всеми детьми, включенными в исследование, в течение 30 дней с начала применения препарата в опытной группе проводилось наблюдение для выявления случаев респираторных инфекций. Среди детей, получивших Гриппферон®, зарегистрировано 109 случаев респираторных инфекций (10,3%), в контрольной группе – 161 случай (15,6%). Заболеваемость ОРВИ в опытной группе была существенно ниже, чем в группе контроля. Различия статистически достоверны ( $T = 3,63$ ,  $p < 0,05$ ). Поскольку доза препарата была уменьшена в два раза по сравнению с рекомендуемой по инструкции (по 1 капле в каждый носовой ход вместо 2 капель), профилактический эффект, полученный в данной группе детей, составил 1,5. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании применялась минимальная доза препарата. Вполне вероятно, что с увеличением дозы, например, до 2 капель в каждый носовой ход, профилактический эффект должен возрасти.

Объемный анализ на протяжении ряда лет проведен сотрудниками кафедры инфекционных заболеваний у детей имени М.Г.Данилевича ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ. Проанализирована медицинская документация большого количества пациентов, лечившихся в амбулаторно-поликлинических условиях и наблюдавшихся в условиях стационара. Кроме клинических особенностей различных ОРВИ в ряде случаев оценивалась и клиническая эффективность Гриппферона (в форме назальных капель или спрея). Применение препарата способствовало сокращению длительности лихорадки, синдрома интоксикации, катарального синдрома; наблюдалось более гладкое течение заболевания, что, в конечном итоге, сокращало пребывание больного на стационарном и амбулаторном лечении. Данные ви-

Таблица. Клинические исследования по лечебной и профилактической эффективности препарата Гриппферон®

Исследуемые группы	Место проведения	Авторы исследования/наблюдения
Дети 1–14 лет	Россия, г. Москва	Феклисова Л.В. (1999)
Дети 1–14 лет	Украина, г. Киев	Мальцев В.И., Казимирко В.К. (2002)
Дети 1-го года жизни, беременные	Россия, г. С.Петербург	Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. (2003)
Дети 3 мес – 3 года	Россия, г. С.Петербург	Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Гапонюк П.Я. (2009)
Дети 1-го года жизни	Россия, г. Н.Новгород	Краснов В.В. с соавт. (2003)
Дети 1-го года жизни	Россия, г. Ярославль	Николаева Т.Н., Дашичев В.В. (2003)
Дети 1-го года жизни	Россия, г. Саратов	Болотова Н.В., Елисеев Ю.Ю., Гроздова Т.Ю. (2003)
Дети 3 мес – 3 года	Россия, г. Иваново	Филькина О.М. с соавт. (2015)
Взрослые	Россия, г. Москва	Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. (2008)
Беременные	Россия, г. Саратов	Болотова Н.В. с соавт. (2007)
Дети, взрослые	Россия, г. Москва	Шумилов В.И., Шевцов В.А., Лобов С.П. (2000)
Дети	Россия, г. Москва	Михайлова Н.А. с соавт. (2001)
Взрослые (гражданские и воинские коллективы)	Россия, г. Москва, Ярославль, Ульяновск	Белосуев Ю.Б. с соавт. (2002), Лыткина И.Н. с соавт. (2002), Гапонюк П.Я., Кузьминская Л.М. (2002)
Дети	Россия, г. Москва	Маркова Т.П. (2004)
Дети, в том числе недоношенные	Россия, г. Иваново	Филькина О.М. с соавт (2014)
Дети	Россия, г. С.Петербург	Тимченко В.Н. с соавт (2012)

русологического исследования свидетельствовали об элиминации вируса из организма ребенка в первые 3–4 суток от начала проводимой терапии. Проведенные клинические наблюдения сотрудниками кафедры обобщены и представлены в медицинской литературе. В частности, широко отражены результаты применения препарата рекомбинантного IFN альфа-2b в учебнике «Инфекционные болезни у детей» под ред. проф. В.Н.Тимченко и соавт. [46]. Сотрудниками Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета показана высокая эффективность и безопасность применения Гриппферона при сочетанных бактериально-вирусных инфекциях у детей: при стрептококковых заболеваниях [47], а также при «наслоении» ОРВИ у больных с острыми кишечными инфекциями различной этиологии [48]. Особенно отмечается клиническая эффективность препарата в лечении сопутствующей респираторной патологии у ВИЧ-инфицированных детей и у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проведенные многочисленные клинические исследования отечественного препарата Гриппферон®, капли назальные, позволяют рассматривать его в качестве безопасного эффективного профилактического и терапевтического средства при ОРВИ и гриппе во всех возрастных группах, включая новорожденных, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела (таблица). В возрастном аспекте препарат одинаково успешно может назначаться как детям, начиная с антенатального периода развития, так и взрослым, вплоть до лиц преклонного возраста. Следует отметить, что профилактическая эффективность препарата проявляется, в том числе, у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, т.е. имеющих иммуносупрессию, а также у детей с наличием различных сопутствующих фоновых заболеваний. Безусловно, отдельного внимания заслуживает возможность использования Гриппферона на любых сроках гестации у беременных, а также у кормящих матерей. Полученные результаты противовирусной активности препарата в отношении различных типов вирусов служат убедительным основанием для широкого применения препарата как с лечебной, так и профилактической целью. Очень важно отметить хорошую переносимость данного лекарственного средства. В целом, ни в одном из более

чем 7500 наблюдений во время проведения клинических исследований по определению терапевтической и профилактической эффективности Гриппферона не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов.

### Литература

1. Баранов АА, Горелов АВ, Каганов БС. и др. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М., 2004, 66 с.
2. Дринецкий ВП, Осидак ЛВ, Цыбалова ЛМ. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство под ред. О.И.Кисилева. СПб., 2003, 190 с.
3. The world health report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization 2002. Vol. 186. P. 192.
4. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med. 2008;121(4):258-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
5. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ. 2014 Apr 9;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545
6. Краснов ВВ. Инфекционные болезни в практике педиатра. Н.Новгород: НГМА, 2008, 348 с.
7. Учайкин ВФ. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
8. Альбицкий ВЮ, Баранов АА, Камаев ИА. Часто болеющие дети. Нижний Новгород, 2003, 174 с.
9. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. Drugs. 1997;54(Suppl 1):1-4.
10. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ. Day care centers and respiratory health. Pediatrics. 1999;103(4 Pt 1):753-8.
11. Заплатников АЛ. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 48 с.
12. Романцов МГ, Мельникова ИЮ, Ершов ФИ. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. М., 2015, 159 с.
13. Самсыгина ГА. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия. 2005;1:66-73.
14. Намазова ЛС, Волков КС, Торшхоева РМ, Алексева АА. Новые возможности иммунодулирующей терапии часто болеющих детей. Педиатрическая фармакология. 2008;5(2):12-20.
15. Черешнев ВА, Шмагель КВ. Иммунология. М.: МАГИСТР-ПРЕСС, 2013, 448 с.

16. Tompkins WA. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res.* 1999 Aug; 19(8):817-28. DOI: 10.1089/107999099313325
17. Levy DE, Marié IJ, Durbin JE. induction and function of type i and iii interferon in response to viral infection. *Curr Opin Virol.* 2011 Dec;1(6):476-86. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
18. Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type i interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interferon Cytokine Res.* 2015 Apr;35(4): 252-64. doi: 10.1089/jir.2014.0227. Epub 2015 Feb 25.
19. Попов ВФ, Гапонюк ПЯ, Варданян ИВ. и др. Гриппферон – новое средство в лечении и профилактике гриппа. Сборник тезисов «Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней». СПб., 1999, с. 241-2.
20. Гапонюк ПЯ, Дорошенко ЕМ. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Поликлиника. 2008;5:22-6.
21. Гусева ВМ, Зарубаев ВВ, Дорошенко ЕМ, Кривицкая ВЗ. Экспериментальное изучение ингибирующей активности гриппферона в отношении некоторых актуальных вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта. Актуальные вирусные инфекции — теоретические и практические аспекты: мат. междунар. науч. конф. СПб., 2004.
22. Хамитов РА, Пащенко ЮИ, Хамитова МФ. Заключение по результатам испытаний эффективности гриппферона в отношении возбудителя гриппа птиц. Сергиев Посад, 2006.
23. Феклисова Л, Шебекова В, Целипанова Е, и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. *Врач.* 2001;3:40-1.
24. Горелов АВ, Феклисова ЛВ, Грачева НМ. Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике – опыт клинического применения препаратов интерферона альфа. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2001;1:45-54.
25. Мальцев ВІ, Казимирко ВК. Грипферон (альфа-2-інтерферон) у профілактиці й лікуванні грипу та ГРВІ. *Медицина залізничного транспорту України.* 2002;3:53-6.
26. Дринеvский ВП, Осидак ЛВ, Цыбалова ЛМ. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство. СПб.: СпецЛит, 2003, 182 с.
27. Осидак ЛВ, Дринеvский ВП, Гапонюк ПЯ. Гриппферон. Методическое пособие для врачей. СПб., 2009, 58 с.
28. Краснов ВВ, Ионова ОВ, Чунина ЕВ. Интерферонотерапия при лечении ОРВИ у детей 1-го года жизни. Материалы IV Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», 20–21 ноября 2007. Казань, 2007.
29. Pulverer G, Ko HL, Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. *Pathol.Biol.(Paris).* 1993;41:753-8.
30. Николаева ТН, Дашичев ВВ. Отчет о результатах исследования безвредности, переносимости и лечебной эффективности препарата «Гриппферон, капли в нос» для лечения ОРВИ и гриппа у детей до 1 года. Ярославль, 2003,
31. Болотова НВ, Краснов ВВ, Кузин ВБ. и др. Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007;1:30-3.
32. Болотова НВ, Елисеев ЮЮ, Гроздова ТЮ. и др. Опыт использования препарата «Гриппферон-капли в нос» для лечения ОРВИ у детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». 2003;2(2):32.
33. Филькина ОМ, Пыхтина ЛА, Кочерова ОЮ, Воробьева ЕА. Комбинированная медико-психологическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей с применением топических интерферонов. *Педиатрия.* 2015;2:10-4.
34. Крамарев СА, Буц АР, Чемеркина НВ. Оценка эффективности гриппферона, капель в нос, в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Аптека.* 2002;5:4.
35. Феклисова ЛВ, Шебекова ВМ, Целипанова ЕЕ. и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. *Врач.* 2001;3:40-1.
36. Шумилов ВИ, Шевцов ВА, Лобов СП. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием генноинженерного α-2-интерферона и его новых форм. *Лечащий врач.* 2000;9:60-1.
37. Михайлова НА, Феклисова ЛВ, Смирнова ТА, и др. Повышение эффективности реабилитационного потенциала в период пребывания в санатории. Тезисы докладов VIII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство», М., 2001, с. 248.
38. Белоусов ЮБ, Карпов ОИ, Леонова МВ. и др. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. Качественная клиническая практика. Спецвыпуск «Профилактика и лечение ОРВИ», 2002.
39. Лыткина ИН, Ежлова ЕБ, Филатов НН, и др. Опыт применения препарата «Гриппферон» для профилактики острых респираторных инфекций в детских дошкольных учреждениях. Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002, с. 64-5.
40. Гапонюк ПЯ, Кузьминская ЛМ. Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата «Гриппферон, капли в нос» при ОРВИ и гриппе. *Санитарно-гигиенический вестник.* 2002; 1.
41. Гапонюк ПЯ, Дорошенко ЕМ. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Поликлиника. 2008;5:22-6.
42. Маркова ТП. Актуальные проблемы профилактики и лечения гриппа. *РМЖ.* 2004;12(21):1183-7.
43. Крамарев СА, Буц АР, Чемеркин НВ. Оценка эффективности Гриппферона®, капли в нос в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Аптека.* 2002;5(326).
44. Филькина ОМ, Воробьева ЕА, Васильева ТП, Филькина ЕВ. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей первых трех лет жизни, в том числе родившихся недоношенными. *Медицинский альманах.* 2014;2(32):116-8.
45. Филькина ОМ, Васильева ТП. Антимикробная терапия в комплексном лечении ОРВИ у недоношенных детей на первом году жизни. *Практическая медицина.* 2014;7(83):170-2.
46. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. Под ред. В.Н.Тимченко. 4-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2012, 623 с.
47. Леванович ВВ, Тимченко ВН. Эволюция стрептококковой инфекции. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2015, 495 с.
48. Тимченко ВН, Леванович ВВ. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача. Руководство для врачей всех специальностей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2011, 544 с.

## References

1. Baranov AA, Gorelov AV, Kaganov BS, et al. Scientific-practical program "Acute respiratory infections in children: treatment and prevention". Moscow, 2004, 66 p. (In Russian).
2. Drinevskii VP, Osidak LV, Tsybalova LM. Acute respiratory infections in children and adolescents. Practical guide. Ed by. O.I.Kisilev. Saint Petersburg, 2003, 190 p. (In Russian).
3. The world health report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization 2002. Vol. 186. P. 192.
4. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121(4):258-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
5. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014 Apr 9;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545
6. Krasnov VV. Infectious diseases in pediatric practice. Nizhniy Novgorod: «NGMA» Publ., 2008, 348 p. (In Russian).
7. Uchaikin VF. A guide on infectious diseases in children. Moscow: «GEOTAR-MED» Publ., 2001. (In Russian).

8. Al'bitskii VYu, Baranov AA, Kamaev IA. Chasto boleyushchie deti. Nizhniy Novgorod, 2003, 174 s. (In Russian).
9. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs*. 1997;54(Suppl 1):1-4.
10. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):753-8.
11. Zaplatnikov AL. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunoterapii i immunoprolifaktiki virusnykh i bakterial'nykh zabolevaniy u detei [Clinical and pathogenetic substantiation of immunotherapy and immunoprevention of viral and bacterial diseases in children]. Dissertation. Moscow, 2003, 48 p. (In Russian).
12. Romantsov MG, Mel'nikova IYu, Ershov FI. Respiratornye zabolevaniya u chasto boleyushchikh detei. Moscow, 2015, 159 p. (In Russian).
13. Samsygina GA. Chasto boleyushchie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii. *Pediatriya*. 2005;1:66-73. (In Russian).
14. Namazova LS, Volkov KS, Torshkheeva RM, Alekseeva AA. New opportunities of immunomodulatory therapy for sickly children. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(2):12-20. (In Russian).
15. Chereshev VA, Shmagel' KV. Immunology Moscow: «MAGISTR-PRESS» Publ., 2013, 448 p. (In Russian).
16. Tompkins WA. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res*. 1999 Aug;19(8):817-28. DOI: 10.1089/107999099313325
17. Levy DE, Marié IJ, Durbin JE. induction and function of type i and iii interferon in response to viral infection. *Curr Opin Virol*. 2011 Dec;1(6):476-86. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
18. Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type i interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interferon Cytokine Res*. 2015 Apr;35(4):252-64. doi: 10.1089/jir.2014.0227. Epub 2015 Feb 25.
19. Popov VF, Gaponyuk PYa, Vardanyan IV, et al. Grippferon – novoe sredstvo v lechenii i profilaktike grippa. *Sbornik tezisev «Sovremennye tekhnologii diagnostiki i terapii infektsionnykh boleznei»*. Saint Petersburg, 1999, pp. 241-2. (In Russian).
20. Gaponyuk PYa, Doroshenko EM. Rol' rossiiskogo preparata Grippferon® v lechenii i profilaktike grippa i drugikh ORVI. *Poliklinika*. 2008;5:22-6. (In Russian).
21. Guseva VM, Zarubaev VV, Doroshenko EM, Krivitskaya VZ. Eksperimental'noe izuchenie ingibiruyushchei aktivnosti grippferona v otnoshenii nekotorykh aktual'nykh virusov, vyzyvayushchikh porazhenie respiratornogo trakta. «Aktual'nye virusnye infektsii – teoreticheskie i prakticheskie aspekty». *Materials of the international scientific conference*. Saint Petersburg, 2004. (In Russian).
22. Khamitov RA, Pashchenko Yul, Khamitova MF. Zaklyuchenie po rezul'tatam ispytaniy effektivnosti grippferona v otnoshenii vozbuditelya grippa ptits. *Sergiev Posad*, 2006. (In Russian).
23. Feklisova L, Shebekova V, Tselipanova E, et al. Grippferon u detei, bol'nykh ORVI. *Vrach*. 2001;3:40-1. (In Russian).
24. Gorelov AV, Feklisova LV, Gracheva NM. Immunotropnaya terapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii v pediatricheskoi praktike – opyt klinicheskogo primeneniya preparatov interferona al'fa. *Sonsillium Medicum. Pediatrya*. 2001;1:45-54. (In Russian).
25. Mal'tsev VI, Kazimirko VK. Gripperon (al'fa-2-interferon) u profilaktitsi i likuvanni gripu ta GRVI. *Meditsina zaliznichnogo transportu Ukraini*. 2002;3:53-6. (In Ukrainian).
26. Drinevskii VP, Osidak LV, Tsybalova LM. Ostrye respiratornye infektsii u detei i podrostkov. *Prakticheskoe rukovodstvo*. Saint Petersburg: «SpetsLit» Publ., 2003, 182 p. (In Russian).
27. Osidak LV, Drinevskii VP, Gaponyuk PYa. Grippferon. *Methodical manual for doctors*. Saint Petersburg, 2009, 58 p. (In Russian).
28. Krasnov VV, Ionova OV, Chunina EV. Interferonoterapiya pri lechenii ORVI u detei 1-go goda zhizni. *Materialy IV Regional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Pediatriya i detskaya khirurgiya v Privolzhskom federal'nom okruge»*, 20–21 Nov 2007. Kazan', 2007. (In Russian).
29. Pulverer G, Ko HL, Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. *Pathol.Biol. (Paris)*.1993;41:753-8.
30. Nikolaeva TN, Dashichev VV. Otchet o rezul'tatakh issledovaniya bezvrednosti, perenosimosti i lechebnoi effektivnosti preparata «Grippferon, kapli v nos» dlya lecheniya ORVI i grippa u detei do 1 goda. *Yaroslavl'*, 2003, (In Russian).
31. Bolotova NV, Krasnov VV, Kuzin VB, et al. Lechenie ORVI i grippa u beremennykh zhenshchin i detei. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2007;1:30-3. (In Russian).
32. Bolotova NV, Eliseev YuYu, Grozdova TYu, et al. Opyt ispol'zovaniya preparata «Grippferon-kapli v nos» dlya lecheniya ORVI u detei pervogo goda zhizni. *Voprosy sovremennoi pediatrii. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii pediatrov Rossii «Farmakoterapiya v pediatrii»*. 2003;2(2):32. (In Russian).
33. Fil'kina OM, Pykhtina LA, Kocherova OYu, Vorob'eva EA. Kombinirovannaya mediko-psikhologicheskaya profilaktika ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u chasto boleyushchikh detei s primeneniem topicheskikh interferonov. *Pediatrya*. 2015;2:10-4. (In Russian).
34. Kramarev SA, Buts AR, Chemerkina NV. Otsenka effektivnosti grippferona, kapel' v nos, v profilaktike i lechenii grippa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. *Apteka*. 2002;5:4. (In Russian).
35. Feklisova LV, Shebekova VM, Tselipanova EE, et al. Grippferon u detei, bol'nykh ORVI. *Vrach*. 2001;3:40-1. (In Russian).
36. Shumilov VI, Shevtsov VA, Lobov SP. Gripp i ORVI: nespetsificheskaya profilaktika s ispol'zovaniem gennozheneronogo  $\alpha$ -2-interferona i ego novykh form. *Lechashchii vrach*. 2000;9:60-1. (In Russian).
37. Mikhailova NA, Feklisova LV, Smirnova TA, et al. Povyshenie effektivnosti reabilitatsionnogo potentsiala v period prebyvaniya v sanatorii. *Materials of VIII Russian National Congress «Chelovek i lekarstvo»*, M., 2001, s. 248. (In Russian).
38. Belousov YuB, Karpov OI, Leonova MV, et al. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka sredstv, primenyaemykh dlya profilaktiki i lecheniya ORVI. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika. Spetsvyпуск «Profilaktika i lechenie ORVI»*, 2002. (In Russian).
39. Lytkina IN, Ezhlova EB, Filatov NN, et al. Opyt primeneniya preparata «Grippferon» dlya profilaktiki ostrykh respiratornykh infektsii v detskikh doshkol'nykh uchrezhdeniyakh. *Materialy VIII s'ezda Vserossiiskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov*. Moscow, 2002, pp. 64-5. (In Russian).
40. Gaponyuk PYa, Kuz'minskaya LM. Klinicheskaya i epidemiologicheskaya effektivnost' preparata «Grippferon, kapli v nos» pri ORVI i grippe. *Sanitarno-gigienicheskii vestnik*. 2002; 1. (In Russian).
41. Gaponyuk PYa, Doroshenko EM. Rol' rossiiskogo preparata Grippferon® v lechenii i profilaktike grippa i drugikh ORVI. *Poliklinika*. 2008;5:22-6. (In Russian).
42. Markova TP. Aktual'nye problemy profilaktiki i lecheniya grippa. *RMZh*. 2004;12(21):1183-7. (In Russian).
43. Kramarev SA, Buts AR, Chemerkin NV. Otsenka effektivnosti Grippferon®, kapli v nos v profilaktike i lechenii grippa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. *Apteka*. 2002;5(326). (In Russian).
44. Fil'kina OM, Vorob'eva EA, Vasil'eva TP, Fil'kina EV. Profilaktika ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei pervykh trekh let zhizni, v tom chisle rodivshikhsya nedonoshennymi. *Medical Almanac*. 2014;2(32):116-8. (In Russian).
45. Philkina OM, Vasileva TP. Antimicrobial therapy in comprehensive therapy of ARVI in premature born infants in the first year. *Practical medicine*. 2014;7(83):170-2. (In Russian).
46. Infektsionnye bolezni u detei: uchebnik dlya pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh vuzov. Ed by. V.N.Timchenko. 4<sup>th</sup> ed. Saint Petersburg: «SpetsLit» Publ., 2012, 623 p. (In Russian).
47. Levanovich VV, Timchenko VN. Evolyutsiya streptokokkovoi infektsii. *Saint Petersburg: «SpetsLit» Publ.*, 2015, 495 p. (In Russian).
48. Timchenko VN, Levanovich VV. Ostrye kishhechnye infektsii v praktike pediatria i semeinogo vracha. *Rukovodstvo dlya vrachei vsekhspezial'nostei*. Saint Petersburg: «N-L» Publ., 2011, 544 p. (In Russian).