DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347

Эффективность и безопасность применения Анаферона детского и Анаферона для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: систематический обзор и метаанализ

Н.А. Геппе¹, А.А. Заплатников², Е.Г. Кондюрина³, О.И. Афанасьева⁴, Н.Ю. Пшеничная⁵, Б.М. Блохин⁶, А.Н. Каира^{2,7}, Е.А. Дондурей^{4,8}

¹Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁴ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁶ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁷ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

⁸СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препаратов Анаферон и Анаферон детский для профилактики и лечения ОРВИ/гриппа с использованием метаанализа.

Материал и методы: в метаанализ включены данные 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 3079 пациентов в возрасте от 1 мес. до 69 лет, из них данные 1729 человек включены в метаанализ профилактической эффективности препаратов и данные 1550 пациентов — лечебной эффективности Анаферона детского. Оценку лечебной эффективности проводили по критериям «длительность заболевания» и/или «длительность лихорадки», оценку профилактической эффективности — по критерию «доля не заболевших ОРВИ/гриппом пациентов». Безопасность оценивали с учетом количества нежелательных явлений (НЯ). Статистические методы включали точный критерий Фишера, критерий Стьюдента, модели фиксированных и случайных эффектов, Z-тест, критерий Кохрана — Мантеля — Хензеля, кохрановскую Q-статистику и коэффициент I², тест Бреслоу — Дэй, расчет относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты исследования: по критерию «доля не заболевших ОРВИ/гриппом пациентов» ОР для Анаферона детского составил 1,2 [95% ДИ 1,2; 1,3] при ОШ 2,2 [95% ДИ 1,7; 2,9], для Анаферона ОР составил 6,7 [95% ДИ 3,8; 11,8] при ОШ 20,1 [95% ДИ 9,2; 44,0]. При этом доля не заболевших ОРВИ/гриппом при приеме Анаферона пациентов превышала таковую при отсутствии профилактического вмешательства почти в 8 раз, а при приеме Анаферона детского — в 1,3 раза по сравнению с плацебо. При оценке лечебного действия Анаферона детского установлено, что средняя длительность заболевания была в 1,4 раза короче, чем при приеме плацебо, и составляла 4,71±2,53 дня, а средняя длительность лихорадки — 2,19±1,21 дня против 3,22±1,81 дня на фоне плацебо (p<0,001). По критерию «длительность заболевания» средневзвешенный размер эффекта составил 1,05 [95% ДИ 0,44; 1,67], по критерию «длительность лихорадки» — 0,97 [95% ДИ 0,61; 1,33] (p<0,001, двусторонний Z-тест; модель случайных эффектов). Лечебная эффективность Анаферона детского не зависела от возбудителя ОРВИ, клинической картины и наличия у пациентов коморбидности (бронхиальная астма, БА). Общее количество НЯ на фоне применения препаратов сопоставимо с таковым в группе сравнения.

Заключение: проведенный обзор и метаанализ эффективности и безопасности Анаферона и Анаферона детского для лечения и профилактики ОРВИ/гриппа позволяют заключить следующее: 1) Анаферон детский эффективен и безопасен для лечения гриппа и других ОРВИ вне зависимости от возбудителя и наличия коморбидности (БА); 2) Анаферон и Анаферон детский эффективны и безопасны для профилактики ОРВИ/гриппа, включая пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией и часто болеющих детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОРВИ, грипп, профилактика, лечение, метаанализ, Анаферон, Анаферон детский.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Геппе Н.А., Заплатников А.А., Кондюрина Е.Г. и др. Эффективность и безопасность применения Анаферона детского и Анаферона для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: систематический обзор и метаанализ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):335–347. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347.

Efficacy and safety of Anaferon for children and Anaferon for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: systematic review and meta-analysis

N.A. Geppe¹, A.L. Zaplatnikov², E.G. Kondyurina³, O.I. Afanasieva⁴, N.Yu. Pshenichnaya⁵, B.M. Blokhin⁶, A.N. Kaira^{2,7}, E.A. Dondurey^{4,8}

¹Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation⁴Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation⁵Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁷I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation⁸Children City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of Anaferon and Anaferon for children for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections (ARVI)/influenza using meta-analysis.

Patients and Methods: the meta-analysis included data from 11 randomized clinical trials (RCTs) involving 3079 patients aged 1 month to 69 years, of which: 1729 people were included in the meta-analysis of the preventive drugs efficacy, 1550 patients — in the meta-analysis of the therapeutic efficacy of Anaferon for children. The evaluation of the therapeutic efficacy was conducted according to the criteria "disease duration" and/or "fever duration", the evaluation of the preventive efficacy was conducted according to the criterion "the proportion of patients not falling ill with ARVI/influenza". The safety was evaluated taking into account the number of adverse events (AEs). Statistical methods included the exact Fisher criterion, the Student criterion, fixed and random effects models, the Z-test, the Cochrane-Mantel-Hensel criterion, Cochrane Q-statistics and the I² coefficient, the Breslow-Day test, the calculation of relative risk (RR), odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI).

Results: according to the criterion "the proportion of patients not falling ill with ARVI/influenza", the RR of Anaferon for children was 1.2 [95% CI 1.2; 1.3] with an OR of 2.2 [95% CI 1.7; 2.9], while for Anaferon, the RR was 6.7 [95% CI 3.8; 11.8] with an OR of 20.1 [95% CI 9.2; 44.0]. At the same time, the proportion of patients without ARVI/influenza during Anaferon intake exceeded that in the absence of preventive intervention by almost 8 times, and during Anaferon for children intake — 1.3 times vs. placebo. When evaluating the therapeutic effect of Anaferon for children, it was found that the average disease duration was 1.4 times shorter than during placebo intake, and was 4.71±2.53 days (p<0,001). The average fever duration was 2.19±1.21 days vs. 3.22±1.81 days during placebo intake (p<0,001). According to the criterion "disease duration", the weighted average effect value was 1.05 [95% CI 0.44; 1.67], according to the criterion "fever duration" — 0.97 [95% CI 0.61; 1.33] (p<0.001, p-value of the two-tailed Z-test; random effects model). The therapeutic efficacy of Anaferon for children did not depend on the etiology of ARVI, the symptoms, and the presence of comorbidity (asthma). The total number of AEs is similar to those in the comparison group.

Conclusion: the conducted review and meta-analysis concerning the efficacy and safety of Anaferon and Anaferon for children for the treatment and prevention of ARVI/influenza allow us to conclude the following: 1) Anaferon for children is effective and safe for the treatment of influenza and other acute respiratory infections, regardless of the pathogen and the presence of comorbidity (asthma); 2) Anaferon and Anaferon for children are effective and safe for the prevention of acute respiratory infections/influenza, including patients with concomitant bronchopulmonary pathology and frequently ill children.

KEYWORDS: ARVI, influenza, prevention, treatment, meta-analysis, Anaferon, Anaferon for children.

FOR CITATION: Geppe N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G. et al. Efficacy and safety of Anaferon for children and Anaferon for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: systematic review and meta-analysis. Russian Medical Inquiry. 2021;5(5):335–347 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) во взрослой и детской популяциях делает значимым выбор эффективного и безопасного препарата для ее профилактики и лечения [1]. При отсутствии единого подхода к лекарственной терапии и профилактике ОРВИ в мире и даже в разных академических школах внутри одной страны оптимальным представляется подбор терапии с позиций доказательной медицины. Универсальным инструментом оценки весомости доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата является систематический обзор с метаанализом. Именно данный вариант, в отличие от классической обзорной статьи, зачастую отражающей в большей степени мнение авторов, позволяет наиболее полно и надежно оценить методологический, статистический и доказательный аспекты, включая риск систематических ошибок. Необязательный, но широко распространенный и рекомендованный при проведении систематического обзора и метаанализа подход — использование положения PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов), обновленного в 2020 г.

и предполагающего обобщение и анализ данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [2].

В рутинной терапевтической и педиатрической практике верификация возбудителя при каждом эпизоде ОРВИ не проводится, поэтому наиболее удобны препараты широкого спектра противовирусного действия. Среди множества лекарственных средств обращают на себя внимание отечественные препараты на основе технологически обработанных (высокие разведения) аффинно очищенных антител (ТО АТ) к интерферону (ИФН) γ — Анаферон (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия), применяемый в терапевтической практике более 15 лет у пациентов старше 18 лет, и Анаферон детский (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия), активно используемый у детей в возрасте от 1 мес. уже более 20 лет в таблетках для рассасывания, а в течение последних 5 лет — и в каплях для приема внутрь у пациентов от 1 мес. до 3 лет включительно [3–5]. Стоит отметить, что многолетний опыт применения препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ накоплен не только в России, но и в странах СНГ, Юго-Восточной Азии, Мексике.

При профилактическом и лечебном применении препараты оказывают иммуномодулирующее и противовирусное действие [3–5]. Анаферон и Анаферон детский

являются лекарственными препаратами регуляторного типа — они способны таргетно влиять на иммунопатогенез ОРВИ вне зависимости от этиологии. Универсальность иммуноопосредованного противовирусного действия при ОРВИ Анаферона и Анаферона детского реализуется благодаря влиянию на ИФН- γ с последующим вовлечением в механизм действия системы ИФН и сопряженных с ними цитокинов для оптимизации ответа иммунной системы на вирусную агрессию [3–7].

Эффективность Анаферона и Анаферона детского для лечения и профилактики ОРВИ при благоприятном профиле их безопасности продемонстрирована в клинических исследованиях (КИ), включая двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ, с участием более 8500 пациентов [8–24]. Несмотря на обширную доказательную базу эффективности и безопасности Анаферона и Анаферона детского при ОРВИ/гриппе, обобщенный анализ результатов РКИ по препаратам ранее не проводился.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения препаратов Анаферон и Анаферон детский для профилактики и лечения ОРВИ с использованием метаанализа.

Основные клинические вопросы, ответы на которые даны в ходе выполнения обзора и метаанализа, — эффективен и безопасен ли Анаферон детский для лечения ОРВИ/гриппа, а также эффективно и безопасно ли применение препаратов Анаферон и Анаферон детский для профилактики ОРВИ/гриппа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА И ОТБОРА ДАННЫХ

Проведен поиск информации о КИ в открытых источниках (в Интернете, медицинской библиотеке) с использованием ключевых слов «Анаферон» и «Анаферон детский». При проведении поиска не было ограничения результатов по языку, дате или статусу публикации. Стратегия поиска информации включала обращение к официальным сайтам — отечественным и зарубежным реестрам КИ и базам данных, электронным библиотекам, среди которых: Государственный реестр лекарственных средств (grls.ru); Национальная медицинская библиотека США ClinicalTrials.gov (clintrials.gov); Международная платформа для регистрации клинических испытаний (ICTRP — International Clinical Trials Registry Platform) BO3 (www.who.int/ictrp/search/en), PubMed, EMBASE, MEDLINE, Кокрейновская библиотека, научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, Российская научная электронная библиотека КиберЛенинка (cyberleninka.ru). Для повышения репрезентативности данных по эффективности и безопасности (получение информации в рамках фармаконадзора) у компании-производителя были запрошены отчеты о результатах КИ.

Критерии отбора КИ для включения в метаанализ:

- 1) дизайн исследования: проспективное РКИ;
- 2) участники РКИ:
  - пациенты мужского и женского пола в возрасте от 1 мес. с диагнозом: ОРВИ/грипп/ОРИ (острая респираторная инфекция вирусного генеза) для Анаферона детского по показанию «лечение ОРВИ/гриппа»;
  - пациенты мужского и женского пола в возрасте от 1 мес. для Анаферона детского и от 18 лет

для Анаферона по показанию «профилактика ОРВИ/гриппа»;

- 3) применение в РКИ препаратов Анаферон и Анаферон детский для профилактики и/или лечения ОРВИ/гриппа согласно инструкциям по их медицинскому применению [3–5];
- 4) использование в качестве одной из конечных точек / критерия эффективности в РКИ по изучению лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе длительности заболевания и/или длительности лихорадочного периода;
- 5) использование в качестве одной из конечных точек в РКИ по изучению профилактической эффективности Анаферона и Анаферона детского в отношении ОРВИ/гриппа доли незаболевших/заболевших пациентов.

В метаанализ не включали не соответствующие критериям включения РКИ, дублирующие публикации результатов РКИ и исследования с недостаточными для статистического анализа данными. Для оценки методологического качества РКИ проведен анализ риска предвзятости/смещения. В соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества рассматривали следующие критерии: метод рандомизации, наличие ослепления в исследовании и его тип, соответствие результатов конечным точкам/критериям эффективности и полнота представленности результатов с последующей оценкой риска смещения в исследовании в целом как низкого, среднего, высокого и неопределенного [26, 27].

Данный обзор включает:

- метаанализ лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе/ОРИ по конечным точкам «длительность заболевания» и «длительность лихорадки». Дополнительно оценено влияние препарата на длительность интоксикации, катаральных симптомов (ринита и кашля) и динамику уровня ИФН- γ и ИФН- α ;
- метаанализ профилактической эффективности Анаферона и Анаферона детского при ОРВИ/гриппе по конечной точке «доля незаболевших пациентов» с расчетом коэффициента эффективности (КЭ) препарата.

Безопасность терапии оценивали с учетом количества и характера нежелательных явлений (НЯ), их связи с приемом препарата, отклонений лабораторных и жизненно важных показателей на фоне приема препаратов.

При подготовке обзора использованы модифицированные/адаптированные элементы из PRISMA 2020 Checklist (проверочный лист) и PRISMA 2020 flow diagram (блок-схема) для новых систематических обзоров, включающих поиск в базах данных, реестрах и других источниках [2, 25].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

Для предварительной статистической обработки данных использованы методы описательной статистики. Сравнение непрерывных показателей (длительностей симптомов) в отдельных исследованиях проводилось с помощью критерия Стьюдента. При выполнении метаанализа непрерывных показателей с использованием объединенных оценок средних значений и стандартных отклонений применяли расчет Z-теста для средневзвешенного размера эффекта Hedges' g, построение для него 95% доверительного интервала (ДИ) и вычисление p-value для принятия/отвержения гипоте-

Рис. 1. Схема отбора РКИ для обзора и метаанализа (адаптировано из PRISMA 2020)

Fig. 1. RCT selection scheme for review and meta-analysis (adapted from PRISMA 2020)

зы равенства эффекта нулю. Рассчитывали 95% ДИ с помощью двух подходов: без учета разнородности результатов (модель фиксированных эффектов, МФЭ) и с учетом этого обстоятельства (модель случайных эффектов, МСЭ). Рассчитывали также кохрановскую Q-статистику (Cochran's Q), позволяющую с помощью проверки статистической гипотезы оценить степень однородности результатов исследований. Для оценки различий в частотных показателях отдельных исследований использовали точный критерий Фишера; для оценки совокупных частотных данных — критерий Кохрана — Мантеля — Хензеля (Cochran — Mantel — Haenszel, CMH).

При анализе профилактической эффективности для сравнения долей незаболевших пациентов рассчитывали показатели относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ). Результаты представлены в виде индивидуальных и обобщенных показателей (ОШ и ОР), а также соответствующих 95% ДИ (препарат/плацебо или препарат/группа сравнения). Оценку гомогенности данных при расчете частотных показателей проводили с помощью теста Бреслоу — Дэй (Breslow-Day Test).

Также рассчитывали КЭ (%) по формуле:

$$\text{КЭ} = 100 \times (b - a) / b,$$

где a — заболеваемость среди лиц, получавших препарат, b — заболеваемость среди лиц, не получавших препарат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОТБОР ИССЛЕДОВАНИЙ

В открытых источниках по ключевым словам найдено 1297 публикаций, 2 публикации в печатном варианте, дополнительно 3 отчета о КИ были предоставлены компанией-спонсором. В метаанализ включены данные 11 РКИ (рис. 1).

ОЦЕНКА РИСКА ПРЕДВЗЯТОСТИ/СМЕЩЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Данные по оценке риска предвзятости/смещения в исследованиях представлены в таблице 1.

Метод рандомизации описан только в 4 РКИ, маскировка распределения была предусмотрена в 3 РКИ, где процедура рандомизации проводилась с использованием автоматизированной интерактивной голосовой системы, посредством способа плавающих блоков случайным образом распределяющей пациентов в 2 группы. Также в этих РКИ количество поставляемого в исследовательские центры исследуемого препарата превышало количество запланированных участников, что дополнительно маскировало распределение, так как исследователи не могли знать заранее, в какую именно из 2 групп будет распределен каждый конкретный пациент. В 9 исследованиях было использовано двойное ослепление (РКИ 1-9), 2 РКИ были

Таблица 1. Результаты оценки риска предвзятости/смещения**Table 1.** Results of the bias risk assessment

Исследование Study	Метод рандомизации Randomization method	Маскировка рас- пределения (+/-) Distribution masking (+/-)	Ослепление (+/-)/ тип (если приме- нимо) Blinding (+/-)/type (if applicable)	Полнота представления результатов в соответствии с критериями эффектив- ности в РКИ (+/-) Presentation completeness of results in the RCT (+/-)
РКИ 1 (Заплатников А.Л. и соавт., 2019) [10] RCT 1 (A.L. Zaplatnikov et al., 2019) [10]	Блоковая, ИГС Block, IVS	+	+/ двойное +/double	+
РКИ 2 (Блохин Б.М. и соавт., 2019) [9] RCT 2 (B.M. Blokhin et al., 2019) [9]	Блоковая, ИГС Block, IVS	+	+/ двойное +/double	+
РКИ 3 (Афанасьева О.И. и соавт., 2003) [12] RCT 3 (O.I. Afanasieva et al., 2003) [12]	Нет данных No data	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 4 (Савельева К.В. и соавт., 2006) [13] RCT 4 (K.V. Savelyeva et al., 2006) [13]	Нет данных No data	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 5 (Кондюрина Е.Г. и соавт., 2013) [14] RCT 5 (E.G. Kondyurina et al., 2013) [14]	Простая Simple	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 6 (Дондурей Е.А. и соавт., 2009) [15] RCT 6 (E.A. Dondurey et al., 2009) [15]	Нет данных No data	+	+/ двойное +/double	+
РКИ 7 (Осидак Л.В. и соавт., 2007) [16] RCT 7 (L.V. Osidak et al., 2007) [16]	Нет данных No data	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 8 (Образцова Е.В. и соавт., 2003) [17] RCT 8 (E.V. Obraztsova et al., 2003) [17]	Нет данных No data	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 9 (Геппе Н.А. и соавт., 2020) [8] RCT 9 (N.A. Geppe et al., 2020) [8]	Блоковая, ИГС Block, IVS	Нет данных No data	+/ двойное +/double	+
РКИ 10 (Каира А.Н. и соавт., 2005) [18] RCT 10 (A.N. Kaira et al., 2005) [18]	Нет данных No data	Нет данных No data	-	+
РКИ 11 (Вереvщиков В.К. и соавт., 2008) [19] RCT 11 (V.K. Verevshchikov et al., 2008) [19]	Нет данных No data	Нет данных No data	-	+

Примечание. ИГС — интерактивная голосовая система.**Note.** IVS — interactive voice system.

открытыми. Во всех РКИ были представлены результаты в соответствии с заявленными критериями эффективности. В целом дизайн всех включенных в метаанализ исследований соответствовал заявленным целям, а риск предвзятости/смещения по рассмотренным критериям может быть оценен как низкий (РКИ 1, 2, 9), средний (РКИ 5, 6) и неопределенный (РКИ 3, 4, 7, 8, 10, 11) [27]. Результаты по оценке риска предвзятости как «неопределенного» в РКИ 3, 4, 7, 8 связаны в основном с отчетностью по дизайну исследования: отсутствие подробной информации о методе рандомизации и маскировке распределения, а в РКИ 10 и РКИ 11 — о методе ослепления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ВКЛЮЧЕННЫХ В МЕТААНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ

В метаанализ включены данные из 11 РКИ с участием 3079 пациентов в возрасте от 1 мес. до 69 лет, из них 1729 человек участвовали в исследованиях профилактической эффективности препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ и 1550 пациентов — лечебной эффективности этих препаратов. Девять РКИ были двойными слепыми плацебо-контролируемыми, 2 РКИ — открытого типа. Все исследования были проспективными, в параллельных группах. Четыре исследования (РКИ 1, 2, 4, 9) были многоцентровыми, 2 из них — международными: РКИ 1 проводилось в 3 странах (Российская Федерация (РФ), Республика Беларусь и Украина), РКИ 9 — в 2 странах (РФ, Республика Узбекистан) (табл. 2).

В РКИ 1, 3–11 использовалась таблетированная форма препаратов Анаферон и Анаферон детский, в РКИ 2 — жидкая лекарственная форма Анаферона детского. Режим дозирования препаратов в РКИ соответствовал актуальным инструкциям по их медицинскому применению: на один прием рекомендована 1 таблетка (или 10 капель для РКИ 2) [3–5]. Несмотря на различия в лекарственной форме препарата и целевой возрастной аудитории, специфика механизма действия препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ позволяет избежать необходимости подбора индивидуального режима дозирования в зависимости от возраста и массы тела пациента. С лечебной целью в РКИ 1–7 препараты применялись в первые 2 ч каждые 30 мин (всего 5 приемов), затем в течение первых суток — еще 3 приема через равные промежутки времени. Со 2-х суток и далее до выздоровления (или 5–14 дней в зависимости от выраженности клинической симптоматики) / до 5 суток в РКИ 2 — по 1 таблетке или 10 капель 3 р/сут. С профилактической целью в РКИ 5, 8–11 препараты применяли по 1 таблетке 1 р/сут в течение 3 мес./12 нед.

Из 11 включенных в метаанализ исследований 2 РКИ были проведены у пациентов с ОРВИ, 1 РКИ — у пациентов с гриппом, в 6 РКИ оценивалась эффективность и безопасность препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ в отношении ОРВИ/гриппа и в 2 исследованиях — при ОРВИ/ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом (ГИС), одно

Таблица 2. Основные характеристики включенных в метаанализ исследований**Table 2.** The main characteristics of the studies included in the meta-analysis

Исследование Study	Всего пациентов / принимали препарат на основе ТО АТ к ИФН-γ, человек Total patients/drug intake based on TP ABS to IFN-γ, person	Возраст Age	Плацебо- контроль (+/-) Placebo control (+/-)	Показание Indication	Статус КИ CT status
РКИ 1 / RCT 1	569/290	3-12 лет / 3 — 12 years old	+	Л / Т	З / R
РКИ 2 / RCT 2	142/71	1 мес. — 3 года / 1 month — 3 years	+	Л / Т	З / R
РКИ 3 / RCT 3	105/60	1 год — 10 лет / 1 — 10 years	+	Л / Т	И / I
РКИ 4 / RCT 4	305/210	6 мес. — 14 лет / 6 months — 14 years	+	Л / Т	И / I
РКИ 5 / RCT 5	200/100	1-5 лет / 1 — 5 years	+	Л, П / Т, Р	И / I
РКИ 6 / RCT 6	150/100	От 6 мес. / From 6 months	+	Л / Т	И / I
РКИ 7 / RCT 7	79/51	От 6 мес. / From 6 months	+	Л / Т	И / I
РКИ 8 / RCT 8	204/104	1 мес. — 4 года / 1 month — 4 years	+	П / Р	И / I
РКИ 9 / RCT 9	1036/528	1 мес. — 6 лет / 1 month — 6 years	+	П / Р	З / R
РКИ 10 / RCT 10	200/100	20-59 лет / 20 — 59 years	—	П / Р	И / I
РКИ 11 / RCT 11	89/57	18-69 лет / 18 — 69 years	—	П / Р	И / I

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: соответствие номера РКИ публикации представлено в таблице 1. Л — лечение ОРВИ/гриппа, П — профилактика ОРВИ/гриппа, З — зарегистрированное в Минздраве России, И — инициативное.

Note. Here and in Tables 3, 4: the correspondence of the publication RCT number is shown in Table 1. L — treatment of ARVI/flu, P — prevention of ARVI/influenza, R — registered in the Ministry of Health of Russian Federation, I — initiative.

Таблица 3. Нозологическая структура, верификация возбудителей и оценка вирусной нагрузки / элиминации вируса в исследованиях**Table 3.** Nosological structure, verification of pathogens and assessment of viral load/virus elimination in studies

Исследование Study	Заболевание Disease	Верификация возбудителя в РКИ (+/-) Pathogen verification in RCT (+/-)	Спектр возбудителей* (если применимо) Pathogen spectrum* (if applicable)	Оценка вирусной нагрузки / элими- нации вируса (+/-) Assessment of viral load / virus elimination (+/-)
РКИ 1 / RCT 1	ОРВИ/грипп ARVI/influenza	+	Вирус гриппа А, рино-, РС-, метапневмовирусы, вирус гриппа В, аденовирус, вирусы парагриппа, корона- и бокавирус Influenza A virus, rhino-, RS-, metapneumoviruses, influenza B virus, adenovirus, parainfluenza viruses, corona- and bocavirus	+
РКИ 2 / RCT 2	ОРИ / ARI	—	Нет данных / No data	—
РКИ 3 / RCT 3	Грипп / Influenza	+	Вирусы гриппа, адено-, РС-, коронавирусы, вирус парагриппа, микоплазма пневмонии / Influenza viruses, adeno-, RS-, coronaviruses, parainfluenza virus, mycoplasma pneumonia	+
РКИ 4 / RCT 4	ОРВИ/грипп / ARVI/influenza	—	Нет данных / No data	—
РКИ 5 / RCT 5	ОРВИ / ARVI	—	Нет данных / No data	—
РКИ 6 / RCT 6	ОРИ с ГИС / ARI with GIS	+	Адено-, рота-, корона-, РС-вирусы, вирусы гриппа, норо- и энтеровирусы, золотистый стафилококк, протей, клебсиелла, грибы рода <i>Candida</i> / Adenoviruses, rotaviruses, coronaviruses, RSV, influenza viruses, noro- and enteroviruses, Staphylococcus aureus, Proteus, Klebsiella, Candida fungi	+
РКИ 7 / RCT 7	ОРВИ с ГИС / ARVI with GIS	+	Коронавирусы / Coronaviruses	—
РКИ 8 / RCT 8	ОРИ / ARI	+	РС-, аденовирусы, вирусы гриппа, метапневмовирус, вирусы парагриппа, герпеса / RS-, adenoviruses, influenza viruses, metapneumovirus, parainfluenza viruses, herpesvirus	+
РКИ 9 / RCT 9	ОРВИ/грипп / ARVI/influenza	+	Рино-, РС-, метапневмовирусы, вирусы парагриппа 1-4 типа, адено-, корона-, бокавирусы / Rhino-, RS-, metapneumoviruses, type 1-4 parainfluenza viruses, adeno-, corona-, bocaviruses	—
РКИ 10 / RCT 10	ОРВИ/грипп / ARVI/influenza	—	Нет данных / No data	—
РКИ 11 / RCT 11	ОРВИ / ARVI	—	Нет данных / No data	—

*Первыми указаны наиболее часто встречающиеся возбудители по данным конкретного РКИ.

*The first ones are the most common pathogens according to the specific RCT data. GIS — gastrointestinal syndrome.

из которых включало пациентов только с коронавирусной этиологией заболевания (табл. 3).

В 6 РКИ с участием 2143 пациентов проводилась верификация возбудителя (ПЦР-диагностика, иммуноферментный анализ, иммунофлуоресценция, реакция непрямой гемагглютинации и просвечивающая электронная микроскопия) [8, 10, 12, 15–17]. Среди возбудителей ОРВИ в РКИ 1 и 3 преобладали вирусы гриппа, в РКИ 6 — адено-, рота-, коронавирусы, в РКИ 7 — коронавирусы, в РКИ 8 и 9 — риновирус и респираторно-синцитиальный (РС) вирус. В РКИ 9 эпизоды корона- и бокавирусной инфекции были отмечены только в группе пациентов, получавших плацебо [8]. В 4 исследованиях с участием 903 пациентов оценивалась динамика вирусной нагрузки/элиминации возбудителя, 2 других РКИ были посвящены оценке профилактического действия препарата, и данный параметр в них не оценивался. В остальных РКИ диагноз ставили на основании клинических данных.

Ряд РКИ был посвящен изучению действия препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ в особых группах пациентов. Так, в РКИ 5 и РКИ 11 профилактическая и лечебная эффективность Анаферона и Анаферона детского соответственно оценивалась у лиц с хроническими заболеваниями органов дыхания. В РКИ 5 были включены пациенты с легким или среднетяжелым течением бронхиальной астмы (БА), а в РКИ 11 — больные с бронхолегочной патологией (БА,

хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких) [14, 19]. Более 45% пациентов, включенных в РКИ 8, посвященное оценке профилактической эффективности Анаферона детского, относились к группе часто болеющих детей (ЧБД) [17].

Помимо длительности заболевания (РКИ 1–3, 5–7), длительности лихорадки (РКИ 2–7) и доли незаболевших пациентов (РКИ 5, 8–11), в качестве конечных точек были использованы длительность интоксикации (РКИ 3–7), средняя длительность эпизода ОРВИ/гриппа при его возникновении на фоне профилактического приема исследуемых препаратов (РКИ 8, 10, 11) и ряд других параметров (табл. 4).

В РКИ 8 и 10 рассчитывался КЭ препарата при гриппе и ОРВИ [17, 18].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

В качестве критериев безопасности чаще всего оценивались НЯ (см. табл. 4). Общее количество репортированных НЯ составило 114 при приеме препаратов на основе ТО АТ к ИФН-γ и 117 — при приеме плацебо. В РКИ 1, 2, 8 и 9 статистически значимые различия между группой исследуемого препарата и группой плацебо по НЯ отсутствовали [8–10, 17]. В остальных РКИ на фоне приема Анаферона и Анаферона детского ни одного НЯ зарегистрировано не было. В ходе обобщенной оценки безопасности уста-

Таблица 4. Конечные точки / критерии эффективности и безопасности в исследованиях

Table 4. Endpoints / criteria for efficacy and safety in studies

Исследование Study	Конечные точки (критерии включения в метаанализ)* Endpoints (inclusion criteria in the meta-analysis)*	Другие критерии эффективности* Other efficacy criteria*	Критерии безопасности* Safety criteria*
РКИ 1 / RCT 1	1	10–16, 19, 20	27
РКИ 2 / RCT 2	1, 2	10, 13–15, 19, 20	27
РКИ 3 / RCT 3	1, 2	4–6, 8, 22–24	27
РКИ 4 / RCT 4	2	4–7	27, 28
РКИ 5 / RCT 5	1, 2, 3	4–6, 8, 18, 21, 22	27
РКИ 6 / RCT 6	1, 2	4, 5, 9, 16, 23–25	27
РКИ 7 / RCT 7	1, 2	4–9, 23–25	27
РКИ 8 / RCT 8	3	16–18, 22	27
РКИ 9 / RCT 9	3	19, 20, 26	27
РКИ 10 / RCT 10	3	18	27
РКИ 11 / RCT 11	3	18, 22	27

*1 — длительность заболевания, 2 — длительность лихорадки, 3 — доля незаболевших/заболевших, 4 — длительность интоксикации, 5 — длительность ринита или катаральных явлений в носоглотке, 6 — длительность кашля, 7 — длительность гиперемии слизистой оболочки зева, 8 — длительность хрипов в легких, 9 — длительность симптомов со стороны ЖКТ, 10 — доля пациентов с выздоровлением/улучшением на 2–5-й дни наблюдения, 11 — доля пациентов с выздоровлением/улучшением на 3–5-й дни лечения, 12 — динамика лихорадки по дням терапии, 13 — доля пациентов с нормализацией температуры тела на 2–5-й дни наблюдения, 14 — тяжесть клинических проявлений (в баллах) и течения гриппа/ОРВИ, 15 — число приемов жаропонижающих препаратов, 16 — динамика вирусной нагрузки или элиминации вирусов, 17 — отсроченная профилактическая эффективность, 18 — средняя длительность эпизода ОРВИ/гриппа при их возникновении на фоне профилактического приема исследуемых препаратов, 19 — частота бактериальных осложнений ОРВИ/гриппа/ОРИ, 20 — частота госпитализаций, 21 — частота вирус-индуцированных обострений БА, 22 — доля пациентов, перенесших более одного эпизода ОРВИ за период наблюдения, 23 — интерфероновый статус, 24 — динамика параметров клеточного иммунитета с оценкой субпопуляционного состава CD-клеток, 25 — динамика уровня иммуноглобулинов, 26 — длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа, 27 — нежелательные явления, 28 — лабораторные параметры.

*1 — disease duration; 2 — fever duration; 3 — proportion of non-sick / sick patients; 4 — intoxication duration; 5 — duration of rhinitis or catarrhal phenomena in the nasopharynx; 6 — cough duration; 7 — hyperemia duration of the mucous membrane in the pharynx; 8 — duration of wheezing in the lungs; 9 — duration of symptoms in the GIT; 10 — proportion of patients with recovery/improvement in 2–5 days of follow-up; 11 — proportion of patients with recovery/improvement in 3–5 days of treatment; 12 — dynamics of fever by days of therapy; 13 — proportion of patients with normalization of body temperature in 2–5 days of follow-up; 14 — severity of clinical manifestations (score) and current influenza/ARVI course; 15 — number of antipyretic drug intake; 16 — dynamics of viral load or virus elimination; 17 — delayed prophylactic efficacy; 18 — average duration of the ARVI/influenza episode when it occurs during preventive intake of the studied drugs; 19 — frequency of bacterial complications of ARVI/influenza; 20 — frequency of hospitalizations; 21 — frequency of virus-induced asthma exacerbations; 22 — proportion of patients experienced more than one episode of ARVI during the follow-up period; 23 — interferon status; 24 — dynamics parameters of cellular immunity with the assessment of the CD cell subpopulation composition; 25 — changes in the immunoglobulin level; 26 — duration of the period from the first drug dose before the occurrence of ARVI/influenza signs; 27 — adverse events; 28 — laboratory indicators.

новлено, что с момента регистрации препаратов по май 2021 г. всего было выявлено 156 НЯ и нежелательных реакций (НР). Большинство зафиксированных при применении препаратов Анаферон и Анаферон детский НР/НЯ — проявления повышенной индивидуальной чувствительности, информация о возможности появления которых содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов [3–5]. Остальные НР/НЯ являются единичными, относятся к разным классам систем и органов MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities — Медицинский словарь для регуляторной деятельности), имеют низкий уровень причинно-следственной связи с приемом препарата. За весь период обращения препаратов на рынке сигналов безопасности или других проблем безопасности в связи с препаратами на основе ТО АТ к ИФН-γ не выявлено, соотношение «польза/риск» для препаратов остается положительным.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА РККИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ/ГРИППА

Метаанализ эффективности Анаферона детского для лечения ОРВИ/гриппа проведен на основе данных 7 двойных слепых плацебо-контролируемых РККИ (РКИ 1–7) с участием 1550 пациентов в возрасте от 1 мес. Пациенты включались в РККИ 1, 2, 5 в первые 24 ч от начала заболевания, в РККИ 3 и РККИ 4 — в 1–2-е сутки, по РККИ 6 и РККИ 7 данных не найдено. Во всех РККИ Анаферон детский и плацебо применялись на фоне стандартной терапии ОРВИ, включавшей в том числе прием жаропонижающих препаратов.

Для анализа показателя «длительность заболевания» были взяты данные 1245 пациентов из 6 РККИ (РКИ 1–3, 5–7), «длительность лихорадки» — данные 981 пациента из 6 РККИ (РКИ 2–7). Дополнительно оценены критерии «длительность интоксикации» (РКИ 3–7), «длительность ринита» и «длительность кашля» (РКИ 3–5, 7).

В среднем длительность ОРВИ/гриппа при приеме Анаферона детского была в 1,4 раза короче, чем при приеме плацебо, и составляла $4,71 \pm 2,53$ дня против $6,37 \pm 6,23$ дня ($p < 0,001$). Средняя длительность лихорадки при приеме Анаферона детского — $2,19 \pm 1,21$ дня против $3,22 \pm 1,81$ дня на фоне плацебо ($p < 0,001$). Средняя длительность интоксикации по всем исследованиям составляла в группе Анаферона детского $2,76 \pm 1,28$ дня против $4,23 \pm 3,14$ дня в группе плацебо, ринита — $3,87 \pm 1,44$ дня и $5,12 \pm 2,73$ дня, кашля — $3,71 \pm 3,10$ дня и $7,02 \pm 6,33$ дня соответственно ($p < 0,001$).

Несмотря на гетерогенность данных по рассматриваемым критериям при проверке на гомогенность и предпочтительность использования МСЭ для всех критериев, кроме критерия «длительность кашля», для полноты представления далее приведены результаты, полученные и с использованием МФЭ (табл. 5).

По результатам метаанализа Анаферон детский продемонстрировал значимое превосходство во влиянии на продолжительность ОРВИ/гриппа и лихорадочного синдрома над плацебо в виде достоверного уменьшения продолжительности как заболевания, так и лихорадочного синдрома. Размер эффекта, отражающий сравнительный эффект, нормированный на стандартную ошибку данных, по критерию «длительность заболевания» был максимальным в РККИ 7 и РККИ 6 — 2,63 и 1,88 соответственно и наименьшим — в РККИ 1 (рис. 2А). Размер эффекта по критерию

Таблица 5. Критерии эффективности Анаферона детского в лечении ОРВИ/гриппа (данные кохрановской статистики)

Table 5. Efficacy criteria of Anaferon for children in the treatment of ARVI/influenza (Cochran's statistics data)

Критерий / Criterion	Cochran's Q	p-value	I ²
Длительность заболевания Disease duration	104,871	<0,001	95,2322
Длительность лихорадки Fever duration	31,587	<0,001	84,1707
Длительность интоксикации Intoxication duration	49,2925	<0,001	91,8852
Длительность ринита Rhinitis duration	33,4836	<0,001	91,0404
Длительность кашля Cough duration	6,31245	0,09736	52,4749

А

В

Рис. 2. Результаты метаанализа лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе по конечным точкам «длительность заболевания» (А) и «длительность лихорадки» (В)

Fig. 2. Results of a meta-analysis concerning the therapeutic efficacy of Anaferon for children with ARVI/influenza at the endpoint "disease duration" (A) and "fever duration" (B)

«длительность лихорадки» был максимальным в РККИ 3, 6 и 7, составив 1,52, 1,38 и 1,27 соответственно, и наименьшим — в РККИ 2 (рис. 2В).

При оценке дополнительных критериев эффективности показано достоверное преимущество применения Анаферона детского в лечении ОРВИ/гриппа для более быстрого купирования как симптомов интоксикации с максимальным размером эффекта в РКИ 6 и 7, так и катарального синдрома (ринита и кашля) с максимальным размером эффекта в РКИ 7 (табл. 6).

Таким образом, в ходе метаанализа лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе получены убедительные доказательства более высокой эффективности по сравнению с плацебо по всем рассмотренным критериям.

Отдельно проанализирован интерфероновый статус по данным 334 пациентов из 3 исследований (РКИ 3, 6, 7). На фоне терапии ОРВИ/гриппа у 105 пациентов в РКИ 3 исследовались уровни индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ , суммарный ИФН в сыворотке, спонтанный ИФН. У 229 пациентов в РКИ 6 и 7 дополнительно определялся уровень сывороточного ИФН- α и ИФН- γ .

В метаанализе показано достоверное влияние Анаферона детского на уровень индуцированных ИФН- α и ИФН- γ на 2–3-й дни лечения с сохранением эффекта к окончанию терапии. Средневзвешенный размер эффекта для индуцированной продукции ИФН- γ на 2–3-й день терапии в МФЭ составил 0,99 [95% ДИ 0,66; 1,33] ($p < 0,001$, двусторонний Z-тест), в МСЭ — 1,27 [95% ДИ 0,06; 2,48] ($p = 0,039$, двусторонний Z-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА РКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАФЕРОНА И АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ/ГРИППА

Метаанализ профилактической эффективности Анаферона и Анаферона детского при ОРВИ/гриппе проведен на основе данных 5 РКИ с участием 1729 пациентов в возрасте от 1 мес. (для Анаферона детского в таблетках для рассасывания) и от 18 лет (для Анаферона). Три РКИ — двойные слепые плацебо-контролируемые (РКИ 5, 8, 9), 2 исследования — открытого типа (РКИ 10, 11). В РКИ 5, 8, 10, 11 дополнительно оценивалась продолжительность заболевания/симптомов при возникновении эпизода ОРВИ/гриппа на фоне профилактического вмешательства.

В целом доля пациентов, не заболевших ОРВИ/гриппом на фоне приема Анаферона детского, составила 70,3% против 56,3% при приеме плацебо (СМН=38,8; $p < 0,0001$) при совокупном КЭ 32%. При приеме Анаферона в среднем

Таблица 6. Метаанализ лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе: оценка достоверности
Table 6. Meta-analysis concerning the therapeutic efficacy of Anaferon for children with ARVI/influenza: reliability assessment

Критерии Criterion	Средневзвешенный размер эффекта [95% ДИ], p-value двустороннего Z-теста Weighted average effect value [95% CI], p-value of the two-tailed Z-test	
	МФЭ / Fixed effects model	МСЭ / Random effects model
Длительность заболевания Disease duration	0,60 [0,48; 0,72], <0,001	1,05 [0,44; 0,67], <0,001
Длительность лихорадки Fever duration	0,88 [0,74; 1,01], <0,001	0,97 [0,61; 1,33], <0,001
Длительность интоксикации Intoxication duration	0,82 [0,66; 0,97], <0,001	0,98 [0,43; 1,54], <0,001
Длительность ринита Rhinitis duration	0,59 [0,43; 0,76], <0,001	0,81 [0,23; 1,40], 0,006
Длительность кашля Cough duration	0,84 [0,68; 1,01], <0,001	0,85 [0,59; 1,10], <0,001

доля не заболевших ОРВИ/гриппом пациентов составила 60% против 7,6% в группе сравнения (СМН=81,5; $p < 0,0001$) с КЭ 56,7%.

Проведенный метаанализ данных РКИ по критерию «доля незаболевших пациентов» продемонстрировал превосходство профилактической эффективности препаратов на основе ТО АТ к ИФН- γ . Суммарный ОР для Анаферона детского составил 1,25 [95% ДИ 1,2; 1,3] при ОШ 2,2 [95% ДИ 1,7; 2,9], для Анаферона соответствующие показатели составили 6,7 [95% ДИ 3,8; 11,8] и 20,1 [95% ДИ 9,2; 44,0] (рис. 3 и 4).

Результаты оценки гомогенности ОШ в исследованиях Анаферона и Анаферона детского с помощью теста Бреслоу — Дэй представлены в таблице 7.

Таким образом, результаты метаанализа профилактической эффективности Анаферона и Анаферона детского показали существенное превосходство их применения для профилактики гриппа и других ОРВИ по сравнению с плацебо и отсутствием профилактического вмешательства.

Рис. 3. Анаферон детский: совокупные показатели ОШ (А) и ОР (В)

Fig. 3. Anaferon for children: combined indicators of OR (A) and RR (B)

Рис. 4. Анаферон: совокупные показатели ОШ (А) и ОР (В)

Fig. 4. Anferon: combined indicators of OR (A) and RR (B)

Таблица 7. Оценка гомогенности ОШ в исследованиях
Table 7. Assessment of OR homogeneity in studies (Breslow-Day test)

Параметр Parameter	Анаферон Anferon	Анаферон детский Anferon for children
Хи-квадрат / Chi-square	4,9	17,7
DF	1	2
Pr >Хи-квадрат Pr >Chi-square	0,0272	0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе рационального применения лекарственных препаратов для лечения и профилактики ОРВИ/гриппа лежит предпочтительное использование средств с весомой доказательной базой. В данном метаанализе продемонстрированы убедительные преимущества эффективности и безопасности применения препаратов Анаферон и Анаферон детский для профилактики и лечения ОРВИ.

Метаанализ лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ/гриппе по критериям «длительность заболевания» и «длительность лихорадки» с дополнительной оценкой влияния препарата на длительность интоксикации, катаральных симптомов (ринита и кашля) и динамику уровня ИФН-γ и ИФН-α показал достоверное уменьшение сроков заболевания и продолжительности отдельных симптомов. Анаферон детский продемонстрировал статистически значимо лучшую эффективность по сравнению с плацебо по всем рассмотренным показателям. Так, по одной из ключевых конечных точек — «длительность заболевания» — средневзвешенный размер эффекта составил 1,05 [95% ДИ 0,44; 1,67], по другой — «длительность лихорадки» — 0,97 [95% ДИ 0,61; 1,33] ($p < 0,001$, p -value двустороннего Z-теста; МСЭ). Лечебная эффективность Анаферона детского не зависела ни от возбудителя ОРВИ, ни от клинической картины, включая ОРВИ с сочетанным поражением респираторного тракта и ГИС, ни от наличия коморбидности (БА). Полученные данные по влиянию Анаферона детского на уровень индуцированной продукции ИФН-γ и ИФН-α свидетельствуют о его способности активировать ключевые цитокины иммунной системы — ИФН,

что позволяет естественным факторам противовирусной иммунной защиты более полноценно реализовать свой потенциал на фоне приема препарата.

Не вызывающим сомнения профилактическим вмешательством при гриппе является вакцинация. Согласно данным Центра по контролю заболеваний и профилактики США эффективность вакцинации против гриппа для всех типов вакцин в сезон 2019/2020 у пациентов старше 18 лет составила 26–45% [28]. КЭ в отношении ОРВИ/гриппа составил 32% для Анаферона детского и 56,7% для Анаферона. Метаанализ профилактической эффективности Анаферона детского и Анаферона при ОРВИ/гриппе по критерию «доля незаболевших пациентов» продемонстрировал значимую профилактическую эффективность препаратов — для Анаферона детского ОР составил 1,2 [95% ДИ 1,2; 1,3] при ОШ 2,2 [95% ДИ 1,7; 2,9], для Анаферона — 6,7 [95% ДИ 3,8; 11,8] и 20,1 [95% ДИ 9,2; 44,0] соответственно. При этом доля не заболевших ОРВИ/гриппом при приеме Анаферона пациентов превышала таковую при отсутствии профилактического вмешательства почти в 8 раз, а при приеме Анаферона детского — в 1,3 раза по сравнению с плацебо. Профилактическая эффективность препаратов не зависела от наличия сопутствующей бронхолегочной патологии или принадлежности ребенка к группе ЧБД.

Оценка безопасности применения Анаферона и Анаферона детского с учетом количества и характера НЯ, их связи с приемом препарата, отклонений лабораторных и жизненно важных показателей на фоне приема препаратов подтвердила их благоприятный профиль безопасности.

Отдельно следует остановиться на ограничениях и сильных сторонах данного метаанализа. Безусловно сильными сторонами проведенного анализа является отсутствие ограничений по полу, возрасту и сопутствующей ОРВИ/гриппу патологии, позволяющее максимально интерполировать расчетные данные на условия реальной клинической практики.

К ограничениям метаанализа в части лечения ОРВИ/гриппа можно отнести оценку эффективности исследуемого препарата на фоне использования базовой терапии, включавшей применение жаропонижающих препаратов. Однако данная проблема в любых РКИ носит этический характер. Относительным ограничением можно счи-

тать неоднородность РКИ по критериям эффективности, не противоречащую при этом критериям включения в метаанализ — только по 6 РКИ из 7 проанализированы длительность заболевания и длительность лихорадки. Данные по дополнительным критериям были представлены в 5 исследованиях — по длительности интоксикации и в 4 РКИ — по длительности ринита и кашля.

Сильной стороной метаанализа эффективности Анаферона детского для лечения ОРВИ/гриппа, безусловно, является дизайн РКИ — все исследования, включенные в анализ, были двойными слепыми плацебо-контролируемыми. Однако в одном РКИ группа плацебо-контроля была менее 30 человек и при оценке риска смещения, ряд РКИ в силу недостаточной представленности сведений о процедуре рандомизации и маскировке распределения были отнесены к РКИ с неопределенным риском, что также может быть отнесено к ограничениям данного метаанализа и несколько снижать качество доказательств.

Частичное отсутствие информации в РКИ о вакцинации против гриппа, которая могла дополнительно повлиять на результаты профилактического применения Анаферона и Анаферона детского, а также открытый дизайн РКИ 10 и РКИ 11 являются ограничениями метаанализа, посвященного оценке профилактической эффективности препаратов. Кроме того, часть данных взята не только из двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, но также и из сравнительных (noninferiority) исследований.

Выводы

Проведенный на основании 11 РКИ с участием 3079 пациентов в возрасте от 1 мес. до 69 лет обзор и метаанализ эффективности и безопасности Анаферона и Анаферона детского для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ позволяет заключить, что:

- Анаферон детский эффективен и безопасен для лечения гриппа и других ОРВИ вне зависимости от возбудителя и наличия коморбидности (БА);
- Анаферон и Анаферон детский эффективны и безопасны для профилактики ОРВИ/гриппа, включая пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией и ЧБД.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://www.gospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf. (дата обращения: 30.06.2021).
2. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
3. Государственный реестр лекарственных средств: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анаферон детский (таблетки для рассасывания). (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ba954e0-47b6-4d93-a96e-d03cc7695d2c&t= \(дата обращения: 30.06.2021\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ba954e0-47b6-4d93-a96e-d03cc7695d2c&t= (дата обращения: 30.06.2021)).
4. Государственный реестр лекарственных средств: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анаферон детский (капли для приема внутрь). (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=80ba9a81-d8e8-412e-b4da-a10b9985f3ab&t= \(дата обращения: 30.06.2021\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=80ba9a81-d8e8-412e-b4da-a10b9985f3ab&t= (дата обращения: 30.06.2021)).
5. Государственный реестр лекарственных средств: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анаферон. (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a860c06-cb5d-4a36-b421-7071db5345c9&t= \(дата обращения: 30.06.2021\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a860c06-cb5d-4a36-b421-7071db5345c9&t= (дата обращения: 30.06.2021)).
6. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S. et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345–1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.
7. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(5–6):17–23.
8. Геппе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В. и др. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):109–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120.
9. Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):105–113. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113.
10. Заплатников А.Л., Блохин Б.М., Геппе Н.А. и др. Результаты международного многоцентрового исследования релиз-активных антител к интерферону гамма в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;8:18–24.
11. Рафальский В.В., Хамитов Р.Ф., Мартыненко Т.И. и др. Лечение острых респираторных вирусных инфекций: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):178–189. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189.
12. Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Результаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей. *Детские инфекции*. 2003;2:48–53.
13. Савельева К.В., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Результаты клинических исследований лечебной эффективности анаферона при гриппе и других ОРВИ у детей. *Медицинская иммунология*. 2006;8(2–3):461–462.
14. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. и др. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. *Доктор.Ру*. 2013;9(87):17–22.
15. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. *Интерферонотерапия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(8):31–34.
16. Осидак Л.В., Мурадян А.Я., Румель Н.Б., Дриневский В.П. Коронавирусная инфекция (этиология, эпидемиология, клиника-лабораторная характеристика, противовирусная терапия): Пособие для врачей. СПб.: 2007;64.
17. Образцова Е.В., Эрман Е.С., Осидак Л.В. и др. Эффективность препарата «Анаферон детский» в профилактике острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2003;2:44–48.
18. Каира А.Н., Ющенко Г.В., Ахмадуллина Р.Р., Черкасова Н.А. Неспецифическая профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций препаратом Анаферон на территории Московской области. *Инфекционные болезни*. 2005;3(3):64–67.
19. Веревищников В.К., Копылов А.Н., Павлова А.Ю. Профилактика и лечение вирусных инфекций у пациентов с отягощенным анамнезом. *Поликлиника*. 2008;6:42–44.
20. Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Далечин В.И. и др. Оценка эффективности повторных профилактических и лечебных курсов Анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(4):47–52.
21. Перевожикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. *Педиатрия*. 2006;6:65–69.
22. Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Шемякина Т.А. и др. Опыт применения препарата анаферон детский в профилактике острых респираторно-вирусных инфекций у детей дошкольного возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(8):13–17.
23. Костинов М.П., Соловьева И.Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.: 4Мпресс; 2013.
24. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей. *Поликлиника*. 2007;2:8–11.
25. Положение PRISMA 2020. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.prisma-statement.org/> (дата обращения: 30.06.2021).

26. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
27. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;1(19):9–17.
28. Данные по эффективности вакцинации против гриппа в США за 2019–2020 гг. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2019-2020.html> (дата обращения: 30.06.2021).

References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State report. M.: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019-seb_29_05.pdf. (access date: 06.30.2021) (in Russ.).
2. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
3. State Register of Medicines: Instructions for the medical use of the drug Anaferon for children (tablets for resorption). (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ba954e0-47b6-4d93-a96e-d03cc7695d2c&t= (access date: 06.06.2021) (in Russ.).
4. State Register of Medicines: Instructions for the medical use of the drug Anaferon for children (drops for oral administration). (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=80ba9a81-d8e8-412e-b4da-a10b9985f3ab&t= (access date: 30.06.2021) (in Russ.).
5. State Register of Medicines: Instructions for the medical use of the drug Anaferon. (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a860c06-cb5d-4a36-b421-7071db5345c9&t= (access date: 30.06.2021) (in Russ.).
6. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S. et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345–1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.
7. Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Immunotropic properties of Anaferon and Anaferon for children. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(5–6):17–23 (in Russ.).
8. Geppé N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V. et al. Prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children during the peaks of seasonal morbidity: the results of the international double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):109–120 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120.
9. Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L. et al. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):105–113 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113.
10. Zaplatnikov A.L., Blokhin B.M., Geppé N.A. et al. An international multicenter study of release-active antibodies against interferon gamma for flu and acute respiratory viral infections in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;8:18–24 (in Russ.).
11. Rafalsky V.V., Khamitov R.F., Martynenko T.I. et al. Treatment of acute respiratory viral infections: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Infectious diseases*. 2020;18(3):178–189 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189.
12. Afanas'eva O.I., Osidak L.V., Golovacheva E.G. et al. Results of the study of the therapeutic efficacy of the drug "Anaferon for children" for influenza in children. *Detskie infektsii*. 2003;2:48–53 (in Russ.).
13. Savelyeva K.V., Uchaykin V.F., Kladova O.V. et al. The results of clinical studies of the therapeutic effectiveness of anaferon in influenza and other acute respiratory infections in children. *Medical immunology*. 2006;8(2–3):461–462 (in Russ.).
14. Kondyurina E.G., Elkina T.N., Zelenskaya V.V. et al. Prevention and treatment of acute respiratory infections in children with bronchial asthma. *Doctor.ru*. 2013;9(87):17–22 (in Russ.).
15. Dondurey E.A., Osidak L.V., Golovacheva E.G. et al. Acute viral infections with combined respiratory and gastrointestinal tract damage in children. *Interferon therapy*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(8):31–34 (in Russ.).
16. Osidak L.V., Muradyan A.Ya., Rumel' N.B., Drinevskii V.P. Coronavirus infection (etiology, epidemiology, clinical and laboratory characteristics, antiviral therapy): A guide for doctors. SPb.; 2007 (in Russ.).
17. Obraztsova E.V., Erman E.S., Osidak L.V. et al. The effectiveness of the drug "Anaferon for children" in the prevention of acute respiratory infections in young children. *Detskie infektsii*. 2003;2:44–48 (in Russ.).
18. Kaira A.N., Yushchenko G.V., Akhmadullina R.R., Cherkasova N.A. Non-specific prevention of influenza and acute respiratory viral infections with Anaferon in the Moscow region. *Infectious diseases*. 2005;3(3):64–67 (in Russ.).

19. Verevshchikov V.K., Kopylov A.N., Pavlova A.Yu. Prevention and treatment of viral infections in patients with a burdened history. *Polyclinic*. 2008;6:42–44 (in Russ.).
20. Zaplatnikov A.L., Mingalimova G.A., Dalechin V.I. et al. Evaluation of the effectiveness of repeated preventive and therapeutic courses of Anaferon for children for the development of rational use schemes for ARVI in children. *Effective pharmacotherapy*. 2010;(4):47–52 (in Russ.).
21. Perevoshchikova N.K., Basmanova E.D., Kazanskaya T.V. Anaferon for children in the rehabilitation program for children who often suffer from ARVI against the background of pathology of the lymphopharyngeal ring. *Pediatrics*. 2006;6:65–69 (in Russ.).
22. Kondratieva E.I., Matveeva L.A., Shemyakina T.A. et al. Experience of using the drug anaferon for children in the prevention of acute respiratory viral infections in preschool children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(8):13–17 (in Russ.).
23. Kostinov M.P., Solovyova I.L. Immunomodulators and vaccination. Moscow: 4Mpress; 2013 (in Russ.).
24. Korovina N.A., Platnikov A.L., Burtseva E.I. et al. Optimization of prevention and treatment of viral infections in children. *Polyclinic*. 2007;2:8–11 (in Russ.).
25. The PRISMA 2020 statement. (Electronic resource.) URL: <http://www.prisma-statement.org/> (access date: 06.30.2021) (in Russ.).
26. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
27. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;1(19):9–17 (in Russ.).
28. US Flu VE Data for 2019–2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2019-2020.html> (access date: 30.06.2021).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; ORCID iD 0000-0003-0547-3686.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123836, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Кондюрина Елена Геннадиевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по постдипломному образованию ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52; ORCID iD 0000-0003-3250-3107.

Афанасьева Ольга Ивановна — д.м.н., заведующая отделением респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ORCID iD 0000-0002-1229-171X.

Пшеничная Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; ORCID iD 0000-0003-2570-711X.

Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии, руководитель научно-образовательного инновационного центра «Неотложные состояния в педиатрии» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Каира Алла Николаевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник и заведующая лабораторией эпиданализа и мониторинга за инфекционной заболеваемостью ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123836, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-9378-6414.

Дондурей Елена Александровна — к.м.н., заведующая инфекционным отделением СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова»; 192289, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134; старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; ORCID iD 0000-0003-2382-9172.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: Анаферон и Анаферон детский — коммерческие препараты, производимые и реализуемые ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». На территории РФ действуют патенты, защищающие Анаферон и Анаферон детский и принадлежащие в настоящее время ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Н.А. Геппе, А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Б.М. Блохин получали гранты исследователя от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинических исследований. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Статья поступила 15.06.2021.

Поступила после рецензирования 08.07.2021.

Принята в печать 02.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia A. Geppe — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0547-3686.

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology named after prof. V.V. Gavryushov, Vice-rector for Academic Affairs, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123836, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Elena G. Kondyurina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Vice-Rector for Postgraduate Education, Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3250-3107.

Olga I. Afanasieva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Respiratory Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1229-171X.

Natalia Yu. Pshenichnaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2570-711X.

Boris M. Blokhin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Head of the Research and Educational Innovation Center "Urgent Conditions in Pediatrics", Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Alla N. Kaira — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher and Head of the Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Morbidity, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; 5a, Malyi Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123836, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9378-6414.

Elena A. Dondurey — C. Sc. (Med.), Head of the Department of the Infectious Diseases, Children City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov; 134, Bukharestskaya str., St. Petersburg, 192289, Russian Federation; Senior Researcher of the Department of Respiratory Viral Infections in Children, Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; Chief External Expert of Infectious Diseases in Children, Health Committee of St. Petersburg; ORCID iD 0000-0003-2382-9172.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Conflict of interests: Анаферон и Анаферон для детей являются коммерческими препаратами, производимыми и реализуемыми ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». В Российской Федерации существуют патенты, защищающие Анаферон и Анаферон для детей и в настоящее время принадлежащие ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Н.А. Геппе, А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Б.М. Блохин получили гранты исследователя от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинических исследований. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Received 15.06.2021.

Revised 08.07.2021.

Accepted 02.08.2021.