

Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований

Т.В. СОЛОГУБ, В.В. ЦВЕТКОВ

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлены обобщенные данные клинических исследований по оценке эффективности и безопасности использования препарата кагоцел для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций другой этиологии. Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований свидетельствуют о высокой безопасности субстанции кагоцел и о целесообразности использования препарата для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций другой этиологии.

Ключевые слова: интерферон, индуктор интерферонов, грипп, острая респираторная вирусная инфекция, иммуномодулирующая терапия.

Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials

T.V. SOLOGUB, V.V. TSVETKOV

Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

The article provides the summarized data of clinical trials evaluating the efficacy and safety of kagocel used to prevent and treat influenza and acute respiratory viral infections of different etiologies. The results of numerous preclinical and clinical trials suggest that the kagocel substance is highly safe and that it is appropriate to use the drug for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections of another etiology.

Keywords: interferon, interferon inducer, influenza, acute respiratory viral infection, immunomodulatory therapy.

ДИ — доверительный интервал
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛ — интерлейкин
ИФН — интерферон
МНН — международное непатентованное название
НЯ — нежелательные явления

ОР — относительный риск
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ОРЗ — острые респираторные заболевания
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СО — слизистая оболочка

Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натривой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола. Природный полифенол госсипол открыт более 100 лет назад и сразу стал предметом научного интереса ученых всего мира. В структуре госсипола имеется 6 фенольно-гидроксильных и 2 альдегидные группы. Фенольно-гидроксильные группы обеспечивают высокую противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность природного соединения [1], а альдегидные группы — непрофильные эффекты. В частности, известно, что госсипол в определенных дозах способен подавлять сперматогенез у некоторых видов животных, тем самым проявляя антифертильный эффект [2]. На основе госсипола ранее создавались различные лекарственные формы, которые использовались в медицинской практике [3]. В том числе госсипол исследовался в качестве мужского контрацептивного средства, блокирующего сперматогенез. Однако применение таких лекарственных средств было ограничено малой терапевтической широтой по величинам используемых доз, особенно при

системном введении [4, 5]. В последующем стало известно, что при ковалентном связывании различных молекул с альдегидными группами госсипола значительно снижаются как общая токсичность нового соединения, так и его антифертильное действие при сохранении противовирусной активности [6–10]. Таким образом, создание эффективного и нетоксичного препарата требовало «нейтрализации» именно альдегидных групп, что и было успешно решено с помощью ковалентного соединения последних с карбоксиметилцеллюлозой — макромолекулой, традиционно применяемой в пищевой и медицинской промышленности. Полученный сополимер, получивший название «кагоцел», является высокомолекулярным соединением, в силу чего практически не проникает через гистогематический барьер, в частности через гематотестикулярный. Необратимая модификация вступивших в ковалентную связь альдегидных групп при сохранении высокой активности фенольных групп обеспечила препарату кагоцел высокую интерферонгенность.

Контактная информация:

Цветков Валерий Владимирович — к.м.н., с.н.с. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; 197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 15/17; тел.: +7(812)499-1548; e-mail: suppcolor@gmail.ru

Сведения об авторах:

Сологуб Тамара Васильевна — д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

Определение содержания примесей в субстанции кагоцел методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показало, что обнаруживаемое количество свободного госсипола в препарате варьирует от 0,0002 до 0,0030%, что в 20–100 раз меньше установленного Государственной фармакопеей Российской Федерации XIII и контролируемого порога содержания примесей в фармацевтических субстанциях (0,05%). Такое низкое содержание примесей свободного госсипола (что соответствует количеству госсипола в максимальной суточной дозировке препарата от 0,0001 до 0,002 мг) обеспечивает гарантированную безопасность препарата в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства [11]. Максимально полное удаление примесей свободного госсипола в конечном продукте обеспечивается за счет избытка окисленной карбоксиметилцеллюлозы и многократных стадий очистки. Лекарственное средство кагоцел защищено патентами, действующими на территории Российской Федерации, но не имеет международного непатентованного названия (МНН), в связи с тем что для такого соединения со сложной химической структурой МНН не зарегистрировано. Согласно приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется медицинским работником по МНН, а в его отсутствие — по группировочному наименованию. В отсутствие МНН и группировочного наименования лекарственного препарата он назначается и выписывается медицинским работником по торговому наименованию. В настоящее время решается вопрос о выборе группировочного названия действующего вещества для данного соединения.

Токсичность, мутагенная и аллергогенная активность. По данным литературы, кагоцел не вызывает ни острой, ни хронической токсичности, и это является несомненным достоинством препарата. В то же время оптимальные его концентрации в сотни раз ниже предела его токсичности, определенной на лабораторных животных. Так, при оценке общей токсичности препарата кагоцел в экспериментах на лабораторных животных (самцов и самок белых мышей, белых крысах, кроликах) в ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии и ВНИИ химико-фармацевтический институт (ЦХЛС-ВНИХФИ) установлено, что применение препарата в дозах, превышающих лечебную в 20–40 раз, не вызвало развития патологических процессов в органах и тканях животных. В соответствии с требованиями по доклинической проверке токсичности фармацевтических препаратов проведена оценка токсичности препарата кагоцел при однократном введении нарастающих дозировок препарата (острая токсичность) и после длительного повторного введения белым крысам и кроликам в течение 90 дней (испытание хронической токсичности). Результаты экспериментов показали, что препарат кагоцел имеет очень низкую острую токсичность для животных и относится по этому показателю к группе малотоксичных веществ. При длительном введении препарата кагоцел в дозировках выше терапевтической в 25 раз также не зафиксировано развития патологических процессов в органах и тканях животных. При оценке острой и субхронической токсичности препарата кагоцел на половозрелых молодых животных в дозах, превышающих в 10 и 100 раз терапевтическую дозу для человека, также показано отсутствие негативного влияния на организм половозрелых животных.

Для оценки мутагенной активности в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН проведены исследования с использованием высокочувствительных к мутагенам штаммов бактерий, а также прямые эксперименты на лабораторных животных, которым препарат кагоцел вводился в сверхвысоких дозах (в 150 раз выше лечебной) в течение 8 дней. По результатам этих исследований не обнаружено появления мутантных форм бактерий или нарушений структуры их генома, а также нарушений в хромосомах или зародышевых клетках животных. В опытах с лимфоцитами крови человека клетки подвергали прямому воздействию заводского высокого доз препарата кагоцел в течение 24 ч, после чего проверяли жизнеспособность клеток и сохранность структуры хромосом лимфоцитов. В результате исследования не обнаружено гибели

лимфоцитов или повреждений наследственного аппарата клеток человека. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия субстанции кагоцел на ДНК клеток млекопитающих.

Исследование местнораздражающего и кожно-резорбтивного действия препарата кагоцел проводилось на кроликах породы Шиншилла при однократном нанесении препарата на кожу и введении в конъюнктивальный мешок глаза. Сенсебилизирующее действие препарата кагоцел оценивалось в реакциях кожной анафилаксии и гиперчувствительности замедленного типа на мышцах, реакции прямой дегрануляции тучных клеток на крысах и в конъюнктивальной пробе на морских свинках. Иммуномодулирующее действие изучали на крысах линии Вистар, мышцах линий СВА и С57В1/6 в реакциях гематягутинации, связывания комплемента и гиперчувствительности замедленного типа. В экспериментах использовали 2 различные дозы препарата кагоцел — эквитерапевтическую (10 мг/кг) и десятикратно ее превышающую (100 мг/кг). В результате изучения аллергенного действия препарата кагоцел на животных показано, что использование препарата как в эквитерапевтической, так и в десятикратно превышающей терапевтическую не сопровождалось развитием аллергических проявлений в реакции общей анафилаксии, конъюнктивальной пробе, реакции дегрануляции тучных клеток и гиперчувствительности замедленного типа. На модели животных продемонстрировано, что кагоцел не оказывает местнораздражающего, кожно-резорбтивного и иммунотоксического действия.

Влияние препарата кагоцел на генеративную функцию изучено в экспериментах на белых крысах в ФГБУН «Научно-исследовательский центр токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства» и ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАМН. Установлено, что кагоцел в условиях длительного ежедневного перорального введения подопытным животным не оказывает отрицательного действия на гонады и плодовитость животных, что подтверждается результатами морфологического анализа семенников и функционального состояния сперматозоидов у самцов, а также результатами оценки воздействия препарата на эмбриогенез и потомство крыс, длительно получавших препарат перед спариванием. Кроме того, длительное пероральное введение препарата кагоцел крысам в период до спаривания в дозе, превышающей максимальную суточную дозу, рекомендованную для человека, не оказало негативного воздействия на показатели генеративной функции животных и не повлияло на показатели физического развития потомства в антенатальном и постнатальном периодах развития [12]. Однако известно, что семенники обладают повышенной чувствительностью к токсическим воздействиям в период полового созревания [13]. В связи с этим сотрудниками НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН проведена экспериментальная оценка возможного токсического действия препарата кагоцел на репродуктивную систему крыс-самцов пубертатного возраста. Процедуры исследования и оценка полученных результатов проводились согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению репродуктивной токсичности новых лекарственных средств [14]. Полученные результаты позволили установить, что введение препарата кагоцел в терапевтической дозе и в 10 раз ее превышающей крысам-самцам пубертатного возраста не приводило к угнетению репродуктивной системы по достижению ими репродуктивного возраста. Интегральные показатели воспроизводящей функции — способность к оплодотворению и зачатию статистически значимо не снижались, а нарушений процесса образования мужских половых клеток не выявлялось. Судя по показателям эмбриональной гибели и состоянию плодов кагоцел не вызвал появления нежизнеспособных и/или генетически неполноценных гамет [15].

Иммуномодулирующая активность. Многолетние исследования ученых России и Узбекистана, предшествующие созданию препарата кагоцел, были направлены преимущественно на изучение противовирусных и индуцирующих продукцию интерферонов (ИФН) свойств госсипола и его производных [16]. В последние годы подробное изучение природных производных полифенолов хлопчатника проводилось в лаборатории онтогенеза ви-

русов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и в отделе интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи под руководством акад. Ф.И. Ершова [17]. Известно, что кагоцел как полимерное лекарство реализует свои эффекты в значительной мере за счет воздействия на иммунные механизмы слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кагоцел взаимодействует с иммуноцитами СО ЖКТ, в которой сосредоточено около 70% иммунокомпетентных клеток тела человека. Противовирусное действие препарата кагоцел не является прямым, так как точкой приложения препарата не являются белки вирусов. Противовирусное действие обусловлено способностью стимулировать и восстанавливать синтез собственных ИФН в условиях иммуносупрессивного действия различных вирусов. Эта особенность обеспечивает универсальность действия — способность подавлять развитие разных вирусов как возбудителей гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) другой этиологии, так и вирусов герпеса.

Результаты изучения иммуномодулирующей активности препарата кагоцел обобщены и представлены в табл. 1. В экспериментах *in vitro* в клетках цельной крови и в изолированных лимфоцитах практически здоровых людей установлено, что иммуномодулирующие свойства препарата кагоцел в значительной мере связаны с биологическими эффектами ИЛ-1 β и α -фактора некроза опухоли [23]. Кроме того, ИФН-индуцирующая активность препарата кагоцел зависит от наличия второго коestimлирующего молекулярного сигнала. В качестве таких молекулярных коиндукторов могут выступать различные патогенассоциированные молекулярные паттерны, в том числе белки вирусов, бактериальные лектины и полисахариды [23].

В связи с тем что кагоцел является пероральным нерастворимым препаратом, взаимодействующим с клетками иммунной системы, которые находятся в СО ЖКТ, первичный пик продукции ИФН I типа наблюдается в кишечнике уже через 4 ч после приема препарата, достигая максимальных значений уже через 48 ч, и сохраняется в течение 96–120 ч после однократного приема [24]. Низкая токсичность препарата кагоцел существенно уменьшает риск побочных явлений при повторном и профилактическом применении препарата, а также при его сочетании с другими противовирусными средствами [25].

Противовирусная активность. Оценка противовирусного действия препарата кагоцел *ex vivo* в отношении различных штаммов вирусов гриппа типа А и В проводилась в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, а также в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН и в ФГБУ ГНЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России в экспериментах на культуре клеток МДСК показано наличие у препарата кагоцел выраженного ингибирующего влияния как на продукцию вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) в культуре, так и на способность вирусного потомства к репликации при втором пассаже культиви-

рования. Кроме того, высокая противовирусная активность препарата кагоцел *ex vivo* продемонстрирована как в отношении штаммов вируса гриппа типа А: A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Belgium/145/09 (H1N1), A/X47 (H3N2), A/Aichi 1/68 (H3N2), A/Aichi 1/86 (H3N2) [26] и высокопатогенного штамма птичьего вируса гриппа А (H5N1), так и в отношении штаммов вируса гриппа типа В: В/Memphis/12/97 (Yamagata-подобный штамм) и В/Brisbane/60/08 (Victoria-подобный штамм). В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН проводилась оценка противовирусного действия препарата кагоцел *ex vivo* в культуре клеток Vero в отношении вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также в отношении штаммов вируса простого герпеса 1-го типа, обладающих резистентностью к ацикловиру и двойной резистентностью к ацикловиру и 2-фосфорноуксусной кислоте. Установлено, что препарат оказывает выраженное избирательное антигерпетическое действие и способен полностью предотвращать развитие вирусспецифического цитопатического эффекта в отношении всех включенных в исследование штаммов вируса герпеса [27].

Терапевтическая и профилактическая эффективность. Терапевтическая эффективность применения препарата кагоцел для лечения больных гриппом и ОРВИ другой этиологии доказана результатами многочисленных клинических исследований. Так, в период с 2000 по 2001 г. проведено многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата кагоцел — таблетки 0,012 г для лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у взрослых (протокол НМК0100 утвержден заместителем председателя ФК МЗ РФ в 2000 г.). В исследовании приняли участие 3 центра: НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Подтверждение диагноза и этиологическая расшифровка проводилась с помощью метода ПЦР, вирусологических, серологических методов, в том числе методом иммунофлюоресцентной экспресс-диагностики, а также реакции связывания компонента и реакции торможения гемагглютинации в динамике заболевания. Всего в исследование включены 264 больных в возрасте от 18 до 64 лет. Завершил исследование 261 пациент. Из них 187 больных имели лабораторно-подтвержденный диагноз гриппа, а у 74 пациентов диагностированы ОРВИ другой этиологии (парагрипп, аденовирусная инфекция и др.) (табл. 2). Ни у одного пациента, включенного в исследование, не диагностировано наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Клиническое обследование больных включало ежедневный осмотр, двукратную термометрию с контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений. Всем пациентам до и после лечения проводился клинический анализ крови и биохимический анализ крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, глюкоза, креатинин, мочевины

Таблица 1. Доклинические исследования биологической активности препарата кагоцел

Условия, цель и результаты исследования	Автор, год
При изучении ИФН-индуцирующей активности <i>in vitro</i> в культуре клеток L-929 и М-19 установлено, что препарат стимулировал выработку ИФН в оптимальной концентрации 250 мкг/мл. Пик продукции ИФН отмечался через 12 ч после индукции	Э.Б. Тазулахова, 1986 [18], Ф.И. Ершов, 1983 [19]
При изучении ИФН-индуцирующей активности <i>in vivo</i> на модели лабораторных животных установлено, что титры ИФН достигали максимальных значений через 48 ч после внутривнутрибрюшинного и перорального введения препарата кагоцел. В легких, печени и тимусе продукция ИФН при пероральном введении осуществлялась в гораздо меньшей степени, чем в тканях кишечника	Э.Б. Тазулахова, 1986 [18], Ф.И. Ершов, 1983 [19]
При изучении ИФН-индуцирующей активности препарата кагоцел <i>in vivo</i> на модели лабораторных животных установлено, что в сыворотке крови накапливались ИФН- α и ИФН- β , однако в ткани легких значительную долю составлял ИФН- γ (93%)	А.М. Сайиткулов, 1985 [20]
При изучении цитокининдуцирующей активности препарата кагоцел <i>in vitro</i> в культуре клеток SW-13 и МТ-4 установлено, что препарат ингибировал экспрессию мРНК ИФН, интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ-6, ИЛ-8, не оказывая влияния на экспрессию ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18	А.Н. Наровлянский, 2002 [21]
<i>In vitro</i> в трансформированных культурах моноцитов и Т-лимфоцитов методом ПЦР показана способность препарата кагоцел регулировать транскрипционную активность генов ИФН и ИЛ	J. Vilcek, 2003 [22]

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 2. Распределение больных, включенных в исследование НМК0100, по группам

Параметр	Основная группа (кагоцел; n=121)	Контрольная группа (плацебо; n=119)
Лабораторно-подтвержденный грипп (n=187)	84	82
ОРВИ другой этиологии (парагрипп, аденовирусная инфекция) (n=74)	37	37

Таблица 3. Продолжительность клинических проявлений у пациентов с гриппом, включенных в исследование НМК0100, дни

Симптом	Основная группа (кагоцел; n=84)	Контрольная группа (плацебо; n=82)
Лихорадка	2,10±0,33*	2,80±0,37*
Проявления интоксикационного синдрома	1,82±0,37*	2,75±0,40*
Катаральные проявления	4,53±0,60	4,82±0,88

Примечание. * — $p < 0,01$.

и общий белок), а также по показаниям — рентгенологическое исследование грудной клетки и электрокардиография. Рандомизация пациентов в группы исследования проводилась по мере поступления больных в клинику. Лечение начинали не позднее 48 ч от появления первых симптомов заболевания. Пациенты основной группы как с диагнозом грипп (n=84), так и с диагнозом ОРВИ другой этиологии (n=37) принимали препарат кагоцел по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 2 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение последующих 2 дней. Суммарная доза препарата на курсе лечения составила 216 мг (18 таблеток). Пациенты контрольной группы как с гриппом (n=82), так и с ОРВИ другой этиологии (n=37) принимали таблетки плацебо, которые назначались с той же кратностью и продолжительностью. Группу сравнения (3-ю) составил 21 больной гриппом, которые получали препарат ремантадин в стандартных дозировках. Кроме изучаемых препаратов пациентам по показаниям назначались жаропонижающие (парацетамол) и антибактериальные препараты (пенициллин, 4 млн ед/сут).

В качестве критериев терапевтической эффективности оценивались сроки нормализации температуры тела, длительность интоксикационного и катарального синдромов, а также частота развития осложнений. Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания показал, что у пациентов, получавших препарат кагоцел, быстрее купировались основные симптомы гриппа (табл. 3). Установлено, что продолжительность лихорадки и таких проявлений интоксикационного синдрома, как головная боль, ломящие боли в мышцах и суставах, у больных гриппом, получавших препарат кагоцел, была существенно меньше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). Частота наступления благоприятного исхода заболевания (отсутствие лихорадки к 3-му дню лечения) среди пациентов основной группы была в 1,27 раза выше, чем среди пациентов контрольной группы (относительный риск — ОР 1,27 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,05 до 1,54). Кроме того, отсутствие симптомов интоксикации к 3-му дню лечения в 1,38 раза чаще наблюдалось у пациентов, получавших препарат кагоцел (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,14 до 1,67). Однако средние показатели продолжительности катаральных симптомов заболевания и частоты развития осложнений у больных гриппом в различных группах исследования были сопоставимы (табл. 4). Необходимо лишь отметить, что продолжительность кашля у пациентов, получавших препарат кагоцел, была меньше, чем у пациентов, получавших препарат ремантадин.

Сравнительный анализ динамики клинической картины ОРВИ другой этиологии показал, что у пациентов, получавших препарат кагоцел, также быстрее купировались основные симптомы заболевания. Так, продолжительность лихорадки и проявлений интоксикационного синдрома в группе больных, получавших препарат кагоцел, была в 1,4 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Анализ данных клинико-лабораторного обследования пациентов основной группы позволил установить, что препарат кагоцел в суточной дозе 0,072 и 0,036 г и курсовой дозе 0,216 г не дает побочных или токсических эффектов. Применение препарата кагоцел в лечении больных как гриппом, так и ОРВИ другой этиологии характеризовалось хорошей переносимостью. Ни в одном случае не зарегистрировано аллергических и побочных реакций.

Результаты оценки интерфероновой статусы у пациентов, получавших препарат кагоцел и плацебо, подтвердили клинические наблюдения терапевтической эффективности препарата кагоцел, а также результаты проведенных ранее доклинических исследований. Установлено, что препарат кагоцел вызывал индукцию ИФН- α и ИФН- γ , в то время как препарат плацебо не оказывал существенного влияния на показатели системы ИФН. Так, у абсолютного большинства больных до начала лечения выявлено снижение титров индуцированных ИФН- α и ИФН- γ , повышение титров сывороточных ИФН и выявлена отсутствующая норма способность лейкоцитов крови к спонтанной продукции ИФН. В результате лечения у большинства больных, получавших препарат кагоцел, отмечались нормализация титров индуцированных ИФН- α и ИФН- γ и снижение титров сывороточных ИФН. У абсолютного большинства пациентов *in vitro* выявлена высокая чувствительность лейкоцитов крови к интерферониндуцирующему действию препарата кагоцел, которая сохранялась на протяжении всего курса лечения [28].

В последующие годы терапевтическая эффективность препарата кагоцел в отношении более быстрого купирования симптомов гриппа и ОРВИ неоднократно подтверждалась в пострегистрационных клинических исследованиях. Так, в 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового наблюдательного исследования, в котором участвовали 420 больных старше 18 лет, обратившихся в различные медицинские учреждения г. Еревана за период с октября 2012 г. по сентябрь 2016 г. с клиническими признаками ОРЗ: ринофарингита, ринофарингита с трахеобронхитом или ринофарингита с трахеобронхитом с признаками бронхообструкции. Все больные были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=360) кроме традиционного симптоматического лечения получали препарат кагоцел в дозировках согласно инструкции. Пациенты контрольной группы (n=120) получали только симптоматическое лечение. Результаты исследования позволили установить, что у больных, получавших препарат кагоцел, быстрее, чем у пациентов контрольной группы, нормализовалась температура тела, купировались симптомы интоксикации и катаральные явления в носоглотке и трахее. Кроме того, у пациентов основной группы почти в 2 раза оказалась короче и продолжительность периода нетрудоспособности (3,6 и 6,5 сут соответственно; $p < 0,05$). При расчете ОР развития осложнений установлено, что у пациентов, получавших препарат кагоцел, ре-

Таблица 4. Частота развития осложнений гриппа у пациентов, включенных в исследование НМК0100

Осложнение	Основная группа (кагоцел; n=85)		Контрольная группа (плацебо; n=81)	
	абс.	%	абс.	%
Синусит	1	1,2	2	2,5
Обострение хронического тонзиллита	4	4,8	5	6,2
Носовое кровотечение	2	2,4	2	2,5
Пневмония	2	2,4	1	1,2

же наблюдались осложнения в виде синуситов, отитов, тонзиллита, бронхита и бронхопневмонии, чем у пациентов контрольной группы. Ни у одного больного, получавшего препарат кагоцел, не наблюдались нежелательные явления (НЯ) и связанные с приемом препарата отклонения в показателях клинического и биохимического анализов крови [29].

Еще в одном наблюдательном клиническом исследовании по оценке терапевтической эффективности и безопасности препарата кагоцел в лечении больных ОРЗ приняли участие 150 пациентов, работавших в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности. Исследование проведено в 2014 г. на базе Центра медицинской профилактики ФГБНУ «Новосибирский НИИ терапии и профилактической медицины». Все пациенты находились на амбулаторном лечении с установленным диагнозом ОРЗ. Основную группу составили 100 больных, получавших препарат кагоцел в сочетании с симптоматической терапией. Контрольную группу составили 50 больных, получавших только симптоматическую терапию. При оценке эффективности лечения установлено, что к 3-му дню лечения у пациентов, принимавших кагоцел, интоксикационный и катаральный синдромы менее выражены, чем у больных контрольной группы. Анализ дополнительно назначаемых лекарственных препаратов показал, что в основной группе у всех пациентов отсутствовала необходимость в назначении антибактериальных и муколитических препаратов, а длительность приема других средств симптоматической терапии составила $1,8 \pm 0,1$ дня. В контрольной группе средняя длительность приема лекарственных средств составила $3,9 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$), что существенно больше. Кроме того, в 10% случаев больным контрольной группы требовалось назначение пенициллинов и муколитиков. Таким образом, у пациентов, получавших препарат кагоцел, отмечено более быстрое купирование проявлений интоксикационного и катарального синдромов, что привело к уменьшению потребности в приеме симптоматических средств и способствовало более быстрому восстановлению трудоспособности. У пациентов основной группы не отмечено обострений хронического бронхита. Препарат хорошо переносился и его применение не сопровождалось развитием побочных эффектов [30].

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE, целью которого стало изучение течения клинической картины гриппа и ОРВИ в повседневной клинической практике с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии. В исследование включены 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет с установленным диагнозом грипп или ОРВИ, проходивших лечение амбулаторно в 262 центрах России, Армении, Молдовы и Грузии. Согласно плану исследования осуществлялось 3 визита, на каждом из которых проводился подробный медицинский осмотр с определением тяжести отдельных симптомов и заболевания в целом. В рамках исследования проведена динамическая оценка назначаемой в клинической практике лекарственной, в том числе противовирусной, терапии ОРВИ и гриппа, а также наличия осложнений, обуславливающих необходимость назначения системных антибиотиков. Противовирусная терапия назначалась 17 316 (91,4%) пациентам, при этом препарат кагоцел получали 17 266 (91,1%) пациентов. На основании проведенной противовирусной терапии пациентов разделили на 2 группы. В основную группу вошли 17 266 пациентов, получавших препарат кагоцел в соответствии с инструкцией, начиная с первого визита. В группу сравнения вошли 1680 пациентов, не получавших в составе терапии препарат кагоцел. По возрасту и полу пациентов, по срокам обращения за медицинской помощью и начала лечения исследуемые группы больных были сопоставимы. Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания показал, что в группе больных, получавших кагоцел, к 3-му визиту наблюдалось более выраженное, чем в группе сравнения, снижение частоты основных симптомов заболевания. Так, снижение частоты выявления озноба среди пациентов основной группы к 3-му визиту было в 1,4 раза больше, чем у пациентов группы сравнения, слабости — в 1,11 раза больше, болей в мышцах и суставах — в 2,20 раза больше, ринита — в 2,47 раза больше, склерита/конъюнктивита — в 1,81 раза больше, кашля —

в 1,81 раза больше, а зуда в горле — в 3,18 раза больше ($p < 0,05$). Максимальное различие между динамикой клинической симптоматики больных основной группы и группы сравнения зарегистрировано в отношении температурной реакции. Снижение частоты выявления гипертермии к 3-му визиту у пациентов, получавших кагоцел, было 4,79 раза больше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Кроме того, применение препарата кагоцел позитивно влияло на течение гриппа и ОРВИ другой этиологии, что выражалось также в уменьшении числа пациентов с осложнениями данных заболеваний и получавших системные антибактериальные препараты. По результатам проведенного исследования авторы сделали следующий вывод: включение препарата кагоцел в состав терапии гриппа и ОРВИ достоверно приводило к улучшению клинической картины заболевания, что выражалось в более существенном и опережающем группу сравнения регрессе основных анализируемых симптомов заболевания, снижении частоты возникновения осложнений и назначении системных антибактериальных препаратов. Итогом эффективного терапевтического действия препарата кагоцел стало улучшение результатов лечения и ускорение сроков выздоровления. Авторы также отметили высокий уровень безопасности препарата кагоцел. Всего зарегистрировано 14 (0,08%) случаев НЯ, которые предположительно могут иметь связь с приемом препарата. Все случаи НЯ были незначительными [31, 32].

Сотрудниками кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета в 2015–2016 гг. проведено открытое проспективное сравнительное исследование по оценке эффективности применения монотерапии гриппа противовирусным препаратом в сравнении с комбинированной терапией с применением двух противовирусных препаратов с разным механизмом действия у 200 больных гриппом А (H1N1) pdm09. У всех больных клинический диагноз подтвержден индикацией вируса в назофарингеальных мазках методом ПЦР с предварительной обратной транскрипцией в реальном времени.

Все пациенты случайным образом разделены на 4 группы по 50 человек, сопоставимые по срокам поступления в стационар, возрасту, полу и срокам лечения от начала заболевания. Пациенты 1-й группы получали монотерапию умифеновиром; 2-й группы — монотерапию осельтамивиром; 3-й группы — умифеновир в сочетании с кагоцелом; 4-й группы — осельтамивир в сочетании с кагоцелом.

Введение в терапевтическую схему индуктора ИФН кагоцела, по сравнению с соответствующей монотерапией осельтамивиром и умифеновиром, позволяет сократить длительность лихорадки (для 1-й и 3-й группы $p < 0,0005$; для 2-й и 4-й группы $p < 0,005$), общей интоксикации (для групп 1-й и 3-й $p < 0,05$; для 2-й и 4-й группы $p < 0,05$) и катарального синдрома (для 1-й и 3-й группы $p < 0,05$; для 2-й и 4-й группы $p < 0,05$), снизить частоту возникновения пневмоний ($p < 0,05$) и синуситов ($p < 0,05$). Отмечена также хорошая переносимость пациентами проводимого лечения [33].

Профилактическая эффективность препарата кагоцел в отношении гриппа и ОРВИ другой этиологии оценивалась в слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, которое проводилось в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Всего в исследовании принял участие 331 человек. Из них 208 принимали препарат кагоцел четырехнедельными курсами: 2 дня прием препарата и 5 дней перерыв, всего на курсе 16 таблеток. Плацебо принимали 123 человека. Полученные результаты позволили установить, что лица, принимавшие кагоцел, заболевали гриппом и ОРВИ в 2,5 раза реже, чем лица, получавшие плацебо. Кроме того, у заболевших, но принимавших ранее с целью профилактики препарат кагоцел, реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации [34].

Оценка влияния препарата кагоцел на профессионально значимые качества сотрудников ОАО РЖД проведена в 2009 г. на базе Центра профессиональной патологии и профессиональной пригодности ЦКБ №1 ОАО РЖД. В исследование включены 30 пациентов в возрасте от 23 до 59 лет, из них 28 мужчин и 2 женщины. Всем пациентам назначался препарат кагоцел по схеме лечения гриппа: в первые 2 дня по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие

2 дня по одной таблетке 3 раза в день. Всего на курсе 18 таблеток, длительность курса 4 дня. Всем пациентам до начала лечения и в день его окончания проводилось психофизиологическое исследование, целью которого служило выявление возможного влияния препарата на функциональное состояние пациента и его профессионально важные качества: переключение внимания, бдительность, процессы возбуждения и торможения нервной системы. Полученные результаты оценивались в соответствии с указанием Министерства путей сообщения от 01.12.1999 г. № 310у «О совершенствовании психофизиологической службы на железнодорожном транспорте». По результатам проведенного исследования установлено, что применение препарата кагоцел таблетки 12 мг по схеме лечения гриппа и ОРВИ лицам операторских профессий не сопровождалось ухудшением их профессионально значимых качеств. Препарат кагоцел не вызывал развития гриппоподобных симптомов и хорошо переносился пациентами. Ни в одном случае применение препарата кагоцел не сопровождалось развитием НЯ, токсических и аллергических реакций [35].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang X, Howell CP, Chen F, Yin J, Jiang Y. Chapter 6 Gossypol-A Polyphenolic Compound from Cotton Plant. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2009;215-63. [https://doi.org/10.1016/s1043-4526\(09\)58006-0](https://doi.org/10.1016/s1043-4526(09)58006-0)
2. Gossypol as undesirable substance in animal feed — Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA Journal*. 2009;7(1):908. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.908>
3. Лавренова Г.В., Лавренов В.К. *Энциклопедия лекарственных растений*. Донецк: Донецчина; 1997. [Lavrenova GV, Lavrenov VK. *Entsiklopediya lekarstvennykh rastenii*. Donetsk: Donetchina; 1997. (In Russ.)].
4. Eagle E, Blalek HF, Davies DL, Bremer JW. Biological vs. Chemical evaluation of toxicity and protein quality of cottonseed meals. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 1956;33(1):15-21. <https://doi.org/10.1007/bf02638344>
5. Lordelo MM, Davis AJ, Calhoun MC, Dowd MK, Dale NM. Relative toxicity of gossypol enantiomers in broilers. *Poultry Science*. 2005;84(9):1376-1382. <https://doi.org/10.1093/ps/84.9.1376>
6. Ауелбеков С.А., Мирзаабдуллаев А.Б. Синтез и противовирусная активность производных госсипола. *Химико-фармацевтический журнал*. 1985;7:829-831. [Auelbekov SA, Mirzaabdullaev AB. Sintez i protivovirusnaya aktivnost' proizvodnykh gossipola. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 1985;7:829-831. (In Russ.)].
7. An T, Ouyang W, Pan W, Guo D, Li J, Li L, et al. Amino acid derivatives of the (-) enantiomer of gossypol are effective fusion inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Research*. 2012;94(3):276-287. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.02.014>
8. Huang JX, Zhao SX, Gu ZP, Zhu YQ, Ji RY. Studies on the synthesis of gossypol derivatives and their antifertility action. *Shengzhi Yu Biyun*. 1986;6(1):48-52.
9. Тилибаев К.З., Камаев Ф.Г., Выпова Н.Л., Юлдашев А.М., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А. Синтез, структура и «острая» токсичность несимметричных альдегидных производных госсипола. *Биоорганическая химия*. 2010;36(3):423-428. [Tilyabaev KZ, Kamaev FG, Vypova NL, Yuldashev AM, Ibragimov BT, Talipov SA. Sintez, struktura i «ostraya» toksichnost' nesimmetrichnykh al'degidnykh proizvodnykh gossipola. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2010;36(3):423-428. (In Russ.)].
10. Juanjuan Y. *Chemical modification and biological activity exploration of the natural product-gossypol [dissertation]*. Clemson: Clemson University; 2010.
11. Киселева И.В., Рудой Б.А., Пирогов А.В., Толмачева Н.Г. Валидация ВЭЖХ-методики определения госсипола в суб-

Заключение

Результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют высокий профиль безопасности и широкий спектр противовирусной активности препарата кагоцел, эффективностью для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, вызываемого различными штаммами. Применение препарата с лечебной целью при гриппе и ОРВИ приводит к сокращению продолжительности основных клинических симптомов заболевания, снижает частоту развития осложнений, хорошо переносится пациентами. Профилактическое применение снижает заболеваемость ОРВИ и гриппом, облегчает течение заболевания и уменьшает риск развития осложнений. Несмотря на проведенные клинические испытания и длительный опыт практического применения, пострегистрационные исследования по препарату продолжаются и в настоящее время.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

12. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. *Токсикологический вестник*. 2013;2(119):33-38. [Rybalkin SP, Kovalyova YeV, Guskova TA, Savinova TB. Experimental evaluation of the Kagocel preparation effect on the animals generative function. *Toksikologicheskii vestnik*. 2013;2(119):33-38. (In Russ.)].
13. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина, проблема репродукции у мужчин. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(3):258-273. [Vinokurov AA. Hodgkin's lymphoma and male fertility disorders. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):258-273. (In Russ.)].
14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н., Бунатина Н.Д. М.: Гриф и К; 2013:80-93. [Mironova AN, Bunatyan ND, eds. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif i K; 2013:80-93. (In Russ.)].
15. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Машанова В.А., Щемерова Ю.А. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(2):176-179. [Borovskaya TG, Poluektova ME, Vychuzhanina AV, Mashanova VA, Shchemerova YuA. Eksperimental'naya otsenka vliyaniya preparata Kagotsel na generativnuyu funktsiyu kryss-samtsov pubertatnogo vozrasta. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2017; 163(2):176-179. (In Russ.)].
16. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С. *Индукторы интерферона*. Ташкент: ФАН УзССР; 1978. [Sadykov AS, Ershov FI, Novokhatskii AS. *Induktory interferona*. Tashkent: FAN UzSSr; 1978. (In Russ.)].
17. Сайиткулов А.М. *Индукторы интерферона растительного происхождения*: Дисс. ... докт. биол. наук. Москва; 1995. [Saiitkulov AM. *Induktory interferona rastitel'nogo proiskhozhdeniya* [dissertation]. Moscow; 1995. (In Russ.)].
18. Тазулахова Э.Б. *Закономерности индукции и продукции альфа-, бета- и гамма-интерферонов*: Дисс. ... д-р биол. наук. Москва; 1986. [Tazulakhova EB. *Zakonornosti induktsii i produktii al'fa-, beta- i gamma-interferonov* [dissertation]. Moscow; 1986. (In Russ.)].

19. Ершов Ф.И., Носик Н.Н., Тазулахова Э.Б. Продукция интерферона при использовании индукторов разной природы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1983;2:65-68. [Ershov FI, Nosik NN, Tazulakhova EB. Produktsiya interferona pri ispol'zovanii induktorov raznoi prirody. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1983;2:65-68. (In Russ.)].
20. Сайиткулов А.М. Интерферониндуцирующая и противовирусная активность новых природных индукторов интерферона, созданных на основе природных полифенольных соединений: Дисс. ... канд. биол. наук. Москва; 1985. [Saitkulov AM. *Interferonindutsiruyushchaya i protivovirusnaya aktivnost' novykh prirodnykh induktorov interferona, sozdannykh na osnove prirodnykh polifenol'nykh soedinenii* [dissertation]. Moscow; 1985. (In Russ.)].
21. Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г., Вершинина М., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И., Влияние индукторов интерферона на инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, и активность мРНК цитокинов в культурах клеток SW-13 и MT-4. *Вопросы Вирусологии*. 2002;47(6):17-21. [Narovlyanskii AN, Deryabin PG, Vershiniina M, Mezentseva MV, Ershov FI. Vliyaniye induktorov interferona na infektsiyu, vyzvannuyu virusom gepatita S, i aktivnost' mRNK tsitokinov v kul'turakh kletok SW-13 i MT-4. *Voprosy Virusologii*. 2002;47(6):17-21. (In Russ.)].
22. Vilček J. Boosting p53 with interferon and viruses. *Nature Immunology*. 2003;4(9):825-826. <https://doi.org/10.1038/ni0903-825>
23. Оспельникова Т.П., Соколова Т.М., Колодяжная С.В., Миронова Т.В., Чкадуа Г.З., Ершов Ф.И. Механизмы действия препарата Кагоцел в клетках человека. 2. Синтез иммуномодулирующих цитокинов. Сб.: Интерферон-2011. 2012:402-407. [Ospel'nikova TP, Sokolova TM, Kolodyazhnaya SV, Mironova TV, Chkadua GZ, Ershov FI. *Mekhanizmy deistviya preparata Kagotsel v kletkakh cheloveka. 2. Sintez immunomoduliruyushchikh tsitokinov*. Sankt-Petersburg: Interferon-2011. 2012:402-407. (In Russ.)].
24. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005:225,275-277. [Ershov FI, Kislev OI. *Interferony i ikh induktory*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 225,275-277. (In Russ.)].
25. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов. *Terra Medica*. 1998;2:2-7. [Ershov FI, Tazulakhova EB. Induktory interferona — novoe pokoleniye immunomodulyatorov. *Terra Medica*. 1998;2:2-7. (In Russ.)].
26. Мезенцева М.В. Биологическая эффективность новых отечественных индукторов интерферона при экспериментальной гриппозной инфекции: Дисс. ... канд. биол. наук. Москва; 1993. [Mezentseva MV. *Biologicheskaya effektivnost' novykh otechestvennykh induktorov interferona pri eksperimental'noi gripoznoi infektsii* [dissertation]. Moscow; 1993. (In Russ.)].
27. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А. и др. Действие препарата «Кагоцел» на репродукцию вируса герпеса. *Вопросы Вирусологии*. 2002;4:42-44. [Galegov GA, Narovlyanskii AN, Sarymsakov AA, i dr. Deistvie preparata «Kagotsel» na reproduksiyu virusa gerpesa. *Voprosy Virusologii*. 2002;4:42-44. (In Russ.)].
28. Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Исаева Е.И., Бурцева Е.И., Лукьянова Н.А., Комарова Т.Д., Кудряшова О.В., Машкова С.А., Полонский В.О., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И.. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной. *Клиническая фармакология и терапия*. 2002;11(5):21-23. [Merkulova LN, Kolobukhina LV, Kisteneva LB, Isaeva EI, Burtseva EI, Luk'yanova NA, Komarova TD, Kudryashova OV, Mashkova SA, Polonskii VO, Ospel'nikova TP, Narovlyanskii AN, Ershov FI. *Terapevticheskaya effektivnost' «Kagotsela» pri lechenii bol'nykh neoslozhnennym grippom i grippom, oslozhnennym anginoi*. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2002; 11(5):21-23. (In Russ.)].
29. Еганян Г.А., Еганян Э.В., Арутюнян С.К., Григорян С.С., Хизанян Н.С., Сукиасян С.М., Геворгян Ж.К., Максудян Н.А., Гаспарян А.З., Донбян Д.А., Амбарцумян К.Г., Папоян Ж.Р., Караханян А.С., Карапетян М.Г. Современный опыт лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в клинической практике врачей первичного звена здравоохранения. *Научно-медицинский журнал Ереван*. 2016;11(3):36-41. [Yeganyan GA, Yeganyan EV, Arutjunyan SK, Grigoryan SS, Chizanyan NS, Sukiasyan SM, Gevorgyan JK, Maksudyan NA, Gasparyan AZ, Donbayan DA, Hambardzumyan KG, Papoyan JR, Karachanyan AS, Karapetyan MG. The contemporary experience of treatment for influenza and other acute respiratory virus infections in clinical practice of physicians of primary health care. *Scientific Medical Journal Yerevan*. 2016;11(3):36-41. (In Russ.)].
30. Логвиненко И.И., Восвода М.И. Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности. *Consilium Medicum*. 2016;18(3):110-115. [Logvinenko II, Voevoda MI. Therapy of acute respiratory diseases with those operating under conditions of low intensity occupational hazards. *Consilium Medicum*. 2016;18(3):110-115. (In Russ.)].
31. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016;11:61-68. [Fazylov VKh, Sitnikov IG, Silina EV, Shevchenko SB, Moshina LN, Zamyatina LL, Yeganyan GA, Groppa LG, BM Korsantia. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;11:61-68. (In Russ.)].
32. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Еганян Г.А., Корсантия Б.М., Гроппа Л.Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61;11-12:39-47. [Fazylov VCh, Sitnikov IG, Malyshev NA, Silina EV, Shevshenko SB, Eganyan GA, Korsantiya BM, Groppa LG. The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2016; 61; 11-12:39-47 (In Russ.)].
33. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко М.Ю., Щелканов М.Ю. Повышение противогриппозной эффективности Осельтамивира (Тамифлю) и Умифеновира (Арбидола) путем сочетанного применения с Кагоцелом. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62;1-2:25-29. [Popov AF, Simakova AI, Dmitrenko KA, Shchelkanov MYu. Increased Anti-influenza Efficacy of Oseltamivir (Tamiflu) and Umifenovir (Arbidol) by Combined Use with Kagocel. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017; 62;1-2:25-29. (In Russ.)].
34. Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата «Кагоцел» для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн-экспресс*. 2009;1(201):42-46. [Maksakova VL, Vasil'eva IA, Erofeeva MK. *Primeneniye preparata «Kagotsel» dlya lecheniya i profilaktiki gripa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii*. *Medlain-ekspress*. 2009;1(201):42-46. (In Russ.)].
35. Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Суслов А.П., Алпаев Д.В. Профилактика гриппа и других ОРВИ у лиц операторских профессий — сотрудников ОАО «РЖД». *Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология*. 2011;19:48-54. [Sergeeva EM, Nesterenko VG, Suslov AP, Alpaev DV. Prevention of Flu and other acute respiratory viral infections in operative personnel of the «Russian Rail Ways» JSC. *Zheleznodorozhnaya meditsina i professional'naya bioritmologiya*. 2011;19:48-54. (In Russ.)].

Поступила 30.05.17