

Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

А.В.Горелов^{1,2}, Н.А.Геппе², Б.М.Блохин³, А.А.Зайцев⁴, Д.В.Усенко¹,
С.В.Николаева¹, В.В.Никифоров^{3,5}, Л.Н.Скучалина⁶, Ф.М.Шамсиев⁷

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁴Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

⁵Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация;

⁶Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан;

⁷Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Республика Узбекистан

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения Эргоферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа у детей и взрослых.

Материалы и методы. Проанализированы данные 10 рандомизированных контролируемых исследований (1732 пациента). Критериями эффективности и безопасности были продолжительность лихорадки, тяжесть течения заболевания, частота ухудшений, число нежелательных явлений (НЯ), оценка лекарственного взаимодействия. Проведен обобщенный статистический анализ, а также метаанализ с помощью логистической регрессии.

Результаты. Вероятность сокращения продолжительности лихорадки при лечении Эргофероном в 1,5 раза выше, чем при приеме плацебо (OR = 1,499, $p = 0,0002$). Тяжесть течения ОРВИ и гриппа была более легкой в группе Эргоферона, согласно анализу показателя «площадь под кривой» ($32,83 \pm 18,12$ против $36,94 \pm 19,08$ у.е. в группе плацебо, $p = 0,0083$). Частота ухудшений в группе Эргоферона была в 7 раз ниже, чем в группе плацебо (0,6% против 4,4% случаев в группе плацебо). Безопасность терапии подтверждалась меньшим числом пациентов с НЯ (0,6% против 10,8% в группе плацебо, $p = 0,0006$) и отсутствием лекарственного взаимодействия.

Заключение. Данные метаанализа свидетельствуют, что лечение Эргофероном эффективно снижает продолжительность лихорадки при ОРВИ и гриппе по сравнению с плацебо-терапией. Применение Эргоферона облегчает тяжесть течения заболевания и сокращает частоту бактериальных осложнений. Показана хорошая переносимость и совместимость препарата с лекарственными средствами других классов.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, метаанализ, лечение ОРВИ, лечение гриппа, Эргоферон

Для цитирования: Горелов А.В., Геппе Н.А., Блохин Б.М., Зайцев А.А., Усенко Д.В., Николаева С.В., Никифоров В.В., Скучалина Л.Н., Шамсиев Ф.М. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(4): 83–97. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-83-97

Для корреспонденции:

Горелов Александр Васильевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А

Телефон: (495) 672-1158

E-mail: crie@pcr.ru

ORCID: 0000-0001-9257-0171

Статья поступила 04.08.2021 г., принята к печати 28.09.2021 г.

For correspondence:

Aleksandr V. Gorelov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Phone: (495) 672-1158

E-mail: crie@pcr.ru

ORCID: 0000-0001-9257-0171

The article was received 04.08.2021, accepted for publication 28.09.2021

Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections

A.V.Gorelov^{1,2}, N.A.Geppe², B.M.Blokhin³, A.A.Zaitsev⁴, D.V.Usenko¹, S.V.Nikolaeva¹, V.V.Nikiforov^{3,5}, L.N.Skuchalina⁶, F.M.Shamiyev⁷

¹Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁴N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation;

⁶Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

⁷Health Ministry of the Republic of Uzbekistan Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Objective. To evaluate the efficacy and safety of Ergoferon in children and adults with acute respiratory viral infections (ARVIs). **Material and methods.** We have analyzed the results of 10 randomized controlled trials involving 1732 patients. The outcome measures included duration of fever, disease severity, frequency of deteriorations, number of adverse events (AEs), and assessment of drug interaction. We have conducted statistical analysis of pooled data and meta-analysis using logistic regression.

Results. Patients receiving Ergoferon were 1.5 times more likely to have shorter period of fever than those receiving placebo (OR = 1.499, $p = 0.0002$). Patients in the Ergoferon group had milder ARVI and influenza than patients in the placebo group (according to the AUC analysis: 32.83 ± 18.12 vs 36.94 ± 19.08 units in the placebo group, $p = 0.0083$). The frequency of deterioration in the Ergoferon group was 7 times lower than that in the placebo group (0.6% vs 4.4% of cases). Treatment safety was confirmed by fewer patients having AEs in the experimental group (0.6% vs 10.8%, $p = 0.0006$.) and no drug interactions.

Conclusion. Our findings suggest that Ergoferon significantly reduced duration of fever in patients with ARVI and influenza compared to placebo. Ergoferon alleviated the disease and reduced the incidence of bacterial complications. Moreover, this drug demonstrated good tolerability and compatibility with other drugs.

Key words: ARVI, influenza, meta-analysis, ARVI treatment, influenza treatment, Ergoferon

For citation: Gorelov A.V., Geppe N.A., Blokhin B.M., Zaitsev A.A., Usenko D.V., Nikolaeva S.V., Nikiforov V.V., Skuchalina L.N., Shamiyev F.M. Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2021; 16(4): 83–97. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-83-97

Острая респираторная инфекция (ОРИ) занимает ведущее место среди инфекционных заболеваний и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью повсеместно [1, 2]. Большинство острых инфекций дыхательных путей вызывается вирусами и обычно разрешается в течение 7–10 дней [3]. Затяжное течение респираторного заболевания с развитием осложнений, чаще всего связанных с присоединением бактериальной инфекции, может достигать 20–30% [4]. Тяжелое и осложненное течение заболеваний отмечается в тех случаях, когда иммунные механизмы не справляются с возбудителем, начиная с первых этапов вирусной инфекции [5–7]. Среди основных причин осложнений – нарушения иммунной защиты, которые приводят к иммунодефициту в сочетании с резким снижением антибактериальной резистентности организма [4].

В стратегической программе по гриппу на 2019–2030 гг. Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывает-

ся на необходимость изучения и внедрения новых методов лечения с использованием, в том числе, иммуномодуляторов [8]. Прогнозируется глобальный рост рынка иммуномодуляторов, применяемых для лечения различных заболеваний [9].

Применение иммуномодулирующей терапии при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), включая грипп, направлено на снижение длительности течения заболевания, профилактику бактериальных осложнений, а также восстановление иммунологических резервов организма, подверженных воздействию со стороны вируса [4, 10–12]. Одним из лекарственных средств для лечения ОРВИ различной этиологии является Эргоферон (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (ООО НПФ ММХ), Россия) – препарат иммуноопосредованного противовирусного действия. Это комбинированный лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к IFN- γ , CD4 и гистамину,

подвергнутых технологической обработке (высокие разведения). Компоненты, входящие в состав препарата, обладают единым механизмом действия в виде регуляции функциональной активности рецепторов (к IFN- γ , CD4 и гистамину), что сопровождается выраженным иммуотропным действием [13, 14]. Эргоферон применяется для лечения ОРВИ, включая грипп, у взрослых и детей от 6 мес., начиная с 2011 г. [14].

Представленная в данном обзоре работа проводилась с целью метаанализа и обобщенной оценки клинической эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении ОРВИ и гриппа у детей и взрослых.

Методы

Источники данных

Проведен отбор опубликованных статей с упоминанием применения Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа у детей и взрослых по открытым базам данных (PubMed, EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library), а также в следующих реестрах: Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ (grls.ru), ClinicalTrials.gov Национальной библиотеки медицины США, Международная платформа для регистрации клинических исследований (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) ВОЗ. Поиск проводился по ключевому термину «Эргоферон» на русском и английском языках. Дополнительно у компании-производителя как спонсора исследований были запрошены отчеты о проведенных РКИ, данные которых использовались для статистического анализа данных по эффективности и безопасности, а также информация службы фармаконадзора компании.

Выбор исследований

В обзор включали исследования, соответствующие следующим критериям: 1) дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ); 2) участники: дети и взрослые с диагнозом ОРВИ, грипп, ОРИ верхних дыхательных путей; 3) медицинское вмешательство: лечение ОРВИ/гриппа Эргофероном в сравнении с плацебо, осельтамивиром либо базовой терапией (применение при необходимости дезинтоксикационной терапии, для облегчения симптомов при наличии показаний – жаропонижающих препаратов, препаратов для лечения кашля, сосудосуживающих капель и др.); 4) пациенты получали Эргоферон по лечебной схеме согласно инструкции по медицинскому применению препарата в течение 5 дней; 5) наличие следующих конечных точек исследования: продолжительность лихорадки, тяжесть симптомов, количество пациентов с ухудшением течения заболевания, потребовавшего назначения антибактериальной терапии или госпитализации (продления госпитализации), количество пациентов с нежелательными явлениями (НЯ)/количество НЯ. Не включались в обзор исследования в следующих случаях: 1) повторно опубликованное исследования, 2) Эргоферон использовался совместно с другими противовирусными препаратами, 3) Эргоферон назначался с профилактической целью; 4) недостаточность представленных данных для проведения статистического анализа.

Доступность данных и оценка качества исследований

Поиск выявил 87 публикаций в открытом доступе с упоминанием препарата Эргоферон, из которых были исключены 78 статей после проверки названия, содержания резюме/абстракта и выявления несоответствия заявленным критериям.

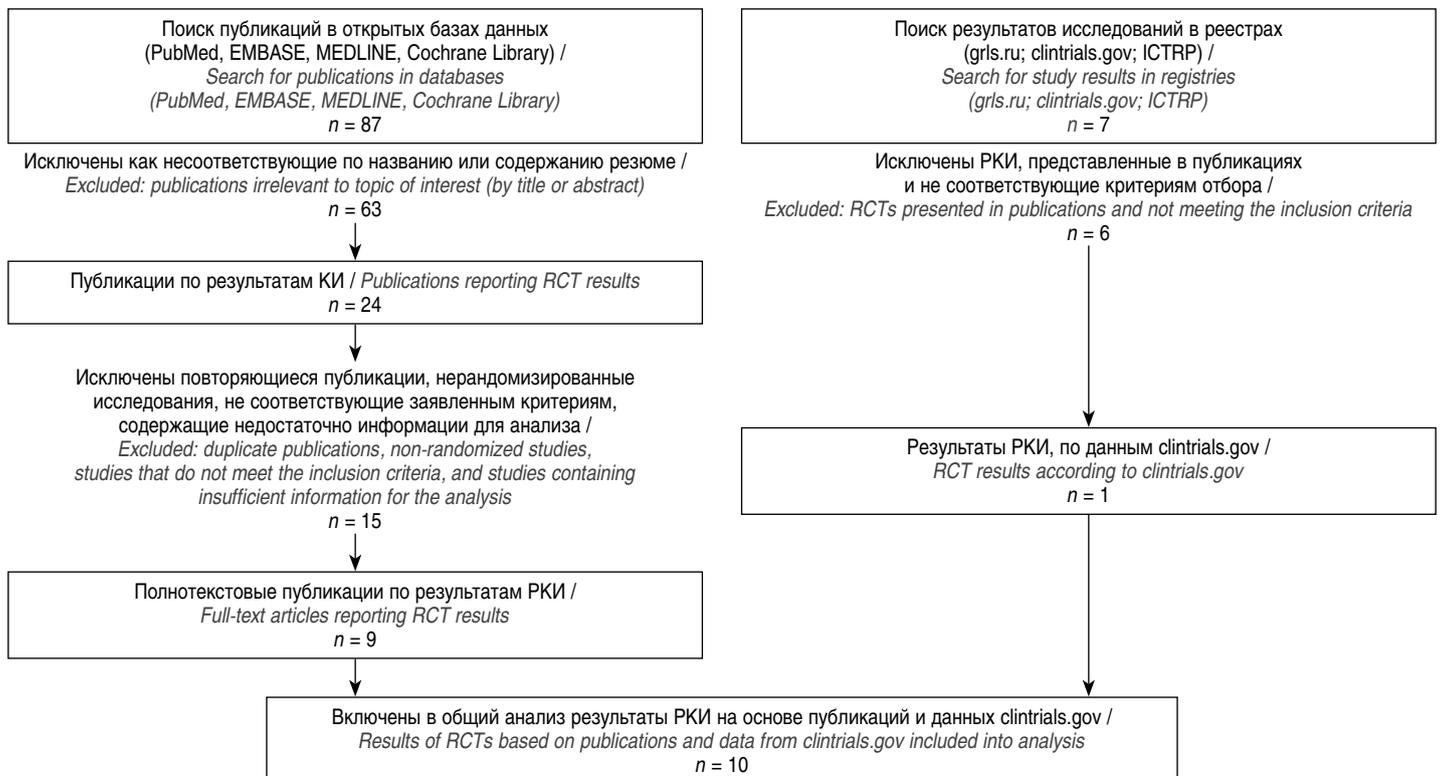


Рис. 1. Схема отбора исследований для анализа.

Fig. 1. Selection of studies for the analysis.

Найдена информация о 6 РКИ, удовлетворяющих условиям поиска, зарегистрированных в реестре разрешений на проведение КИ сайта Государственного реестра лекарственных средств (grls.ru), результаты которых доступны на сайте ClinicalTrials.gov.

Полные тексты 9 статей [15–23], а также данные отчета по зарегистрированному в МЗ РФ РКИ, предоставленного спонсором исследования ООО НПФ ММХ (данные исследования готовятся к печати) [24], были включены в обзор. Дополнительная информация по безопасности и применяемой в ходе исследований сопутствующей терапии была предоставлена спонсором исследований. Детали отбора публикаций и исследований для анализа представлены на рис. 1.

В общей сложности проанализированы данные 1732 пациентов, из которых 866 принимали Эргоферон. Учитывались следующие параметры: размер выборки, протокол вмешательств, результаты и риски предвзятости (риск методологических ошибок, которые способствуют смещению результатов и снижению их достоверности). Так, для оценки рисков предвзятости каждого включенного исследования оценивалось наличие и вид рандомизации, наличие маскировки распределения (осуществлялось ли сокрытие информации о том, какую терапию будет получать каждый последующий включенный пациент), наличие ослепления, соответствие представленных результатов запланированным конечным точкам исследования и полнота описания результатов.

Статистический анализ

Проведен статистический анализ с использованием объединенных оценок средних значений и стандартных отклонений. Для метаанализа использован метод логистической регрессии (SAS 9.4, PROC LOGISTIC). Регрессионная модель учитывает длительность лихорадки, группу терапии и номер исследования. Длительность лихорадки проранжирована в по-

рядке, где меньшему количеству дней лихорадки проставлен больший счет. Результаты представлены в виде отношения шансов (odds ratio, OR) и 95%-х доверительных интервалов (ДИ). При этом в дроби OR данные группы Эргоферона являются числителем, а данные группы плацебо – знаменателем.

Среднюю длительность лихорадки и тяжесть заболевания (показатель «площадь под кривой») анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча. Долю пациентов, у которых отмечено ухудшение течения заболевания (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации), и количество пациентов с хотя бы одним НЯ анализировали с помощью точного критерия Фишера. Анализ лекарственного взаимодействия по зарегистрированным НЯ и анализ влияния группы принимаемой пациентом сопутствующей терапии на длительность лихорадки был выполнен с помощью процедуры PROC MIXED пакета SAS 9.4. Для первого анализа модель включала в себя наличие/отсутствие НЯ в качестве зависимой переменной, группу терапии, АТХ-код сопутствующей терапии и их взаимодействие; для второго – продолжительность лихорадки в качестве зависимой переменной, группу терапии, АТХ-код сопутствующей терапии и их взаимодействие. Результаты исследований, которые нельзя было объединить с основными данными, включенными в метаанализ (например, данные по влиянию препарата на некоторые иммунологические показатели), изложены в тексте отдельно.

Результаты

Оценка риска предвзятости во включенных исследованиях

Описание метода рандомизации приведено в 7 РКИ (РКИ 1–6, 10) [15–19, 21, 24], табл. 1. В 3 РКИ способ рандомизации не указан (РКИ 7–9) [20, 22, 23]. Маскировка распре-

Таблица 1. Оценка риска предвзятости во включенных исследованиях
 Table 1. Assessment of the risk of biases in the studies included

Исследование / Study	Метод рандомизации / Randomization method	Маскировка распределения / Masking of distribution	Ослепление / описание процедуры / Blinding/ description of the procedure	Все ли результаты представлены / All results presented	Выборочное представление результатов / Selected results presented	ИТТ анализ / ITT analysis
РКИ 1 [Rafalsky V., 2016] / RCT 1 [Rafalsky V., 2016]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Нет / не применимо / No / not applicable	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 2 [Селькова Е.П., 2019] / RCT 2 [Selkova E.P., 2019]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Да/Да / Yes/Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 3 [Жданов К.В., 2021] / RCT 3 [Zhdanov K.V., 2021]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Нет / не применимо / No / not applicable	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 4 [Костинов М.П., 2019] / RCT 4 [Kostinov M.P., 2019]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Да/Да / Yes/Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 5 [Геппе Н.А., 2019] / RCT 5 [Geppe N.A., 2019]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Да/Да / Yes/Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 6 [Clinical Trials, 2021] / RCT 6 [Clinical Trials, 2021]	Блоковая рандомизация, ИГС / Block randomization, IVRS	Да / Yes	Да/Да / Yes/Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes
РКИ 7 [Вереvщиков В.К., 2011] / RCT 7 [Verevshchikov V.K., 2011]	Не указан / Not specified	Нет данных / No data	Нет / не применимо / No / not applicable	Да / Yes	Нет / No	Нет данных / No data
РКИ 8 [Крамарев С.А., 2014] / RCT 8 [Kramarev S.A., 2014]	Не указан / Not specified	Нет данных / No data	Нет / не применимо / No / not applicable	Да / Yes	Нет / No	Нет данных / No data
РКИ 9 [Степанншчева Л.А., 2012] / RCT 9 [Stepanishcheva L.A., 2012]	Не указан / Not specified	Нет данных / No data	Нет / не применимо / No / not applicable	Да / Yes	Нет / No	Нет данных / No data
РКИ 10 [Кондюрина Е.Г., 2017] / RCT 10 [Kondyurina E.G., 2017]	Блоковая рандомизация / Block randomization	Нет данных / No data	Да/Нет / Yes/No	Да / Yes	Нет / No	Нет данных / No data

ИГС – интерактивная голосовая система.
 IVRS – interactive voice response system.

ления (Allocation concealment) была предусмотрена в 6 РКИ, где процедура рандомизации осуществлялась с помощью компьютерной программы – интерактивной голосовой системы (ИГС) с веб-доступом. Данная программа случайным образом распределяла пациентов на 2 группы, используя способ плавающих блоков. Кроме того, исследуемый препарат поставлялся в исследовательские центры в количестве, превышающем число запланированных участников, в результате чего исследователи не могли знать заранее, в какую группу будет распределен конкретный пациент. В 5 исследованиях использован двойной слепой плацебо-контроль (РКИ 2, 4–6, 10) [16, 18, 19, 21, 24]; 2 исследования – с открытым сравнительным дизайном, где в качестве препарата сравнения использовался Осельтамивир

(«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) [15, 17]. В РКИ 1–6 анализ конечных точек проводился на полной анализируемой совокупности, что соответствует принципу «намерение лечить» (intention to treat/ITT); использовался адекватный метод коррекции анализа для учета отсутствующих данных [15–19, 24]. Совокупное описание параметров оценки риска предвзятости представлены в табл. 1. Детализация рисков смещения для РКИ 1–6 с использованием рекомендованной специалистами Кокрейновского сотрудничества программы Risk of bias (RoB) дана в публикации Никифорова В.В. и Руженцовой Т.А. (2019) [25].

Основные данные включенных в анализ РКИ

Включены РКИ с участием взрослых 18–70 лет (РКИ 1–4, 7, 9) [15–18, 20, 23] и детей от 6 мес. (РКИ 5, 6, 8, 10) [19, 21,

Таблица 2. Основные характеристики исследований

Table 2. Main characteristics of the studies

Исследование / Study	Группы сравнения (n) / Groups compared (n)	Заболевание / Disease	Конечные точки / Endpoints	Возраст участников / Age of participants	Страна / Country
РКИ 1 [Rafalsky V., 2016] / RCT 1 [Rafalsky V., 2016]	Эргоферон (81) Осельтамивир (80) / Ergoferon (81) Oseltamivir (80)	Грипп / Influenza	①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧, ⑫	18–60 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 2 [Селькова Е.П., 2019] / RCT 2 [Selkova E.P., 2019]	Эргоферон (76) Плацебо (85) / Ergoferon (76) Placebo (85)	ОРВИ, исключая грипп / ARVI excluding influenza	①, ③, ④, ⑥, ⑤, ⑦, ⑧, ⑨, ⑫	18–59 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 3 [Жданов К.В., 2021] / RCT 3 [Zhdanov K.V., 2021]	Эргоферон (92) Осельтамивир (92) / Ergoferon (92) Oseltamivir (92)	Грипп / Influenza	①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨, ⑩, ⑪, ⑫	18–70 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 4 [Костинов М.П., 2019] / RCT 4 [Kostinov M.P., 2019]	Эргоферон (169) Плацебо (173) / Ergoferon (169) Placebo (173)	ОРИ верхних дыхательных путей / ARI of the upper respiratory tract	①, ③, ④, ⑥, ⑧, ⑫	18–60 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 5 [Геппе Н.А., 2019] / RCT 5 [Geppe N.A., 2019]	Эргоферон (154) Плацебо (152) / Ergoferon (154) Placebo (152)	ОРИ верхних дыхательных путей / ARI of the upper respiratory tract	①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨, ⑫	3–18 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 6 [Clinical Trials, 2021] / RCT 6 [Clinical Trials, 2021]	Эргоферон (143) Плацебо (144) / Ergoferon (143) Placebo (144)	ОРВИ / ARVI	④, ③, ⑤, ⑥, ⑧, ⑨, ⑫	6 мес. – 6 лет / 6 months–6 years	Российская Федерация, Казахстан / Russian Federation, Kazakhstan
РКИ 7 [Веревщиков В.К., 2011] / RCT 7 [Verevshchikov V.K., 2011]	Эргоферон (50) Базовая терапия (50) / Ergoferon (50) Standard therapy (50)	ОРВИ / ARVI	④, ⑤, ⑧, ⑪, ⑫	18–60 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 8 [Крамарев С.А., 2014] / RCT 8 [Kramarev S.A., 2014]	Эргоферон (30) Базовая терапия (30) / Ergoferon (30) Standard therapy (30)	ОРВИ / ARVI	③, ④, ⑤, ⑧, ⑪, ⑫	4–17 лет / years	Украина / Ukraine
РКИ 9 [Степанничева Л.А., 2012] / RCT 9 [Stepanishcheva L.A., 2012]	Эргоферон (45) Базовая терапия (32) / Ergoferon (45) Standard therapy (32)	ОРВИ / ARVI	①, ②, ③, ④, ⑤, ⑦, ⑧, ⑫	40–60 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation
РКИ 10 [Кондюрина Е.Г., 2017] / RCT 10 [Kondyurina E.G., 2017]	Эргоферон (26) Плацебо (28) / Ergoferon (26) Placebo (28)	ОРИ с проявлениями обструктивного бронхита / ARI with manifestations of obstructive bronchitis	①, ③, ④, ⑤, ⑨, ⑧, ⑫, ⑬	3–6 лет / years	Российская Федерация / Russian Federation

В качестве конечных точек эффективности и безопасности использовали: ① – доля пациентов с нормализацией температуры тела; ② – среднее значение температуры тела; ③ – тяжесть симптомов заболевания; ④ – средняя продолжительность лихорадки; ⑤ – сроки разрешения или продолжительность симптомов заболевания; ⑥ – частота назначения жаропонижающих средств; ⑦ – динамика качества жизни; ⑧ – процент больных с ухудшением течения заболевания или развитием осложнений, требующих назначения антибактериальной терапии/госпитализации; ⑨ – доля пациентов с купированием всех симптомов ОРВИ/выздоровлением; ⑩ – динамика вирусосыделения; ⑪ – динамика показателей иммунного статуса; ⑫ – наличие и характер нежелательных явлений в период терапии, их связь с приемом препарата; ⑬ – частота усиления эпизодов бронхиальной обструкции.

The following parameters were used as endpoints for assessing the efficacy and safety: ① – proportion of patients with normalized body temperature; ② – mean body temperature; ③ – severity of symptoms; ④ – mean duration of fever; ⑤ – time to symptom resolution or their duration; ⑥ – frequency of administration of antipyretics; ⑦ – dynamics of the quality of life; ⑧ – proportion of patients with deterioration or complications that required antibacterial therapy/hospitalization; ⑨ – proportion of patients with resolution of all ARVI symptoms/recovered; ⑩ – dynamics of viral shedding; ⑪ – dynamics of immune parameters; ⑫ – incidence and type of adverse events occurred during therapy, their association with the drug; ⑬ – frequency of worse episodes of bronchial obstruction.

Таблица 3. Метаанализ данных по критерию продолжительность лихорадки в модели логистической регрессии (ИТТ-популяция)
 Table 3. Meta-analysis of data on fever duration evaluated using the logistic regression model (ITT population)

Исследование / Study	OR	Нижний 95% ДИ / Lower 95% CI	Верхний 95% ДИ / Upper 95% CI	P-value
Селькова Е.П., 2019 / Selkova E.P., 2019	1,408	0,806	2,462	0,2296
Костинов М.П., 2019 / Kostinov M.P., 2019	1,559	1,064	2,285	0,0227
Геппе Н.А., 2019 / Geppe N.A., 2019	1,846	1,209	2,818	0,0045
Clinical Trials, 2021	1,479	0,979	2,235	0,0615
Всего / Total	1,499	1,211	1,855	0,0002

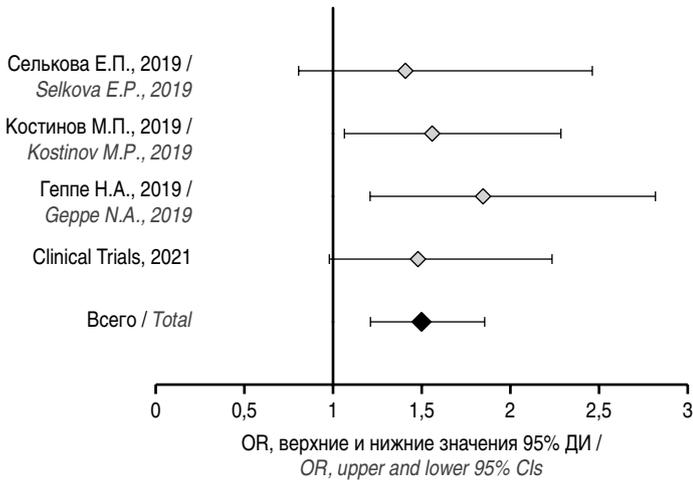


Рис. 2. Метаанализ данных по критерию продолжительность лихорадки в модели логистической регрессии (ИТТ-популяция). Результаты представлены в виде отношения шансов (OR) и 95%-х доверительных интервалов.

Fig. 2. Meta-analysis of data on fever duration evaluated in the logistic regression model (ITT-population). Results are shown as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals.

22, 24]. РКИ 1-5, 7, 9, 10 проводились в Российской Федерации, РКИ 6 – в РФ и Казахстане, РКИ 8 – в Украине. Соотношение пациентов в группах, возраст и место проведения исследования, а также основные конечные точки эффективности и безопасности указаны в табл. 2.

В связи со значительной гетерогенностью показателей, обусловленной различиями в подходах к выбору конечных точек в каждом исследовании, обобщены не все, но большинство данных по эффективности и безопасности терапии. Метаанализ проведен по критерию «продолжительность лихорадки», длительность которой определялась до нормализации температуры тела в течение 24 ч (аксиллярная температура <37,2°C). Обобщенный статистический анализ проведен по критериям «тяжесть симптомов» и «доля пациентов с ухудшением течения заболевания» (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации). Тяжесть симптомов оценивалась с помощью показателя «площадь под кривой», выраженного в условных единицах (у.е.), которые подсчитывались как произведение «суммы баллов тяжести симптомов» на дни. В ряде случаев расчет параметров критериев эффективности проводился на основании нескольких исследований, содержащих описание параметров, необходимых для проведения статистического анализа. В качестве критерия безопасности оценивалось количество пациентов хотя бы с одним НЯ по данным всех включенных в анализ РКИ. Дополнительно оценивались случаи лекарственного взаимодействия Эргоферона

с другими препаратами, а именно наличие связи между НЯ и приемом лекарственных средств (ЛС) для лечения сопутствующих заболеваний пациентов и влияние приема других ЛС на длительность лихорадки.

Влияние исследуемой терапии на продолжительность лихорадки

В 10 РКИ с участием 1732 человек приведены данные о продолжительности лихорадки. Как известно, разрешение фебрильной лихорадки коррелирует с устранением вiremии и противовирусным эффектом терапии [26], что послужило обоснованием применения данного показателя в качестве основного критерия эффективности. В связи с различиями в получаемом лечении в контрольной группе (у 528 пациентов использовалось плацебо, у 170 – осельтамивир, у 112 – стандартная терапия) в общий анализ были включены не все исследования. Данные из плацебо-контролируемого РКИ 10 [21] не включены в метаанализ, так как в нем не представлено среднее значение суточной температуры тела. Метаанализ с помощью логистической регрессии проведен на основе данных 1218 пациентов, из которых 690 пациентов получали в качестве лечения Эргоферон, а 528 – плацебо (рис. 2, табл. 3). Данный метод позволяет прогнозировать вероятности возникновения события. В частности, показатель OR, равный 1,499, свидетельствует о том, что прием Эргоферона с вероятностью в 1,499 раз выше, чем плацебо, способствует сокращению продолжительности лихорадки.

Продолжительность лихорадки (среднее значение, верхний и нижний 95% ДИ) по данным всех 10 РКИ представлена на рис. 3 и в табл. 4.

В двух РКИ (1 и 3) показано, что Эргоферон обладает аналогичным Осельтамивиру эффектом с точки зрения сокращения продолжительности лихорадочного периода при гриппе, которая составила $2,1 \pm 1,5$ и $2,3 \pm 1,6$ суток в группах Эргоферона и Осельтамивира (по данным РКИ 1) [15], $3,77 \pm 1,25$ и $3,54 \pm 1,53$ суток в одноименных группах соответственно (РКИ 3) [17]. По результатам инициативных исследований, Эргоферон сокращал продолжительность лихорадочного периода по сравнению с плацебо-терапией по данным как утренних, так и вечерних измерений температуры тела ($p = 0,002$) [21]; а также по сравнению со стандартной терапией (рис. 4, табл. 4).

Влияние терапии на тяжесть симптомов

Тяжесть симптомов ОРВИ и гриппа оценивалась по данным 285 пациентов, принимавших Эргоферон, и 290 пациентов, получавших плацебо [19, 24]. Тяжесть симптомов ОРВИ, рассчитанная по результатам двух исследований, составила $32,83 \pm 18,12$ у.е. и $36,94 \pm 19,08$ у.е. в группах Эргоферона и плацебо соответственно ($p = 0,0083$) (рис. 5). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение Эргоферона способствует более легкому течению ОРВИ и гриппа.

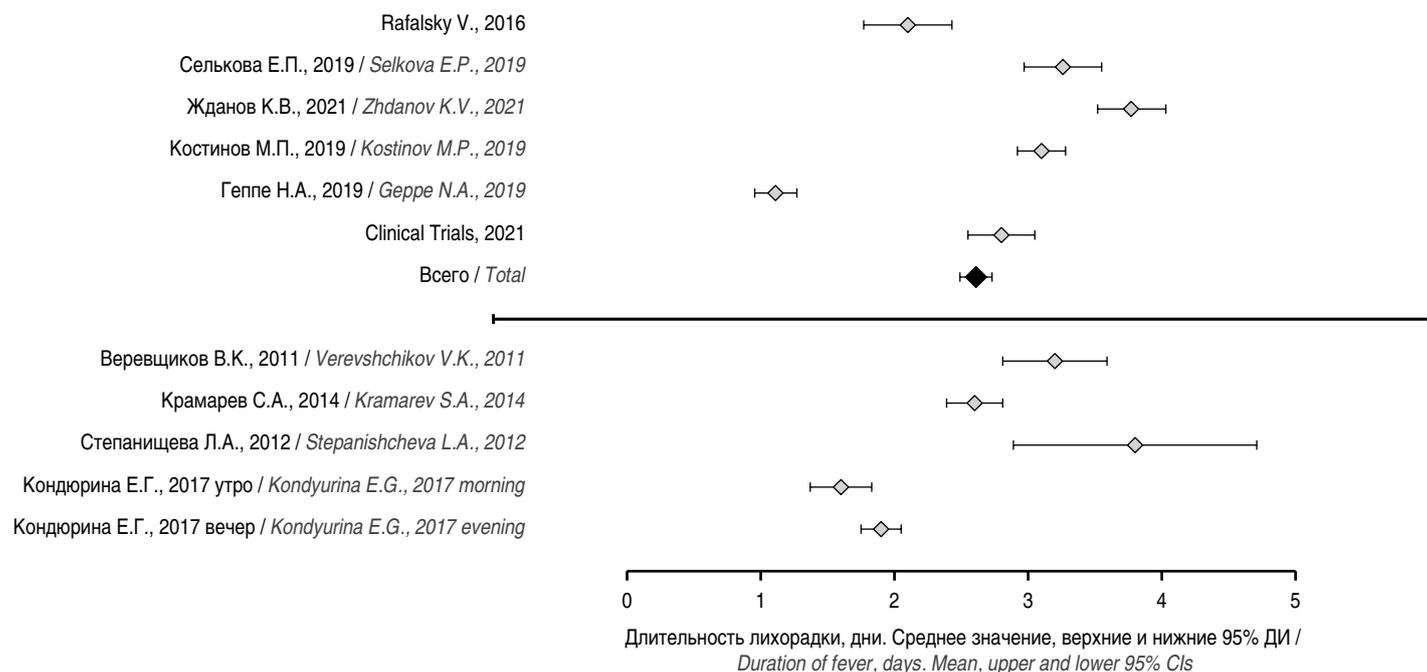


Рис. 3. Средние значения по показателю продолжительность лихорадки по данным 10 РКИ.

Fig. 3. Mean duration of fever according to 10 RCTs.

Электронная версия

Таблица 4. Средняя продолжительность лихорадки ($\leq 37,2^{\circ}\text{C}$) в исследованиях эффективности препарата Эргоферон (по сравнению с плацебо, осельтамивиром и стандартной терапией)
 Table 4. Mean duration of fever ($\leq 37,2^{\circ}\text{C}$) in trials assessing the efficacy of Ergoferon (compared to placebo, oseltamivir, and standard therapy)

Исследование / Study	Группа / Group	Продолжительность лихорадки, Mean \pm SD (сутки) / Duration of fever, Mean \pm SD (days)	Число пациентов, n / Number of patients, n	Статистика / Statistics
Rafalsky V., 2016	Эргоферон / Ergoferon	2,1 \pm 1,5	78	
	Осельтамивир / Oseltamivir	2,3 \pm 1,6	78	
Селькова Е.П., 2019 / Selkova E.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	3,26 \pm 1,21	68	
	Плацебо / Placebo	3,47 \pm 1,33	72	
Жданов К.В., 2021 / Zhdanov K.V., 2021	Эргоферон / Ergoferon	3,77 \pm 1,25	92	
	Осельтамивир / Oseltamivir	3,54 \pm 1,53	92	
Костинов М.П., 2019 / Kostinov M.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	3,1 \pm 1,2	167	
	Плацебо / Placebo	3,6 \pm 1,4	166	
Геппе Н.А., 2019 / Geppe N.A., 2019	Эргоферон / Ergoferon	1,11 \pm 0,95	145	
	Плацебо / Placebo	1,32 \pm 1,00	148	
Clinical Trials, 2021	Эргоферон / Ergoferon	2,8 \pm 1,5	140	
	Плацебо / Placebo	3,4 \pm 2,0	142	
Вевещиков В.К., 2011 / Verevshchikov V.K., 2011	Эргоферон / Ergoferon	3,2 \pm 1,4	50	
	Стандартная терапия / Standard therapy	5,8 \pm 1,4	50	
Крамарев С.А., 2014 / Kramarev S.A., 2014	Эргоферон / Ergoferon	2,6 \pm 0,6	30	
	Стандартная терапия / Standard therapy	3,8 \pm 0,9	30	
Степанищева Л.А., 2012 / Stepanishcheva L.A., 2012	Эргоферон / Ergoferon	3,8 \pm 3,1	45	
	Стандартная терапия / Standard therapy	5,9 \pm 4,9	32	
	Эргоферон утро / Ergoferon morning	1,6 \pm 0,6	26	
Кондюрина Е.Г., 2017 / Kondyurina E.G., 2017	Эргоферон вечер / Ergoferon evening	1,9 \pm 0,4	26	
	Плацебо утро / Placebo morning	2,7 \pm 1,2	28	
	Плацебо вечер / Placebo evening	2,3 \pm 0,8	28	
Всего [#] / Total [#]	Эргоферон / Ergoferon	2,61 \pm 1,54	690	$p = 0,0034^*$
	Плацебо / Placebo	2,1 \pm 1,5	78	

[#] В анализ данных группы Эргоферон включены 6 РКИ: Rafalsky V., 2016; Селькова Е.П., 2019; Жданов К.В., 2021; Костинов М.П., 2019; Геппе Н.А., 2019, Clinical Trials, 2021.

В анализ данных группы Плацебо включены 4 РКИ: Селькова Е.П. 2019; Костинов М.П., 2019; Геппе Н.А., 2019; Clinical Trials, 2021.

* Анализ с помощью t-критерия Стьюдента.

[#] Six RCTs were included into the analysis of the Ergoferon group: Rafalsky V., 2016; Selkova E.P., 2019; Zhdanov K.V., 2021; Kostinov M.P., 2019; Geppe N.A., 2019, Clinical Trials, 2021.

Four RCTs were included into the analysis of the Placebo group: Selkova E.P. 2019; Kostinov M.P., 2019; Geppe N.A., 2019; Clinical Trials, 2021.

* Analysis using the Student's t-test.

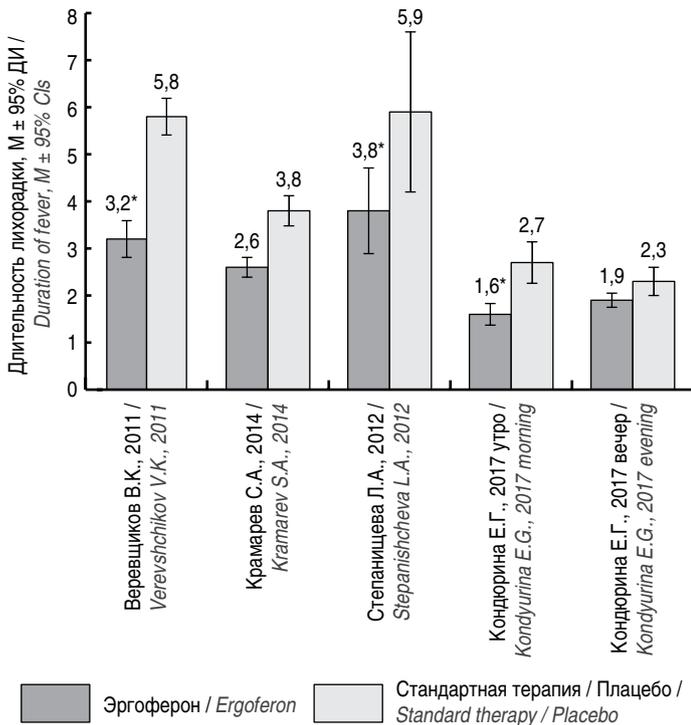


Рис. 4. Средняя продолжительность лихорадки при ОРВИ в группах Эргоферона по сравнению со стандартной терапией и плацебо. Различия между группами статистически значимы, * $p < 0,05$.

Fig. 4. Mean duration of fever in patients with ARVI receiving Ergoferon compared to those receiving standard therapy and placebo. Significant differences between the groups, * $p < 0.05$.

Влияние терапии на частоту развития осложнений ОРВИ и гриппа

Для оценки частоты возникновения осложнений ОРВИ и гриппа учитывали долю пациентов с развитием осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации. В обобщенный анализ включено 10 РКИ. Среди 849 пациентов, принимавших Эргоферон, развитие осложнений отмечалось в 0,6% случаев, среди 570 пациентов, принимавших плацебо, – в 4,4% случаев ($p = 0,0001$). По результатам исследований, где в контрольной группе использовали стандартную терапию ОРВИ и гриппа, зафиксировано 15 (13,4%) случаев осложнений среди 112 пациентов, среди пациентов, получавших Эргоферон ($n = 125$), не было ни одного случая осложнений (табл. 5).

Оценка безопасности терапии

Для оценки безопасности терапии анализировали число пациентов хотя бы с одним НЯ на основании данных всех 10 РКИ. При сравнении безопасности Эргоферона и плацебо использованы данные 866 пациентов, принимавших Эргоферон (10 РКИ), и 582 пациентов, принимавших плацебо (5 РКИ). В группе Эргоферона выявлено 49 (5,7%) пациентов хотя бы с одним НЯ, в группе плацебо – 62 (10,7%) ($p = 0,0007$). В исследованиях с применением стандартной терапии НЯ выявлены у 15 (13,4%) участников среди 112 пациентов, с применением осельтамивира – у 25 (14,5%) из 172 пациентов (табл. 6).

В качестве сопутствующей терапии пациенты применяли антипиретики, нестероидные противовоспалительные сред-

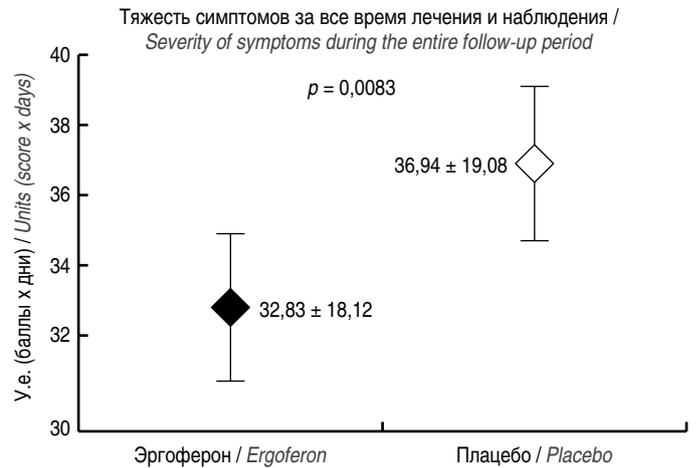


Рис. 5. Результаты обобщенного анализа эффективности по критерию тяжесть симптомов. Результаты представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD).

Fig. 5. Results of meta-analysis evaluating treatment efficacy by symptom severity. Results are shown as mean (M) ± standard deviation (SD).

ства, экспекторанты, бронхолитики, антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов), диуретики, статины, препараты для лечения заболеваний щитовидной железы и др. Для оценки лекарственного взаимодействия и влияния группы принимаемой сопутствующей терапии на продолжительность лихорадки использованы данные плацебо-контролируемых РКИ (460 пациентов группы Эргоферона и 442 пациента группы плацебо) [18, 19, 24] (табл. 7). Результаты анализа взаимодействия фактора «Группа» (Эргоферон / плацебо) и фактора «АТХ-код сопутствующей терапии» показал статистическую значимость (фактор взаимодействия DF = 11/1805, $\chi^2 = 27,54$, $p = 0,0038$) (табл. 8). Прием определенных групп препаратов сопутствующей терапии был связан с меньшим числом НЯ в группе Эргоферона по сравнению с группой плацебо (табл. 8).

Анализ влияния группы принимаемой сопутствующей терапии на продолжительность лихорадки показал отсутствие статистической значимости (фактор взаимодействия DF = 11/1805, $\chi^2 = 9,51$, $p = 0,5749$), что свидетельствует о том, что прием какой-либо сопутствующей терапии не оказывал влияния на продолжительность лихорадки при лечении Эргофероном.

Таким образом, проведенный регрессионный анализ подтверждает отсутствие взаимодействия Эргоферона с лекарственными средствами сопутствующей терапии, не отмечено антагонистического или взаимоусиливающего действия между препаратами.

Согласно данным всех 10 РКИ (1732 пациента), препарат Эргоферон хорошо переносился и не оказывал влияния на жизненно-важные функции пациентов.

Дополнительные данные по эффективности терапии

Влияние Эргоферона на иммунологические показатели

В ходе исследований иммунологические показатели (концентрации интерлейкинов (IL), IFN- γ/α , секреторного имму-

Таблица 5. Доля пациентов с ухудшением течения заболевания (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации)

Table 5. Proportion of patients with deterioration (development of complications requiring antibiotics or hospitalization)

Исследование / Study	Группа / Group	Число пациентов с ухудшением, n / Number of patients with deterioration, n	Общее число пациентов, n / Total number of patients, n	Статистика / Statistics
Rafalsky V., 2016	Эргоферон / Ergoferon	0	78	
	Осельтамивир / Oseltamivir	2	78	
Селькова Е.П., 2019 / Selkova E.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	0	76	
	Плацебо / Placebo	1	85	
Жданов К.В., 2021 / Zhdanov K.V., 2021	Эргоферон / Ergoferon	1	92	
	Осельтамивир / Oseltamivir	1	92	
Костинов М.П., 2019 / Kostinov M.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	3	167	
	Плацебо / Placebo	2	167	
Геппе Н.А., 2019 / Gepe N.A., 2019	Эргоферон / Ergoferon	0	145	
	Плацебо / Placebo	0	148	
Clinical Trials, 2021	Эргоферон / Ergoferon	1	140	
	Плацебо / Placebo	19	142	
Веровщиков В.К., 2011 / Verevshchikov V.K., 2011	Эргоферон / Ergoferon	0	50	
	Стандартная терапия / Standard therapy	10	50	
Крамарев С.А., 2014 / Kramarev S.A., 2014	Эргоферон / Ergoferon	0	30	
	Стандартная терапия / Standard therapy	0	30	
Степанищева Л.А., 2012 / Stepanishcheva L.A., 2012	Эргоферон / Ergoferon	0	45	
	Стандартная терапия / Standard therapy	5	32	
Кондюрина Е.Г., 2017 / Kondyurina E.G., 2017	Эргоферон / Ergoferon	0	26	
	Плацебо / Placebo	3	28	
	Эргоферон / Ergoferon	5 (0,6%)	849	$p = 0,0001^*$
	Плацебо / Placebo	25 (4,4%)	570	
Всего / Total	Эргоферон / Ergoferon	0	125	$p = 0,0001^{**}$
	Стандартная терапия / Standard therapy	15 (13,4%)	112	
	Эргоферон / Ergoferon	1 (0,6%)	170	$p = 0,6228$
	Осельтамивир / Oseltamivir	3 (1,8%)	170	

Статистический анализ проведен с использованием точного критерия Фишера.

* Сравнение между группами пациентов, принимавших Эргоферон и плацебо (по данным всех 10 РКИ). ** Сравнение между группами пациентов, принимавших Эргоферон и стандартную терапию (по данным трех РКИ: Веровщиков В.К., 2011, Крамарев С.А., 2014, Степанищева Л.А., 2012).

Statistical analysis was conducted using the Fisher's exact test.

* Comparison between patients receiving Ergoferon and placebo (according to all 10 RCTs). ** Comparison between patients receiving Ergoferon and standard therapy (according to 3 RCTs: Verevshchikov V.K., 2011, Kramarev S.A., 2014, Stepanishcheva L.A., 2012).

Таблица 6. Число пациентов с хотя бы одним нежелательным явлением (НЯ)

Table 6. Number of patients with at least one adverse event (AE)

Исследование / Study	Группа / Group	Число пациентов хотя бы с одним НЯ, n / Number of patients with at least one AE, n	Число пациентов, n / Number of patients, n	Статистика / Statistics
Rafalsky V., 2016	Эргоферон / Ergoferon	11	81	
	Осельтамивир / Oseltamivir	15	80	
Селькова Е.П., 2019 / Selkova E.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	8	76	
	Плацебо / Placebo	19	85	
Жданов К.В., 2021 / Zhdanov K.V., 2021	Эргоферон / Ergoferon	10	92	
	Осельтамивир / Oseltamivir	10	92	
Костинов М.П., 2019 / Kostinov M.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	7	169	
	Плацебо / Placebo	6	173	
Геппе Н.А., 2019 / Gepe N.A., 2019	Эргоферон / Ergoferon	3	154	
	Плацебо / Placebo	2	152	
Clinical Trials, 2021	Эргоферон / Ergoferon	10	143	
	Плацебо / Placebo	27	144	
Веровщиков В.К., 2011 / Verevshchikov V.K., 2011	Эргоферон / Ergoferon	0	50	
	Стандартная терапия / Standard therapy	10	50	
Крамарев С.А., 2014 / Kramarev S.A., 2014	Эргоферон / Ergoferon	0	30	
	Стандартная терапия / Standard therapy	0	30	
Степанищева Л.А., 2012 / Stepanishcheva L.A., 2012	Эргоферон / Ergoferon	0	45	
	Стандартная терапия / Standard therapy	5	32	
Кондюрина Е.Г., 2017 / Kondyurina E.G., 2017	Эргоферон / Ergoferon	0	26	
	Плацебо / Placebo	8	28	
	Эргоферон / Ergoferon	49 (5,7%)	866	$p = 0,0007$
	Плацебо / Placebo	62 (10,7%)	582	
Всего / Total	Эргоферон / Ergoferon	0	112	
	Стандартная терапия / Standard therapy	15 (13,4%)	112	
	Эргоферон / Ergoferon	25 (14,5%)	172	
	Осельтамивир / Oseltamivir	25 (14,5%)	172	

Таблица 7. Данные по числу пациентов, принимавших препараты сопутствующей терапии
Table 7. Number of patients receiving additional treatments

Исследование / Study	Группа / Group	Число пациентов, принимавших хотя бы один препарат сопутствующей терапии, n (%) / Number of patients receiving at least one additional drug, n (%)	Число пациентов в группе / Number of patients in the group
Костинов М.П., 2019 / Kostinov M.P., 2019	Эргоферон / Ergoferon	54 (32,3)	167
	Плацебо / Placebo	43 (25,7)	167
Геппе Н.А., 2019 / Geppe N.A., 2019	Эргоферон / Ergoferon	135 (87,7)	153
	Плацебо / Placebo	136 (89,5)	151
Clinical Trials, 2021	Эргоферон / Ergoferon	119 (85,0)	140
	Плацебо / Placebo	124 (87,3)	124

Таблица 8. Результаты сравнения групп терапии внутри каждого АТХ кода
Table 8. Results of comparison between therapy groups within each ATC code

АТХ-группа / ATC-group	Зарегистрировано НЯ / Registered AE		Не зарегистрировано НЯ / Non-registered AE		Всего записей / Total number of records		Статистика / Statistics
	Эргоферон / Ergoferon	Плацебо / Placebo	Эргоферон / Ergoferon	Плацебо / Placebo	Эргоферон / Ergoferon	Плацебо / Placebo	
A	6	14	173	171	179	185	0,127
B	0	1	1	2	1	3	0,2732
C	0	3	5	11	5	14	0,1186
D	1	12	61	38	62	50	< 0,0001
G	0	0	6	5	6	5	1
J	4	15	2	3	6	18	0,1797
L	1	1	0	0	1	1	1
M	2	4	92	96	94	100	0,6208
N	10	20	96	100	106	120	0,0395
R	16	32	331	332	347	364	0,0345
S	1	6	9	5	10	11	0,0001
V	2	9	59	71	61	80	0,0752

Включены АТХ коды: А – пищеварительный тракт и обмен веществ (A01, A03, A07, A11); В – кроветворение и кровь (B03, B05); С – сердечно-сосудистая система (C03, C05, C07, C08, C09, C10); D08 – антисептики и дезинфицирующие препараты; G03 – половые гормоны и модуляторы половой системы; J01 – противомикробные препараты для системного применения; L03 – иммуностимуляторы; M01 – противовоспалительные и противоревматические препараты; N02 – анальгетики; R – дыхательная система (R01, R02, R03, R05, R06, R07); S – препараты для лечения заболеваний органов чувств (S01, S02); V – прочие разные препараты (V03, V07, V30).

Included ATC codes: A – Alimentary tract and metabolism (A01, A03, A07, A11); B – Blood and blood forming organs (B03, B05); C – cardiovascular system (C03, C05, C07, C08, C09, C10); D08 – antiseptics and disinfectants; G03 – sex hormones and modulators of the genital system; J01 – antiinfectives for systemic use; L03 – immunomodulating agents; M01 – antiinflammatory and antirheumatic products; N02 – analgesics; R – respiratory system (R01, R02, R03, R05, R06, R07); S – sensory organs (S01, S02); V – various (V03, V07, V30).

ноглобулина А (slg А) и гистамина) определяли в сыворотке крови [17, 20] и слюне [22] с помощью метода иммуноферментного анализа; субпопуляции лимфоцитов оценивали с помощью цитометрии [17, 20].

По данным результатов сравнительного с осельтамивиром РКИ [17] лечение Эргофероном оказывало умеренное активирующее влияние на иммунную систему; выявлено увеличение в сыворотке крови концентрации цитокинов – регуляторов Т- и В-клеточного иммунного ответа, таких как IL-2, IL-4, IFN- γ . На третий день терапии Эргофероном концентрация IL-2 в сыворотке крови увеличивалась на 1,15 пг/л, IL-4 – на 0,28 пг/мл, IFN- γ – на 1,61 пг/мл, в то время как в группе Осельтамивира отмечалось снижение данных показателей ($p < 0.05$).

По данным Вереvщикова В.К. и соавт. [20], у пациентов, применявших Эргоферон, в периоде реконвалесценции отмечалось увеличение содержания Т-лимфоцитов хелперного типа в 1,5 раза, NK-клеток – в 2,4 раза ($p < 0,02$), иммунорегуляторный индекс приближался к норме в 1,5 раза быстрее, а продукция индуцированных IFN- α/γ была в 2,3 и 2,15 раза выше по сравнению с показателями в группе стандартной терапии.

По данным Крамарева С.А. [22], показано избирательное модифицирующее и регулирующее действие Эргоферона

на функциональную активность и продукцию эндогенных интерферонов, а также slgА при их разном исходном уровне. В группе симптоматической терапии к 3-му дню лечения наблюдалось снижение уровней IFN- α ($p < 0,05$), IFN- γ и slgА в слюне ($p < 0,05$). Характер и выраженность этих изменений зависели от исходного уровня секреции: при высоком исходном уровне продукции снижение секреции происходило активнее. Стимулирующее влияние Эргоферона на интерфероногенез отмечено только у пациентов с исходно низким уровнем IFN- α/γ : выявлено повышение IFN- γ с $16,5 \pm 10,0$ пг/мл до $32,9 \pm 10,2$ пг/мл ($p < 0,05$, при норме $41,5 \pm 4,6$ пг/мл), IFN- α – с $23,7 \pm 10,8$ пг/мл до $72,8 \pm 16,6$ пг/мл ($p < 0,05$, при норме $38,4 \pm 3,2$ пг/мл). При этом у пациентов с исходно высоким уровнем IFN- α/γ их концентрация практически не менялась. При оценке показателя slgА отмечено, что Эргоферон оказывал нормализующее действие: способствовал повышению данного иммунного белка при исходно низком значении ($21,7 \pm 18,3$ мг/л до $133,4 \pm 265,1$ мг/л, $p < 0,05$) и снижению при исходно высоком значении ($296,9 \pm 211,9$ мг/л до $161,3 \pm 97,6$ мг/л). Уровень slgА к третьему дню терапии Эргофероном у всех пациентов (как с низким, так и с высоким исходным уровнем) приближался к значениям здоровых пациентов группы контроля ($145,4 \pm 42,4$ мг/л).

Применение Эргоферона у пациентов с бронхообструктивным синдромом при ОРВИ

По данным Кондюриной Е.Г. [21], средний срок выздоровления при лечении Эргофероном пациентов с бронхообструктивным синдромом (БОС) при ОРВИ составил $6,0 \pm 0,8$ дня против $9,0$ дня в группе плацебо ($p < 0,001$). Сроки исчезновения аускультативных признаков бронхиальной обструкции составили $4,1 \pm 0,3$ суток в группе Эргоферона против $6,9 \pm 0,4$ суток в группе Плацебо. В целом через двое суток лечения Эргофероном средние значения индекса бронхообструкции снизились более чем в 2 раза. Применение Эргоферона способствовало эффективному контролю пассивных и активных механизмов обструкции дыхательных путей, в то время как в группе контроля усиление выраженности БОС, потребовавшее увеличения объема терапии, было отмечено у 8 из 28 пациентов. Кроме того, в группе пациентов, получавших Эргоферон, не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения респираторной инфекции, в то время как в группе плацебо зафиксировано 3 случая бактериальных осложнений с назначением антибактериальных препаратов.

Дополнительные данные по безопасности терапии

По информации службы фармаконадзора компании ООО НПФ ММХ, с момента регистрации препарата и по настоящее время (2010–2021 гг.) всего было получено 72 сообщения о НЯ при проведении РКИ препарата Эргоферон. 5 НЯ зафиксировано в неинтервенционных исследованиях. В пострегистрационном периоде зарегистрировано 129 случаев НЯ / нежелательных реакций (НР) и других проблем, связанных с безопасностью лечения, полученных из разных источников. Большинство НР являются ожидаемыми проявлениями повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата, о чем указано в инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон. Неожидаемые НР единичны, не имеют высокой степени связи с приемом препарата и не формируют сигнала безопасности. Оценка частоты развития побочных реакций в соответствии с рекомендациями ВОЗ показывает, что подавляющее большинство НЯ относится к категории «нечастых» (более 0,1%, но менее 1% случаев). По данным фармаконадзора компании, в 2010–2021 гг. сигналов безопасности для препарата Эргоферон не зарегистрировано.

Обсуждение

Обзор включает анализ результатов 10 РКИ с участием 1732 пациентов с ОРВИ и гриппом, где в качестве исследуемого препарата применялся Эргоферон. РКИ проводились в период 2011–2021 гг. в России, Казахстане и Украине. Плацебо-контролируемые РКИ, данные которых использовались в метаанализе, характеризуются низким уровнем систематических ошибок: в исследованиях применялись валидированные шкалы и методы для оценки эффективности терапии, подробно описаны процедуры ослепления и рандомизации, представлены результаты в соответствии с заявленными критериями. Применяемые методы получения отдельных измерений (и методы последующего анализа результатов измерений) можно отнести к точным, воспроиз-

водимым и интерпретируемым, а результаты исследований применимы на всю соответствующую популяцию, что обеспечивает нашим выводам высокую степень внутренней и внешней достоверности [27].

Результаты метаанализа демонстрируют преимущество исследуемого препарата над плацебо по основному критерию – сокращение продолжительности лихорадки ($OR = 1,499$, $p = 0,0002$). Использованный критерий «продолжительность лихорадки» является одним из ключевых при оценке эффективности противовирусных препаратов при гриппе [28, 29]. В ранее проведенном метаанализе показано, что применение Осельтамивира значительно уменьшало продолжительность лихорадки: взвешенная разница средних значений (weighted mean difference, WMD) составила 20,48 (95% ДИ -28,43, -12,53; $p = 0,001$) [28]. Продемонстрировано также, что на фоне применения Осельтамивира в суточной дозе 75 мг продолжительность лихорадки составляла 45 (38–52) ч, а в дозе 150 мг – 41 (33–46) ч, что было значимо меньше по сравнению с группой плацебо ($p = 0,02$ и $p = 0,006$ соответственно), где сроки нормализации температуры тела составляли 59 (48–68) ч [29]. Согласно данным литературы, у детей с ОРВИ верхних дыхательных путей продолжительность лихорадки на фоне симптоматической терапии составляет в среднем $3,57 \pm 1,93$ дня [30], что соотносится с представленными в обзоре результатами. Средняя продолжительность лихорадки при лечении Эргофероном варьировала от 1,1 до 3,8 суток. Разбросы в показателях длительности лихорадочного периода, вероятно, обусловлены тем, что причинами ОРВИ и гриппа в течение нескольких лет, когда проводились исследования, были разные штаммы вирусов, вызывавших заболевания в тот или иной эпидемический сезон. Вместе с тем анализ данных по влиянию Эргоферона на продолжительность заболевания в целом не проводился, что можно отнести к ограничениям обзора, связанным с тем, что различные подходы в определении продолжительности сроков заболевания в ходе проведения РКИ не позволили суммарно оценить показатели.

Разрешенный в ходе исследований прием жаропонижающих препаратов можно отнести к еще одному ограничению. Проведенный регрессионный анализ, оценивающий наличие связи между приемом препаратов сопутствующей терапии (включая жаропонижающие средства) и продолжительностью лихорадки, не показал взаимодействия оцениваемых параметров. Таким образом, сокращение времени, потребовавшегося для нормализации температуры тела, было обусловлено именно эффектом Эргоферона.

Известно, что применение иммуномодуляторов при ОРВИ способствует снижению тяжести заболевания и профилактике бактериальных осложнений. Результаты отечественных исследований свидетельствуют, что применение препаратов с иммуномодулирующим действием приводит к снижению тяжести течения ОРВИ до 60%, частота развития осложнений уменьшается в 3–4 раза, в том числе острого бронхита, пневмонии, отита [31–34]. Проведенный нами обзор дополняет имеющиеся данные: применение Эргоферона значимо уменьшало тяжесть течения ОРВИ, а также в 7 раз по сравнению с плацебо-терапией снижало

частоту осложнений, потребовавших назначения антибактериальных препаратов.

Выделение возрастных подгрупп при анализе не было запланировано, данный обзор включает результаты терапии пациентов в возрасте от 6 мес. до 70 лет, что связано с единой схемой применения Эргоферона без поправки на возраст [14]. Отсутствие необходимости подбора схемы лечения для пациентов разного возраста обусловлено тем, что механизм действия и реакции, в реализацию которых вовлечены молекулы-мишени, не имеют значимых возрастных различий у большинства участников исследований, включенных в анализ. Данная особенность Эргоферона делает применение препарата удобным и безопасным.

Результаты наблюдательных программ показывают, что для лечения ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике может назначаться от 1 до 11 препаратов, при этом чаще чем в 40% случаев применяются 3 и более лекарственных средства [35, 36]. В этой связи имеет значение изучение лекарственного взаимодействия и совместимости препаратов. Случайно выявленные НЯ в клинических исследованиях могут изменить наше представление о профиле безопасности, казалось бы, уже хорошо изученных препаратов. Последние исследования по лечению новой коронавирусной инфекции показали, что применение некоторых противовирусных препаратов совместно с другими лекарственными средствами может отрицательно влиять на функцию печени и почек, а также увеличивать частоту развития других нежелательных эффектов [37–40]. Проведенный нами анализ совместимости Эргоферона с другими средствами, применяющимися у пациентов с ОРВИ и гриппом, а также для лечения сопутствующей соматической патологии, показал отсутствие негативного взаимодействия препарата с лекарственными средствами различных классов. Частота НЯ в оцениваемых РКИ на фоне лечения Эргофероном была аналогичной или более низкой, чем при приеме плацебо. Таким образом, по данным изучения безопасности можно сделать вывод о том, что препарат Эргоферон обладает положительным соотношением польза/риск.

В подготовке обзора выявлено несколько ограничений анализируемых РКИ. Во-первых, наряду с качественным проведением и представлением результатов шести РКИ, более низкий методологический уровень имел место в четырех инициативных исследованиях, что не позволило подготовить обобщенные данные по некоторым критериям оценки эффективности и безопасности. Во-вторых, из-за различий в характеристиках отдельных исследований присутствует некоторая статистическая неоднородность в полученных результатах метаанализа. Наконец, размер выборок пациентов в трех инициативных исследованиях был менее 50 пациентов в каждой сравниваемой группе. Упомянутые факторы могут оказывать влияние на уровень доказательств данных РКИ и в некоторой степени – на обобщенные данные.

Заключение

Проведенный метаанализ представляет данные, доказывающие эффективное положительное влияние препара-

та Эргоферон на продолжительность лихорадки при ОРВИ и гриппе по сравнению с плацебо-терапией. Эргоферон снижает тяжесть течения заболевания и частоту бактериальных осложнений, что сопровождается значимым уменьшением необходимости назначения антибиотиков. Показана более низкая частота НЯ по сравнению с плацебо за счет снижения числа случаев ОРВИ и гриппа, протекающих с ухудшением, и отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами различных классов, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. Наконец, следует подчеркнуть, что разработка, исследование и внедрение в клиническую практику новых иммуномодулирующих препаратов с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности дает новые возможности улучшения и качества терапии, и качества жизни пациентов с ОРВИ и другими вирусными инфекциями органов дыхания в различных возрастных категориях.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Горелов А.В., Геппе Н.А., Усенко Д.В., Никифоров В.В., Скучалина Л.Н., Шамсиев Ф.М. принимали участие в подготовке публикаций по результатам клинических исследований препарата Эргоферон. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interests

Gorelov A.V., Geppe N.A., Usenko D.V., Nikiforov V.V., Skuchalina L.N., Shamsiev F.M. prepared the manuscript using the results of clinical trials evaluating Ergoferon efficacy. The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Pelzman FN, Tung J. A Symptom-Directed Paradigm for the Evaluation and Management of Upper Respiratory Tract Infections. *Med Clin North Am.* 2021 Jan;105(1):199-212. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.020
2. Trucchi C, Paganino C, Orsi A, Amicizia D, Tisa V, Piazza MF, et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥ 50 years-old. *BMC Health Serv Res.* 2019 Aug 19;19(1):585. DOI: 10.1186/s12913-019-4412-7
3. Timbury MC. Notes on medical virology. Churchill Livingstone; 11th edition, 1998.
4. Ершов ФИ, Гарашченко ТИ. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? Новый взгляд на старую проблему. *Российская ринология.* 1999;2:20-28 / Ershov FI, Garashchenko TI. Vozmozhhen li kontrol' ostrykh respiratornykh zabollevanii u detei? Novyi vzglyad na staruyu problemu. *Rossiiskaya rinologiya.* 1999;2:20-28. (In Russian).
5. Лискова ЕВ. Клиника гриппа в современный период. *Медицинский альманах.* 2011;4:110-12. / Liskova EV. Clinical picture of influenza at the present period. *Medical Almanac.* 2011;4:110-12. (In Russian).
6. Keynan Y, Card CM, McLaren PJ, Dawood MR, Kasper K, Fowke KR. The role of regulatory T cells in chronic and acute viral infections. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):1046-52. DOI: 10.1086/529379

7. Khitrov AN, Shogenov ZS, Tretyak EB, Ischenko AI, Matsuura E, Neuhaus O, et al. Postinfectious immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007 May;3(3):323-31. DOI: 10.1586/1744666X.3.3.323
8. Global influenza strategy 2019-2030. Geneva: World Health Organization; 2019. [доступ 27.07.2021]. Адрес: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>
9. Immunomodulators Market Analysis, By Product (Immunosuppressants, Immunostimulants, Antibodies), By Application (Oncology, Respiratory, HIV, Others), Forecast To 2027. [доступ 27.07.2021]. Адрес: <https://www.reportsanddata.com/report-detail/immunomodulators-market>
10. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Fenner and White's medical virology. Academic Press, 2016.
11. Голубовская ОА, Гудзенко ОА, Шестакова ИВ, Гайнутдинова ТИ, Левчук ОО. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. Клиническая инфектология и паразитология. 2018;7(1):140-48. / Golubovska O, Gudzenko O, Shestakova I, Gainutdinova T, Levchuk O. Post-infectious asthenic syndrome: ways of correction. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2018;7(1):140-48. (In Russian).
12. Волосовец АП, Крамарев СА, Кривопустов СП, Мороз ТС. Патогенетическая терапия постинфекционного астенического синдрома при вирусных заболеваниях. Здоров'я України. 2009;22(227):62-3. / Volosovets AP, Kramarev SA, Krivopustov SP, Moroz TS. Patogeneticheskaya terapiya postinfekcionnogo astenicheskogo sindroma pri virusnykh zabolevaniyakh. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2009;22(227):62-63. (In Russian).
13. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Yanamala N, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020 Sep 1;205(5):1345-1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. Адрес: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7350ea71-ccb6-4e65-9c69-6613c62eb97c&t=1 / Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Ergoferon. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7350ea71-ccb6-4e65-9c69-6613c62eb97c&t=1 (In Russian).
15. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis*. 2016 Oct;51:47-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002
16. Селькова ЕП, Костинов МП, Барт БЯ, Аверьянов АВ, Петров ДВ. Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Пульмонология. 2019;29(3):302-10. / Sel'kova EP, Kostinov MP, Bart BYa, Aver'yanov AV, Petrov DV. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):302-310. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310 (In Russian).
17. Жданов КВ, Хамитов РФ, Рафальский ВВ, Михайлузова МП, Шаповалова ЮС, Осешнюк РА и др. Применение противовирусного препарата, содержащего технологически обработанные антитела к интерферону-γ, CD4-рецептору и гистамину для лечения гриппа у взрослых: результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного с осельтамивиром исследования. Инфекционные болезни. 2021;19(1):39-57. / Zhdanov KV, Khamitov RF, Rafalsky VV, Mikhailusova MP, Shapovalova YuS, Osheshnyuk RA, et al. The use of antiviral drug based on technologically processed antibodies to interferon-γ, CD4 receptor and histamine in the treatment of influenza in adults: results of a multicenter open-label randomized comparative trial with oseltamivir. *Infektsionnye bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(1):39-57. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-39-57 (In Russian).
18. Костинов МП, Хамитов РФ, Бабкин АП, Минина ЕС, Барт БЯ, Михайлузова МП, и др. Лечение острой респираторной инфекции у взрослых: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Лечащий врач. 2019;10:72-78. / Kostinov MP, Khamitov RF, Babkin AP, Minina ES, Bart BYa, Mikhailusova MP, et al. Treatment of acute respiratory infection in adults: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Lechaschii Vrach*. 2019;10:72-78. DOI: 10.26295/OS.2019.29.30.015 (In Russian).
19. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Мельникова ИМ, Сабитов АУ, Перминова ОА, Галустян АН, и др. Релиз-активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2019;1:87-94. / Geppe NA, Kondyurina EG, Melnikova IM, Sabitov AU, Perminova OA, Galustyan AN, et al. Release-active antiviral drug Ergoferon in treatment of acute respiratory infections in children. The efficacy of the liquid dosage form of Ergoferon: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical research. *Pediatrics. Named after G.N.Speransky*. 2019;1:87-94. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94 (In Russian).
20. Вереvщиков ВК, Борзунов ВМ, Шемякина ЕК. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. Антибиотики и химиотерапия. 2011;56(9-10):23-26. / Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Ergoferon and improvement of etiopathogenetic therapy of influenza and acute respiratory viral infection in adults. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(9-10):23-26. (In Russian).
21. Кондюрина ЕГ, Бурцева ЕИ, Трушакова СВ, Мукашева ЕА, Виноградова АА, Ёлкина ТН и др. Оценка эффективности противовирусной терапии у детей с острым обструктивным бронхитом. Лечащий врач. 2017;1:65-70. / Kondyurina EG, Burtseva EI, Trushakova SV, Mukasheva EA, Vinogradova AA, Elkina TN, i dr. Otsenka effektivnosti protivovirusnoi terapii u detei s ostrym obstruktivnym bronkhitom. *Lechaschii Vrach*. 2017;1:65-70. (In Russian).
22. Крамарев СА, Загордонец ЛВ. Опыт применения препарата Эргоферон у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Современная педиатрия. 2015;1(65):30-34. / Kramarev SA, Zakordonets LV. The experience of the use of "Ergoferon" in children with ARVI. *Sovremennaya Pediatriya*. 2015;1(65):30-34. (In Russian).
23. Степанищева ЛА, Сосновских ИВ, Кучина ТФ, Кремер ОА, Кузин ВФ, Кечина ДМ, и др. Опыт применения эргоферона для лечения острых респираторных заболеваний у пациентов трудоспособного возраста. Доктор.Ру. 2012;S:28-31. / Stepanishcheva LA, Sosnovskikh IV, Kuchina TF, Kremer OA, Kuzin VF, Kechina DM, i dr. Opyt primeneniya ergoferona dlya lecheniya ostrykh respiratornykh zabolevanii u patsientov trudospobnogo vozrasta. *Doctor.Ru*. 2012;S:28-31. (In Russian).
24. Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности Эргоферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Адрес: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03039621?term=ergoferon&draw=2&rank=2> / Mezhdunarodnoe mnogotsentrovое dvoïnoe slepoe platsebo-kontroliruemoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie v parallelnykh gruppakh effektivnosti i bezopasnosti Ergoferona v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03039621?term=ergoferon&draw=2&rank=2> (In Russian).
25. Никифоров ВВ, Руженцова ТА. Клиническая эффективность и безопасность Эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях: критическая оценка с позиций доказательной медицины. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019;8(4):84-97. / Nikiforov VV,

- Ruzhentsova TA. Clinical efficacy and safety of Ergoferon in flu and other acute respiratory viral infections: a critical evaluation from the standpoint of evidence-based medicine. Infectious Diseases: News, Views, Education. 2019;8(4):84-97. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14011 (In Russian).
26. Ison MG, de Jong MD, Gilligan KJ, Higgs ES, Pavia AT, Pierson J, et al. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1654-62. DOI: 10.1086/652498
27. Бубнова МГ, Бутина ЕК, Выгодин ВА, Кукушкин СК, Кутишенко НР, Лукина ЮВ, и др. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины. Москва: Силиця-Полиграф; 2011. / Bubnova MG, Butina EK, Vygodin VA, Kukushkin SK, Kutishenko NP, Lukina YuV, i dr. Kachestvennaya klinicheskaya praktika s osnovami dokazatel'noi meditsiny. Moskva: Silitseya-Poligraf Publ; 2011. (In Russian).
28. Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. Infect Dis (Lond). 2015;47(11):808-19. DOI: 10.3109/23744235.2015.1067369
29. Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. Yonsei Med J. 2017 Jul;58(4):778-785. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.778
30. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. World J Pediatr. 2019 Jun;15(3):255-261. DOI: 10.1007/s12519-019-00248-0
31. Парамонова НС, Волкова ОА. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. Медицина (Минск). 2006;4:66-67. / Paramonova NS, Volkova OA. Problemy ostrykh respiratornykh virusnykh zabolevanii v pediatrii. Meditsina (Minsk). 2006;4:66-67. (In Russian).
32. Караулов АВ. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека. 2012;1(234):43-47. / Karaulov AV. Immunomodulators for prevention and treatment of respiratory infections in children. Farmateka. 2012;1(234):43-47. (In Russian).
33. Тозлиян ЕВ. Растительные иммуномодуляторы в комбинированной терапии респираторных заболеваний у детей. Практика педиатра. 2013;1:14-18. / Tozliyan EV. Rastitel'nye immunomodulatory v kombinirovannoi terapii respiratornykh zabolevanii u detei. Praktika pediatria. 2013;1:14-18. (In Russian).
34. Пшеничная НЮ, Булгакова ВА, Волчкова ЕВ, Карева ЕН, Селькова ЕР, Городин ВН. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. Терапевтический архив. 2019;11:105-109. / Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Volchkova EV, Kareva EN, Sel'kova EP, Gorodin VN. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. Terapevticheskii arkhiv. 2019;11: 105-109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454 (In Russian).
35. Фазылов ВХ, Ситников ИГ, Силина ЕВ, Шевченко СБ, Можина ЛН, Замятина ГА и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. 2016;11:68-75 / Fazylov VK, Sitnikov IG, Silina EV, Shevchenko SB, Moshina LN, Zamyatina LL, et al. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. Terapevticheskii arkhiv. 2016;11:68-75. DOI: 10.17116/terarkh2016881168-75 (In Russian).
36. Геппе НА, Валиева СТ, Фараджева НА, Оганян МР, Мырзабекова ГТ, Жанузак М, и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». Терапия. 2017;8(18):63-78. / Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, Ohanyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA, et al. Treatment of ARVI and grippe in ambulatory-polyclinical practice: results of international observing noninterventional programme "Ermitage". Therapy. 2017;8(18):63-78. (In Russian).
37. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet. 2020, 21; 395(10228):e52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4
38. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Med Virol. 2021; 93(2):1057-1069. DOI: 10.1002/jmv.26398
39. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Int J Antimicrob Agents. 2020; 56(2):106080. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
40. Becker RC. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):43-53. DOI: 10.1007/s11239-020-02120-9

Информация о соавторах:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-6479
E-mail: geppe@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0547-3686

Блохин Борис Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 131-7464
E-mail: blokhinb@gmail.com

Зайцев Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3
Телефон: (499) 263-1047
E-mail: a-zaicev@yandex.ru

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: dusenko@rambler.ru

Николаева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: nikolaeva008@list.ru
ORCID: 0000-0003-3880-8112

Никифоров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63
Телефон: (495) 357-6221
E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Скучалина Любовь Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с курсом кардиоревматологии и гастроэнтерологии Медицинского университета Астаны
Адрес: 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а
Телефон: (7172) 53-9424
E-mail: girogi@mail.ru

Шамсиев Фуркат Мухитдинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела пульмонологии при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
Адрес: 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, Алмазарский район, ул. 2-й Чимбай, пр. Талант, 3
Телефон: +998 (71) 229-38-47
E-mail: FShamiyev@mail.ru

Information about co-authors:

Natalia A. Geppe, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-4277
E-mail: geppe@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0547-3686

Boris M. Blokhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (499) 131-7464
E-mail: blokhinb@gmail.com

Andrey A. Zaitsev, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Pulmonologist of the N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital Ministry of Defense of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation
Address: 3 Hospitalnaya square, Moscow, 105094, Russian Federation
Phone: (499) 263-1047
E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Denis V. Usenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: dusenko@rambler.ru

Svetlana V. Nikolaeva, MD, PhD, senior researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: nikolaeva008@list.ru
ORCID: 0000-0003-3880-8112

Vladimir V. Nikiforov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 63 Volokolamsk highway, Moscow, 125367, Russian Federation
Phone: (495) 357-6221
E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Lyubov N. Skuchalina, MD, PhD, DSc, Professor in the Department of Children's Diseases with a Course of Cardiorheumatology and Gastroenterology, Astana Medical University
Address: 49a Beybitshilik str., Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakhstan
Phone: (7172) 53-9424
E-mail: girogi@mail.ru

Furkat M. Shamsiev, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Pulmonology, Health Ministry of the Republic of Uzbekistan Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics
Address: 3 passage Talent, 2nd Chimbai str., Almazar district, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (71) 229-38-47
E-mail: FShamiyev@mail.ru

Электронная библиотека **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**

Клинико-патогенетическое значение нарушения антиперекисной защиты у детей с псевдотуберкулезом

Целью исследования, результаты которого опубликованы во втором номере журнала «Инфекционные болезни» за 2021 год была – оценка вклада изменения содержания церулоплазмينا и активности миелопероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы в увеличение степени тяжести и формирование варианта течения псевдотуберкулеза у детей, выявить прогностические критерии формирования негладкого течения заболевания.

Обследованы 125 детей, больных псевдотуберкулезом различной степени тяжести и варианта течения. Контрольная группа – 45 детей со II группой здоровья. Определено содержание церулоплазмينا, общая пероксидазная активность плазмы крови, активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, миелопероксидазы.

Установлено увеличение активности супероксиддисмутазы, миелопероксидазы и каталазы в острый период псевдотуберкулеза во всех группах детей. В период ранней реконвалесценции у детей с тяжелой степенью псевдотуберкулеза наблюдалось увеличение активности супероксиддисмутазы, миелопероксидазы и каталазы на фоне сопоставимых значений содержания церулоплазмينا и активности глутатионпероксидазы. Результаты проведенного исследования доказывают, что механизмы формирования негладкого течения и увеличения степени тяжести псевдотуберкулеза у детей опосредованы дисбалансом функционирования антиперекисных ферментов. Снижение активности глутатионпероксидазы на фоне повышения функционирования каталазы в эритроцитах, отсутствие увеличения содержания церулоплазмينا в плазме крови в острый период и период ранней реконвалесценции служат прогностическим критерием формирования более тяжелой степени и негладкого течения псевдотуберкулеза.

*Носарева О.Л., Помогаева А.П., Степовая Е.А., Жаворонок Т.В.,
Шахристова Е.В., Краснова Е.И., Васюнин А.В.*

*Клинико-патогенетическое значение нарушения антиперекисной защиты у детей с псевдотуберкулезом.
Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 101–108.*

DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-101-108

Источник: www.phdynasty.ru