

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16949>

Биологические противовирусные лекарственные препараты на основе антител для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов: фокус на безопасность

Н.А. Геппе¹, А.Л. Заплатников², Е.Г. Кондюрина³, Б.М. Блохин⁴, В.А. Ревякина⁵,
Н.Г. Колосова¹, С.Т. Абдрахманова⁶, О.Н. Романова⁷

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия;

⁶ Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан;

⁷ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Безопасность лекарственной терапии имеет особое значение для иммунокомпрометированных пациентов. Высокую значимость данный аспект приобретает в контексте выбора тактики профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп.

В статье представлены данные об особенностях противовирусного иммунного ответа у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом, а также краткий обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности инновационных биологических противовирусных препаратов на основе обработанных по градуальной технологии аффинно очищенных антител. Препараты имеют направленное действие на иммунную систему в соответствии с своими фармакологическими мишенями; обладают весомой доказательной базой, основанной как на отдельных исследованиях (включая двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные), так и метаанализах клинических исследований по каждому препарату по показанию «острая респираторная вирусная инфекция/грипп». В статью включены также результаты обобщённого анализа безопасности применения данных препаратов с целью профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций/гриппа у пациентов с сопутствующей аллергической и аутоиммунной патологией.

Результаты исследований, метаанализов и обобщённого статистического анализа данных по нежелательным явлениям в рандомизированных клинических исследованиях препаратов на основе обработанных по градуальной технологии аффинно очищенных антител для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций/гриппа свидетельствуют о доказанной эффективности и благоприятном профиле безопасности, что позволяет рекомендовать их к широкому применению с профилактической и лечебной целью в соответствии с показаниями, включая пациентов с аллергической и аутоиммунной патологией.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция; ОРВИ; астма; аллергия; лечение; антитела; безопасность.

Как цитировать:

Геппе Н.А., Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Блохин Б.М., Ревякина В.А., Колосова Н.Г., Абдрахманова С.Т., Романова О.Н. Биологические противовирусные лекарственные препараты на основе антител для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов: фокус на безопасность // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 3. С. 368–381. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16949>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16949>

Antibody-based biological antiviral drugs for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised patients: focus on safety

Natalya A. Geppe¹, Andrey L. Zaplatnikov², Elena G. Kondyurina³, Boris M. Blokhin⁴, Vera A. Revyakina⁵, Natalya G. Kolosova¹, Sagira T. Abdrakhmanova⁶, Oksana N. Romanova⁷

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

⁵ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

⁶ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;

⁷ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

The safety of drug therapy is of particular importance for immunocompromised patients. This aspect acquires high importance in the context of choosing tactics for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections.

The review presents data on the features of the antiviral immune response and common cold/influenza in patients with a burdened allergic history and a brief overview of the results of clinical studies on the effectiveness and safety of innovative biological antiviral drugs based on antibodies to biological targets. The drugs have a targeted effect on the immune system in accordance with their pharmacological targets, have a significant evidence base, including a meta-analysis of clinical trials for each drug according to the indication "acute respiratory viral infections/influenza", as well as individual studies, including double-blind placebo-controlled randomized, with this pathology in immunocompromised patients.

The article also includes the results of a generalized safety analysis of the use of the above drugs for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections/influenza in patients with concomitant allergic and autoimmune pathology.

The results of the conducted studies, meta-analyses and generalized statistical analysis of data on the use of the biological antiviral drugs based on antibodies for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections/ influenza indicate proven efficacy and a favorable safety profile and allow us to recommend drugs for wide use with preventive and therapeutic purposes in accordance with indications, including patients with allergic and autoimmune pathology.

Keywords: acute respiratory viral infection; common cold; asthma; allergies; treatment; antibodies; safety.

To cite this article:

Geppe NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Blokhin BM, Revyakina VA, Kolosova NG, Abdrakhmanova ST, Romanova ON. Antibody-based biological antiviral drugs for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised patients: focus on safety. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(3):368–381. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16949>

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность лекарственной терапии — неотъемлемый аспект фармакотерапии и предмет пристального внимания служб фармаконадзора, регуляторных органов в сфере обращения лекарств, а также учёных и практикующих врачей во всём мире [1, 2]. Особую значимость данная проблема приобретает в контексте профилактики и лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у пациентов на фоне аллергической и аутоиммунной патологии. В первую очередь, это связано с необходимостью учёта лекарственного взаимодействия с препаратами базисной терапии и минимизацией лекарственной нагрузки на организм.

Важность совместимости лекарственных препаратов, риска аллергии на любой из них в этой группе пациентов трудно переоценить, поскольку даже проверенные препараты иногда оказываются не до конца изученными в плане риска возникновения нежелательных явлений, в том числе аллергической природы¹. Кроме того, определённые ограничения применения препаратов для профилактики и лечения ОРВИ обусловлены не только риском развития нежелательных реакций, но и особенностями механизма действия ввиду ограниченного спектра активности в отношении возбудителей ОРВИ, как, например, ингибиторов нейраминидазы при гриппе. Другой значимый аспект выбора тактики при ОРВИ у иммунокомпрометированного пациента — особенности противовирусного иммунного ответа.

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Противовирусный иммунитет у иммунокомпрометированных пациентов реализуется, как и у исходно здоровых, посредством взаимодействия врождённых и адаптивных реакций. При этом доказано, что изменение иммунного статуса относится к факторам риска ОРВИ [3]. Соответственно, пациенты с аллергической патологией, механизмы возникновения и прогрессирования которой до сих пор до конца не изучены, остаются в группе риска возникновения ОРВИ. Особенности формирования, развития и состояния иммунной системы в разные периоды жизни человека и сложности её изучения обуславливают отсутствие единого подхода к иммунопатогенезу аллергии. Продолжаются научные дискуссии и исследования

в рамках концепций «атопического марша» — от атопического дерматита и пищевой аллергии в младенчестве до аллергического ринита и бронхиальной астмы в детском возрасте, «обратного атопического марша» и других [4]. Однако более вероятной в патогенезе аллергических заболеваний представляется модель нелинейных, гетерохронных и гетеротопных взаимодействий с множественными иммунными нарушениями [5]. В пользу данной точки зрения свидетельствует и факт наличия мультиморбидности лишь у 4–6% детей при встречаемости как минимум одного симптома аллергии почти у половины детей при общности факторов риска и этиопатогенеза хронической аллергической патологии [6]. Доказано, что общими для данной группы заболеваний являются смещение иммунного ответа с воспалением по T2-пути, дисфункция эпителиальных барьеров в респираторном и желудочно-кишечном тракте, а также генетическая предрасположенность [4–6]. Именно их взаимодействие с изменяющимся в течении жизни экспозомом (совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организма) приводит к манифестации тех или иных аллергических заболеваний [6].

Стоит заметить, что при аллергической патологии изменяется не только общий противовирусный, но и локальный иммунный ответ. Например, известно, что при бронхиальной астме снижено высвобождение иммуноглобулина А (immunoglobulin A, IgA) на поверхности эпителия, что значительно ухудшает защиту во «входных воротах» инфекции [7, 8]. Среди характерных особенностей выделяют также дисбалансный, недостаточный интерфероновый ответ на респираторную вирусную инфекцию с дефицитом интерферона гамма (interferon gamma, IFN- γ) — ключевого цитокина противовирусного иммунного ответа [8].

Респираторные вирусы сохраняют лидирующие позиции как фактор риска обострений бронхиальной астмы². Так, до 80% обострений данного заболевания являются вирусиндуцированными [9, 10], из них риновирусассоциированных — до 60% [11, 12]. Установлено, что вирусы-возбудители ОРВИ являются триггером как обострения бронхиальной астмы, так и её первых проявлений. Существует устойчивая связь между определёнными возбудителями и бронхиальной астмой, в частности риновирус является своеобразным, достаточно весомым биомаркером. В немецком когортном исследовании по результатам анализа вириома в образцах мазков из носоглотки продемонстрирован существенно более высокий уровень риновирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, особенно у пациентов

¹ Информационное письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 16.04.2024 № 7565. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/245025/Письмо_по_ибупрофен.pdf.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [May, 2024]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/world-asthma-day-may-7-2024/>.

с бронхиальной астмой (56%) и детей с атопией (66%) при сравнении со здоровыми добровольцами сопоставимого возраста [13].

Уязвимость пациентов с бронхиальной астмой к возбудителям ОРВИ чревата не только частыми обострениями. Например, существуют доказательства того, что индуцированные риновирусом частые обострения бронхиальной астмы приводят к ремоделированию дыхательных путей и, как следствие, усугублению бронхообструкции с развитием рефрактерности к бронходилататорам [14]. В ряде исследований показано, что иммуноопосредованное воспаление при бронхиальной астме протекает параллельно процессам ремоделирования как естественного пути эволюции болезни, и одновременно с этим иммунные клетки индуцируют и регулируют данный процесс посредством цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и т.д. [15]. При этом вирусы относятся к модифицируемым факторам риска бронхиальной астмы, и, соответственно, адекватная профилактика и терапия ОРВИ дают улучшение контроля над астмой со снижением частоты её обострений [9, 11]. Потенциальные терапевтические мишени — модифицируемые факторы вирусиндуцированного обострения бронхиальной астмы, и решающее значение имеют иммунный ответ слизистой оболочки, качество интерферонового ответа и выраженность аллергического воспаления [11].

В контексте патогенеза ОРВИ представляется значимой роль тучных клеток в противовирусном иммунном ответе при аллергической патологии, поскольку данные клетки принимают активное участие в её развитии. В частности, продемонстрировано их преимущественно провоспалительное, дегрануляционно-зависимое и дегрануляционно-независимое влияние на иммунные реакции при риновирусной, респираторно-синцитиальной вирусной, гриппозной и парагриппозной инфекциях [16]. Активированные тучные клетки высвобождают провоспалительные цитокины — интерлейкины (interleukin, IL) 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа (tumour necrosis factor alpha, TNF- α), а также медиаторы бронхоконстрикции, такие как гистамин, простагландин D2 и лейкотриен C4. Аномальное производство и высвобождение этих медиаторов из тучных клеток усугубляет воспаление в дыхательной системе [16]. Отдельного внимания в данном аспекте заслуживает гистамин, рассматриваемый в ряде исследований как иммунорегулятор инфекционного воспаления [17–20]. Показано, что гистамин может непосредственно влиять на иммунный ответ, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности дендритных клеток, клеток-натуральных киллеров (natural killer, NK), гранулоцитов, Т- и В-лимфоцитов. Взаимодействие гистамина с рецепторами к гистамину 1-го типа (histamine type 1, H1) увеличивает продукцию IFN- γ и содействует пролиферации Т-хелперов 1-го типа (T-helper type 1, T1) [18, 19].

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ И ПОДДЕРЖАНИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В целом снижение противовирусного иммунитета из-за полимодальных иммунных нарушений при хронической аллергической патологии, ключевым из которых является поляризация иммунного ответа в сторону T2, приводит к формированию порочного круга при возникновении ОРВИ: аллергия является фактором, повышающим восприимчивость к вирусным инфекциям и увеличивающим риск развития осложнений, а вирусы, в свою очередь, способствуют сохранению, поддержанию хронического воспалительного процесса, развитию обострений основного заболевания и аллергических реакций на принимаемые препараты.

Решение данной проблемы — научно обоснованный, доказанный в клинических исследованиях выбор врачом тактики профилактики и лечения ОРВИ, базирующийся на универсальном этиопатогенетическом, и при этом таргетном и максимально безопасном, в том числе для иммунокомпрометированных пациентов, подходе. Главная задача — способствовать формированию и поддержанию антипатогенного иммунного ответа, поскольку чрезвычайно важно относиться с особым вниманием к балансу иммунного надзора и активации, с одной стороны, и необходимости подавления чрезмерной воспалительной реакции — с другой [17]. С данных позиций представляют интерес инновационные биологические противовирусные препараты на основе обработанных по градуальной технологии аффинно очищенных антител к IFN- γ (Анаферон и Анаферон детский) и антител к IFN- γ в комбинации с антителами к CD4 и гистамину (Эргоферон)³. Стоит отметить, что в новое, 15-е издание Государственной фармакопеи Российской Федерации, утверждённой Приказом Минздрава России от 20 июля 2023 года № 377, впервые включена общая фармакопейная статья «Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии», устанавливающая требования к качеству лекарственных средств данного класса⁴.

³ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]: Анаферон детский (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ba954e0-47b6-4d93-a96e-d03cc7695d2c&t=); Анаферон (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a860c06-cb5d-4a36-b421-7071db5345c9&t=); Эргоферон (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7350ea71-ccb6-4e65-9c69-6613c62eb97c&t=).

⁴ Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/>.

Биологические противовирусные лекарственные препараты на основе антител для профилактики и терапии острой респираторной вирусной инфекции/гриппа

Препараты «Анаферон», «Анаферон детский» и «Эргоферон» характеризуются высоким уровнем доказательности в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых: их эффективность и безопасность изучена в крупных, включая многоцентровые и международные, двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), подтверждена проведением метаанализов с наивысшим уровнем достоверности и убедительности данных с позиций доказательной медицины [21, 22]. Стоит отметить, что возможность применения указанных препаратов при ОРВИ у иммунокомпрометированных пациентов связана в первую очередь с механизмом их действия — селективным модифицирующим влиянием именно на ключевые для данного заболевания эндогенные молекулы-мишени, позволяющим тем самым регулировать опосредованные ими биологические процессы в организме³ [23, 24].

Противовирусная и иммуномодулирующая активность препаратов «Анаферон» и «Анаферон детский» реализуется посредством влияния на один из ключевых цитокинов противовирусной защиты организма — IFN- γ , что обеспечивает запуск каскада иммунных реакций: улучшается связывание IFN- γ со своим рецептором; стимулируется гуморальный и клеточный иммунный ответ; повышается продукция антител (включая секреторный IgA); активизируются функции Т-эффекторов, Т-хелперов; нормализуется их соотношение; повышается функциональный резерв Т-хелперов и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Активируется смешанный Т1- и Т2-тип иммунного ответа: повышается выработка цитокинов Т1 (IFN- γ , IL-2) и Т2 (IL-4, IL-10), нормализуется (модулируется) баланс Т1/Т2 активностей. Повышается функциональная активность фагоцитов и NK-клеток³.

Эргоферон обладает иммуноопосредованным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным эффектом³. Ввиду комбинированного состава механизм его действия ассоциирован с характерными, описанными выше процессами и дополняется опосредованным антителами к CD4 повышением функциональной активности CD4-лимфоцитов, нормализацией иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток. Влияние входящих в состав препарата антител к гистамину на гистаминзависимую активацию H1-рецепторов позволяет снижать тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшать проницаемость капилляров, что приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отёка слизистой оболочки носа, кашля и чихания, а также уменьшению выраженности

сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций за счёт подавления высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, продукции лейкотриенов, синтеза молекул адгезии, снижения хемотаксиса эозинофилов и агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном³ [25]. Таким образом, Эргоферон оказывает направленное влияние на иммунную систему: его компоненты обладают единым механизмом действия, регулируя функциональную активность молекул-мишеней, и усиливают противовирусное действие друг друга, что позволяет обеспечивать адекватную противовирусную защиту и снижать интенсивность вирусиндуцированного воспаления [26]. В исследованиях установлена терапевтическая эффективность препарата в отношении вирусов гриппа, парагриппа, риновируса, метапневмовируса, сезонных штаммов коронавируса, бокавируса, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, аденовируса и профилактическая при SARS-CoV-2³ [27].

Вовлечение в реализацию фармакологической активности универсальной системы естественной противовирусной защиты организма позволяет препаратам «Эргоферон», «Анаферон детский» и «Анаферон» оказывать максимально физиологичное по восприятию организмом действие при широком спектре ОРВИ, не вызывая развития гиперстимуляции иммунного ответа и её последствий и предотвращая формирование гипореактивности системы интерферонов с риском её истощения [28].

Результаты систематического обзора с метаанализом эффективности и безопасности препаратов «Анаферон детский» для профилактики и лечения ОРВИ/гриппа и «Анаферон» для профилактики ОРВИ на основе данных 3079 пациентов в возрасте от 1 месяца до 69 лет показали убедительные преимущества их применения [21]. При благоприятном профиле безопасности лечение препаратом «Анаферон детский» по сравнению с плацебо независимо от возбудителя ОРВИ (среди которых идентифицированы вирусы гриппа А и В, парагриппа, рино-, адено-, респираторно-синцитиального, корона-, бока- и метапневмовируса), клинической картины и наличия коморбидности способствует достоверному уменьшению продолжительности ОРВИ в 1,4 раза, сокращению длительности лихорадки и интоксикации, ускорению купирования таких катаральных симптомов, как ринит и кашель ($p < 0,001$). Значимым свидетельством эффективности препарата стало и показанное в ходе метаанализа достоверное влияние на уровень индуцированных IFN- γ и IFN- α со 2–3-го дня терапии с сохранением эффекта к её окончанию.

Метаанализ профилактической эффективности препаратов «Анаферон детский» и «Анаферон» в отношении возбудителей ОРВИ/гриппа подтвердил значимость их использования по данному показанию: отношение рисков (ОР) 1,25 [95% доверительный интервал 1,2–1,3] при отношении шансов (ОШ) 2,2 [95% ДИ 1,7–2,9] и ОР 6,7

[95% ДИ 3,8–11,8] при ОШ 20,1 [95% ДИ 9,2–44,0] соответственно [21]. Доля не заболевших ОРВИ/гриппом на фоне профилактического приёма 1 таблетки препарата «Анаферон» в день по сравнению с отсутствием профилактического вмешательства была достоверно выше почти в 8 раз (тест Кокрана–Мантеля–Хензеля [Cochran–Mantel–Haenszel test, СМН] 81,5; $p < 0,0001$), а для препарата «Анаферон детский» по сравнению с плацебо — в 1,3 раза (СМН 38,8; $p < 0,0001$). Стоит заметить, что профилактическая эффективность препаратов не зависела от коморбидности, включая бронхиальную астму.

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ с участием 200 детей в возрасте от 1 года до 5 лет включительно с бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого течения не менее 6 месяцев при оценке эффективности препарата «Анаферон детский» для профилактики и лечения повторных эпизодов ОРВИ доказана обоснованность повторного профилактического назначения препарата в течение 3 месяцев детям с рекуррентными ОРВИ [29]. У пациентов, получавших Анаферон детский повторно, значительно сокращается заболеваемость, снижается число эпизодов ОРВИ тяжёлого течения с бактериальными осложнениями. В течение 3 месяцев наблюдения более чем в 3 раза сократилось число обострений бронхиальной астмы на фоне ОРВИ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что профилактическая эффективность Анаферона детского при ОРВИ показана не только при бронхиальной астме, но и у детей с аутоиммунными заболеваниями. Так, в клиническом исследовании с участием 77 детей в возрасте от 3 до 14 лет с ювенильным ревматоидным артритом на фоне профилактического приёма препарата в течение 40 дней не болели ОРВИ 84% пациентов против 33% в группе сравнения [30].

Известно, что клиническая картина, продолжительность и прогноз ОРВИ во многом зависят от присутствия в организме возбудителя. Более быстрое снижение вирусной нагрузки предотвращает чрезмерную стимуляцию иммунной системы, уменьшая тем самым тяжесть и продолжительность заболевания. Именно поэтому при выборе противовирусного препарата важно его влияние на сроки элиминации возбудителя и динамику вирусной нагрузки.

По данным соответствующего золотому стандарту доказательной медицины международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ эффективности и безопасности препарата «Анаферон детский» в лечении гриппа и других ОРВИ с участием 569 пациентов в возрасте 3–12 лет, при оценке элиминации вирусов гриппа А/В из дыхательных путей в ходе анализа нозофарингеальных образцов с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени вирусная нагрузка на фоне лечения препаратом была значимо ниже, почти

в 2 раза, чем при приёме плацебо [31]. Установлено значимое влияние препарата на факторы местной защиты верхних дыхательных путей, такие как секреторный IgA (sIgA) и лизоцим, уровень нейтрофилов, выраженность деструктивных изменений цилиндрического и плоского эпителия слизистой оболочки носа.

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ эффективности и безопасности препарата «Анаферон детский» в лечении гриппа при участии 105 пациентов уже на 2–3-й день приёма продемонстрировано увеличение уровня sIgA в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем и в 4,5 раза по сравнению группой плацебо [32]. В РКИ профилактической эффективности у 106 детей в возрасте 2–4 лет получены убедительные доказательства способности препарата восстанавливать нормальный клеточный состав слизистой оболочки верхних дыхательных путей и активность местных факторов защиты. На фоне профилактического приёма препарата в течение 3 месяцев на слизистой оболочке носа отмечено повышение концентрации лизоцима в 1,6 раза, sIgA — в 1,5 раза ($p < 0,001$), снижение уровня нейтрофилов в 2,3 раза, показателя деструкции цилиндрического эпителия — в 1,7 раза, плоского эпителия — в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными параметрами [33].

Таким образом, результаты исследований и метаанализа эффективности препаратов «Анаферон» и «Анаферон детский» при ОРВИ, включая грипп, позволяют заключить, что препараты благодаря иммуноопосредованному противовирусному действию обеспечивают организму возможность быстро и полноценно реагировать на вирусную агрессию, способствуя более быстрой элиминации вирусов и поддерживая высокую готовность организма к встрече с инфекцией, в том числе за счёт влияния на факторы местного иммунитета. Анаферон детский обладает профилактической эффективностью и у детей с бронхиальной астмой, снижая не только частоту ОРВИ, но и количество вирусиндуцированных обострений астмы.

Метаанализ данных 1732 пациентов из 10 РКИ по применению препарата «Эргоферон» у детей от 6 месяцев и взрослых при ОРВИ/гриппе подтвердил благоприятное влияние препарата на сроки купирования лихорадки, коррелирующие с сокращением продолжительности вiremии и эффективностью противовирусной терапии [22]. Так, отношение шансов (ОШ) для «продолжительности лихорадки» составило 1,499 ($p = 0,0002$), что свидетельствует о большей вероятности сокращения сроков лихорадки по сравнению с плацебо в 1,5 раза. Клиническая эффективность препарата проявлялась уменьшением тяжести течения ОРВИ и гриппа, а также значительным (в 7 раз) сокращением доли пациентов с осложнениями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии и/или госпитализации. Продемонстрированы также хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности препарата: его применение не сопровождалось серьёзными

нежелательными реакциями, не отмечено лекарственного взаимодействия с препаратами для терапии ОРВИ/гриппа или лечения сопутствующих соматических заболеваний. Таким образом, применение препарата «Эргоферон» способствует улучшению качества терапии пациентов с ОРВИ/гриппом у взрослых и детей с 6 месяцев [22].

Отдельно хотелось бы остановиться на возможностях модулирующего действия препарата «Эргоферон», способствующего обеспечению адекватного ответа на вирусную инфекцию. Показано, что выраженность действия препарата зависит от исходного уровня цитокинов. Так, в РКИ эффективности применения препарата в лечении детей с ОРВИ с участием 60 пациентов в возрасте 4–17 лет продемонстрировано его избирательное действие в зависимости от исходного уровня IFN- γ [34]. У 40% пациентов исходный уровень продукции IFN- γ был ниже показателей здоровых детей, у остальных — повышенным или приближенным к норме (норма 41,5 \pm 4,6 пг/мл). На фоне применения препарата уровень IFN- γ у детей с низким исходным уровнем продукции увеличился на 99,4% ($p < 0,05$), а у пациентов с высоким уровнем продукции — не изменился. В контрольной группе на 3-й день наблюдения продукция IFN- γ у детей с низким и высоким уровнем его секреции снизилась с 25,9 \pm 8,9 до 17,1 \pm 5,9 ($p < 0,05$) и с 86,7 \pm 15,7 до 38,8 \pm 45,8 пг/мл ($p < 0,05$) соответственно. Таким образом, Эргоферон стимулировал синтез IFN- γ исключительно у детей со сниженным противовирусным иммунным ответом. Аналогичная динамика отмечена и в отношении влияния на продукцию IFN- α . В данном исследовании также показано, что препарат помогает обеспечивать адекватный местный иммунитет во входных воротах инфекции, поддерживая продукцию sIgA в слюне на одном уровне даже к третьим суткам терапии, тогда как в группе сравнения отмечено снижение данного параметра в 2 раза на 3-й день лечения [34].

Наиболее интересными представляются исследования, демонстрирующие клинически и лабораторно наряду с противовирусным противовоспалительный и антигистаминный эффект препарата. Применение препарата «Эргоферон» у пациентов с ОРВИ приводило к сокращению длительности катарального синдрома в среднем в 2 раза [35]. Динамика клинических симптомов сопровождалась снижением уровня гистамина от исходных 1,34 до 0,67 мкмоль/л ($p < 0,05$) к моменту выписки (референтные значения концентрации гистамина — 0,18–0,9 мкмоль/л). В контрольной группе уровень гистамина, напротив, в ранний период реконвалесценции приблизился к верхней границе нормы, составив 0,91 мкмоль/л.

В ходе международной наблюдательной ретроспективной программы «ЭРМИТАЖ» по изучению эффективности и безопасности применения препарата «Эргоферон» у пациентов с ОРВИ/гриппом в условиях реальной амбулаторной практики с участием 8411 пациентов, из которых 6005 детей и 706 пациентов с отягощённым

аллергологическим анамнезом (аллергический ринит/риносинусит, атопический дерматит/экзема, бронхиальная астма), установлено, что сроки купирования основных синдромов (лихорадочного, интоксикационного, катарального) составили в среднем 2–3 дня вне зависимости от наличия аллергии. У 1/3 (34%) детей с отягощённым аллергологическим анамнезом применение препарата позволило полностью исключить приём средств для симптоматической терапии [25].

В исследовании с участием 90 детей в возрасте 3–7 лет с ОРВИ на фоне бронхиальной астмы показано достоверное по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) сокращение продолжительности лихорадки и интоксикации в 2 раза, кашля — почти в 1,5 раза и, соответственно, снижение тяжести обострений бронхиальной астмы или даже отсутствие бронхиальной обструкции [36].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что применение препарата «Эргоферон» способствует более лёгкому и быстрому течению заболевания, ускоряя клинико-вирусологическое выздоровление и снижая частоту осложнений, требующих антибактериальной терапии и/или госпитализации. Доказанная эффективность и безопасность препарата, хорошая переносимость позволяют широко применять его для лечения ОРВИ/гриппа у детей с 6 месяцев и взрослых, в том числе из групп риска (с аллергическими заболеваниями, коморбидностью, включая хронические бронхолёгочные заболевания).

Биологические противовирусные лекарственные препараты на основе антител: фокус на безопасность при острой респираторной вирусной инфекции/гриппе у пациентов с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями

Для дополнительной оценки безопасности применения препаратов «Анаферон», «Анаферон детский» и «Эргоферон» для профилактики и терапии ОРВИ/гриппа, а также острых кишечных вирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов проведён обобщённый статистический анализ данных 11 761 пациента из 12 клинических исследований (8 РКИ, зарегистрированных в Минздраве России [ММН-AN-005; ММН-AD-004; ММН-AD-008; ММН-ER-001; ММН-ER-006; ММН-ER-007; ММН-ER-008; ММН-ER-009], и 4 инициативных клинических исследований), а также одной международной наблюдательной программы «ЭРМИТАЖ», поскольку в ней отдельно оценивались эффективность и безопасность терапии ОРВИ/гриппа у пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом [25, 29–31, 35–43].

Суммарно во всех включённых в анализ исследованиях более чем у 10% пациентов (1288 человек) отмечена аллергическая или аутоиммунная патология. В 1194 случаях наблюдались сопутствующие аллергические заболевания:

бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия и др. У 94 пациентов отмечены аутоиммунные заболевания: аутоиммунный тиреоидит, ювенильный ревматоидный артрит, псориаз.

В связи с отсутствием зарегистрированных нежелательных явлений в инициативных исследованиях и наблюдательной программе «ЭРМИТАЖ» в окончательный анализ безопасности были включены данные о нежелательных реакциях из 8 зарегистрированных в Минздраве России РКИ с участием 3164 пациентов, среди которых доля пациентов с аллергической и аутоиммунной патологией составила 6,9% (110 человек), из них 62 пациента принимали Анаферон, Эргоферон и Анаферон детский.

По данным зарегистрированных в Минздраве России РКИ, у иммунокомпromетированных пациентов возникло всего 21 нежелательное явление, 12 из них у 11 пациентов при приеме препаратов «Анаферон детский» и «Эргоферон». Стоит отметить, что у пациентов с аутоиммунной патологией, принимавших Анаферон детский, не выявлено ни одного нежелательного явления. Согласно данным статистических расчетов, в зарегистрированных в Минздраве России РКИ в группах приема препарата и сравнения значимо не различалось ($p=0,9468$, критерий СМН):

- 1) количество пациентов с аутоиммунной и аллергической патологией (точный критерий Фишера: $p=0,3313$ и $p=0,4017$ соответственно), как детей ($p=0,3743$ и $p=0,4999$ с аллергической и аутоиммунной патологией соответственно), так и взрослых ($p=1$ и $p=0,6033$ с аллергической и аутоиммунной патологией соответственно);
- 2) число нежелательных явлений (точный критерий Фишера: $p=1$).

В целом, по данным всех РКИ, доля пациентов с нежелательными явлениями среди лиц с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями составила в среднем 17,7%. Частота нежелательных явлений у иммунокомпromетированных пациентов в РКИ достоверно не отличалась от таковой у остальных пациентов и составила 7,6% относительно всех зарегистрированных случаев ($p=0,0842$; здесь и далее критерий Фишера с коррекцией на множественность сравнений с помощью адаптивного метода Хольма). Кроме того, в двух РКИ (ММН-ER-006 и ММН-ER-007) доля таких пациентов была достоверно ниже по сравнению с другими пациентами в исследовании ($p=0,0122$ и $p=0,0008$ соответственно). Результаты статистических расчетов по сравнению частоты нежелательных явлений среди иммунокомпromетированных пациентов относительно других участников РКИ, принимавших Анаферон, Анаферон детский и Эргоферон, представлены в табл. 1.

В группах пациентов с аутоиммунной и аллергической патологией причинно-следственная связь и степень тяжести нежелательных явлений статистически значимо не различались ($p=1$ и $p=0,8687$ соответственно) с плацебо/препаратом сравнения. При сравнении распределения по степени тяжести нежелательных явлений установлены отсутствие различий между тяжестью нежелательных явлений у пациентов с аутоиммунной патологией и в РКИ в целом ($p=0,5472$) и статистически значимо меньшая тяжесть нежелательных явлений у пациентов с аллергической патологией ($p=0,0459$). Не выявлено также достоверных различий между группами пациентов с аллергической патологией и пациентами с аутоиммунной патологией и другими пациентами ($p=1,0$ и $p=0,8687$ соответственно) при изучении связи нежелательных явлений с приемом препарата.

Таблица 1. Результаты сравнения частоты нежелательных явлений при приеме препаратов у иммунокомпromетированных пациентов относительно других участников исследования

Table 1. Results of comparison of the frequency of adverse drug events in immunocompromised patients relative to other study participants

Исследование	Имунокомпromетированные пациенты, %	p -value*	p -value corr**
ММН-AN-005	4,8	0,012	0,0842
ММН-AD-004	9	0,0643	0,182
ММН-AD-008	9,3	0,0455	0,182
ММН-ER-001	13,6	0,4952	0,4952
ММН-ER-006	4,1	0,0015	0,0122
ММН-ER-007	1,9	<0001	0,0008
ММН-ER-008	7,9	0,0509	0,1820
ММН-ER-009	7,0	0,0253	0,1263
Всего	7,6	0,0133	0,0842

Примечание. * Точный критерий Фишера; ** коррекция на множественность сравнений, адаптивный метод Хольма (Holm adaptive, входит в стандартный пакет SAS).

Note. * Fisher's exact test; ** correction for multiple comparisons, Holm adaptive (SAS, standard version).

По результатам статистической обработки данных по нежелательным явлениям в клинических исследованиях сделаны следующие выводы.

1. По данным всех РКИ, в среднем доля пациентов с нежелательными явлениями среди лиц с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями не отличалась в зависимости от приёма препарата или плацебо/препарата сравнения как внутри данных групп заболеваний, так и относительно частоты нежелательных явлений в исследовании у других пациентов, принимавших препарат. В двух РКИ (ММН-ER-006 и ММН-ER-007) доля таких пациентов была достоверно ниже по сравнению с другими пациентами в исследовании.
2. Все нежелательные явления в исследованиях не имели причинно-следственной связи с препаратом.
3. В группах пациентов с аутоиммунной и аллергической патологией причинно-следственная связь и степень тяжести нежелательных явлений статистически значимо не различались у пациентов, принимавших Анаферон, Анаферон детский, Эргоферон и плацебо/препарат сравнения. При сравнении распределения по связи с приёмом препарата достоверных различий между группами пациентов с аллергической патологией и пациентов с аутоиммунной патологией и другими пациентами не выявлено.
4. При сравнении распределения по степени тяжести нежелательных явлений установлены отсутствие различий у пациентов с аутоиммунной патологией и в РКИ в целом и статистически значимо меньшая тяжесть нежелательных явлений у пациентов с аллергической патологией.
5. У пациентов с аутоиммунной патологией при приёме препарата «Анаферон детский» нежелательные явления отсутствовали.

Таким образом, убедительная доказательная база и благоприятный профиль безопасности позволили включить Эргоферон и Анаферон детский в научно-практическую программу «РАДАР» по аллергическому риниту у детей, педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам «ПРИМА» и клиническое руководство «Острые инфекции дыхательных путей. Диагностика, лечение, профилактика» [44–46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты РКИ, метаанализов и обобщённого статистического анализа данных по нежелательным явлениям в клинических исследованиях препаратов «Анаферон детский», «Анаферон», «Эргоферон» для профилактики и лечения ОРВИ/гриппа демонстрируют доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности и позволяют рекомендовать препараты к широкому применению у пациентов в профилактических и лечебных целях, в том числе у лиц с аллергическими и аутоиммунными

заболеваниями, в соответствии с показаниями. Применение препарата «Эргоферон» для лечения ОРВИ/гриппа при отягощённом аллергологическом анамнезе позволяет ограничить использование дополнительных препаратов более чем у 1/3 пациентов, а следовательно, снизить лекарственную нагрузку и риск полипрагмазии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. «Анаферон», «Анаферон детский», «Эргоферон» — коммерческие препараты, производимые и реализуемые ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»». На территории Российской Федерации действуют патенты, защищающие «Эргоферон» и принадлежащие в настоящее время ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»». Н.А. Геппе, А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Б.М. Блохин, В.А. Ревякина 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.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.А. Геппе, А.Л. Заплатников, Б.М. Блохин — концепция обзора и редактирование текста статьи; Е.Г. Кондюрина, О.Н. Романова — разработка концепции и анализ данных по безопасности; В.А. Ревякина, С.Т. Абдрахманова, Н.Г. Колосова — подготовка обзора результатов клинических исследований.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interest. Anaferon, Anaferon for children, Ergoferon are commercial drugs produced and sold by ООО "NPF "Materia Medica Holding". Patents protecting Ergoferon are valid on the territory of the Russian Federation and currently owned by ООО "NPF "Materia Medica Holding". N.A. Geppe, A.L. Zaplatnikov, E.G. Kondyurina, B.M. Blokhin, V.A. Revyakina received research grants from ООО "NPF "Materia Medica Holding" for conducting clinical trials. The authors of this article have confirmed that there is no other possible conflict of interest that needs to be reported.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.A. Geppe, A.L. Zaplatnikov, B.M. Blokhin — review concept and editing the article; E.G. Kondyurina, O.N. Romanova — development of the concept and analysis of safety data; V.A. Revyakina, S.T. Abdrakhmanova, N.G. Kolosova — preparation of a review of the results of clinical trials.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbieri M.A., Irrera N., Convertino I. Drug safety and relevant issues in the real-world // *Pharmaceuticals* (Basel). 2023. Vol. 16, N 12. P. 1689. EDN: QFDJJS doi: 10.3390/ph16121689
2. Botsis T., Kreimeyer K. Improving drug safety with adverse event detection using natural language processing // *Expert Opin Drug Saf.* 2023. Vol. 22, N 8. P. 659–668. EDN: RVXEZG doi: 10.1080/14740338.2023.2228197
3. Eccles R. Common cold // *Front Allergy.* 2023. Vol. 4. P. 1224988. doi: 10.3389/falgy.2023.1224988
4. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research progress in atopic march // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1907. EDN: FBSCAA doi: 10.3389/fimmu.2020.01907
5. Mrkić Kobal I., Plavec D., Vlašić Lončarić Ž., et al. Atopic march or atopic multimorbidity: Overview of current research // *Medicina* (Kaunas). 2023. Vol. 60, N 1. P. 21. EDN: NYCPXS doi: 10.3390/medicina60010021
6. De Las Vecillas L., Quirce S. The multiple trajectories of the allergic march // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024. Vol. 34, N 2. P. 75–84. EDN: CWUKBF doi: 10.18176/jiaci.0983
7. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., et al. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 761. EDN: AHAOPK doi: 10.3389/fimmu.2020.00761
8. Castillo J.R., Peters S.P., Busse W.W. Asthma exacerbations: Pathogenesis, prevention, and treatment // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 4. P. 918–927. EDN: YFYHVL doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001
9. Jartti T., Bønnelykke K., Elenius V., Feleszko W. Role of viruses in asthma // *Semin Immunopathol.* 2020. Vol. 42, N 1. P. 61–74. EDN: HNRQUL doi: 10.1007/s00281-020-00781-5
10. Kim Y., Hou V., Huff R.D., et al. Potentiation of long-acting β_2 -agonist and glucocorticoid responses in human airway epithelial cells by modulation of intracellular cAMP // *Respir Res.* 2021. Vol. 22, N 1. P. 266. doi: 10.1186/s12931-021-01862-1
11. Jackson D.J., Gern J.E. Rhinovirus infections and their roles in asthma: Etiology and exacerbations // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. Vol. 10, N 3. P. 673–681. EDN: TNWVWJ doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.006
12. Lepretre F., Gras D., Chanez P., Duez C. Natural killer cells in the lung: Potential role in asthma and virus-induced exacerbation? // *Eur Respir Rev.* 2023. Vol. 32, N 169. P. 230036. EDN: QOWMSE doi: 10.1183/16000617.0036-2023
13. Sallard E., Schult F., Baehren C., et al. Viral infection and respiratory exacerbation in children: Results from a local german pediatric exacerbation cohort // *Viruses.* 2022. Vol. 14, N 3. P. 491. EDN: GLUPJX doi: 10.3390/v14030491
14. Spector C., de Sanctis C.M., Panettieri R.A., Koziol-White C.J. Rhinovirus induces airway remodeling: What are the physiological consequences? // *Respir Res.* 2023. Vol. 24, N 1. P. 238. EDN: ALWSMU doi: 10.1186/s12931-023-02529-9
15. Guida G., Riccio A.M. Immune induction of airway remodeling // *Semin Immunol.* 2019. Vol. 46. P. 101346. doi: 10.1016/j.smim.2019.101346
16. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 17. P. 4241. doi: 10.3390/ijms20174241
17. Geppé N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., et al. The common cold and influenza in children: To treat or not to treat? // *Microorganisms.* 2023. Vol. 11, N 4. P. 858. doi: 10.3390/microorganisms11040858
18. Wesley A., Burks M.D. Immune tolerance // *Burks W., O'Hehir R.E., Broide D.H., et al. Middleton's allergy: Principles and practice.* Vol. 1. 9th ed. Elsevier Health Sciences, 2020. 1886 p.
19. Branco A.C., Yoshikawa F.S., Pietrobon A.J., Sato M.N. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation // *Mediators Inflamm.* 2018. Vol. 2018. P. 9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
20. Булгакова В.А., Карева Е.Н., Селимзянова Л.П., Привалова Т.Е. Антигистаминные препараты в практике педиатра: что нужно знать? // *Фарматека.* 2020. № 9. С. 15–23. EDN: IGVAUB doi: 10.18565/pharmateca.2020.9.15-23
21. Геппе Н.А., Заплатников А.Л., 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. Т. 5, № 5. С. 335–347. EDN: NNQKRG doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347
22. Горелов А.В., Геппе Н.А., Блохин Б.М., и др. 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. Т. 16, № 4. С. 91–105. EDN: KBTPDL doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-91-105
23. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics // *J Immunol.* 2020. Vol. 205, N 5. P. 1345–1354. EDN: FNXLDE doi: 10.4049/jimmunol.2000098
24. Бункин Н.Ф., Воейков В.Л. Доклинические исследования российских биологических препаратов на основе технологически обработанных антител: обзор зарубежных публикаций // *Лечащий врач.* 2023. Т. 26, № 10. С. 66–70. EDN: ZCDHJI doi: 10.51793/OS.2023.26.10.010
25. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ» // *Терапия.* 2017. Т. 8, № 18. С. 63–78. EDN: ZWOSWN
26. Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Морозов С.Г. Противовоспалительное действие релиз-активных антител к интерферону-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции // *Патогенез.* 2019. Т. 17, № 1. С. 85–89. EDN: DJDPUL doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.85-89
27. Авдеева М.Г., Белоусова О.Н., Орлова Е.А., и др. Неспецифическая профилактика COVID-19 в период вакцинации против новой коронавирусной инфекции: результаты много-

центрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 11. С. 1268–1277. EDN: HNJLDZ doi: 10.26442/00403660.2022.11.201980

28. Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы) // Поликлиника. 2014. № 6. С. 1–5. EDN: TBEMLR

29. 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. С. 17–22. EDN: RQBBVX

30. Соболева Н.Г. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, больных полиартикулярной формой ювенильного ревматоидного артрита // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 92–96. EDN: KVKUQR

31. 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 // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 8. С. 18–24. EDN: DYURTP

32. 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. С. 48–53. EDN: KAPQGH

33. 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. Т. 148, № 8. С. 13–17.

34. Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями // Современная педиатрия. 2014. № 8. С. 1–4.

35. Веревищников В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении Эргоферона // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56, № 9-10. С. 23–26. EDN: RXDWQX

36. Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина. 2015. № 2-2. С. 119–124. EDN: WXCEOT

37. 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. Т. 65, № 3. С. 109–120. EDN: VVUYPS doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

38. 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. Т. 18, № 3. С. 178–189. EDN: TJLIHA doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189

39. Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № 1. С. 80–85. EDN: VUBZLL

40. Geppе N.A., Blokhin B.M., Shamsheva O.V., et al. Efficacy and safety of Ergoferon in children from 6 months to 6 years old with acute respiratory viral infections in contemporary outpatient practice: A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial // Canadian Res J. 2021. Vol. 2021. P. 5570178. EDN: RMPHVS doi: 10.1155/2021/5570178

41. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., 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. Vol. 51. P. 47–55. EDN: XFMORD doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.002

42. Костинов М.П., Хамитов Р.Ф., Бабкин А.П., и др. Лечение острой респираторной инфекции у взрослых: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // Лечащий врач. 2019. № 10. С. 72–78. EDN: FQVPCY. doi: 10.26295/OS.2019.29.30.015

43. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Мельникова И.М., 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. С. 87–94. EDN: YTYQAP doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94

44. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика. Клиническое руководство / под ред. Н.А. Геппе. 3-е изд. Москва: МедКом-Про, 2023. 348 с.

45. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Геппе Н.А., и др. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Москва: Медиа Медичи, 2023. 112 с.

46. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Геппе Н.А., и др. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). Москва: МедКом-Про, 2021. 168 с.

REFERENCES

1. Barbieri MA, Irrera N, Convertino I. Drug safety and relevant issues in the real-world. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(12):1689. EDN: QFDJJS doi: 10.3390/ph16121689

2. Botsis T, Kreimeyer K. Improving drug safety with adverse event detection using natural language processing. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(8):659–668. EDN: RVXEZG doi: 10.1080/14740338.2023.2228197

3. Eccles R. Common cold. *Front Allergy*. 2023;4:1224988. doi: 10.3389/falgy.2023.1224988

4. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol*. 2020;11:1907. EDN: FBSCAA doi: 10.3389/fimmu.2020.01907

5. Mrkić Kobal I, Plavec D, Vlašić Lončarić Ž, et al. Atopic march or atopic multimorbidity: Overview of current

- research. *Medicina (Kaunas)*. 2023;60(1):21. EDN: NYCPSX doi: 10.3390/medicina60010021
6. De Las Vecillas L, Quirce S. The multiple trajectories of the allergic march. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(2):75–84. EDN: CWUKBF doi: 10.18176/jiaci.0983
7. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:761. EDN: AHAOPK doi: 10.3389/fimmu.2020.00761
8. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: Pathogenesis, prevention, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–927. EDN: YFYHVL doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001
9. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):61–74. EDN: HNRQUL doi: 10.1007/s00281-020-00781-5
10. Kim Y, Hou V, Huff RD, et al. Potentiation of long-acting β_2 -agonist and glucocorticoid responses in human airway epithelial cells by modulation of intracellular cAMP. *Respir Res*. 2021;22(1):266. doi: 10.1186/s12931-021-01862-1
11. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: Etiology and exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):673–681. EDN: TNWWVJ doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.006
12. Lepretre F, Gras D, Chanez P, Duez C. Natural killer cells in the lung: Potential role in asthma and virus-induced exacerbation? *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230036. EDN: QOWMSE doi: 10.1183/16000617.0036-2023
13. Sallard E, Schult F, Baehren C, et al. Viral infection and respiratory exacerbation in children: Results from a local german pediatric exacerbation cohort. *Viruses*. 2022;14(3):491. EDN: GLUPJX doi: 10.3390/v14030491
14. Spector C, De Sanctis CM, Panettieri RA, Koziol-White CJ. Rhinovirus induces airway remodeling: What are the physiological consequences? *Respir Res*. 2023;24(1):238. EDN: ALWSMU doi: 10.1186/s12931-023-02529-9
15. Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodeling. *Semin Immunol*. 2019;46:101346. doi: 10.1016/j.smim.2019.101346
16. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4241. doi: 10.3390/ijms20174241
17. Geppe NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, et al. The common cold and influenza in children: To treat or not to treat? *Microorganisms*. 2023;11(4):858. doi: 10.3390/microorganisms11040858
18. Wesley A, Burks MD. *Immune tolerance*. In: W. Burks, R.E. O’Hehir, D.H. Broide, et al. Middleton’s allergy: Principles and practice. Vol. 1. 9th ed. Elsevier Health Sciences; 2020. 1886 p.
19. Branco AC, Yoshikawa FS, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9524075. doi: 10.1155/2018/9524075
20. Bulgakova VA, Kareva EN, Salimzyanova LR, Privalova TE. Antihistamines in pediatric practice: What we need to know? *Pharmateca*. 2020;(9):15–23. EDN: IGVAUB doi: 10.18565/pharmateca.2020.9.15-23
21. Geppe NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, 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. *Russ Med Inquiry*. 2021;5(5):335–347. EDN: NNQKRG. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347
22. Gorelov AV, Geppe NA, Blokhin BM, et al. 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. *Clin Pract Pediatrics*. 2021;16(4):91–105. EDN: KBTPDL doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-91-105
23. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345–1354. EDN: FNXLDE doi: 10.4049/jimmunol.2000098
24. Bunkin NF, Voeikov VL. Preclinical studies of Russian biological drugs based on technologically processed antibodies: Review of foreign publications. *Practitioner*. 2023;26(10):66–70. EDN: ZCDHJI doi: 10.51793/OS.2023.26.10.010
25. Geppe NA, Valeeva ST, Faradzheva NA, et al. Treatment of ARVI and gripe in ambulatory-polyclinical practice: Results of international observing noninterventional programme “ERMITAGE”. *Therapy*. 2017;8(18):63–78. EDN: ZWOSWN
26. Emelianova AG, Tarasov SA, Morozov SG. Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, cd4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection. *Pathogenesis*. 2019;17(1):85–89. EDN: DJDPUL doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.85-89
27. Avdeeva MG, Belousova ON, Orlova EA, et al. Non-specific prevention of covid-19 during vaccination against a new coronavirus infection: Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ter Arkh*. 2022;94(11):1268–1277. EDN: HNJLDZ doi: 10.26442/00403660.2022.11.201980
28. Malakhov AB. Anaferon for children: Safety (literature review). *Polyclinic*. 2014;(6):1–5. (In Russ). EDN: TBEMLR
29. Kondyurina EG, Elkina TN, Zelenskaya VV, et al. Prevention and treatment of acute respiratory infections in children with asthma. *Doctor.Ru*. 2013;(9):17–22. EDN: RQQBBX
30. Soboleva NG. Modern possibilities of prevention and treatment of acute respiratory infections in children with polyarticular form of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009;87(2):92–96. (In Russ). EDN: KVKUQR
31. Zaplatnikov AL, Blokhin BM, Geppe NA, et al. An international multicenter study of release-active antibodies against interferon gamma for flu and acute respiratory viral infections in children. *Russ Med Inquiry*. 2019;3(8):18–24. EDN: DYURTP
32. Afanasyeva OI, Osidak LV, Golovacheva EG, et al. Results of the study of therapeutic efficacy of the drug ‘Anaferon Children’s’ in influenza in children. *Children Infections*. 2003;(2):48–53. (In Russ). EDN: KAPQGH
33. Kondratieva EI, Matveeva LA, Shemyakina TA, et al. Experience of using the drug Anaferon for children in the prevention of acute respiratory viral infections in preschool children. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(8):13–17. (In Russ).
34. Kramarov SO, Zakordonets LV. Dosvid is prescribed Ergoferon in children with acute respiratory viral infections. *Modern Pediatrics*. 2014;(8):1–4. (In Russ).

35. Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Ergoferon and improvement of etiopathogenetic therapy of influenza and acute respiratory viral infection in adults. *Antibiotics Chemotherapy*. 2011;56(9-10):23–26. EDN: RXDWQX

36. Sabitov AU, Ershova AV. Optimizing the treatment of acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma. *Practical Med*. 2015;(2-2): 119–124. (In Russ). EDN: WXCEOT

37. Geppe NA, Gorelov AV, Shamsheva OV, 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. *Russ Bull Perinatology Pediatr*. 2020;65(3):109–120. EDN: VVUYPS doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

38. Rafalsky VV, Khamitov RF, Martynenko TI, et al. Treatment of acute respiratory viral infections: Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Infect Dis*. 2020;18(3):178–189. EDN: TJLIHA doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189

39. Gorelova EA, Olisova OYu, Usenko DV. Outcomes and ways of optimizing treatment of rotavirus infection in children with atopic dermatitis. *Infect Dis*. 2016;14(1):80–85. EDN: VUBZLL

40. Geppe NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, et al. Efficacy and safety of Ergoferon in children from 6 months to 6 years old with acute respiratory viral infections in contemporary outpatient practice: A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Canadian Res J*. 2021;2021:5570178. EDN: RMPHVS doi: 10.1155/2021/5570178

41. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, 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;51:47–55. EDN: XFMORD doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.002

42. Kostinov MP, Khamitov RF, Babkin AP, et al. Treatment of acute respiratory infection in adults: Results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Practitioner*. 2019;(10):72–78. (In Russ). EDN: FQVPCY doi: 10.26295/OS.2019.29.30.015

43. Geppe NA, Kondiurina EG, Melnikova IM, 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. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;(1):87–94. EDN: YTYQAP doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94

44. *Acute respiratory tract infections in children*. Diagnosis, treatment, prevention. Clinical guide. Ed. by N.A. Geppe. 3rd ed. Moscow: MedCom-Pro; 2023. 348 p. (In Russ).

45. Revyakina VA, Daikhes NA, Geppe NA, et al. *RADAR. Allergic rhinitis in children: Recommendations and algorithm for pediatric allergic rhinitis*. Moscow: Media Medici; 2023. 112 p. (In Russ).

46. Revyakina VA, Astafieva NG, Geppe NA, et al. *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus)*. Moscow: MedCom-Pro; 2021. 168 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Геппе Наталья Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19;
ORCID: 0000-0003-0547-3686;
eLibrary SPIN: 9916-0204;
e-mail: geppe@mail.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1303-8318;
eLibrary SPIN: 3668-0007;
e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3250-3107;
eLibrary SPIN: 8665-9138;
e-mail: econdur@yandex.ru

Блохин Борис Моисеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4762-5975;
e-mail: blokhinb@gmail.com

Ревякина Вера Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6882-8280;
eLibrary SPIN: 4607-0540;
e-mail: 5356797@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5071-9302;
eLibrary SPIN: 7467-4229;
e-mail: kolosovan@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Natalya A. Geppe**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 19 Bol'shaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-0547-3686;
eLibrary SPIN: 9916-0204;
e-mail: geppe@mail.ru

Andrey L. Zaplatnikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1303-8318;
eLibrary SPIN: 3668-0007;
e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Elena G. Kondyurina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3250-3107;
eLibrary SPIN: 8665-9138;
e-mail: econdur@yandex.ru

Boris M. Blokhin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4762-5975;
e-mail: blokhinb@gmail.com

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6882-8280;
eLibrary SPIN: 4607-0540;
e-mail: 5356797@mail.ru

Natalia G. Kolosova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-5071-9302;
eLibrary SPIN: 7467-4229;
e-mail: kolosovan@mail.ru

Абдрахманова Сагира Токсанбаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9863-6047;
e-mail: Abdrachmanovas@gmail.com

Романова Оксана Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7383-1727;
eLibrary SPIN: 8480-1324;
e-mail: romox@tut.by

Sagira T. Abdrakhmanova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9863-6047;
e-mail: Abdrachmanovas@gmail.com

Oksana N. Romanova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-7383-1727;
eLibrary SPIN: 8480-1324;
e-mail: romox@tut.by

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author