

Жидкая лекарственная форма Эргоферона — эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Н. А. ГЕППЕ¹, Е. Г. КОНДЮРИНА², А. Н. ГАЛУСТЯН³, Т. Е. ПАК⁴, Н. Б. БАЛЬЦЕРОВИЧ⁵,
О. В. ЖИГЛИНСКАЯ⁶, А. В. КАМАЕВ⁷, С. Г. ЛАЗАРЕВА⁸, С. Л. ЛАЛЭКО⁹,
И. М. МЕЛЬНИКОВА¹⁰, О. А. ПЕРМИНОВА¹¹, А. У. САБИТОВ¹²

¹ Кафедра детских болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁵ Детская городская поликлиника № 45 Невского района, Санкт-Петербург

⁶ Городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург

⁷ Городская детская поликлиника № 44, Санкт-Петербург

⁸ Альянс Биомедикал-Русская группа, Санкт-Петербург

⁹ Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург

¹⁰ Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе: Клинической больницы № 8, Ярославль

¹¹ Городская детская клиническая поликлиника № 5, Пермь

¹² Детская городская больница № 11, Екатеринбург

Ergoferon Liquid Dosage Form — Efficacious and Safe Treatment for Childhood Acute Respiratory Infections. Interim Outcomes of a Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

N. A. GEPPE, E. G. KONDIURINA, A. N. GALUSTYAN, T. E. PAK, N. B. BALTSEROVICH, O. V. ZHIGLINSKAYA,
A. V. KAMAEV, S. G. LAZAREVA, S. L. LALEKO, I. M. MELNIKOVA, O. A. PERMINOVA, A. U. SABITOV

I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg

Municipal Children Polyclinic No. 45, Neva Region, St. Petersburg

Municipal Polyclinic No. 44, Children Polyclinic Department No. 41, St. Petersburg

Municipal Children Polyclinic No. 44, St. Petersburg

Biomedical-Russian Group Alliance, St. Petersburg

Municipal Children Hospital No. 22, St. Petersburg

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Municipal Children Clinical Polyclinic No. 5, Perm

Municipal Children Hospital No. 11, Ekaterinburg

Детская лекарственная форма Эргоферона — препарата для лечения гриппа и острых респираторных инфекций (ОРИ) — разработана с учётом широкого спектра патогенов (большинство из которых вирусы) и возрастных особенностей реагирования иммунной системы (отсутствие специфического иммунитета и иммунологической памяти, относительная «незрелость» иммунных реакций, сниженная интерферон-продуцирующая активность иммунокомпетентных клеток и др.). Эргоферон оказывает воздействие на универсальные механизмы противовирусной защиты, обеспечивающие развитие иммунного ответа независимо от типа вируса (систему интерферона и CD4+ клеток), а также на вирус-индуцированную либерацию гистамина и опосредованные им воспалительные реакции. За четыре года применения в клинической практике препарат показал высокий профиль эффективности и безопасности в лечении гриппа и ОРИ у взрослых пациентов. Целью многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования была оценка клинической эффективности и безопасности новой жидкой лекарственной формы Эргоферона в лечении ОРИ у детей. В публикации представлены результаты завершённого в соответствии с планом первого этапа исследования и промежуточного анализа (Interim analysis). *Методы.* Обследовано 162 пациента от 3 до 17 лет (средний возраст 8,2±3,9 лет) с типич-

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 119105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а.
Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

ными проявлениями ОРИ (температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, измеренная электронным инфракрасным термометром в области височной артерии; выраженность симптомов ≥ 4 баллов по балльной шкале) в период сезонной заболеваемости из 13 исследовательских центров России. Эргоферон по лечебной схеме в течение 5 дней был назначен 82 пациентам; 80 детей получали плацебо. Длительность наблюдения составила 6 дней. Эффективность терапии анализировали на основании утренних, вечерних и суммарных за день оценок симптомов ОРИ, включая лихорадку, общие симптомы и симптомы со стороны верхних дыхательных путей подсчитывали суммарный индекс (СИ) ОРИ; для анализа тяжести течения ОРИ применяли математическую модель «площадь под кривой». **Результаты.** Начиная со второго дня, количество пациентов с выздоровлением нарастало с 6% (утром) и 14% (вечером), до 20 и 29% — на 3-й, 58 и 61% — на 4-й день. Эффективность лечения Эргофероном была существенно выше, чем плацебо-терапия (критерий χ^2 в модификации Cochran-Mantel-Haenszel: $\chi^2=21,7$; $p<0,0001$). Эргоферон оказывал отчетливое влияние на лихорадку и другие проявления интоксикационного синдрома. Процент не лихорадящих больных с учётом конечной точки $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ в группе Эргоферона на второй день был 43% утром и вечером (против 25% утром и 19% вечером в группе плацебо; $\chi^2=10,6$; $p=0,012$), на третий — 83% утром и 84% вечером (против 60 и 54% в группе плацебо соответственно; $\chi^2=16,7$; $p=0,001$). Метод обобщённых линейных моделей (GENMOD) подтвердил достоверность различий между группами Эргоферона и плацебо по следующим позициям: 1) Эргоферон значимо эффективнее (до более низких цифр), чем плацебо, снижал температуру тела; 2) Эргоферон быстрее, по сравнению с плацебо, оказывал влияние на лихорадку (основной маркер вiremии); 3) превосходство Эргоферона над плацебо-терапией было значимо и по утренним, и по вечерним показателям в течение всех пяти дней терапии. Начиная со второго дня лечения Эргофероном, СИ значимо уменьшался: с $13,0\pm 4,5$ до $7,9\pm 4,8$ на 2-й день, до $4,5\pm 2,9$ — на 3-й день (по данным дневника пациента), с $14,3\pm 4,2$ до $4,9\pm 3,0$ на 3-й день (по оценкам врача). Наиболее заметно снижалась тяжесть интоксикационных проявлений ОРИ, в том числе на 3-й день лечения по результатам объективного осмотра врачом (GENMOD: фактор Препарат — $\chi^2=147,8$; $p<0,0001$; фактор День лечения — $\chi^2=6,1$; $p=0,013$; пост-хок анализ Tukey-Kramer: $z=-3,09$; $p=0,024$). Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила $1,9\pm 0,8$ дня ($p<0,0001$). В целом длительность ОРИ у пациентов группы Эргоферона была значительно короче, чем в группе плацебо ($p=0,021$). «Площадь под кривой» для СИ в группе Эргоферона была достоверно меньше, чем в группе плацебо и по данным дневника пациента ($21,9\pm 10,9$ СИ \times Дни против $28,0\pm 13,0$ СИ \times Дни; $p<0,002$), и по результатам осмотра врачом ($12,4\pm 4,7$ против $14,2\pm 5,2$ СИ \times Дни; $p=0,023$). Лечение Эргофероном способствовало уменьшению частоты приёмов жаропонижающих препаратов ($\chi^2=4,1$; $p=0,043$), особенно в первый день болезни. Мониторинг нежелательных явлений, общеклинических и биохимических анализов крови и мочи показал, что Эргоферон является безопасным лекарственным средством. Сочетанное использование Эргоферона с антипиретиками, деконгестантами, экспекторантами, ингаляционными кортикостероидами, препаратами кромоглициевой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия и местными антисептиками не приводило к проявлениям фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимно усиливающему действию. Не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, ухудшения течения заболевания, обострений сопутствующей аллергической и хронической ЛОР патологии. Дети хорошо переносили препарат и продемонстрировали 100% приверженность терапии. **Выводы.** Жидкая форма Эргоферона — эффективное и безопасное средство для лечения ОРИ у детей. Результаты исследования доказали эффективность препарата в отношении главных, ассоциированных с вирусемией и развивающихся вследствие неё синдромов — лихорадочного и общеинтоксикационного. Быстрый эффект препарата помогал выздоравливать пациентам в более короткие сроки, а также снижал тяжесть течения ОРИ, особенно на ранних этапах болезни.

Ключевые слова: Эргоферон, острая респираторная инфекция, лечение, дети.

The pediatric dosage form of Ergoferon — a drug indicated for the treatment of influenza and acute respiratory infections (ARIs) — is developed taking in account the broad range of pathogens (most of which are viruses), and age-dependent features of immune system reactions (absence of specific immunity and immunological memory, relative «immaturity» of immune reactions, reduced interferon production by immunocompetent cells, etc.). Ergoferon interferes with the non-specific mechanisms of antiviral defence that ensure eliciting of an immune response, regardless of the virus type (the interferon system and CD4+ cells), and influences virus-induced histamine release and histamine-mediated inflammatory reactions. Used over four years in clinical practice, the drug has shown a high efficacy and safety profile for the treatment of influenza and ARIs in adult patients. The purpose of the multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study was to evaluate the clinical efficacy and safety of a new ergoferon liquid dosage form in the treatment of ARIs in children. The publication contains the results of the first study stage completed as per the study plan and data from the interim analysis. **METHODS.** The screening involved a total of 162 subjects, aged 3 to 17 years (average, 8.2 ± 3.9 years), that had presented to 13 research centers based in Russia with common signs and symptoms of ARI (body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, as measured with a digital infrared temporal artery thermometer; symptom severity score ≥ 4) during seasonal morbidity. Ergoferon was administered in 82 subjects receiving the therapeutic regimen of the drug for 5 days; 80 children received placebo. The subjects were monitored for 6 days. Treatment efficacy was assessed on the basis of morning, evening and total daily ARI symptom scores, including scoring estimates of fever, general symptoms and symptoms affecting the nose, throat and chest. Along with this, calculations were performed to obtain the Total Index (TI) of ARI; illness severity was evaluated using a mathematical «area under the curve» model. **RESULTS.** Starting from Day 2, the percentage of convalescents was observed to increase — from 6% (morning) and 14% (evening) to 20% and 29% on Day 3, respectively, and 58% and 61% on Day 4. The results suggested a substantially higher efficacy of Ergoferon as compared to placebo treatment (the Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 test: $\chi^2=21.7$; $p<0.0001$). Ergoferon had a marked effect on fever and other signs of intoxication. In Ergoferon group, the percentage of non-fever subjects, with the endpoint defined at $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$, was 43% on Day 2, as estimated in the morning and the evening (vs 25% and 19% in the placebo group, respectively; $\chi^2=10.6$; $p=0.012$), and 83% in the morning and 84% in the evening on Day 3 (vs 60% and 54% in the placebo group, respectively; $\chi^2=16.7$; $p=0.001$). The Generalized Linear Model (GENMOD) procedure confirmed the significance of differences between the Ergoferon and placebo groups according to the following parameters: 1) Ergoferon was significantly more effective in reducing body temperature (to lower values) than the placebo; 2) Ergoferon had an earlier effect on fever (main marker of viremia), as compared to placebo; 3) The significant Ergoferon's superiority over placebo was also evident by the morning and evening measurements throughout the five-day therapy. The TI was observed to significantly decrease starting from Day 2 of Ergoferon administration: from 13.0 ± 4.5 to 7.9 ± 4.8 on Day 2 and 4.5 ± 2.9 on Day 3 (based on

the patient's diary data); from 14.3 ± 4.2 to 4.9 ± 3.0 on Day 3 (based on the doctor's assessment). The severity of ARI-related intoxication signs was reduced most significantly, in particular as indicated by the results of doctor's objective examination on Day 3 (GENMOD: factor «Treatment» — $\chi^2=147.8$; $p<0.0001$; factor «Day of administration» — $\chi^2=6.1$; $p=0.013$; Tukey-Kramer post hoc analysis: $z=-3.09$; $p=0.024$). The average fever duration in ergoferon-treated subjects was 1.9 ± 0.8 days ($p<0.0001$). The overall duration of ARI was much shorter in Ergoferon group than in the group of placebo ($p=0.021$). The «area under the curve» measure of TI in Ergoferon group was significantly lower as compared to Placebo group, both according to the patient's diary records (21.9 ± 10.9 TI×Days vs 28.0 ± 13.0 TI×Days; $p<0.002$) and the doctor's examination (12.4 ± 4.7 vs 14.2 ± 5.2 TI×Days; $p=0.023$). Ergoferon treatment was associated with a lower frequency of using antipyretics ($\chi^2=4.1$; $p=0.043$), particularly on the first day of illness. The monitoring of adverse events as well as the haematology, biochemistry and urinalysis findings were indicative of Ergoferon's safety. No signs of drug incompatibility were observed as a result of ergoferon administration in combination with antipyretics, decongestants, expectorants, inhaled corticosteroids, cromoglicic acid derivatives, leukotriene receptor antagonists, short-acting beta2 agonists and topical anti-septics. There were also no cases of bacterial complications, worsening of illness severity, or acute exacerbations of coexisting allergy or chronic ENT pathology. The children demonstrated good drug tolerance and 100% treatment compliance. **CONCLUSIONS.** Ergoferon liquid dosage form is an efficacious and safe treatment for ARIs in children. The study results demonstrated the drug's efficacy against the major syndromes associated and caused by viremia — fever and general intoxication. The early onset of the drug's effect was shown to result in a shorter time to convalescence and reduced ARI severity, particularly during the initial days of illness.

KEY WORDS: ergoferon, acute respiratory infection, treatment, children.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «лишь незначительное число лекарственных средств существует в специально разработанных для детей формах» [1]. В связи с этим одной из «Целей тысячелетия в области охраны здоровья детей» ВОЗ объявила «необходимость обеспечения доступа детей к надлежащим лекарственным средствам», представив в декабре 2007 года «Инициативу по производству лекарств в детских формах».

К детским препаратам, как известно, предъявляются особые требования: помимо соответствия всем стандартам безопасности и эффективности, они должны обладать характеристиками, которые бы учитывали анатомо-физиологические особенности маленьких пациентов и обеспечивали высокую комплаентность терапии [2].

Принимая во внимание, что наиболее распространёнными в детской популяции являются острые инфекции дыхательных путей, частота которых составляет 672,1 на 1000 детского населения [3], разработка лекарственных средств для их лечения весьма актуальна. Препараты, при создании которых учитывались такие факторы, как разнообразие респираторных патогенов, вызывающих заболевание (большинство из них — вирусы), широкий спектр клинических симптомов, которыми оно проявляется, а также возрастные особенности реагирования иммунной системы ребёнка, значительно помогают врачу-педиатру решить целый комплекс стоящих перед ним терапевтических задач.

К таким лекарственным средствам относится специально разработанная для детей жидкая форма Эргоферона («Материя Медика Холдинг»). Этот релиз-активный препарат содержит три компонента, созданных в результате технологической обработки исходных антител к интерфе-

рону-гамма (анти-IFN γ), CD4 (анти-CD4) и гистамину (анти-Н). За четыре года применения в клинической практике Эргоферон, выпускавшийся ранее только в одной «твёрдой» форме (в виде сублингвальных таблеток), показал высокий профиль эффективности и безопасности в лечении гриппа и ОРИ у взрослых пациентов [4—14]. Таргетное воздействие на эндогенный интерферон гамма (IFN γ) и мишень-ассоциированные рецепторы, модуляция их функциональной активности — отличительное свойство первого компонента Эргоферона (анти-IFN γ), который более 12 лет широко применяется в педиатрии в качестве релиз-активного препарата «Анаферон детский» [15—20]. Увеличение числа CD4+ и IFN γ рецепторов, усиление интерферон-зависимой активации CD4+ клеток, участвующих в развитии адекватного противовирусного ответа, — результат использования второго компонента Эргоферона — анти-CD4 в комбинации с анти-IFN γ [21, 22]. Снижение вирус-индуцированного высвобождения гистамина и выраженности гистаминопосредованных реакций при ОРИ — итог применения анти-Н [8, 22—24]. Таким образом, три компонента Эргоферона оказывают сочетанное влияние на различные этапы иммунного ответа и инфекционно-воспалительного процесса, что клинически проявляется в снижении тяжести течения гриппа/ОРИ и ускорении выздоровления пациентов, по сравнению со стандартной либо плацебо-терапией [4—14].

С учётом российских, а также разработанных ВОЗ, руководящих принципов по клиническим испытаниям с участием детей, проведено регистрационное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, цель которого продемонстрировать безопасность и клиническую эффективность новой жидкой лекарственной формы Эргоферона в лечении ОРИ у детей. Результаты завершённого в

соответствии с планом первого этапа исследования и промежуточного анализа (Interim analysis) представлены в данной публикации.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 162 пациента от 3 до 17 лет (средний возраст $8,2 \pm 3,9$ лет), с типичными проявлениями ОРИ, в период сезонной заболеваемости, из 13 исследовательских центров России. Для того чтобы обеспечить равномерное участие пациентов различных возрастных групп, было включено 20% пациентов от 3 до 6 лет ($n=32$), 40% — от 6 до 12 лет ($n=65$) и 40% — старше 12 лет ($n=65$).

После подписания родителем/усыновителем, а также пациентом (если он достиг 14 лет) формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании, проводилось обследование пациента, регистрировалась сопутствующая терапия.

Включались пациенты, обратившиеся к врачу в течение 24 ч от начала заболевания, выраженность которого соответствовала следующим критериям: температура тела не менее $38,0^\circ\text{C}$ на момент осмотра врачом; выраженность симптомов ОРИ ≥ 4 баллов (наличие, как минимум, 1 общего симптома ≥ 2 баллов и 1 симптома со стороны верхних дыхательных путей ≥ 2 баллов либо большего количества симптомов выраженностью ≥ 1 балла). Термометрию проводили в области височной артерии при помощи электронного инфракрасного термометра, предоставленного спонсором исследования для каждого пациента [25]. Тяжесть симптомов ОРИ, включая температуру тела, общие симптомы (головная боль, озноб, потливость, слабость, мышечная боль, сонливость), симптомы со стороны носа (выделения из носа, заложенность носа, чихание), горла (боль в горле, хрипота/охриплость голоса) и грудной клетки (кашель, боль/тяжесть в груди при локализации воспаления в трахее) оценивали по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома; 1 — лёгкая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжёлая степень. На основании выраженности каждого из симптомов при последующей статистической обработке данных подсчитывался суммарный индекс (СИ) ОРИ.

Пациент не включался в исследование при наличии клинических проявлений ОРИ нижних дыхательных путей, бронхообструктивного синдрома, острой дыхательной недостаточности; подозрении на инвазивную бактериальную инфекцию, обострении или декомпенсации хронических заболеваний, включая хронические заболевания органов дыхания; наличии в анамнезе воспалительных, дегенеративных, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, полиневритов, эпилепсии, злокачественных новообразований, сахарного диабета, наследственной непереносимости фруктозы (вследствие наличия в составе исследуемого препарата мальтитола), аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, а также в случаях курения, употребления родителями/усыновителями/пациентом наркотиков, алкоголя, беременности/нежелания соблюдать методы контрацепции сексуально активными пациентами, психических заболеваний пациента/родителей/усыновителей, участия в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

За 1 месяц до включения в исследование, а также в ходе его проведения не разрешался приём противовирусных и антибактериальных средств; иммунных сывороток и иммуноглобулинов, вакцин; иммуностимуляторов и иммунодепрессантов; антигистаминных препаратов, фенспирида, омализумаба; комбинированных препаратов для симптоматической терапии ОРИ; антипиретиков, за исключением парацетамола и ибупрофена, предоставленных спонсором для применения с учётом показаний для проведения жаропонижающей терапии [26]. Пациенты могли получать не включённые в список запрещённых средства для симптоматической терапии ОРИ и лечения сопутствующих заболеваний [27, 28].

Длительность исследования составила 6 дней, в ходе которых пациенты трижды осматривались врачом (Дни 1, 3 и 6). В течение 5 дней родитель/усыновитель пациента и/или пациент старше 14 лет вели дневник, в котором отмечали выраженность симптомов заболевания, используя 4-балльную шкалу. По завершении курса лечения (День 6) проводилось заключительное обследование, контролировалась назначенная и сопутствующая терапия, её безопасность, проверялся дневник пациента.

Эффективность терапии по первичному критерию анализировали на основании утренних, вечерних и суммарных за день оценок выраженности всех симптомов ОРИ, включая лихорадку, общеинтоксикационные и катаральные симптомы. Критерием полного выздоровления было снижение температуры тела $\leq 37,0^\circ\text{C}$ (без последующего её повышения) и отсутствие всех симптомов ОРИ; критерием значимого улучшения — снижение температуры тела до $\leq 37,2^\circ\text{C}$ (также без последующего повышения) и минимальная выраженность одного — двух симптомов (суммарно в 2 балла и ниже). Для анализа температурной реакции использовались две конечные точки ($\leq 37,0^\circ\text{C}$ и $\leq 37,2^\circ\text{C}$); при этом учитывалось, что температура $\leq 37,2^\circ\text{C}$, измеренная в области височной артерии с помощью электронного инфракрасного термометра, соответствует нормальным значениям [25, 27].

В качестве вторичных критериев эффективности анализировали несколько показателей, включая динамику лихорадки, суммарный индекс тяжести симптомов ОРИ [(1) по данным объективного осмотра врачом и (2) по мнению ухаживающего за больным взрослым/пациента старше 14 лет], продолжительность основных симптомов, тяжесть течения ОРИ, наличие/отсутствие вторичных бактериальных осложнений, потребовавших назначения антибактериальных препаратов либо госпитализации пациента. Для объективной оценки тяжести течения ОРИ и сравнения её в обеих группах использовали математическую модель — построение «площади под кривой» для СИ выраженности всех симптомов. На основании оценок, сделанных в дневнике пациента на протяжении всех 5 дней лечения (значений температуры тела и выраженности всех симптомов ОРИ), подсчитывался СИ; поэтому «кривая СИ» по данным дневника пациента включала 5 значений, а «площадь под кривой» СИ рассчитывалась как произведение «СИ \times n», где $n=5$ дней. Объективный осмотр пациента врачом в ходе исследования проводился в общей сложности 3 раза (на 1, 3 и 6 дни), поэтому «кривая СИ» по данным осмотра врача включала 3 значения, «площадь под кривой» СИ высчитывалась как произведение «СИ \times n», где $n=3$ дня, и она была объективно меньше, чем первая площадь.

Оценка безопасности и переносимости исследуемой терапии проводилась на основании наличия и характера нежелательных явлений, их связи с лечением и других характеристик, а также динамики лабораторных показателей (объективных и биохимических анализов крови и мочи). В случае проведения визита на дому, взятие образца крови осуществлялось с помощью вакутейнера с последующей транспортировкой в локальную лабораторию в термоконтейнере.

Размер выборки для промежуточного анализа эффективности рассчитывали с учётом следующих правил и допущений: мощность статистических критериев принималась равной 80%; вероятность ошибки первого рода — менее 5%; используемые статистические критерии являлись двусторонними; на основании предполагаемого эффекта минимально необходимый размер выборки для промежуточного анализа составил 160 пациентов. В связи с запланированным промежуточным анализом по методу Haybittle-Peto, величина ошибки первого рода (α) вместо стандартного $p=0,05$ была установлена на более консервативном уровне в размере $p=0,0294$; все результаты рассматривались как значимые лишь в том случае, если величина « p » была равна или меньше этой величины.

Применялись стандартные методы частотного анализа: критерий χ^2 и модификация Cochran-Mantel-Haenszel критериев

рия χ^2 для множественных сравнений (СМН χ^2); анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента с учётом равных или неравных дисперсий; многофакторный анализ непрерывных и полиномиальных переменных проводился с использованием обобщённых линейных моделей (GENMOD, generalized linear models).

Обработка данных и все статистические расчёты производились с использованием статистического пакета SAS-9.3.

Группы пациентов. По окончании процедур скрининга пациент рандомизировался в одну из двух групп: пациенты 1 группы ($n=82$) получали Эргоферон; пациенты 2 группы ($n=80$) — плацебо. Схема приёма Эргоферона/плацебо: внутрь, вне приёма пищи; на один приём — 1 мерную ложку (5 мл); в первые 2 часа препарат принимали каждые 30 минут, затем в течение первых суток осуществляли ещё три приёма через равные промежутки времени; со 2-х по 5-е сутки — по 1 мерной ложке 3 раза в день.

Распределение пациентов в ту или иную группу терапии проводилось случайным образом с помощью специальной Интерактивной Голосовой Системы с возможностью Веб-доступа; пациенту присваивался рандомизационный номер в целях сохранения конфиденциальности; каждый пациент был рандомизирован только один раз в ходе исследования.

Обе группы участников исследования исходно были сопоставимы по основным демографическим и клинико-лабораторным характеристикам. 35% участников имели различные сопутствующие заболевания, в том числе, бронхиальную астму и аллергический ринит в периоде ремиссии (всего 8%); хроническую патологию ЛОР-органов и аденоидные вегетации (4%); болезни костно-мышечной системы (9%), болезни органов пищеварения (4%), кровообращения (3%), мочевого выделения (2%), кожи (3%).

Исходно средний суммарный балл ОРИ, по оценкам врача, был $14,3 \pm 4,2$ балла в группе Эргоферона и $15,5 \pm 4,2$ балла в группе плацебо; по данным дневника пациента — $13,0 \pm 4,5$ и $14,8 \pm 4,6$ балла соответственно. Разрешённые жаропонижающие препараты в первый, реже второй, день ОРИ принимали 61% пациентов; сосудосуживающие назальные капли и спрей — 94%, местные антисептические растворы и пастилки — 59%; экспекторанты — 29%. Пять детей (3%; 3 из группы Эргоферона и 2 из группы плацебо) получали ингаляционные препараты базисной терапии бронхиальной астмы (топические глюкокортикостероиды, кромоны, β_2 -агонисты).

Результаты проведённого теста на беременность среди сексуально активных девочек-подростков ($n=4$; 2,5%) были отрицательными у всех пациенток. Один пациент из группы плацебо использовал барьерный метод контрацепции во время участия в исследовании и в течении 30 дней после его завершения (в соответствии с требованиями протокола).

В ходе исследования не выбыло ни одного пациента, 2 пациента были исключены из анализа эффективности (оба из группы Эргоферона в связи с приёмом препаратов комбинированного состава для симптоматической терапии ОРИ, относящихся к списку запрещённых). Полностью завершили участие в исследовании в соответствии с процедурами протокола 160 пациентов, их данные вошли в окончательный анализ эффективности (Per Protocol-анализ), в том числе 80 — группы Эргоферона и 80 — группы плацебо.

Оценку безопасности и переносимости исследуемой терапии проводили у всех пациентов, включённых в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата ($n=162$).

Результаты и обсуждение

В результате лечения Эргофероном на второе утро количество пациентов с выздоровлением/значимым улучшением составило 6%, на 3-е — 20% и на 4-е — 58% (против 1, 14 и 35% в группе

плацебо соответственно) (рис. 1). Частотный анализ (СМН χ^2), проведённый для пяти пар утренних измерений, подтвердил, что процент выздоровевших пациентов на фоне применения Эргоферона был существенно выше, чем в группе плацебо ($\chi^2=9,7$; $p=0,002$). Оценка выраженности симптомов ОРИ в вечернее время показала сходную динамику. Начиная с вечера второго дня, количество реконвалесцентов прогрессивно нарастало и составило на 2 сутки 14%, на 3-и — 29% и на 4-е — 61% (против 5, 14 и 44% на фоне плацебо-терапии). Частотный анализ пяти пар вечерних измерений также подтвердил значимое превосходство эффективности терапии Эргофероном ($\chi^2=12,0$; $p=0,001$). Оценка суммарных значений в течение дня, то есть процента пациентов с окончательным купированием всей симптоматики ОРИ по данным анализа критерия СМН, дала ещё более убедительный вывод: $\chi^2=21,7$; $p<0,0001$. Сравнение итогов лечения на третий ($\chi^2=5,8$; $p=0,016$) и четвёртый ($\chi^2=12,8$; $p=0,0004$) дни подтвердило значимость различий между группами. Таким образом, после трёх дней применения Эргоферона, на 4-й день от начала болезни более чем у половины детей (61%) отмечалась ликвидация симптомов заболевания. Полученные результаты позволяют утверждать, что лечение Эргофероном приводило к более быстрому, по сравнению с плацебо, выздоровлению детей, изначально имевших выраженную симптоматику ОРИ.

Оценка вторичных критериев эффективности включала несколько конечных точек. Принимая во внимание, что лихорадка — значимый клинический маркёр при ОРИ, был проведён анализ динамики температурной реакции на 2—5 дни лечения. Уже на второй день лечения Эргофероном у большинства детей фебрильная температура снизилась до субфебрильной (средние значения утром и вечером — $37,4 \pm 0,6^\circ\text{C}$); утром второго дня четвертая часть пациентов имела температуру тела $\leq 37,0^\circ\text{C}$, к вечеру этот процент увеличился до 30% (против 13 и 15% в группе плацебо соответственно). На третий день терапии более половины пациентов группы Эргоферона имели нормальные значения температуры тела: утром — 64% ($\chi^2=9,2$; $p=0,002$); вечером — 66% ($\chi^2=17,9$; $p<0,001$), средние значения — $36,9 \pm 0,4^\circ\text{C}$ и $37,0 \pm 0$ соответственно. В группе плацебо динамика лихорадки была менее отчётливой, средние значения температуры на 3 и 4 сутки были выше, чем в группе Эргоферона, а полная нормализация наступила на 4-й день (средние значения: утром — $36,7 \pm 0,3$; вечером — $36,8 \pm 0,3^\circ\text{C}$). С учётом конечной точки $\leq 37,2^\circ\text{C}$ процент не лихорадящих больных в группе Эргоферона на второй день был 43% утром и вечером (против 25% утром и 19% вечером в группе плацебо; $\chi^2=10,6$; $p=0,012$), на третий — 83% утром и 84% вечером (против 60 и 54% в группе плацебо соответственно; $\chi^2=16,7$; $p=0,001$).

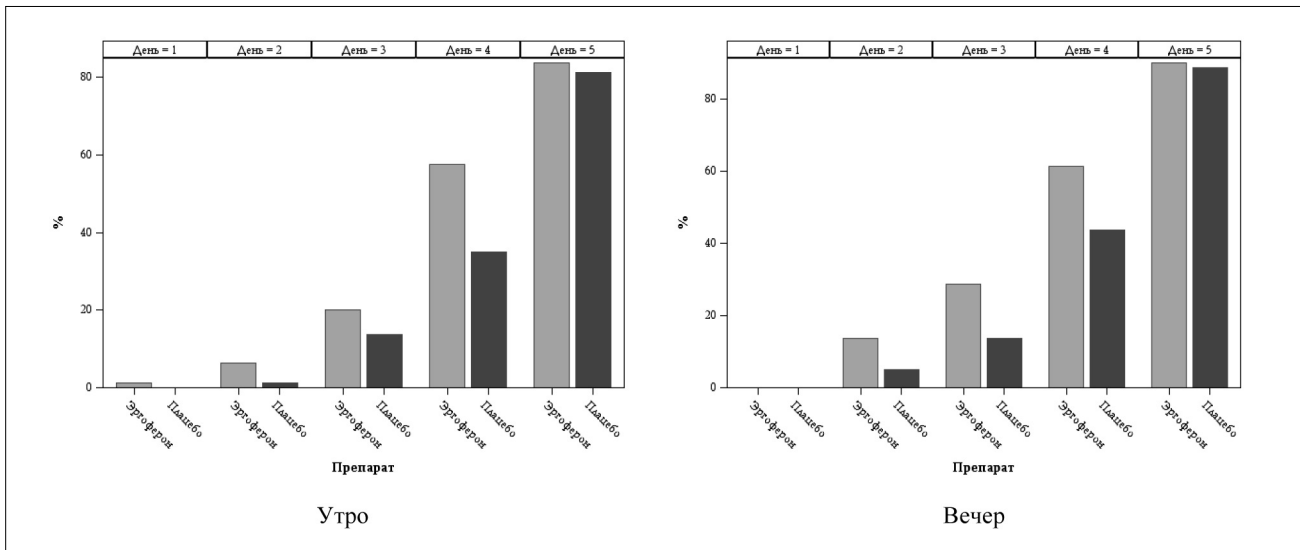


Рис. 1. Число пациентов (в %) с выздоровлением/улучшением на фоне лечения Эргоферон.

Анализ динамики температурной реакции с помощью GENMOD показал, что высокостатистически достоверными были все три исследованных фактора (Препарат [2 уровня] — $\chi^2=14,4$; $p<0,001$; Время суток [2 уровня] — $\chi^2=16,5$; $p<0,001$; День лечения [5 уровней] — $\chi^2=153,7$; $p<0,001$) и их взаимодействие: Препарат и День лечения ($\chi^2=16,7$; $p=0,002$); Время суток и День лечения ($\chi^2=23,6$; $p<0,001$). Таким образом, статистический анализ подтвердил достоверность различий между группами Эргоферона и плацебо по следующим позициям: 1) в группе Эргоферона значимо эффективнее (до более низких цифр), чем в группе плацебо, снижалась температура тела; 2) Эргоферон быстрее, по сравнению с плацебо, оказывал влияние на лихорадку — основной маркер вирусемии; 3) превосходство Эргоферона над плацебо-терапией было значимо и по утренним, и по вечерним показателям в течение всех пяти дней терапии.

Пост-хок анализ (метод Бонферони) выявил достоверные различия между группами Эргоферона и плацебо на второй ($\chi^2=3,7$; $p=0,009$) и третий ($\chi^2=4,2$; $p=0,001$) дни лечения, что дополнительно подтверждало быстрый эффект препарата.

Анализ изменений СИ на фоне лечения свидетельствовал о том, что мнения и взрослого, ухаживающего за ребенком (либо самого пациента ≥ 14 лет), и врача о выраженности симптомов ОРИ практически совпадали в те дни, когда была возможность их сравнить (на 1 и 3 дни наблюдения). Начиная со второго дня лечения Эргоферон, выраженность симптомов заболевания прогрессивно снижалась. По данным дневника пациента, СИ от исходного в $13,0\pm 4,5$ балла снизился до $7,9\pm 4,8$ на второй день и до $1,1\pm 1,2$ на пятый; эта динамика снижения была значимо

лучшей, чем в группе плацебо; двухфакторный анализ GENMOD выявил значимость обоих факторов (День лечения: $\chi^2=144,7$; $p<0,0001$; Препарат: $\chi^2=9,3$; $p=0,002$), а также значимое их взаимодействие (День лечения и Препарат: $\chi^2=11,0$; $p<0,0001$). По результатам объективного осмотра врача на третий день выраженность клинических проявлений ОРИ также была значимо меньшей, по сравнению с первыми сутками болезни. СИ в группе Эргоферона от исходных $14,3\pm 4,2$ балла снизился до $4,9\pm 3,0$ балла (против $15,5\pm 4,2$ и $6,1\pm 3,4$ балла в группе плацебо соответственно; $\chi^2=146,9$; $p<0,0001$). По данным осмотра врачом на 6 день от начала болезни все пациенты группы Эргоферона не имели симптомов заболевания и были признаны здоровыми. Таким образом, анализ динамики СИ подтвердил терапевтическую эффективность Эргоферона; наиболее выраженный эффект лечения отмечался на 2 и 3 сутки лечения, что свидетельствовало о максимальном действии препарата в ранние сроки, в период наиболее тяжелого течения болезни.

Анализ влияния Эргоферона на длительность течения симптомов ОРИ доказал выраженную эффективность препарата, прежде всего, в отношении лихорадки и других проявлений синдрома интоксикации. Продолжительность лихорадочного периода у детей на фоне приема Эргоферона в среднем составила $1,9\pm 0,8$ дня, что было существенно меньше, чем в группе плацебо ($2,5\pm 0,8$ дня; $p<0,0001$). В целом длительность ОРИ у пациентов, получавших Эргоферон, была $3,3\pm 1,1$ дня, что также достоверно короче, чем у пациентов второй группы ($t=-2,3$; $p=0,021$).

Сравнение тяжести течения ОРИ с помощью математической модели «площадь под кривой» для СИ выявило значимые различия в двух группах. По

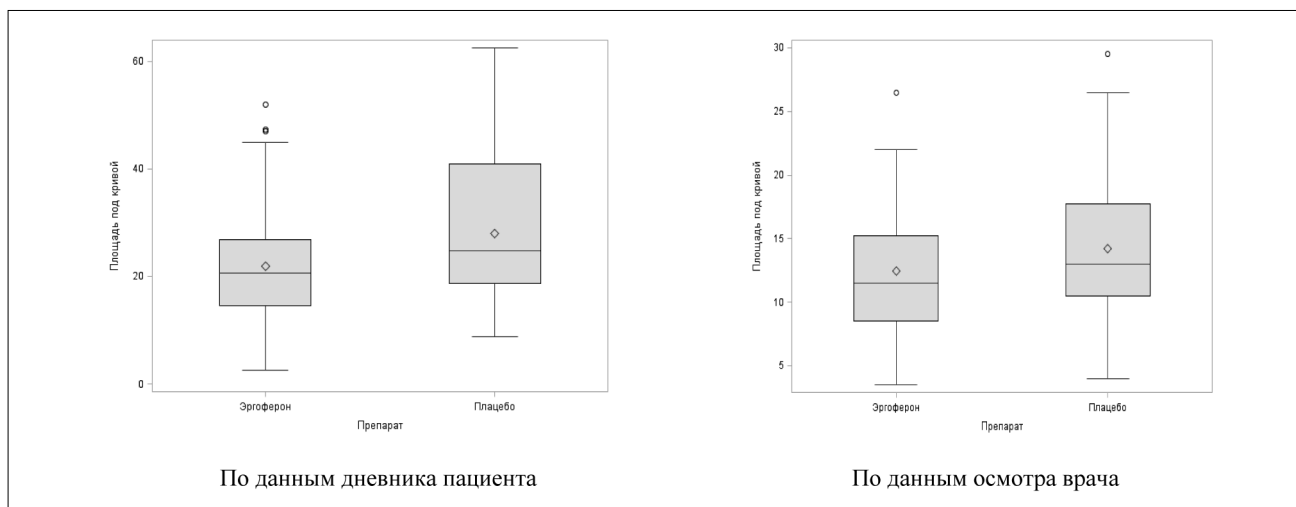


Рис. 2. Влияние Эргоферона на тяжесть течения ОРВИ (площадь под кривой для суммарного индекса).

Условные обозначения на графиках: ромб внутри прямоугольника — среднее арифметическое в группе; горизонтальная черта внутри прямоугольника — медиана; верхняя и нижняя стороны прямоугольника — границы 1-го и 3-го квартилей; нижние и верхние горизонтальные отрезки — минимум и максимум значения; круг вне прямоугольника — статистический выброс.

данным дневника пациента, площадь под кривой в группе Эргоферона составила $21,9 \pm 10,9$ СИ×Дни, и она была достоверно меньше, чем аналогичный показатель в группе плацебо ($28,0 \pm 13,0$ СИ×Дни; $p < 0,002$), что видно на графике (рис. 2). Это означает, что течение ОРВИ у детей на фоне применения Эргоферона было значимо более лёгким. Площадь под кривой, по данным осмотра врачом, у детей группы Эргоферона также была достоверно меньше, чем у больных, получавших плацебо ($12,4 \pm 4,7$ против $14,2 \pm 5,2$ СИ×Дни; $p = 0,023$), и это также свидетельствовало о значительно меньшей тяжести всех проявлений респираторной инфекции на фоне лечения Эргофероном. Таким образом, результаты данного анализа свидетельствуют о значимом превосходстве Эргоферона над плацебо-терапией; приём препарата способствовал более лёгкому течению острого инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте у детей.

Следствием снижения тяжести лихорадки и общеинтоксикационных проявлений на фоне лечения Эргофероном было уменьшение частоты приёма жаропонижающих препаратов. Антипиретики в первый день лечения были назначены 68% детей группы Эргоферона; в группе плацебо таких детей было на 21% больше (89%). На второй день процент детей, нуждавшихся в антипиретиках, составил 9% и 12% соответственно.

В ходе исследования ни у одного пациента не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения заболевания либо развития осложнений, требующих антибактериальной терапии или госпитализации. Все пациенты закончили участие в исследовании выздоровлением от ОРВИ.

Таким образом, итоги исследования подтвердили полученные ранее и широко опубликован-

ные данные многочисленных исследований об эффективности Эргоферона в лечении пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей [4—14]. Результаты данного клинического испытания свидетельствуют о терапевтической эффективности жидкой лекарственной формы Эргоферона в лечении детей с ОРВИ различной этиологии. Известно, что большинство острых респираторных заболеваний в период подъёма сезонной заболеваемости вызываются вирусами, подавляющими защиту клетки от инфекции [29, 30]. Эргоферон обеспечивает воздействие на универсальные механизмы противовирусной защиты, которые играют ключевую роль в развитии иммунного ответа независимо от типа вируса, а именно систему интерферона и CD4+ клеток. Комбинация анти-IFN γ +анти-CD4 индуцирует продукцию эндогенного IFN γ , активирует функциональное состояние рецепторов IFN γ и CD4+ и лиганд-рецепторное взаимодействие, активность CD4+ клеток, в том числе антигенпрезентирующих (макрофагов и дендритных клеток) и Т-хелперов (Th1 и Th2) [17—22, 30—32]. Неспецифическая противовирусная активность первых двух компонентов Эргоферона, дополненная эффектами анти-Н, обеспечивает эффективность препарата, прежде всего, в отношении главных, ассоциированных с вирусемией и развивающихся вследствие неё, синдромов — лихорадочного и общеинтоксикационного. Быстрый эффект препарата помогает выздоравливать пациентам в более короткие сроки, а также снижает тяжесть течения ОРВИ, особенно на ранних этапах болезни.

Результаты исследования подтвердили высокий уровень безопасности Эргоферона в виде раствора для приёма внутрь, используемого по лечеб-

ной схеме у детей с ОРИ. Всего в течение периода лечения и наблюдения было зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ) у двух пациентов (по одному из каждой группы). Все НЯ были лёгкой степени. 2 НЯ в группе Эргоферона (кратковременные ушная боль при глотании и незначительное головокружение в момент приёма препарата) и 1 НЯ в группе плацебо (однократный разжиженный стул на фоне погрешности в питании) не имели связи с исследуемой терапией и не потребовали отмены препарата. Мониторинг биохимических и общеклинических показателей крови и мочи не выявил отклонений от нормальных значений. Сочетанное использование Эргоферона с препаратами для симптоматической терапии ОРИ (антипиретиками, деконгестантами, экспекторантами), а у некоторых пациентов — с ингаляционными глюкокортикостероидами, препаратами кромоглициевой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия, не приводило к проявлениям фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимно усиливающему действию. Оценка комплаентности, проведённая на последнем визите, продемонстрировала 100% уровень приверженности пациентов к назначенной терапии.

Заключение

Применение Эргоферона способствовало выздоровлению значимо большего процента детей с ОРИ в более короткие сроки, по сравнению с плацебо-терапией, что подтверждено результатами статистического анализа с применением консервативных (наиболее строгих) критериев оценки. Наиболее отчётливые эффекты были продемонстрированы в отношении лихорадки и других проявлений общеинтоксикационного синдрома. В условиях двойного слепого плацебо-контроля доказано, что Эргоферон значимо эффективнее (до более низких цифр) и быстрее снижал температуру тела. Средняя продолжи-

тельность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила $1,9 \pm 0,8$ дня. Максимальное действие препарата проявлялось в ранние сроки от начала применения Эргоферона — период максимальной выраженности симптомов. Начиная со второго дня, суммарный клинический индекс ОРИ существенно снижался, а средняя длительность заболевания у пациентов, получавших Эргоферон, была значимо меньше, чем в группе плацебо. Быстрый эффект Эргоферона не только помогал выздоравливать пациентам в более короткие сроки, но и снижал тяжесть течения ОРИ на протяжении всего периода лечения, особенно на ранних этапах, что подтверждалось результатами анализа «площади под кривой» для суммарного индекса заболевания. Следствием снижения тяжести лихорадки и общеинтоксикационных проявлений на фоне лечения Эргофероном было уменьшение частоты приёмов жаропонижающих препаратов, особенно в первый день терапии Эргофероном. На фоне применения препарата не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений или ухудшения течения заболевания, а также обострений сопутствующей аллергической и хронической ЛОР патологии. Все пациенты закончили участие в исследовании выздоровлением. Высокий уровень безопасности Эргоферона подтверждён отсутствием зарегистрированных нежелательных явлений, имеющих связь с исследуемой терапией. Мониторинг биохимических и общеклинических показателей крови и мочи не выявил отклонений от нормальных значений. Эргоферон хорошо сочетался с лекарственными средствами различных классов. Пациенты детского возраста хорошо переносили препарат и продемонстрировали высокую приверженность лечению. Таким образом, новая жидкая лекарственная форма Эргоферона, разработанная специально для детей, является эффективным и безопасным препаратом для лечения острых респираторных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные средства для детей. ВОЗ. Информационный бюллетень № 341. Июнь 2010 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/ru/>
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11). Current Step 4 version, July 2000; 12.
3. *Генне Н.А., Волков И.К.* Актуальные вопросы детской пульмонологии в России. Вест Росс акад мед наук 2008; 10: 32—34.
4. *Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я. и др.* Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. Антибиотики и химиотер 2012; 57: 7—8: 23—30.
5. *Веревищев В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К.* Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 9—10: 23—26.
6. *Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С.* Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2012; 3: 46: 37—40.
7. *Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Татарский А.Р.* Релиз-активные антитела в борьбе с простудой и гриппом. Фарматека 2013; 4: 257: 27—31.
8. *Костинов М.П.* Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Инфекц бол 2011; 9: 4: 29—34.
9. *Орлова Н.В.* Современные подходы к лечению гриппа. Фарматека 2012; 17: 250: 72—74.
10. *Пескова Ю.* В поисках новых препаратов для лечения гриппа и ОРВИ. Арх внутр мед 2013; 6: 14: 46—46.
11. *Сидорова Л.Д., Бабанова С.А.* Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа. Справ поликлин врач 2013; 12: 38—41.
12. *Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., Судакова А.П., Нургалеева Р.Н.* Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. Доктор.ру, 2012; 8: 76: 44—47.

13. Шиловский И.П., Корнилаева Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон». Иммунология 2012; 33: 3: 144—148.
14. Sergeeva S.A., Martyushev-Poklad A.V., Petrov V.I. et al. Anaféron, oral anti-interferon gamma antibodies for treatment and prophylaxis of viral infections. Clin Exper Pharmacol Psychol 2004; 31, Suppl 1: 114—14.
15. Волков И.К., Генне Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент 2014; 2: 5: 10—16.
16. Кондюрина Е.Г. Анаферон детский в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей в современных условиях. Обоснование и существующие возможности. Поликлиника 2009; 6: 118—119.
17. Эпштейн О.И., Бельский Ю.П., Шерстобоев Е.Ю., Агафонов В.И., Мартюшев А.В. Механизмы иммуотропных свойств потенцированных антител к человеческому интерферону- γ . Бюл экспер биол. Приложение № 3, 2001: 34—36.
18. Эпштейн О.И., Дугина Ю.Л., Качанова М.В., Тарасов С.А., Хейфец И.А., Белопольская М.В. Противовирусная активность сверхмалых доз антител к гамма-интерферону. Вест международ акад наук (Русская Секция) 2008; 2: 20—23.
19. Tarasov S., Dugina Y., Sergeeva S., Epstein O. Oral antibody to interferon gamma in ultra low doses: clinical efficacy and interferon stimulation in patients with upper respiratory viral infections. Fundament Clin Pharmacol 2008; 22, Suppl 2: 37.
20. Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral Res 2012; 93: 2: 219—224.
21. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успех физиол наук 2013, 44: 3: 54—76.
22. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Издательство РАМН. — 2005.
23. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. Дет инфекц 2014; 1: 40—43.
24. Зак М.С. Экспериментальное исследование противокашлевой активности сверхмалых доз антител к морфину и медиаторам воспаления (брадикинин, серотонин, гистамин). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2003; 24.
25. Carleton E., Fry B., Mulligan A., Bell A., Brossart C. Temporal artery thermometer use in the prehospital setting. CJEM 2012; 14: 1: 7—13.
26. Aindow A., Brook L. Essential Medicines List for Children (EMLc); Palliative Care. Consultation document. World Health Organisation. 2008; 116.
27. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению / Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Баррадзе. М.: Союз педиатров России, 2011; 228.
28. Клинические рекомендации. Педиатрия. Лихорадка / Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 272 с.
29. Tecu C., Mihai M.E., Alexandrescu V.I. et al. Single and multipathogen viral infections in hospitalized children with acute respiratory infections. Roum Arch Microbiol Immunol 2013; 72: 4: 242—249.
30. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: Гэотар-Медиа 2005; 356.
31. Ellis T.N., Beaman B.L. Interferon-gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function. Immunology. 2004; 112: 2—12.
32. Chapman, T. J., M. R. Castrucci, R. C. Padrick, L. M. Bradley, and D. J. Topham. Antigen-specific and non-specific CD4 T cell recruitment and proliferation during influenza infection. Virology 2005; 340: 296—306.