

Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Н.А. Геппе¹, А.В. Горелов², О.В. Шамшева³, И.Г. Ситников⁴, Е.П. Ситникова⁴, В.Ю. Стешин³, И.М. Мельникова⁴, Н.Л. Черная⁴, О.И. Вотякова⁵, И.Н. Эгамова⁶, Л.В. Лукашова⁷, Л.В. Яковлева⁸, Т.В. Коваленко⁹, М.Д. Великоретская¹, М.А. Кудряшова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

⁶НИИ вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

⁷ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

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

N.A. Geppe¹, A.V. Gorelov², O.V. Shamsheva³, I.G. Sitnikov⁴, E.P. Sitnikova⁴, V.Yu. Steshin³, I.M. Melnikova⁴, N.L. Chernaya⁴, O.I. Votyakova⁵, I.N. Ehgamova⁶, L.V. Lukashova⁷, L.V. Yakovleva⁸, T.V. Kovalenko⁹, M.D. Velikoretskaya¹, M.A. Kudryashova¹

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

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁵Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

⁶Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan;

⁷Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁸Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для получения дополнительных данных по эффективности и безопасности 12-недельного курса применения Анаферона детского для профилактики ОРВИ (острых респираторных вирусных инфекций), включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости (РКИ МЗ РФ: №356 от 29.06.2017 г.; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155).

Материалы и методы. На протяжении двух эпидсезонов включены 1036 детей (1 мес – 6 лет 11 мес 29 дней). Пациенты рандомизированы в 2 группы: 528 человек получали Анаферон детский по 1 таблетке в день в течение 12 нед, 508 человек – плацебо по схеме Анаферона детского. В качестве первичного критерия эффективности оценивали длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов гриппа или ОРВИ. Вторичные критерии эффективности – доля детей, не заболевших гриппом или ОРВИ в течение 4, 8 и 12 нед; доля детей с бактериальной инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов (бронхит, пневмония, острый бактериальный тонзиллит, синусит, средний отит и др.), развившейся в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавшей назначения антибиотиков; доля детей, госпитализированных по поводу ОРВИ/гриппа или их осложнений в течение 12-недельного профилактического курса. Для оценки безопасности анализировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход. Статистические методы включали расчет отношения рисков (hazard ratio), медианного времени до появления симптомов ОРВИ/гриппа, 95% доверительных интервалов.

Результаты. В Intention-to-treat (ITT) и Per Protocol [PP] анализ эффективности вошли данные 1021 [975] пациента: 520 [494] – группа Анаферона детского и 501 [481] – группа плацебо. Средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа, полученная в результате анализа статистической модели, составила 428,8 [434,1] дня в группе Анаферона детского, что достоверно в 1,5 раза больше, чем в группе плацебо (275,8 [274,9] дня; $p=0,001$ [$p=0,0009$]). Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4 нед применения Анаферона детского, составила 99,2% [99,2%] (против 90,2% [90,0%] в группе плацебо; $p=0,0003$ [$p=0,0003$]), в течение 8 нед – 92,7% [92,3%] (против 82,8% [82,7%]; $p=0,0003$ [$p=0,0003$]). В течение всего 12-недельного периода не заболели 81,5% [81,8%] детей из группы Анаферона детского против 73,4% [73,4%] из группы плацебо ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]). Ни один пациент не был госпитализирован по поводу ОРВИ/гриппа или осложнений. Частота развития НЯ в группах Анаферона детского и плацебо не различалась. Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с приемом исследуемого препарата.

Закключение. Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность 12-недельного курса применения Ана-

ферона детского в профилактике ОРВИ, включая грипп, в период подъема сезонной заболеваемости у детей.

Ключевые слова: дети, профилактика, острые респираторные вирусные инфекции, плацебо-контролируемое исследование, Анаферон детский.

Для цитирования: Геппе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В., Ситников И.Г., Ситникова Е.П., Штешин В.Ю., Мельникова И.М., Черная Н.Л., Вотякова О.И., Эгамова И.Н., Лукашова Л.В., Яковлева Л.В., Коваленко Т.В., Великорецкая М.Д., Кудряшова М.А. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 109–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

The authors conducted an international multicenter double-blind, placebo-controlled clinical study to obtain additional data on the efficacy and safety of a 12-week course of Anaferon for children for the prevention of acute respiratory viral infections (ARVI), including influenza, in children during the rise in seasonal morbidity (RCT of the Ministry of Health of the Russian Federation: №356 dated June 29, 2017; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155).

Materials and methods. The study involved 1,036 children (1 month – 6 years 11 months 29 days) during two epidemiological seasons. The patients were divided into 2 groups: 528 patients received Anaferon for children 1 tablet a day for 12 weeks, 508 patients received placebo according to Anaferon for children scheme. The primary end point was the duration of the period from the first dose of the drug until manifestation of ARVI/influenza. Additional end points were percentage of children not falling with ARVI/influenza during 4-, 8- and 12-week course of preventive therapy; percentage of children with respiratory or ear-nose-throat bacterial infections requiring antibiotics within 12 week; percentage of children hospitalized with ARVI/influenza or their complications within 12 week. To assess safety, the authors analyzed the presence and nature of the adverse events (AEs), their severity, connection with the medication, outcome. The authors used the following statistical methods: calculation of hazard ratio, median time to the manifestation of symptoms of ARVI / influenza, 95% confidence intervals.

Results. The Intention-to-treat (ITT) and Per Protocol [PP] analysis included the data of 1,021 [975] patients: 520 [494] – Anaferon for children group and 501 [481] – Placebo group. The average duration of the period from the first dose of the drug to the development of ARVI/influenza symptoms obtained as a result of the analysis of the statistical model was 428.8 [434.1] days for Anaferon for children group, that is 1.5 times higher than in Placebo group (275.8 [274.9] days; $p=0.001$ [$p=0.0009$]). The percentage of children without ARVI/influenza was 99.2% [99.2%] in Anaferon for children group (versus 90.2% [90.0%] in Placebo group; $p=0.0003$ [$p=0.0003$]) within 4 weeks, 92.7% [92.3%] (versus 82.8% [82.7%]; $p=0.0003$ [$p=0.0003$]) within 8 weeks, and 81.5% [81.8%] (versus 73.4% [73.4%]), respectively; $p=0.0021$ [$p=0.0021$]). None of the patients was hospitalized for ARVI/influenza or complications. The frequency of AEs in Anaferon for children and Placebo groups had no differ. No one AE definitely related to the study drug was registered.

Conclusion. The results confirm the efficacy and safety of a 12-week course of Anaferon for children to prevent ARVI and influenza during seasonal rise of morbidity in children.

Key words: children, prevention, acute respiratory viral infection, placebo-controlled study, Anaferon for children

For citation: Geppe N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V., Sitnikov I.G., Sitnikova E.P., V.Yu. Steshin, Melnikova I.M., Chernaya N.L., Votyakova O.I., Ehgamova I.N., Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V., Velikoretskaya M.D., Kudryashova M.A. 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. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(3): 109–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
ORCID: 0000-0003-0547-3686

Великорецкая Марина Дмитриевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Кудряшова Мария Алексеевна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Горелов Александр Васильевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. клиническим отделом инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

Шамшева Ольга Васильевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Штешин Вадим Юрьевич – к.м.н., доц. кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ситников Иван Германович – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета

Ситникова Елена Павловна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №2 Ярославского государственного медицинского университета
Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета

Черная Наталья Леонидовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Ярославского государственного медицинского университета
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Вотякова Ольга Иннокентьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета Ивановской государственной медицинской академии

153012 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Эгамова Интизор Нормухаммадовна – зам. гл. врача по организационно-методической работе НИИ вирусологии

100194 Узбекистан, Ташкент, массив Юнусабад, ул. Н. Мурадова, д. 7А

Лукашова Лариса Владимировна – д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Коваленко Татьяна Викторовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Ижевской государственной медицинской академии
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 201

Вопрос выбора профилактического вмешательства при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) до сих пор остается открытым, поскольку специфическая профилактика в отношении большинства возбудителей не разработана. Существующие средства вакцинопрофилактики гриппа зачастую оказываются неэффективными ввиду несовпадения вакцинных штаммов с реально циркулирующими, особенностей формирования поствакцинального иммунитета и ряда других причин [1, 2]. В различных областях медицины не прекращается поиск эффективных профилактических мер в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ [2, 3]. В России в педиатрической практике для профилактики ОРВИ используется курсовой прием препаратов иммуномодулирующего действия [4]. Один из наиболее изученных представителей данной группы – отечественный лекарственный препарат препарат с иммуноопосредованным противовирусным действием Анаферон детский, производимый ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» с 2002 г. Действующим веществом препарата являются технологически обработанные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма в высоких разведениях [5]. Ключевой механизм иммуотропного действия Анаферона детского – влияние на систему интерферонов и функционально сопряженных с ней цитокинов, приводящее к нормализации функциональной активности естественных факторов иммунной защиты – клеточного и гуморального иммунного ответа [5, 6]. В проведенных ранее исследованиях по оценке профилактической эффективности Анаферона детского при ОРВИ, включая грипп, установлено, что препарат способствует снижению частоты возникновения случаев заболевания (в разных возрастных группах и при различных схемах применения) в 2–4 раза [4, 7–9]. Указанные факторы обусловили инициацию и проведение актуального по своему дизайну с позиций доказательной медицины клинического исследования профилактической эффективности и безопасности длительного курса приема Анаферона детского в большой популяции пациентов детского возраста.

В 2019 г. завершено крупное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности Анаферона детского в профилактике ОРВИ, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости – ММН-AD-008 (номера и даты разрешения на проведение РКИ: №356 от 29.06.17 (МЗ РФ), № 29/09-4554 от 05.09.17 (МЗ Республики Узбекистан (РУ)) [10]. РКИ получило одобрение Совета по этике при МЗ РФ (протокол №144 от 28.03.17), этического комитета МЗ РУ (протокол №7 от 20.10.17), а также локальных этических комитетов. Данное исследование зарегистрировано в крупнейшей зарубежной базе клинических исследований – реестре Национальной библио-

теки медицины США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03301155) [11].

Цель исследования: получить дополнительные данные по эффективности и безопасности 12-недельного курса применения Анаферона детского для профилактики гриппа и других ОРВИ у детей в период подъема сезонной заболеваемости.

Материалы и методы исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ IV фазы проводилось в течение 2 эпидемических сезонов (с октября 2017 г. по май 2019 г.) на базе 35 исследовательских центров в 2 странах – Российской Федерации и Республике Узбекистан. РКИ выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом МЗ РФ №200н от 01.04.16, Государственным стандартом РУ, требованиями ICH (International Council for Harmonisation – Международный совет по гармонизации), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. До включения в исследование родители/усыновители участников были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

Всего были включены 1036 детей в возрасте от 1 мес до 6 лет 11 мес 29 дней, без клинических проявлений какого-либо инфекционного заболевания (за исключением периода реконвалесценции, но не ранее 14 дней от его дебюта).

Критериями невключения были выбраны инфекционное заболевание в остром или подостром периоде любой этиологии (вирусной, бактериальной, грибковой и др.) и локализации (респираторная инфекция верхних и нижних дыхательных путей, менингит, сепсис, средний отит, инфекция мочевых путей, кишечная инфекция и др.); наличие в анамнезе или подозрение на следующие заболевания и состояния: первичный или вторичный иммунодефицит; бронхолегочная дисплазия, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз, другие хронические заболевания легких; пороки развития органов дыхания и ЛОР-органов; иммунопатологические заболевания (в том числе синдромы Маршалла, Бехчета, Кавасаки и др.); заболевания системы крови (в том числе агранулоцитоз, лейкоз); онкологическое заболевание; синдром мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность, галактоземию; аллергию или непереносимость любого из компонентов исследуемого препарата; обострение или декомпенсация хронического заболевания, влияющего на возможность ребенка участвовать в клиническом исследовании; курсовой прием в течение 2 нед до включения в исследование запрещенных препаратов (в том числе противовирусных средств, иммуностимуляторов, индукторов интерферона, иммуномодуляторов, интерферонов,

интерлейкинов, гормонов вилочковой железы, иммунодепрессантов, противоопухолевых препаратов, иммунных сывороток, иммуноглобулинов, глюкокортикоидов для системного применения, пидотимода, фенспирида, омализумаба, гомеопатических препаратов). В течение исследования пациент мог получать терапию основного и фоновых (хронических) заболеваний, а также плановую вакцинацию, кроме препаратов, курсовой прием которых относился к критериям невключения. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес перед включением в данное РКИ также служило критерием невключения. Кроме того, в исследование не включались дети, родители/усыновители которых, с точки зрения исследователя, не могли выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов, относились к исследовательскому персоналу центра, напрямую принимавшему участие в исследовании, являлись ближайшим родственником исследователя (супруг/супруга, родители, дети, братья/сестры), работали в компании ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"».

Первичной конечной точкой (первичным критерием эффективности) была длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа. Вторичные конечные точки: доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед профилактического курса; доля детей с бактериальной инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов (бронхит, пневмония, острый бактериальный тонзиллит, синусит, средний отит и др.), возникшей в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавшей назначения антибиотиков; доля детей, госпитализированных в течение 12 нед по поводу ОРВИ/гриппа или их осложнений.

Для оценки безопасности использованы следующие критерии: наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход.

Дизайн исследования – международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла 12 нед, расписание Визитов представлено в табл. 1.

После подписания родителем/усыновителем информированного согласия на Визите 1 при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения пациента включали в исследование и с помощью автоматизированной интерактивной

голосовой системы, основанной на генераторе случайных чисел, рандомизировали в одну из двух групп. Участники 1-й группы в течение 12 нед принимали Анаферон детский по схеме: внутрь, по 1 таблетке на прием 1 раз в сутки, примерно в одно и то же время вне приема пищи (в промежутке между кормлениями либо за 15 мин до кормления или приема жидкости); таблетку держать во рту до полного растворения; для детей младшего возраста (от 1 мес до 3 лет) растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры. Участники 2-й группы в течение 12 нед получали плацебо по схеме приема Анаферона детского.

На Визите 1 врач-исследователь выдавал родителю/усыновителю участника одну упаковку препарата Анаферон детский/плацебо (100 таблеток). Первая доза препарата принималась в присутствии врача-исследователя.

Визит 2 (неделя 4 ± 3 дня) и Визит 3 (неделя 8 ± 3 дня) осуществлялись в виде телефонного опроса родителя/усыновителя о состоянии здоровья ребенка, наличии или отсутствии у него симптомов заболевания, возможном применении антибактериальных препаратов и/или госпитализации в течение профилактического курса. Визит 4 (неделя 12 ± 3 дня) осуществлялся на дому или в медицинском центре: врач собирал жалобы, проводил объективный осмотр, регистрировал сопутствующую терапию, оценивал приверженность к терапии (комплаентность).

Если в период со 2-й по 12-ю неделю участник заболел ОРВИ/гриппом, то он досрочно завершал участие в исследовании как достигший первичной конечной точки, что сопровождалось внеплановым завершающим визитом (включая процедуры Визита 4). Для оценки этиологии ОРВИ у заболевшего брали назофарингеальный мазок для подтверждения диагноза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением комплекта реагентов Ампли-Сенс, позволяющего выявить наиболее распространенные возбудители гриппа/ОРВИ, включая *Influenza A virus*, *Influenza B virus*, *Influenza A (H1N1)pdm*, подобный A/California/4/2009, *Human metapneumovirus*, *Human respiratory syncytial virus*; *Human rhinovirus*; *Human adenovirus*; *Human bocavirus*; *Human parainfluenza virus 1*; *Human parainfluenza virus 2*; *Human parainfluenza virus 3*; *Human parainfluenza virus 4*; *Human coronavirus OC43*; *Human coronavirus 229E*; *Human coronavirus HKU1*; *Human coronavirus NL63*. Развитие ОРВИ, включая грипп, в течение первых 7 дней от начала профилакти-

Таблица 1. Расписание Визитов исследования

Table 1. The schedule of visits in the trial

Визит 1 (день 1)	Визит 2 (неделя 4 ± 3 дня)	Визит 3 (неделя 8 ± 3 дня)	Визит 4 (неделя 12 ± 3 дня)
Скрининг Рандомизация Начало терапии	Телефонный опрос	Телефонный опрос	Очный визит (на дому или в медицинском центре)

ческого курса не регистрировалось как НЯ и не учитывалось для оценки эффективности исследуемого препарата, поскольку раннее проявление гриппа/ОРВИ могло свидетельствовать о том, что участник был включен в исследование в инкубационном периоде инфекционного заболевания.

Статистическая обработка данных. Обработку полученных данных и все статистические расчеты производили с использованием статистического пакета SAS-9.4. При расчете размера выборки учитывали следующие правила и допущения: мощность статистических критериев равна 80% (вероятность не пропустить эффект равна 0,8); вероятность ошибки первого рода – менее 5% (вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта – менее 0,05); используемые статистические критерии являются двусторонними. Расчет первоначального размера выборки проведен исходя из предположения об ожидаемой величине эффекта, основанного на результатах ранее проведенных исследований: медианное время до заболевания гриппом/ОРВИ в группе Анаферона детского превышает таковое в группе плацебо на 19 дней; медианное время до заболевания в группе плацебо принимается равным 36 дням; минимальное клинически значимое различие между группами равно 6 дням; предполагаемая доля заболевших участников в двух группах принимается равной 72,5%. На основании данных статистических положений количество участников, завершивших исследование в соответствии с протоколом (Per Protocol [PP] анализ), составило 604 (по 302 в каждой группе). С учетом коэффициента выбывания участников в процессе скрининга и в ходе исследования по различным причинам, равным 15%, размер выборки составил не менее 710 участников (по 355 в каждой группе). В исследовании был предусмотрен слепой промежуточный анализ в конце эпидемического сезона. На основании анализа данных, полученных в сезоне 2017/2018 гг., было выявлено отличие базовой популяционной частоты исследуемых событий от запланированной (более низкая частота заболеваний гриппом/ОРВИ), в связи с чем была произведена переоценка размера выборки – увеличение на 326 человек. Таким образом, было запланировано включение как минимум 1036 участников (по 518 участников в каждую группу, коэффициент выбывания 15%).

Оценка результатов по первичному критерию эффективности проводилась на основании «анализа выживаемости» с расчетом отношения рисков (hazard ratio – HR) с помощью регрессионного анализа (процедура SAS PROC PHREG), медианного времени до наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) и 95% доверительных интервалов (confidence interval – CI; процедура SAS PROC LIFEREG). Модель анализа для оценки HR – рисков заболевания ОРВИ/гриппом – включает день забо-

левания (наступления события у тех участников, которые заболели гриппом/ОРВИ в течение 12 нед), статус цензора пациента и группу терапии. HR можно интерпретировать через вероятность того, что событие, не произошедшее к определенному моменту времени, произойдет в следующий интервал времени. Данная вероятность (p) рассчитывается по формуле: $p = HR / (1 + HR)$. Согласно протоколу исследования, величина порога превосходства $\delta = -0,1678$ (экспоненцированное значение 0,846). Таким образом, для подтверждения превосходства правый 95% CI для HR должен быть меньше установленного порога превосходства. Поскольку HR представлен в экспоненцированном виде, верхний 95% CI должен быть меньше 0,846.

В предположении об экспоненциальности распределения полученные HR эквивалентны отношению медианного времени до наступления события в группе плацебо к медианному времени в группе Анаферона детского. Средние величины рассчитывали экспоненцированием значений оценки, полученных в модели, 95% CI – экспоненцированием сумм и разностей оценок, полученных в модели, и стандартных ошибок, умноженных на 1,96. Медианы рассчитывали умножением экспоненцированного значения оценки на $\ln(2)$.

Кроме того, для обработки данных применяли стандартные методы частотного анализа: точный критерий Фишера и модификация Кохрана–Мантеля–Хензеля (Cochran–Mantel–Haenszel – CMH) критерия χ^2 для множественных сравнений (CMH χ^2); анализ непрерывных переменных осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона или *t*-критерия Стьюдента, в зависимости от результата проверки на нормальность критерием Шапиро–Уилка; многофакторный анализ проводили с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED). В качестве поправки на множественность использовали метод Хольма (PROC MULTTEST).

Оценка безопасности осуществлялась на основании данных всех включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу Анаферона детского или плацебо.

Движение пациентов в ходе исследования. Схема движения пациентов в процессе клинического исследования представлена на рис. 1.

Все включенные на протяжении 2 эпидемических сезонов в исследование участники ($n=1036$, total set) были рандомизированы в 2 группы: 528 человек в группу Анаферона детского и 508 – в группу плацебо. Данная выборка, «включенные участники, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата», использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии (safety population, $n=1036$).

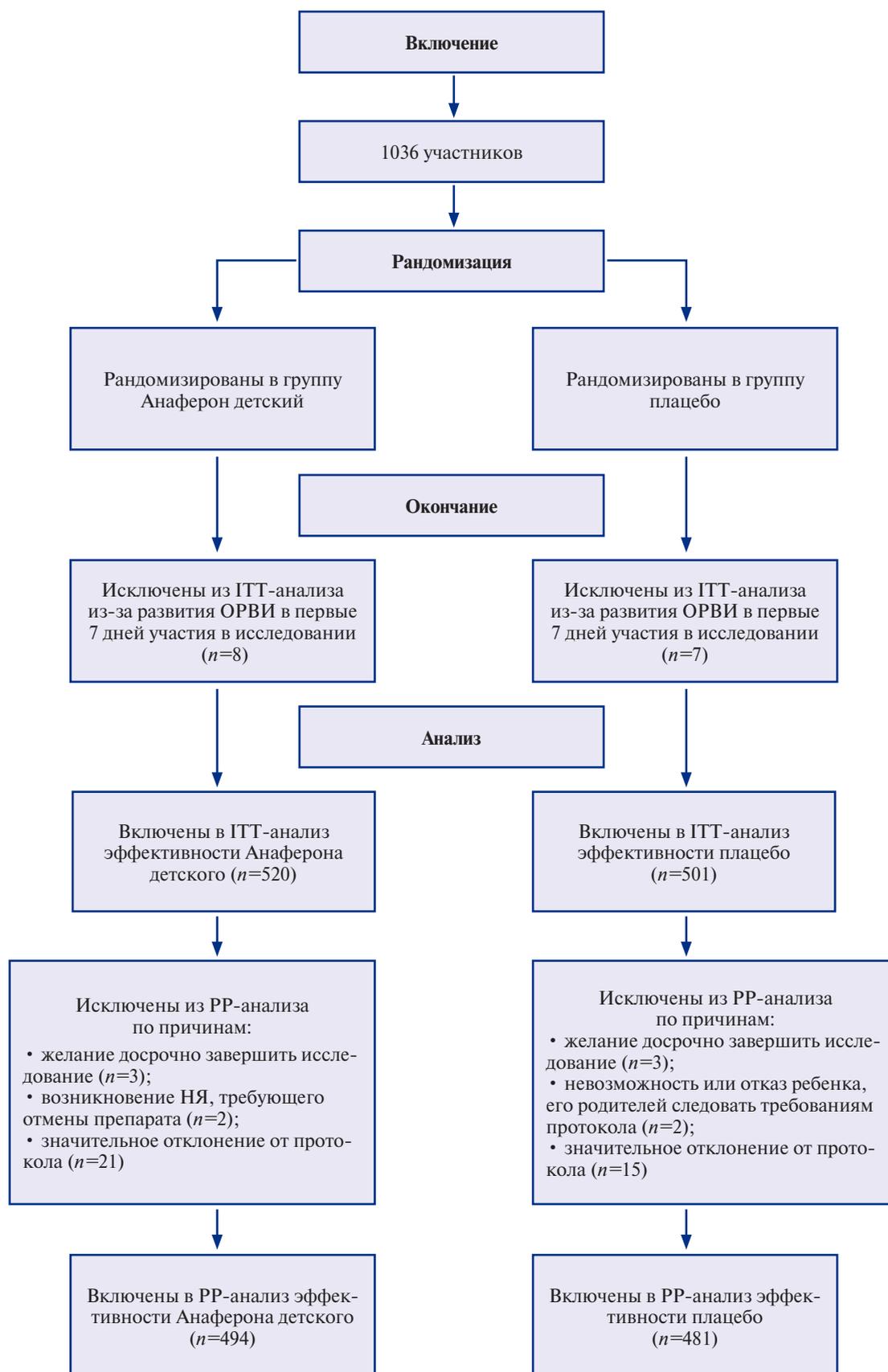


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

ИТТ – Intention-to-treat; РР – Per Protocol.

Fig. 1. The scheme of movement of patients in the clinical study.

В течение первых 7 дней после включения в исследование 15 детей заболели ОРВИ ($n=8$, группа Анаферона детского; $n=7$, группа плацебо) и, в соответствии, с протоколом их данные были исключены из анализа эффективности. Выборку для Intention-to-treat (ИТТ) анализа эффективности составил 1021 пациент: 520 человек группы Анаферона детского и 501 человек группы плацебо. Выборку для РР-анализа составили 975 участников ($n=494$, группа Анаферона детского; $n=481$, группа плацебо). Далее по тексту результаты РР-анализа даны в квадратных скобках.

Результаты клинико-демографического анализа пациентов

Средний возраст всех включенных и рандомизированных участников ($n=1036$) составил $3,1 \pm 1,7$ года (диапазон колебаний от 1 мес до 6,0 лет). Младенцы и дети младшего возраста составляли более 58,1% [57,5%] в группе Анаферона детского и 56,8% [56,4%] в группе плацебо. Распределение участников исследования в зависимости от возраста не имело различий в исследуемых группах ($p=0,65$ [$p=0,62$], критерий СМН). Мальчиков было 50,5%, девочек 49,5%. Обе группы не различались по полу участников ($p=0,57$ [$p=0,65$]).

Сопутствующую терапию получали 13,8% [13,1%] участников группы Анаферона детского и 14,0% [13,9%] группы плацебо. Витамины, в том числе витамин D, с профилактической целью получали 6,5% [6,7%] и 6,8% [6,7%] детей, антигистаминные средства – 1,7% [1,4%] и 1,4% [1,2%], препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей – 1,3% [1,2%] и 0,8% [0,8%], вакцины – 1,9% [1,9%] и 2,2% [2,3%] участников двух групп соответственно. В единичных случаях пациенты получали препараты других фармакологических групп. Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил статистически значимых различий между группами по частоте применения препаратов сопутствующей терапии ($p=1,00$ [$p=0,78$]).

Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень приверженности пациентов и их родителей/усыновителей к назначенной терапии. Как показал статистический анализ, комплаентность пациентов групп Анаферона детского и плацебо статистически значимо не различалась (анализ с исполь-

зованием критерия Вилкоксона – $Z=1,95$; $p=0,051$; [$Z=1,89$; $p=0,06$]).

Результаты по оценке эффективности. При анализе результатов РКИ по первичному критерию эффективности (длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов) выявлено, что в течение 12 нед исследования симптомы ОРВИ отмечены у 96 [90] участников группы Анаферона детского и 133 [128] участников группы плацебо. В связи с тем, что не у всех детей участие в исследовании завершалось наступлением исхода (появлением симптомов заболевания), для оценки длительности периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов использована модель анализа с расчетом HR в двух группах, или «отношения рисков», в данном случае рисков заболевания ОРВИ/гриппом (см. раздел «Статистическая обработка данных»). Полученные на основании анализа значения HR дают следующие вероятности:

1) для выборки ИТТ $p=0,392$, т.е. вероятность более раннего наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) в группе Анаферона детского по сравнению с группой плацебо равна 39,2%, и, наоборот, вероятность более раннего наступления события в группе плацебо по сравнению с группой Анаферона детского равна 60,8%;

2) для выборки РР $p=0,389$, т.е. вероятность более раннего наступления события (появления симптомов ОРВИ/гриппа) в группе Анаферона детского против группы плацебо составляет 38,9%, и, наоборот, вероятность наступления события в группе плацебо раньше, чем в группе Анаферона детского, равна 61,1% (табл. 2).

Статистические расчеты выполнены с использованием регрессионного анализа (процедура SAS PROC PHREG). В модель включены день заболевания, статус цензора пациента и группа терапии.

На основании проведенного анализа средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа составила 428,8 [434,1] дня в группе Анаферона детского, что достоверно больше, чем в группе плацебо – 275,8 [274,9] дня ($p=0,001$ [$p=0,0009$]; рис. 2).

Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом, в течение 4 нед применения Анаферона детского,

Таблица 2. Отношение рисков в исследуемых группах
Table 2. Hazard Ratio in the groups

Показатель	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Анаферон детский ($n=520$)	плацебо ($n=501$)	Анаферон детский ($n=494$)	плацебо ($n=481$)
HR	0,645		0,636	
95% CI	0,496–0,839		0,485–0,833	
Статистика	$Z=-2,02$ $p=0,0219$		$Z=-2,06$ $p=0,0195$	

Примечание. HR – отношение рисков; CI – доверительный интервал; ИТТ – Intention-to-treat; РР – Per Protocol.

составила 99,2% [99,2%] против 90,2% [90,0%] в группе плацебо ($p=0,0003$ [$p=0,0003$]), в течение 8 нед – 92,7% [92,3%] против 82,8% [82,7%] соответственно ($p=0,0003$ [$p=0,0003$]). В течение всего 12-недельного профилактического курса лечения не заболели 81,5% [81,8%] детей, принимавших с профилактической целью Анаферон детский, тогда как в группе плацебо таких было 73,4% [73,4%] пациентов ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]) (рис. 3).

Этиология ОРВИ определена по данным ПЦР-анализа назофарингеальных мазков, полученных в первые дни заболевания у 92 [86] детей группы Анаферона детского и у 118 [113] детей группы плацебо.

Самыми частыми возбудителями ОРВИ были риновирус и респираторно-синцитиальный вирус, реже – метапневмовирус и вирусы парагриппа 1–4 типов. Риновирус выявлен в 15,2% [12,8%] случаев в группе Анаферона детского и в 16,1% [15,9%] – в группе плацебо, респираторно-синцитиальный вирус – в 15,2% [15,1%] и 12,7% [13,3%] случаев, соответственно. Доля пациентов в группе Анаферона детского с метапневмовирусом и вирусом парагриппа 1–4-го типов соответственно составила 9,8% [10,5%] и 2,2% [2,3%] (в группе плацебо – 5,1% [5,3%] и 4,2% [4,4%] соответственно). Кроме того, выявлялись различные комбинации вирусов. Риновирус в сочетании

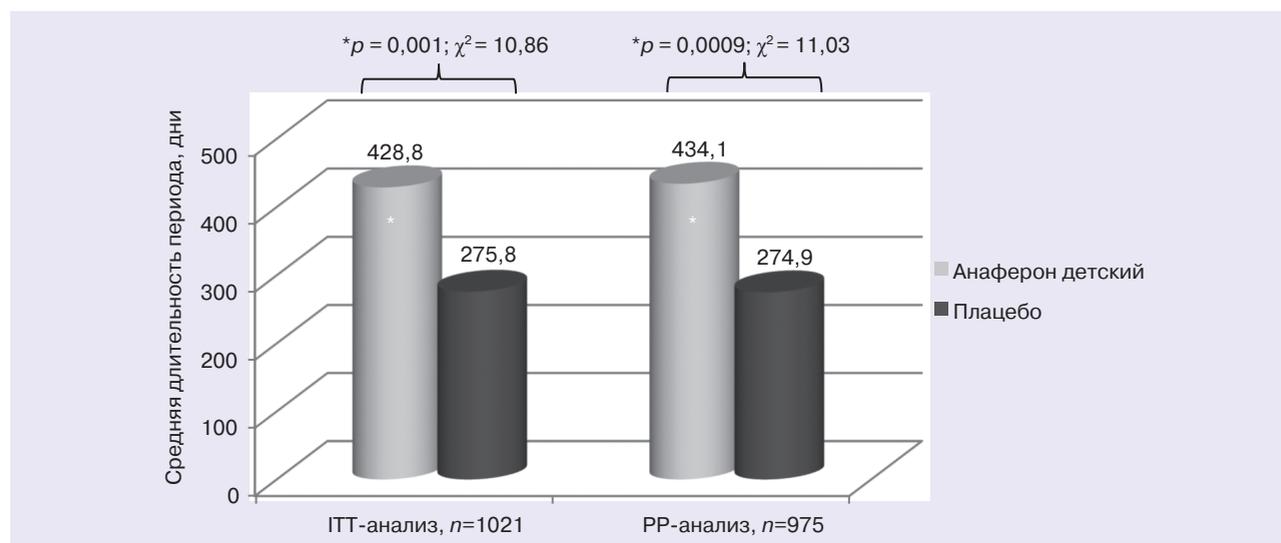


Рис. 2. Средняя длительность периода от приема первой дозы препарата до появления симптомов ОРВИ/гриппа, рассчитанная с использованием статистического моделирования.

ITT – Intention-to-treat; PP – Per Protocol.

Fig. 2. The obtained as a result of statistical modeling the average duration from the first dose of the product until the development of ARVI or influenza symptoms.

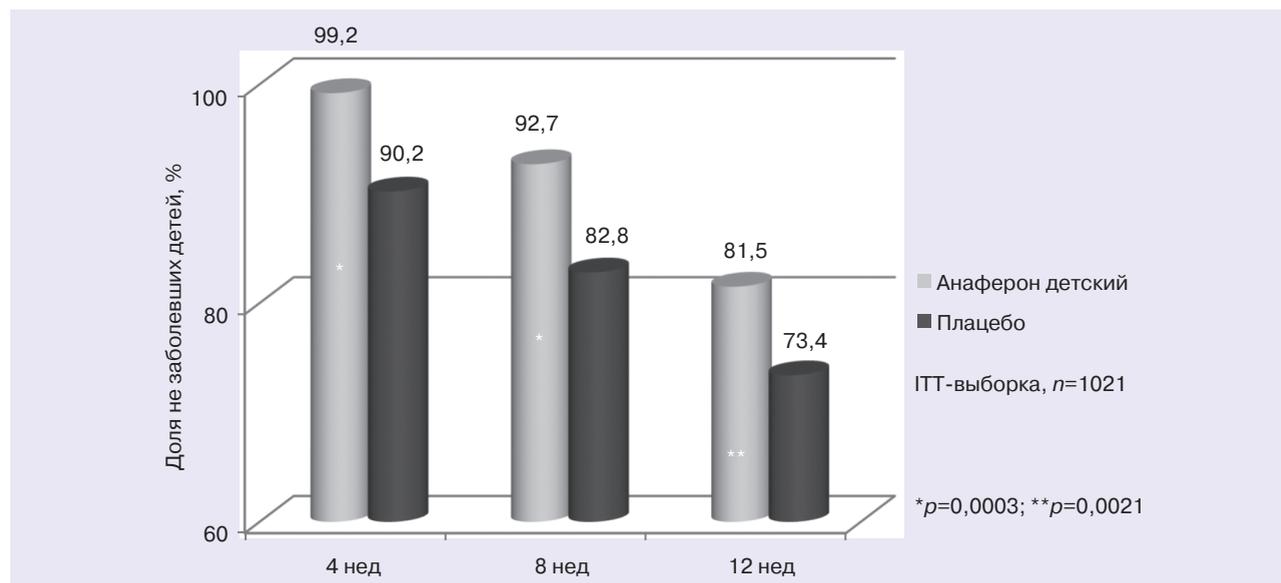


Рис. 3. Доля детей, не заболевших ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед профилактического курса лечения.

Fig. 3. Proportion of children not falling ill with ARVI/ influenza during 4, 8 and 12 weeks of the preventive course.

с аденовирусом обнаружен у 3,3% [3,5%] пациентов группы Анаферона детского и 1,7% [1,8%] пациентов группы плацебо, риновирус и вирус парагриппа одновременно были обнаружены у 1,1% [1,2%] пациентов и 0,9% [0,9%] пациентов соответственно. У 1 (0,9%) пациента в группе плацебо был выявлен коронавирус, у 3 (2,5%) – бокавирус. Другие вирусы и комбинации определялись реже. Частота выявления различных респираторных вирусов в назофарингеальных образцах не имела различий в группах Анаферона детского и плацебо (СМН=0,15; $p=0,70$ [СМН=0,35; $p=0,55$]). Вирусы не были обнаружены в 50% [51,2%] случаев в группе Анаферона детского и 50% [48,7%] – в группе плацебо.

Доля пациентов, у которых в течение 12 нед профилактического курса появились симптомы бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, при этом им назначались антибиотики, составила 0,6% [0,6%] в группе Анаферона детского против 1,6% [1,7%] в группе плацебо. Симптомы бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, по поводу которых назначены антибиотики, выявлены у 3 детей группы Анаферона детского (отит, ринофарингит) и у 8 детей группы плацебо (отит, бронхит и др.). Несмотря на то, что количество детей с бактериальными инфекциями в группе Анаферона детского было в 2,7 раза меньше, чем в группе плацебо, статистически значимых различий установлено не было (точный критерий Фишера: $p=0,1372$ [$p=0,1389$]; рис. 4).

В течение 12 нед профилактического вмешательства ни один участник не был госпитализирован по поводу ОРВИ/гриппа или осложнений.

Результаты по оценке безопасности. Анализ безопасности проводили на основании данных всех рандомизированных пациентов ($n=1036$; Safety popula-

tion). Всего в течение периода лечения и наблюдения в группе Анаферона детского выявлено 69 случаев НЯ у 49 пациентов, в группе плацебо – 58 НЯ у 44 пациентов. Следует отметить, что, в соответствии с протоколом РКИ, если в течение 2–12 нед профилактического лечения у участника появлялись симптомы ОРВИ, считалось, что он достиг первичной конечной точки, а заболевание регистрировалось как НЯ. Соответственно наиболее частыми НЯ были инфекционные заболевания, включая вирусные инфекции дыхательных путей, острый назофарингит, ветряную оспу, а также насморк и повышение температуры тела. Обе группы не имели различий по числу пациентов с НЯ ($p=0,745$, safety population). Частота НЯ, относящихся к различным системам/органам/классам и кодам MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Медицинский словарь для регуляторной деятельности), также не различалась в двух группах. В группе Анаферона детского 65 (94,2%) НЯ были легкой степени, 4 (5,8%) – средней степени; 58 (84,1%) НЯ не имели связи с применением препарата, в 11 (15,9%) случаях связь отмечена как маловероятная. Не выявлено ни одного НЯ с достоверной степенью связи с применением Анаферона детского.

В ходе исследования не отмечено случаев взаимодействия Анаферона детского с лекарственными средствами различных классов, применявшимися в качестве сопутствующей терапии, в том числе антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, антилейкотриеновыми препаратами, витаминами и минеральными добавками, антисептиками, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, а также вакцинами, применявшимися согласно Национальному календарю профилактических прививок. Всего в группе Анаферона

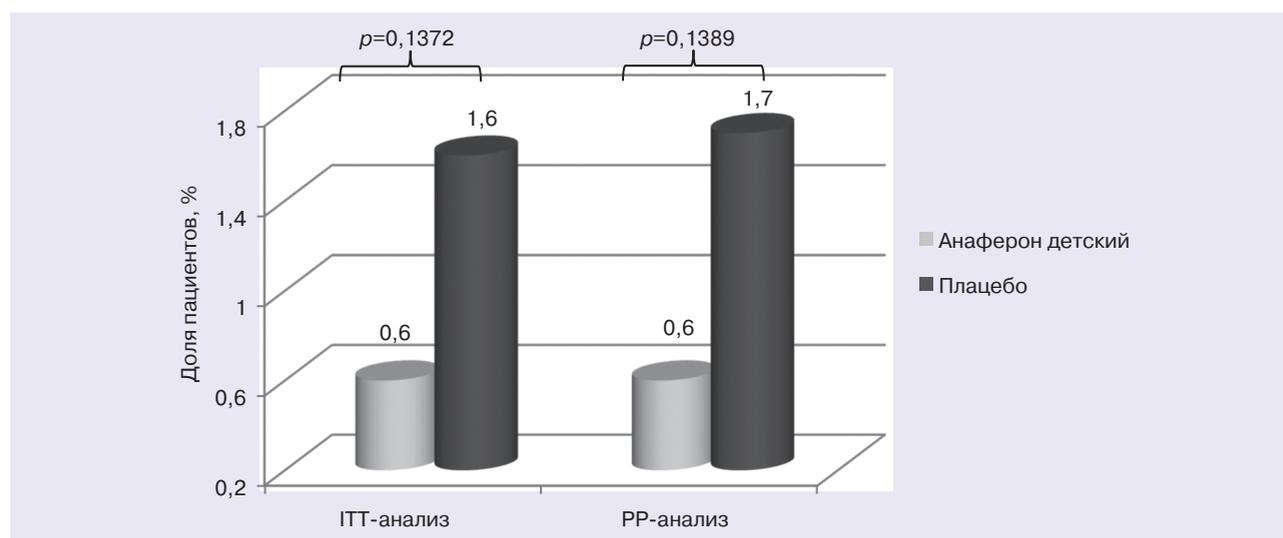


Рис. 4. Доля пациентов с симптомами бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, по поводу которых назначались антибиотики.

Fig. 4. Proportion of children having the symptoms of bacterial respiratory or ENT infection receiving antibacterials.

детского было 20 случаев плановой вакцинации у 11 участников, что не отличалось достоверно от группы плацебо ($p=0,83$). Перечень вакцинных препаратов включал следующие: вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая (Приорикс); вакцина против краснухи культуральная живая; Гриппол плюс; вакцина гемофильная тип b конъюгированная; Имовакс полио, вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3-го типов; вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Регевак В, Эувакс В); вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (Инфанрикс, АКДС-вакцина); вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b (Пентаксим) и Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная).

Профилактический прием Анаферона детского хорошо переносился участниками. Среднее значение показателя комплаентности было близким к 100%.

Обсуждение

Проведенный в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ в параллельных группах анализ профилактической эффективности сравниваемых препаратов по первичной конечной точке показал статистически значимое превосходство препарата Анаферон детский над плацебо в профилактике ОРВИ у детей в возрасте от 1 мес до 6 лет. В ходе РКИ установлено, что прием препарата Анаферон детский в течение 12 нед способствует статистически значимому снижению риска развития ОРВИ/гриппа у детей в период подъема сезонной заболеваемости. С использованием расчета отношения рисков показано, что вероятность более раннего наступления события – появления симптомов ОРВИ – в группе Анаферона детского статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. И наоборот, вероятность более раннего наступления события в группе плацебо, по сравнению с группой Анаферона детского, выше более чем в 1,5 раза. На основании «анализа выживаемости» (т.е. времени до наступления изучаемого исхода) рассчитано, что средняя длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления симптомов ОРВИ более чем в 1,5 раза превышает таковую при приеме плацебо ($p=0,001$ [$p=0,0009$]). Таким образом, длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления симптомов возможного заболевания существенно больше, чем в группе плацебо.

Анализ по вторичным конечным точкам показал, что по сравнению с плацебо прием Анаферона детского приводит к тому, что статистически значимо большая доля детей не болеет ОРВИ/гриппом в течение 4, 8 и 12 нед, и это свидетельствует об эффективности данного профилактического вме-

шательства. Среди заболевших ОРВИ детей этиологический спектр возбудителей статистически значимо не различался между группами. Обращает на себя внимание отсутствие случаев заболевания гриппом в структуре выявленных возбудителей ОРВИ, что с высокой долей вероятности может объясняться общим снижением заболеваемости гриппом в эпидемические сезоны проведения исследования, достигнутой благодаря целенаправленной прививочной кампании [12, 13]. Доля детей с появлением симптомов бактериальной инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, возникших в течение 12-недельного профилактического курса и потребовавших назначения антибиотиков, в группе Анаферона детского была в 2,7 раза ниже, чем в группе плацебо. Однако эти различия между группами из-за малочисленности подвыборки не достигли статистической значимости. Эпизодов госпитализации в течение 12-недельного профилактического курса по поводу ОРВИ или их осложнений не было.

Результаты анализа безопасности с использованием данных всех рандомизированных пациентов ($n=1036$; safety population) подтвердили благоприятный профиль безопасности Анаферона детского. Ни количество пациентов с НЯ, ни их частота в группах статистически значимо не различались. НЯ с достоверной связью с применением Анаферона детского не зарегистрированы.

Курсовое профилактическое применение Анаферона детского хорошо переносилось (не выявлено случаев взаимодействия с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний и разрешенных профилактических вмешательств) и характеризовалось высокой комплаентностью. Отдельного внимания заслуживает отсутствие ограничений при проведении плановой вакцинации у детей на фоне длительного профилактического приема Анаферона детского.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно сделать следующие выводы по результатам проведенного исследования:

1. Препарат Анаферон детский – эффективное и безопасное лекарственное средство для профилактики ОРВИ в период подъема сезонной заболеваемости у детей в возрасте от 1 мес.
2. Применение Анаферона детского в течение 12 нед статистически значимо снижает риск развития ОРВИ и существенно увеличивает длительность периода от начала профилактического курса до появления симптомов возможного заболевания.
3. Средняя длительность периода от приема первой дозы Анаферона детского до появления ОРВИ, рассчитанная с использованием статистического моделирования, составляет 428,8 [434,1] дня, что достоверно больше, более чем в 1,5 раза, по сравнению с плацебо ($p=0,001$ [$p=0,0009$]).

4. Профилактическое применение Анаферона детского эффективно у 81,5% [81,8%] детей, которые не перенесли ОРВИ в течение 12 нед, что статистически значимо больше, чем при приеме плацебо ($p=0,0021$ [$p=0,0021$]).

5. В течение 12 нед профилактического лечения ни один участник исследования не был госпитализирован по поводу гриппа и других ОРВИ или осложнений.

6. Частота нежелательных явлений при применении Анаферона детского длительным профилактическим курсом не отличается от таковой при приеме плацебо.

7. В течение 12 нед профилактического применения Анаферона детского не зарегистрировано ни одного нежелательного явления с достоверной степенью связи с препаратом.

8. Не выявлено случаев взаимодействия Анаферона детского с лекарственными средствами различных классов, применявшимися для терапии сопутствующих заболеваний, в том числе антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами, антилейкотриеновыми препаратами, витаминами и минеральными добавками, антисептиками, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, а также с вакцинами, применявшимися согласно Национальному календарю профилактических прививок.

9. Анаферон детский при применении длительным профилактическим курсом, в течение 12 нед, хорошо переносится и сочетается с высоким уровнем приверженности детей и их родителей/усыновителей к терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dhakal S., Klein S.L. Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. *J Virol* 2019; 93(21): e00797-19. DOI: 10.1128/JVI.00797-19
2. Wei C., Crank M.C., Shiver J., Graham B.S., Mascola J.R., Nabel G.J. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020. DOI: 10.1038/s41573-019-0056-x.
3. Mousa H.A. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 166–174. DOI: 10.1177/2156587216641831
4. Ревакина В.А., Ильина Н.И., Генне Н.А. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М., 2015; 56. [Revyakina V.A., Il'ina N.I., Geppe N.A. PRIMA: pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus). Moscow, 2015; 56. (in Russ.)]
5. Инструкция по медицинскому применению препарата: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=38feb24c-be9a-4212-9527-00e3edb9ab07&t=, дата обращения – 24.03.2020 г. [Instruction for medical use of the drug: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=38feb24c-be9a-4212-9527-00e3edb9ab07&t= date of request – 24.03.2020. (in Russ.)]
6. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия 2013; 58(5–6): 17–23. [Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epstein O.I. Immunotropic properties of anaferon and anaferon pediatric. *Antibiot Khimioter* 2013; 58(5–6): 17–23. (in Russ.)]
7. Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Далечин В.И., Носкова Т.Н., Шамрай Л.М., Кароид Н.В. и др. Оценка эффективности повторных профилактических и лечебных курсов анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия 2010; 4: 47–52. [Zaplatnikov A. L., Mingalimova G. A., Dalechin V. I., Noskova T. N., Shamray L. M., Karoid N. V. et al. Evaluation of the effectiveness of repeated preventive and therapeutic courses of children's Anaferon for the development of rational use schemes for SARS in children. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2010; 4: 47–52. (in Russ.)]
8. Волков И.К., Генне Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент 2014; 5: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-reлиз-aktivnyh-preparatov-na-osnove-antitel-k-interferonu-gamma-v-lechenii-i-profilaktike-respiratornyh-infektsiy-u-detey>. [Volkov I.K., Geppe N.A. Release-active preparations of antibodies to interferon gamma in treatment and prevention of respiratory infections in children. *Trudnyj patsient* 2014; 5: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-reлиз-aktivnyh-preparatov-na-osnove-antitel-k-interferonu-gamma-v-lechenii-i-profilaktike-respiratornyh-infektsiy-u-detey>. (in Russ.)]
9. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В., Штейнберг М.В., Тиминская Н.Г. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру 2013; 9(87): 17–22. [Kondyurina E.G., Elkina T.N., Zelenskaya V.V., Steynberg M.V., Timinskaya N.G. Prevention and treatment of acute respiratory infections in children with asthma. *Doctor.ru* 2013; 9(87): 17–22. (in Russ.)]
10. Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=bbef8495-275b-43d5-a7ee-451b76d0e458&CIPermGUID=F32B216A-7902-4581-81AB-3D3A864A2044>, дата обращения 24.03.2020 г. [State register of medicinal products: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=bbef8495-275b-43d5-a7ee-451b76d0e458&CIPermGUID=F32B216A-7902-4581-81AB-3D3A864A2044>, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]
11. База данных клинических исследований национальной медицинской библиотеки США: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301155?term=anaferon&draw=2&rank=3>, дата обращения – 24.03.2020 г. [Database of clinical trials of National library of medicine: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301155?term=anaferon&draw=2&rank=3>, date of request – 24.03.2020 г. (in Russ.)]
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018; 268 с. https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145, дата обращения 24.03.2020 г. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State

report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2018; 268 p. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]

13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благо-

получия человека, 2019; 254. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053, дата обращения 24.03.2020 г. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, 2018; 254 p. https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053, date of request 24.03.2020 г. (in Russ.)]

Поступила: 24.04.20

Received on: 2020.04.24

Источник финансирования:

Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT03301155. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"».

*Source of financing:
The study was funded by ООО «NPF "Materia Medica Holding"» (Moscow, Russia). The study was registered in clinicaltrials.gov (NCT03301155). Statistical analysis and current expenses for the processing of article were provided by ООО «NPF "Materia Medica Holding"».*

Конфликт интересов:

Анаферон детский – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"». Geppе N.A., Gorelov A.V., Шамшева О.В., Ситников И.Г., Ситникова Е.П., Стешин В.Ю., Мельникова И.М., Черная Н.Л., Вотякова О.И., Эгамова И.Н., Лукашова Л.В., Яковлева Л.В., Коваленко Т.В., Великорецкая М.Д., Кудряшова М.А. получили грант исследователя от ООО «НПФ "Материя Медика Холдинг"» на проведение клинического исследования.

*Conflict of interest:
Anaferon for children is a drug produced by ООО «NPF "Materia Medica Holding"». Geppе N.A., Gorelov A.V., Shamsheva O.V., Sitnikov I.G., Sitnikova E.P., Steshin V. Yu., Melnikova I.M., Chernaya N.L., Votyakova O.I., Egamova I.N., Lukashova L.V., Yakovleva L.V., Kovalenko T.V., Velikoretskaya M.D., Kudryashova M.A. received a research grant from ООО «NPF "Materia Medica Holding"» to conduct clinical trial.*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed no other conflict of interest, which should be reported.