

Имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты в фокусе внимания педиатра, фармаколога и инфекциониста: метаанализ оригинальной противовирусной технологии на основе клинико-эпидемиологических данных

А.В.Горелов^{1,2,3}, Ю.В.Лобзин^{4,5}, Н.А.Геппе², И.Н.Захарова⁶, М.В.Журавлёва^{2,7},
Е.В.Мелехина¹, Д.В.Усенко¹, С.В.Рычкова⁴, П.В.Бережанский²

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация;

⁴Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁶Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

⁷Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП) Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее частыми инфекциями вирусной этиологии. С учетом преобладающей распространенности в детской популяции фактор ОРВИ оказывает серьезное влияние на качество жизни и развитие ребенка. В условиях существования различных подходов к терапии ОРВИ наиболее обоснованным может считаться выбор на основе позиций доказательной медицины.

Цель. Оценка эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®, ИНГ) в лечении ОРВИ/гриппа у детей в возрасте 6 мес. – 17 лет на основе результатов метаанализа.

Материалы и методы. За период с 1999 по 2025 г. проведен поиск рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) у детей, которым для лечения ОРВИ/гриппа в составе комплексной терапии применялся препарат Ингавирин®: имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. Оценивали значение показателя Hazard Ratio (HR) для времени нормализации температуры тела в трех популяциях пациентов: РР (все пациенты, полностью завершившие исследование по протоколу), ИТТ (популяция всех рандомизированных пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата) и ИТТ-Р (все из популяции ИТТ с риновирусной инфекцией). Метаанализ проводили на моделях случайных (REM) и фиксированных эффектов (FEM). Логарифмированные значения HR моделей получали при помощи регрессии Кокса. Статистическую гетерогенность проверяли с использованием критерия Кохрана Q и статистик I², H² и τ².

Результаты. Метаанализ проведен на основе индивидуальных данных 919 участников 4 РКИ в возрасте 6 мес. – 17 лет. Анализировали полные данные РКИ, которые удовлетворяли критериям низкого значения риска смещения («некорректной оценки»). В популяциях РР (n = 907) и ИТТ (n = 919) наблюдалась умеренная гетерогенность. С использованием моделей REM и FEM показатель HR составлял 1,61/1,63 для РР и 1,62/1,64 для ИТТ при p < 0,0001. В популяции ИТТ-Р (n = 158) с низкими показателями гетерогенности на обеих моделях преимущество препарата Ингавирин® было еще более выраженным: вероятность нормализации температуры в группе препарата Ингавирин® была в 1,79 раза выше, чем в группе плацебо при p = 0,0006.

Заключение. Метаанализ результатов 4 РКИ в отношении эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®) при этиотропной терапии ОРВИ/гриппа у детей (6 мес. – 17 лет) уверенно подтвердил значимое превосходство препарата в достижении быстрого и стойкого терапевтического эффекта над плацебо. Особенно сле-

Для корреспонденции:

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А.Семашко Российского университета медицины, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Статья поступила 11.11.2025, принята к печати 25.12.2025

For correspondence:

Aleksandr V. Gorelov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, N.A.Semashko National Research Institute of Public Health, Russian University of Medicine, Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University, Deputy Director for Scientific Work of the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-9257-0171

The article was received 11.11.2025, accepted for publication 25.12.2025

дует отметить высокую эффективность препарата в терапии детей всех исследованных возрастов в отношении риновирусной инфекции, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, острые респираторные вирусные инфекции, метаанализ, дети, противовирусная терапия, риновирус

Для цитирования: Горелов А.В., Лобзин Ю.В., Геппе Н.А., Захарова И.Н., Журавлёва М.В., Мелехина Е.В., Усенко Д.В., Рычкова С.В., Бережанский П.В. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в фокусе внимания педиатра, фармаколога и инфекциониста: метаанализ оригинальной противовирусной технологии на основе клинико-эпидемиологических данных. Вопросы практической педиатрии. 2025; 20(6): 56–68. DOI: 10.20953/1817-7646-2025-6-56-68

Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide in the focus of pediatricians, pharmacologists and infectiologists: a meta-analysis of the original antiviral technology based on clinical and epidemiological data

A.V.Gorelov^{1,2,3}, Yu.V.Lobzin^{4,5}, N.A.Geppe², I.N.Zakharova⁶, M.V.Zhuravleva^{2,7}, E.V.Melekhina¹, D.V.Usenko¹, S.V.Rychkova⁴, P.V.Berezhanskiy²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation;

⁴Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation;

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation;

⁷Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common infections of viral etiology. Given their predominant prevalence in the pediatric population, the ARVI factor has a serious impact on a child's quality of life and development. In the context of various approaches to ARVI therapy, the most justified choice can be considered one based on evidence-based medicine principles.

Objective. To evaluate the efficacy of imidazoleethanamide pentanedioic acid (Ingavirin[®], ING) in the treatment of ARVI/influenza in children aged 6 months – 17 years based on the results of a meta-analysis.

Materials and methods. From 1999 to 2025, a search was conducted for randomized double-blind placebo-controlled clinical trials (RCTs) in children treated for ARVI/influenza with the drug Ingavirin[®] (imidazoleethanamide pentanedioic acid) as part of complex therapy. The Hazard Ratio (HR) value for time to normalization of body temperature was evaluated in three patient populations: PP (all patients who fully completed the study per protocol), ITT (population of all randomized patients who took at least one dose of the study drug), and ITT-R (all from the ITT population with rhinovirus infection). Meta-analysis was performed using random (REM) and fixed effects (FEM) models. Log-transformed HR values for the models were obtained using Cox regression. Statistical heterogeneity was assessed using the Cochrane Q test and I², H², and τ^2 statistics.

Results. The meta-analysis was conducted based on individual data from 919 participants in 4 RCTs aged 6 months – 17 years. Complete RCT data satisfying the criteria for a low risk of bias ("incorrect assessment") were analyzed. In the PP ($n = 907$) and ITT ($n = 919$) populations, moderate heterogeneity was observed. Using REM and FEM models, the HR value was 1.61/1.63 for PP and 1.62/1.64 for ITT with $p < 0.0001$. In the ITT-R population ($n = 158$) with low heterogeneity indicators in both models, the advantage of Ingavirin[®] was even more pronounced: the probability of temperature normalization in the Ingavirin[®] group was 1.79 times higher than in the placebo group with $p = 0.0006$.

Conclusion. The meta-analysis of results from 4 RCTs regarding the efficacy of imidazoleethanamide pentanedioic acid (Ingavirin[®]) in the etiotropic therapy of ARVI/influenza in children (6 months – 17 years) confidently confirmed the significant superiority of the drug in achieving a rapid and sustained therapeutic effect over placebo. The high efficacy of the drug in treating children of all studied age groups specifically for rhinovirus infection, confirmed by the polymerase chain reaction method, is especially noteworthy.

Key words: pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, acute respiratory viral infections, meta-analysis, children, antiviral therapy, rhinovirus

For citation: Gorelov A.V., Lobzin Yu.V., Geppe N.A., Zakharova I.N., Zhuravleva M.V., Melekhina E.V., Usenko D.V., Rychkova S.V., Berezhanskiy P.V. Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide in the focus of pediatricians, pharmacologists and infectiologists: a meta-analysis of the original antiviral technology based on clinical and epidemiological data. *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2025; 20(6): 56–68. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2025-6-56-68

В процессе жизни организм человека практически непрерывно подвергается воздействию многочисленных патогенных факторов. Наиболее частыми случаями проявления патогенности следует признать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), которые занимают долю до 90% от всех инфекционных заболеваний [1]. За период

после эпидемии пандемического гриппа (сезон 2009–2010 гг.) максимальная заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации (РФ) отмечена в 2022 г. (29 059,21 на 100 тыс. населения) [2]. Прежде всего это было обусловлено формированием когорты людей, обладающих повышенной восприимчивостью к возбудителям сезонных острых респиратор-

ных инфекций за период действия ограничительных мер, введенных в связи с пандемией COVID-19. В 2024 г. показатель заболеваемости был несколько меньшим, чем в 2022 и 2023 гг., и составил 21 457,88 на 100 тыс. населения, практически достигнув своих среднемноголетних значений – 21 042,41 на 100 тыс. населения [2]. Более 17,9 млн из 31,4 млн случаев ОРВИ было зарегистрировано в детской популяции, в которой показатель заболеваемости превышает общепопуляционный почти в 3 раза – 59 711,52 на 100 тыс. детей, а в возрастной группе 1–2 года достигает 92 699,4 на 100 тыс. населения [2].

Из более чем 200 различных возбудителей ОРВИ для территории РФ эпидемиологи выделяют респираторные вирусы с типичной сезонностью – зимние, такие как вирусы гриппа А и В, коронавирусы человека и респираторно-синцициальный вирус (РСВ), весенне-летние (метапневмовирусы, вирусы парагриппа и бокавирусы) и летние (нериновирусные энтеровирусы) [3]. Круглогодичной активностью с явными подъемами заболеваемости в периоды занятий в детских образовательных учреждениях обладают риновирусы и аденовирусы [3, 4]. По данным мониторинга ОРВИ негриппозной этиологии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в базовых лабораториях двух Национальных центров по гриппу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в сезон 2024/2025 гг. в РФ доминируют риновирусы, затем с большим отрывом в порядке убывания – непандемичные коронавирусы, РСВ, а также вирусы парагриппа, аденовирусы, бока- и метапневмовирусы [5].

Одновременная циркуляция и реализация эпидемического процесса с участием нескольких различных возбудителей подразумевает их активное взаимодействие как в популяции, так и в организмах инфицированных лиц. По данным ряда исследователей, частота вирусно-вирусной коинфекции в целом может достигать >10% от всех случаев ОРВИ, а в детской популяции – до 35–44%, особенно среди детей в возрасте младше 5 лет [6, 7]. Наиболее частыми участниками коинфекции являются аденовирус, риновирус и РСВ [6–8].

Пандемия COVID-19 на фоне доминирования штаммов SARS-CoV-2 и глобального внедрения противозидемических мер существенно повлияла на циркуляцию респираторных вирусов и сезонную заболеваемость непандемическими ОРВИ. По данным ряда исследований, в первые годы пандемии регистрировалось значительное снижение заболеваемости инфекциями, вызванными оболочечными вирусами (вирусы гриппа, РСВ, парагриппа, метапневмовирусы, эндемичные коронавирусы человека) [9, 10]. Вместе с тем безоболочечные вирусы (рино-, адено- и бокавирусы) продолжали выявляться даже на пике активности пандемии, в т.ч. и в виде коинфекции [11]. Согласно данным 2020–2021 гг., среди детей в возрасте до 14 лет, госпитализированных в отделение интенсивной терапии во время пандемии COVID-19, в 26% случаев наблюдали коинфекцию (38% из них – дети в возрасте 2–5 лет). В 4 из 5 наиболее часто встречавшихся комбинаций выявлялись риновирусы (>50% случаев): в сочетании с SARS-CoV-2 (17,91%), РСВ (14,18%), бока- и аденовирусами (10,45 и 8,21% соответственно) [12]. В постпандемический период циркуляция респираторных вирусов, а также заболеваемость ОРВИ на протяжении

1–2 сезонов восстановилась. Частота коинфекций в детской популяции возросла до 19,1% vs 15,0% до пандемии ($p < 0,001$) [11].

Наибольшая распространенность ОРВИ отмечается в детской популяции, что напрямую сказывается на высокой частоте ассоциированных с ОРВИ инфекционно-воспалительных осложнений со стороны ЛОР-органов (острый средний отит, острый риносинусит) [13, 14]. Возбудители ОРВИ и последствия инфекционно-воспалительных процессов оказывают серьезное влияние на состояние, качество жизни и развитие ребенка. Изучены патофизиологически обусловленные связи между ОРВИ и широким спектром неинфекционных заболеваний, в частности болезнями атопического спектра [15]. Установлены тесные взаимосвязи между ОРВИ и изменениями микробиоты верхних и нижних дыхательных путей, а также кишечника, проявляющиеся вторичными изменениями противоинфекционной резистентности и дисфункцией иммунной системы [16]. Это, в свою очередь, создает закономерные ассоциации ОРВИ с инфекциями нижних дыхательных путей, включая внебольничные пневмонии [17, 18] и обострения хронических заболеваний легких [19], а также связь с обострениями и более тяжелым течением хронических заболеваний в целом [20]. Кроме того, вследствие нарушений микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника на фоне ОРВИ, а также необоснованного применения системных антибактериальных препаратов нередко отмечается развитие функциональной патологии желудочно-кишечного тракта [16, 21].

Среди вирусов, обладающих выраженной тропностью к респираторному эпителию, одними из наиболее частых возбудителей инфекций признаны риновирусы [3]. С учетом неуклонного роста распространенности бронхиальной астмы в детской популяции [22], а также доказанного влияния повторных эпизодов риновирусной инфекции на процессы ремоделирования респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой [23] терапия риновирусной инфекции вызывает пристальный интерес и становится междисциплинарной задачей.

В условиях широкого распространения различных подходов к терапии ОРВИ наиболее обоснованным является проведение терапии с позиции доказательной медицины. Несомненно, что минимальными требованиями, предъявляемыми в этом отношении к современным лекарственным препаратам, являются оценки эффективности и безопасности, полученные в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ). Вместе с тем значительно более высокой ступенью в иерархии доказательной медицины являются результаты метаанализа нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, проведенных на высоком методологическом уровне.

Одним из препаратов первого выбора для эмпирической терапии ОРВИ является имидазолитетанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®, ИНГ) (АО «Валента Фарм», Россия, регистрационные удостоверения № ЛП-№(009690)-(ПГ-РУ) – сироп, 6 мг/мл, № ЛП-№(005921)-(ПГ-РУ)[2024] – капсулы 30 мг, капсулы 90 мг, № ЛП-№(005765)-(ПГ-РУ) – капсулы 60 мг). Препарат реализует терапевтическое действие через восстановление подавленных молекулярных путей врожден-

ной защиты в инфицированных клетках организма [24]. Эффективность и безопасность препарата ИНГ последовательно изучались в ходе многочисленных независимых клинических рандомизированных контролируемых, в т.ч. двойных слепых плацебо-контролируемых, исследованиях, проведенных с участием детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет и взрослых – в общей сложности >2200 человек [25, 26].

Цель настоящей работы – провести метаанализ результатов клинических исследований эффективности ИНГ в лечении ОРВИ и гриппа у детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет.

Материалы и методы

В соответствии с рекомендациями Сотрудничества Кокрейна [27] для проведения данного метаанализа осуществлялся поиск информации о контролируемых клинических исследованиях, проведенных с использованием процедур рандомизации и двойного слепого контроля, в которых сравнивалась эффективность ИНГ с плацебо при лечении детей с ОРВИ различной этиологии.

Поиск проводили среди статей, опубликованных в период с 01.01.1999 до 30.01.2025, по общедоступным базам данных: PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, ResearchGate, eLIBRARY(ru), и cyberleninka(ru), а также в реестрах РКИ: Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России (grls.ru), ClinicalTrials.gov Национальной библиотеки медицины США, Международная платформа для регистрации клинических исследований (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP) ВОЗ.

Поиск исследований проводили с учетом единственного вида вмешательства – пероральный прием препарата в формулировках: «имидазолiletанамид пентандиовой кислоты» или «Ингавирин» на русском языке и «pentanedioic acid imidazolyl ethanamide» или «Ingavirin» – на английском языке, в лекарственной форме: таблетки или сироп.

Среди публикаций и записей в реестрах отбирались те, что содержали полнотекстовое изложение результатов РКИ, проведенных с участием детей в возрасте младше 18 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью и имеющих как минимум клинически подтвержденный диагноз гриппа и/или ОРВИ на основании наличия у пациента температуры тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (измерение на момент включения в РКИ), не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, озноб, слабость, ломота, боль в глазных яблоках, тошнота) и не менее одного из перечисленных ниже проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринит, фарингит, ларингит, кашель), возникших не более чем за 48 ч перед моментом включения в исследование.

В полном соответствии с Руководством Сотрудничества Кокрейна [27] источники информации оценивались на предмет существования риска (предвзятости) смещения по основным доменам. Оценка проводилась по следующим доменам: смещение выбора участников; смещения, связанные с отклонениями от протокола и с проведением вмешательств; смещение эффектов из-за отсутствия данных; оценка риска предвзятости в измерении результатов вмешательства и домен оценки риска предвзятости при выборе сообщаемого результата. В том числе проверялись наличие

и реализация процедуры рандомизации (генерация случайной последовательности, ограничение доступа к последовательности распределения); реализация маскирования данных и «ослепления» участников и персонала, осуществляющего вмешательство и измерение/учет результатов; контроль полноты приведенных данных и анализ данных в полной популяции – ИТТ (intention-to-treat, популяция всех рандомизированных пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата); оценка представляемых результатов в соответствии с протоколом и планом, сформированными до раскрытия данных.

Эксперты Сотрудничества Кокрейна придерживаются мнения, что при проведении метаанализа оптимально использовать подход, основанный на обобщении индивидуальных данных пациентов в отдельных независимых исследованиях с последующим статистическим анализом (Individual Participant Data Meta-Analysis/IPD-MA) [28]. Метаанализ проводился с использованием статистической модели случайных эффектов (random effect model/REM) и модели фиксированных эффектов (fixed effect model/FEM).

В качестве единой конечной точки для метаанализа был выбран параметр: «время до нормализации температуры тела». Под нормализацией понимается установление температуры $\leq 37,0^{\circ}\text{C}$ без последующего повышения. В качестве начального момента, принятого для отсчета времени до нормализации температуры тела, использовали наиболее точно определяемое значение – время проведения первого скринингового измерения температуры тела.

При сравнении групп ИНГ и плацебо по конечной точке применялся метод регрессии Кокса с оценкой Hazard Ratio (HR, отношение рисков) и построением соответствующих 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Коэффициенты моделей FEM и REM (логарифмированные значения HR) и стандартная ошибка использовались для проведения метаанализа. Уровень значимости был принят в значении 0,05.

Статистическая гетерогенность оценивалась на основании критерия Кохрана Q (или Q-статистики) и с использованием статистик I^2 , H^2 и τ^2 при уровнях значимости 0,1 для Q критерия и 0,05 для остальных статистик.

Статистический анализ выполнен с использованием лицензионного программного обеспечения IBM SPSS v28, управление и работа с данными – с использованием программной среды Julia 1.8, для выполнения метаанализа использовался пакет metafor для R Project.

Результаты и их обсуждение

В процессе поиска и отбора источников информации выбраны данные 4 РКИ, зарегистрированных в Государственном реестре клинических исследований Минздрава России <http://www.grls.rosminzdrav.ru> – №№ протоколов: 4P-10, 4K-2013, ИНГ-03-02-2015, ИНГ-03-04-2020, а также отраженные в полных текстах 4 публикаций, описывающих данные РКИ [29–32] (рис. 1).

В ответ на запрос авторов метаанализа компания-спонсор РКИ (АО «Валента Фарм», Россия) предоставила полные тексты оригинальных отчетов данных исследований, а также индивидуальные полные данные в обезличенном виде.

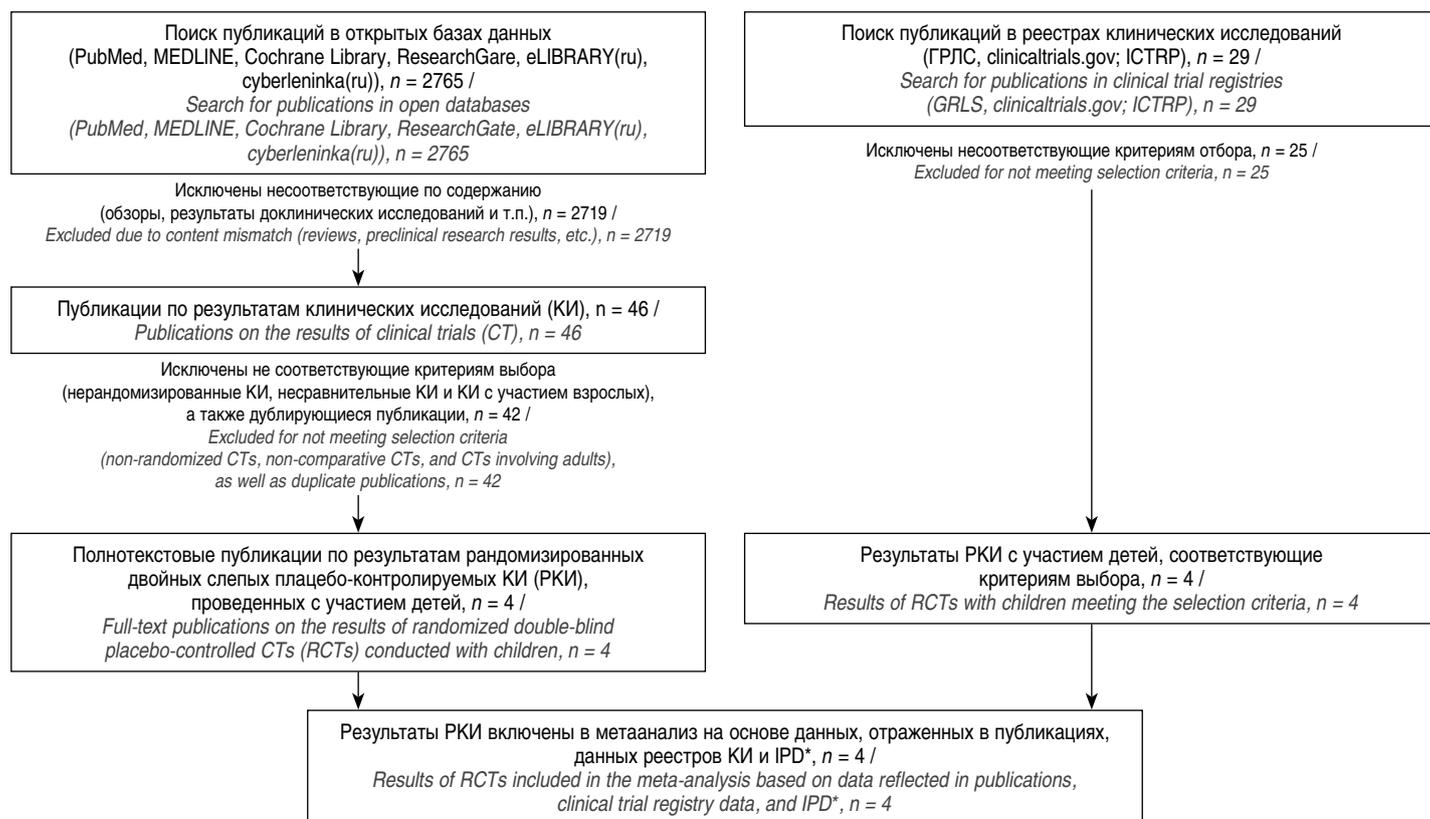


Рис. 1. Схема отбора источников информации об исследованиях для включения в метаанализ.

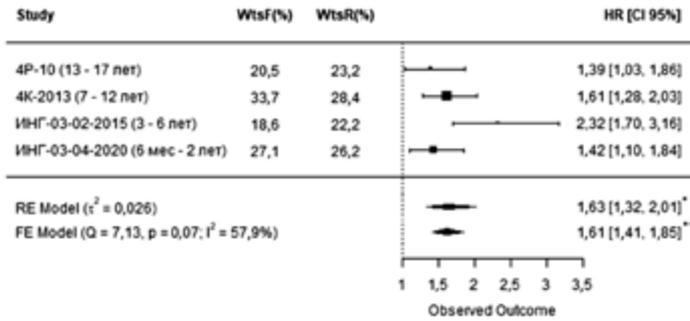
* Компания-спонсор исследований предоставила полные оригинальные отчеты и базы обезличенных данных участников (Individual participant data/IPD) по 4 РКИ, отобраным для проведения метаанализа.

Fig. 1. Flowchart of selection of information sources on studies for inclusion in the meta-analysis.

* The company sponsoring the studies provided full original reports and databases of anonymized participant data (Individual participant data/IPD) for the 4 RCTs selected for the meta-analysis.

Параметр / Parameter	Исследования / Studies			
	4P-10	4K-2013	ИНГ-03-02-2015 / ING-03-02-2015	ИНГ-03-04-2020 / ING-03-04-2020
Возраст участников / Age of participants	13–17 лет / 13–17 years old	7–12 лет / 7–12 years old	3–6 лет / 3–6 years old	6 мес. – 2 года** / 6 months – 2 years old**
Всего рандомизировано (в соотношении 1:1) / Total randomized (in a 1:1 ratio)	180	310	190	240
Диагноз / Diagnosis	Грипп и другие ОРВИ / Influenza and other ARVIs			
Оценка рисков смещения / Risk of bias assessment				
Рандомизация / Randomization	Да [#] / Yes [#]	Да ^α / Yes ^α	Да ^α / Yes ^α	Да ^β / Yes ^β
Маскировка распределения пациентов / Patient allocation concealment	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes
Маскирование первичных данных и «ослепление» участников и персонала / Blinding of primary data and participants/personnel	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes
Представленность всех первичных данных и включение в анализ популяции ИТТ* / Availability of all primary data and inclusion in the ITT population analysis*	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes
Представление данных в соответствии с протоколом и планом исследования / Data presentation in accordance with the study protocol and plan	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes

* по данным полных отчетов представленных РКИ.
 ** дети в возрасте до 2 лет, 11 мес. 14 дней.
 # создание рандомизационной последовательности с помощью генератора простых чисел статистического пакета программ SPSS 12.0 (Chicago, Illinois).
 α распределение при помощи метода конвертов.
 β распределение при помощи интерактивной online-системы рандомизации (IWRS).
 *** based on complete reports of the submitted RCTs.
 ** children under 2 years, 11 months, 14 days of age.
 # generation of the randomization sequence using the prime number generator of the statistical software package SPSS 12.0 (Chicago, Illinois).
 α allocation using the envelope method. β allocation using an interactive online randomization system (IWRS).



* Данные REM: HR [95% ДИ] – 1,63085 [1,32247; 2,01094], стандартная ошибка – 0,1069; значение Z – 4,5743 при $p < 0,0001$.

** Данные FEM: HR [95% ДИ] – 1,61430 [1,41143; 1,84615], стандартная ошибка – 0,0685; значение Z – 6,9919 при $p < 0,0001$.

* Data REM: HR [95% CI] – 1.63085 [1.32247; 2.01094], standard error – 0.1069; Z-value – 4.5743 at $p < 0.0001$.

** Data FEM: HR [95% CI] – 1.61430 [1.41143; 1.84615], standard error – 0.0685; Z-value – 6.9919 at $p < 0.0001$.

Рис. 2. График (форест-плот) результатов метаанализа показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции PP по объединенным данным для детей 0,5–17 лет на моделях случайных и фиксированных эффектов.

Fig. 2. Forest plot of meta-analysis results for the HR indicator regarding normalization of body temperature in the PP population based on pooled data for children aged 0.5–17 years using random and fixed effects models.

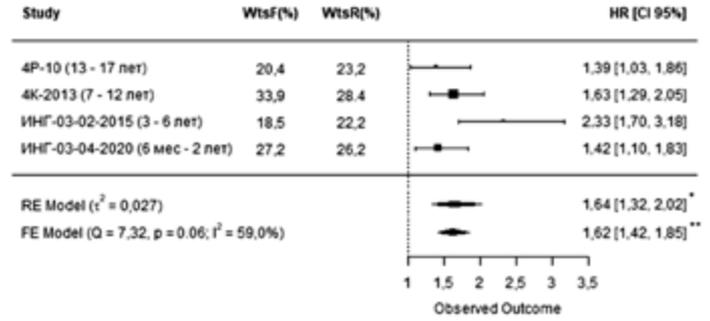
С учетом того, что данные отчетов РКИ содержали более полную информацию по клиническим исследованиям, именно их анализировали для оценки риска смещения результатов и их достоверности по основным доменам и соответствующим вопросам в соответствии с инструментом RoB2 (Risk of bias. Ver.2, риск смещения/необъективности) [27, 33]. Результаты основных характеристик РКИ, включенных в метаанализ, отражены в таблице.

Оценка особенностей дизайна, критериев включения/не-включения, графиков проведения визитов и способов оценки выраженности симптомов, методов выявления вирусного антигена, конечных точек, перечней разрешенной/запрещенной терапии в анализируемых РКИ позволила сделать заключение о допустимости объединения данных для метаанализа. Режим и продолжительность перорального приема исследуемого препарата (в дозах, соответствующих возрастным показаниям) или плацебо во всех РКИ был идентичен – 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Метаанализ проводился в следующих популяциях: популяция всех рандомизированных пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (per-protocol population/PP); популяция всех рандомизированных пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (intention to treat population/ITT); популяция всех пациентов ITT с выявленным риновирусом (ITT-R).

Метаанализ показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции PP

В данной популяции общее число участников составило 907 (454 и 453 пациента в группах ИНГ и плацебо соответственно). Показатель теста гетерогенности – коэффициент Q – составил 7,1324 при $p < 0,1$ (0,07). Значения стати-



* Данные REM: HR [95% ДИ] – 1,63558 [1,32379; 2,02102], стандартная ошибка – 0,1079; значение Z – 4,5591 при $p < 0,0001$.

** Данные FEM: HR [95% ДИ] – 1,61915 [1,41652; 1,85077], стандартная ошибка – 0,0682; значение Z – 7,0642 при $p < 0,0001$.

* Data REM: HR [95% CI] – 1.63558 [1.32379; 2.02102], standard error – 0.1079; Z-value – 4.5591 at $p < 0.0001$.

** Data FEM: HR [95% CI] – 1.61915 [1.41652; 1.85077], standard error – 0.0682; Z-value – 7.0642 at $p < 0.0001$.

Рис. 3. График (форест-плот) результатов метаанализа показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции ITT по объединенным данным для детей 0,5–17 лет на моделях случайных и фиксированных эффектов.

Fig. 3. Forest plot of meta-analysis results for the HR indicator regarding normalization of body temperature in the ITT population based on pooled data for children aged 0.5–17 years using random and fixed effects models.

стики I^2 находилось в интервале 50–75% (57,94%), Значение $H^2 > 1$ (2,38). С учетом приведенных значений метаанализ проводили на модели REM, в рамках которой значение τ^2 составило 0,026. Для проверки чувствительности полученных результатов к воздействию гетерогенности между исследованиями был проведен метаанализ с использованием модели FEM (рис. 2).

Показатель HR [95% ДИ] составил в случае применения REM 1,64 [1,32–2,02] ($p < 0,0001$), при применении FEM – 1,61 [1,41–1,85] ($p < 0,001$).

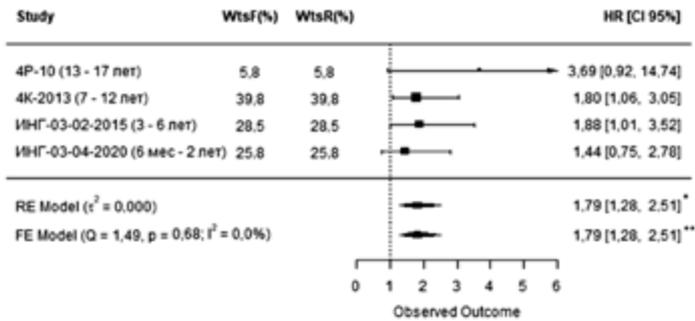
Метаанализ показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции ITT

Метаанализ в популяции ITT был проведен на основании данных 919 пациентов, 460 из которых получали лечение ИНГ. В тесте гетерогенности коэффициент Q характеризовался сходным значением с популяцией PP и составил 7,324 при $p < 0,1$ (0,06).

Значения статистик I^2 и H^2 также имели близкие значения к результатам анализа популяции PP – 59,0% и 2,44 соответственно. Результаты метаанализа, проведенного с использованием REM и FEM, приведены на рис. 3. Значение τ^2 при проведении метаанализа на модели случайных эффектов составило 0,027. HR при использовании REM составил 1,64 [1,32–2,02] ($p < 0,0001$), при применении FEM – 1,62 [1,42–1,85] ($p < 0,001$).

Метаанализ показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции ITT-R

Данная популяция сформирована только из тех участников, у которых в результатах ПЦП мазков со слизистой оболочки носоглотки были выявлены РНК риновирусов ($n = 158$,



* Данные REM: HR [95% ДИ] – 1,79320 [1,28300; 2,50653], стандартная ошибка – 0,1708; значение Z – 3,4186 при $p = 0,0006$.

** Данные FEM: HR [95% ДИ] – 1,79320 [1,28300; 2,50653], стандартная ошибка – 0,1708; значение Z – 3,4186 при $p = 0,0006$.

* Data REM: HR [95% CI] – 1.79320 [1.28300; 2.50653], standard error – 0.1708; Z-value – 3.4186 at $p = 0.0006$.

** Data FEM: HR [95% CI] – 1.79320 [1.28300; 2.50653], standard error – 0.1708; Z-value – 3.4186 at $p = 0.0006$.

Рис. 4. График (форест-плот) результатов метаанализа показателя HR в отношении нормализации температуры тела в популяции ИТТ-R по объединенным данным для детей 0,5–17 лет на моделях случайных и фиксированных эффектов.

Fig. 4. Forest plot of meta-analysis results for the HR indicator regarding normalization of body temperature in the ITT-R population based on pooled data for children aged 0.5–17 years using random and fixed effects models.

ИНГ применялся 88 участниками). При анализе гетерогенности данных выборок Q-критерий Кохрана отличался от популяций РР и ИТТ низкими значениями гетерогенности – 1,49 при $p = 0,6$. Значение τ^2 было равно 0, уровень статистики I^2 – 0,0%, H^2 – 1,0.

Как видно из приведенных данных (рис. 4) результаты метаанализа, проведенного на REM и FEM, были максимально близки друг к другу.

Переходя к обсуждению, можно отметить, что все отобранные исследования хорошо организованы, проводились по сходным протоколам, что позволило использовать их для эффективного объединения и проведения метаанализа. Показатели гетерогенности данных между отдельными исследованиями были зафиксированы на низком или умеренном уровне, что оказалось приемлемо для учета результатов объединенного анализа данных.

Выбранная первичная конечная точка – время до установления исходно повышенной температуры тела $\leq 37,0^\circ\text{C}$ – основана на объективном, подлежащем точному инструментальному измерению критерии и хорошо коррелирует со снижением вирусной нагрузки, выздоровлением и противовирусным эффектом терапии [34].

Метаанализ проводился с массивом данных, в котором использованы индивидуальные данные отдельных пациентов из каждого независимого РКИ, что позволило повысить мощность анализа по сравнению с работой с агрегированными данными (мета-регрессия).

Применение HR в качестве показателя для изучения клинических эффектов от проведения двух методов лечения в контексте данного метаанализа оказывается наиболее предпочтительным. HR – это отношение риска наступления определенного события в одной группе (например, hazard

rate 1) к такому же риску в группе контроля (hazard rate 2). Hazard Ratio = Hazard Rate 1 / Hazard Rate 2. Основным преимуществом такого подхода является возможность непрерывной (в каждый момент времени в ходе терапии) оценки вероятности наступления нормализации температуры тела при сравнении влияния двух различных вариантов вмешательства.

Так, согласно представленным данным, в популяции РР показатель HR на модели случайных эффектов составил 1,61 (95% ДИ: 1,41; 1,85, $p < 0,001$). Это означает, что на протяжении всего периода лечения (а не только для отдельных временных точек – например, на 3-й или 5-й дни лечения) пациенты из группы ИНГ имеют в 1,6 раза большую вероятность нормализовать температуру тела по сравнению с пациентами из группы плацебо (рис. 2). Если бы показатель HR был бы меньше 1, то можно было бы заключить, что эффективность плацебо выше, чем исследуемого препарата [35].

Также крайне важным приемом при использовании показателя HR является расчет ДИ. В случае, если ДИ HR пересекает значение 1, имеется некоторая вероятность того, что в отдельных случаях эффективность исследуемого препарата может быть ниже, чем контрольного. Согласно представленным данным, в популяции ИТТ показатель HR на модели случайных эффектов составил 1,63 (95% ДИ: 1,32; 2,02, $p < 0,0001$), что позволяет с уверенностью констатировать преимущество влияния ИНГ на нормализацию температуры тела над плацебо, поскольку в 95% возможных случаев вероятность быстрой нормализации температуры у пациентов под влиянием ИНГ будет выше, чем в группе плацебо, в 1,32–2,02 раза (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что данный метаанализ проводился в расширенном формате: не в одной (традиционно проводят в ИТТ), а в двух популяциях, включающих пациентов с ОРВИ различной этиологии. Для практикующих врачей подобный прием позволяет лучше оценить действие препарата. Популяция РР считается более «рафинированной», прежде всего в отношении того, что все участники из этой популяции получили полный курс лечения. Вместе с тем в популяции ИТТ условия получения медицинской помощи намного более близки к таковым в рутинной практике [36]. Таким образом, с одной стороны, в популяции ИТТ результат, как правило, может быть несколько менее выраженным, с другой – в случае, если исследуемый препарат обладает значительным преимуществом по сравнению с плацебо, различия между результатами метаанализа объединенных данных в популяциях РР и ИТТ могут различаться незначительно. Согласно приведенным выше данным, показатели HR в выборках РР и ИТТ демонстрируют близкие значения, превышающие единицу.

При проведении метаанализа решение об использовании той или иной модели (модели фиксированных и случайных эффектов) принимается после проведения оценки гетерогенности объединяемых данных. При этом, в случае наличия допустимого для проведения метаанализа уровня гетерогенности, применяют модель случайных эффектов, которая позволяет при оценке эффекта учесть влияние дополнительных факторов (различные временные промежутки про-

ведения РКИ, различные эпидемиологические сезоны и т.п.). В то же время модель фиксированных эффектов в большей степени применима при отсутствии гетерогенности. В представленном метаанализе во всех анализируемых популяциях результаты анализа, проведенного с использованием обеих моделей, хорошо согласуются. В частности, в популяции ИТТ модель случайных эффектов показала значение HR 1,63 (95% ДИ: 1,32; 2,02, $p < 0,0001$), а модель фиксированных эффектов – 1,62 (95% ДИ: 1,41; 1,85, $p < 0,0001$). Такие близкие результаты и диапазоны ДИ позволяют быть уверенными в высоком качестве организации отдельных независимых РКИ и подтвердить стабильное превосходство эффекта исследуемого препарата над плацебо в каждом из исследований [37].

В 2019 г. был проведен первый качественный метаанализ 3 РКИ препарата имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты для лечения ОРВИ и гриппа у детей [38]. По данным Геппе и соавт., в популяции ИТТ у детей в возрасте 3–17 лет ИНГ также демонстрировал явное преимущество перед плацебо: показатель HR для модели случайных эффектов составил 1,58 (95% ДИ: 1,25; 2,00, $p < 0,001$), а для модели фиксированных эффектов – 1,58 (95% ДИ: 1,35; 1,85, $p < 0,001$). Представленный метаанализ на основании 4 РКИ препарата Ингавирин® позволяет нарастить мощность выборки и убедиться в стабильности клинического эффекта у детей всех возрастных групп (от 6 мес. и старше).

Особенностью данного метаанализа является оценка показателя HR, проведенная в объединенной популяции детей в возрасте 6 мес. – 17 лет, у которых по данным ПЦР подтверждалась этиологическая роль риновирусов (ИТТ-R). Популяция ИТТ-R оказалась практически однородной по всем оценкам гетерогенности. При сопоставлении результатов в популяциях ИТТ и ИТТ-R можно обратить внимание на более высокие значения показателя HR у пациентов с риновирусной инфекцией (рис. 3, 4).

Важно отметить, что проблема риновирусной инфекции у детей находится в фокусе внимания врачей различных специальностей, включая педиатров, инфекционистов, фармакологов, аллергологов и пульмонологов [39, 40]. Риновирус даже в условиях конкуренции за распространение в популяции способен сопротивляться давлению пандемичных штаммов оболочечных вирусов, что продемонстрировали пандемии высокопатогенного гриппа и SARS-CoV-2 [9, 10, 40, 41]. Кроме того, значительное генетическое разнообразие – в настоящее время выявлено >170 генотипов риновирусов – и высокая способность к мутациям позволяют риновирусам эффективно уклоняться от долгосрочных стратегий защиты макроорганизма и служат серьезным препятствием на пути разработки профилактических и лечебных подходов [40]. Способность большинства риновирусов эффективно инфицировать респираторный эпителий человека обеспечивается взаимодействием с поверхностными молекулами ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и CDHR3 (Cadherin Related Family Member 3, молекула семейства кадгерина 3-го типа), которые обеспечивают структурную целостность эпителия и поддержание гомеостатического барьера верхних и нижних дыхательных путей [42].

Долгое время считалось, что риновирусы вызывают острые самоограничивающиеся инфекции с локализацией в верхних дыхательных путях и проявляющиеся лишь ринореей и легким недомоганием. Внедрение практики точной ПЦР-диагностики в последнее десятилетие XX века позволило прояснить, что типичный симптомокомплекс при риновирусной инфекции включает более широкий спектр симптомов: заложенность носа, боль в горле, кашель, головная боль и умеренный интоксикационный синдром [43], которые сохраняются до 7 суток и по поводу которых до 25% заболевших вынуждены обращаться за медицинской помощью, пропускать обучение/работу и осуществлять необоснованный прием антибактериальных препаратов [44]. Результаты клинико-эпидемиологических исследований демонстрируют значимую роль риновирусов человека в развитии и поддержании острых и обострения хронических заболеваний, включая острый средний отит [12], бронхит и бронхиолит [45], внебольничную пневмонию у взрослых и детей [17, 18], обострение муковисцидоза у детей [46], бронхиальную астму у детей и взрослых [47], хроническую обструктивную болезнь легких [48].

До 1990-х гг. исследователи, описывая патогенез риновирусной инфекции на клеточном уровне, отмечали, что инфекционный процесс в респираторном эпителии, вызываемый риновирусами, протекает без грубых и значительных цитопатических изменений, что объясняет отсутствие тяжелого течения заболевания [49, 50]. К 2000-м гг. было установлено, что в результате распознавания компонентов риновируса рецепторами врожденного иммунитета (TLR3, MDA5 и RIG-I) в респираторном эпителии во взаимодействии с другими иммунокомпетентными клетками стимулируется продукция ряда провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-6, IL-8, IL-1 β , а также хемокинов, таких как хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и хемокины семейств CXCL и CCL [51]. Провоспалительные цитокины и хемокины привлекают нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и эозинофилы, что в конечном итоге приводит к усилению или создает условия для хронизации воспалительной реакции в дыхательных путях [52, 53]. Риновирусы подавляют апоптоз инфицированных эпителиальных клеток. С учетом того, что апоптоз рассматривается как способ защиты организма, направленный на элиминацию инфицированных клеток без индукции воспалительной реакции, и участвует в разрешении воспаления за счет ряда механизмов, ингибирующих иммунный ответ, становится понятным замедляющее влияние риновирусов на процессы репарации эпителия [54].

Исследования, проведенные во втором десятилетии XXI века, открыли понимание важнейших звеньев патогенеза риновирусной инфекции: помимо индуцирования иммунных ответов эпителиальных клеток, риновирусы изменяют ряд значимых характеристик респираторного эпителия, прежде всего подавляют экспрессию белков плотных соединений (клаудина-1, окклюдина) и белка плотных контактов (zonula occludens protein-1/ZO-1), на фоне чего не только страдает способность отдельных эпителиальных клеток образовывать единый слой, как барьер, но и существенно повышается проницаемость эпителиального барьера для крупных молекул [50, 51].

Эпителиальные клетки дыхательных путей выступают первой линией защиты, препятствующей проникновению микробов и, шире, разнообразных патогенов, прежде всего аллергенов, во внутреннюю среду организма [55, 56]. Нарушение эпителиального барьера и стойкая утрата его функциональных возможностей поддерживать гомеостаз могут способствовать формированию сохраняющихся во времени патологических процессов. Такие патологические замкнутые круги могут включать персистенцию вирусов, изменения в балансе регионарной микробиоты с избыточной колонизацией условно-патогенных микроорганизмов и бактериальную транслокацию в субэпителиальные области, нарушенный иммунный ответ на патогены, в т.ч. аллергические и хронические инфекционно-воспалительные процессы, отклонения во взаимодействии эпителия с системой мукозального иммунитета (mucosa-associated lymphoid tissue/MALT): NALT (Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue) и BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue), а также неполноценное заживление эпителиального барьера [57].

Обсуждение патогенеза риновирусной инфекции примечательно и в широкой перспективе новых знаний о взаимодействии эпителиотропных микробных агентов с гистогематическими барьерами макроорганизма. В ряде случаев взаимодействие инфекционного агента с эпителием вызывает клинически ярко очерченные локальные проявления, сочетающиеся также с умеренными или значительными системными изменениями, например при инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, или гонококковой инфекции. В других случаях факт преодоления эпителиальных барьеров инфекционным агентом клинически привлекает меньше внимания, вместе с тем последствия для организма продолжают сохраняться на протяжении многих лет, иногда – пожизненно, а патологические изменения развиваются на фоне вовлечения в процесс внутренних органов и систем: это характерно для герпетических инфекций, инфекции *Helicobacter pylori*, а также обсуждается для риновирусной инфекции [58]. Общеизвестно, что после открытия в 1983 г. *H. pylori* медицинское сообщество прошло значительный путь от восприятия этого микроорганизма как безвредного комменсала до установления однозначной клинической связи возбудителя с заболеваниями гастродуоденальной зоны, такими как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и рак желудка, а также экстрагастродуоденальными заболеваниями [59]. Сходным образом на фоне накопления клинико-эпидемиологических и молекулярно-генетических данных формируется понимание истинной роли риновирусной инфекции и риновирусов в целом [60].

Одной из стратегий респираторных вирусов по преодолению сопротивления макроорганизма является ослабление реализации первых и ранних линий защиты на уровне эпителия дыхательных путей. В частности, риновирусы нарушают функционирование оси: рецепторы детекции вирусов → индукция ранних интерферонов → экспрессия генов, активируемых интерфероном, что происходит в результате синтеза иммуносупрессивных цитокинов и поверхностных молекул клеток. Одним из основных механизмов уклонения ринови-

руса от иммунного ответа является подавление интерферона типа I и его рецептора [61].

Среди разрабатываемых в настоящее время методов лечения риновирусной инфекции можно выделить три направления: воздействие на капсид вируса, подавление вирусных белков (прямое противовирусное действие), создание противовирусных препаратов, нацеленных также на мобилизацию защитных механизмов организма хозяина [40]. Два первых направления в настоящее время ограничены низкой восприимчивостью вирусов к веществам-кандидатам и быстрым развитием резистентности. Некоторые препараты, разрабатываемые для опосредованного влияния на риновирус через макроорганизм, при широком спектре активности демонстрируют высокие риски токсичности и еще далеки от внедрения в клиническую практику [40]. Попытки использовать интерфероны, в частности интерферон-β, в клинической практике также имеют ограниченные результаты [62].

Принципиальным моментом оригинальной лечебной технологии на основе имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты является реализация действия препарата на уровне инфицированных клеток. Механизм действия имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты проявляется за счет активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. В частности, препарат Ингавирин® повышает экспрессию рецепторов интерферона I типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. Увеличение плотности интерфероновых рецепторов приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона. В условиях инфекции препарат активирует синтез противовирусных белков MxA и PKR (ингибирующих внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых комплексов вирусов и подавляющих процессы трансляции при синтезе вирусных белков соответственно). Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов (IL-1β и IL-6)), снижением активности миелопероксидазы [32, 38].

Серия РКИ, данные которых были включены в метаанализ, проводилась на протяжении более 10 лет, при этом оценка эффективности ИНГ охватывает 6 эпидемиологических сезонов. В указанные сезоны 2012–2013, 2014 и 2016 гг. наряду с инфекциями, вызванными вирусами гриппа А (включая А(H1N1)pdm09) и В, была на высоком уровне представлена заболеваемость респираторно-синцитиальной, аденовирусной, парагриппозной и риновирусной инфекциями [63]. Исследование эффективности и безопасности с участием детей младшего возраста (2021–2022 гг.) проводилось в период завершения пандемии COVID-19 [32]. Учитывая столь значительную протяженность, можно отметить, что результаты метаанализа данных клинических исследований опираются на надежные клиническо-эпидемиологические данные. При анализе объединенных результатов ПЦР-диагностики участников 4 РКИ, имеющих симптомы ОРВИ, в структуре этиологии были представлены вирусы гриппа А/В (12%), аденовирусы (11%), РСВ, бокавирусы, метапневмовирусы, непандемические штаммы коронавируса (суммарно – 14%). Доминировали вирусы парагриппа (26%) и риновирусы (29%). Среди всех случаев комбинации из двух

и более вирусов (8%) более чем в 50% ассоциаций детектировалась РНК риновирусов.

Во всех включенных в метаанализ РКИ в качестве элемента первичных конечных точек использован показатель «время до наступления нормализации температуры тела», который тесно связан с показателем HR в отношении нормализации температуры тела и позволяет наглядно представить эффекты ИНГ. Так, у детей в возрасте 7–12 лет нормализация температуры тела под влиянием ИНГ наступала в среднем на 12 ч раньше, чем в группе плацебо: 42,0 ч (95% ДИ: 38,12; 45,88) против 54,5 ч (95% ДИ: 49,69; 59,27), $p < 0,0001$ [29]. У детей дошкольного возраста (3–6 лет) различия в средних значениях анализируемого показателя составили 18,5 ч: 65,1 ч (95% ДИ: 59,56; 70,58) и 83,6 ч (95% ДИ: 78,2; 89,0) [30]. Наконец, у детей младше 3 лет ИНГ ускорил нормализацию температуры тела не менее чем на 12 ч: среднее значение времени до купирования лихорадки у пациентов группы ИНГ составило 27,4 ч (95% ДИ: 20,33; 34,36), в группе плацебо – 39,4 ч (95% ДИ: 30,20; 48,67) [32]. Демонстрируемую разницу в 12–18 ч в группе плацебо можно представить, например, как еще одну ночь, проведенную ребенком с повышенной температурой в отсутствие противовирусной терапии. Более длительные сроки сохранения лихорадки, в свою очередь, в рутинной практике могут трактоваться как показания к назначению антибактериальной терапии. Таким образом, данные метаанализа не только подтверждают преимущество ИНГ в ускорении выздоровления, оцениваемом с помощью объективного параметра (время до нормализации температуры тела), но и указывают на возможность лечебной технологии на основе ИНГ предотвращать случаи необоснованного применения системных антибактериальных препаратов.

Заключение

Метаанализ рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенный на основании клинико-эпидемиологических данных, уверенно подтвердил значимое превосходство препарата Ингавирин® над плацебо в этиотропной терапии ОРВИ/гриппа у детей в возрасте от 6 мес. и старше. Эффективность и безопасность оригинальной технологии противовирусной терапии препаратом Ингавирин®, продемонстрированная в серии отдельных исследований, подтверждена результатами метаанализа, проведенного в полном соответствии с рекомендациями Сотрудничества Кокрейна. Следует отметить высокую эффективность препарата в терапии детей всех исследованных возрастов в отношении острой риновирусной инфекции, диагностированной на основании клинической картины и подтвержденной методом ПЦР. Это особенно актуально в свете доказанных продолжительных патологических последствий потери целостности респираторного эпителия в результате повреждающего влияния риновируса.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author 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.

Литература / References

1. Российский статистический ежегодник. 2024: Стат. сб. Росстат. М., 2024. / Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. 2024: Stat. sb. Rosstat. M., 2024. (In Russian).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2025. / O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2024 godu: Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka. 2025. (In Russian).
3. An TJ, Lee J, Shin M, Rhee CK. Seasonality of common respiratory viruses: Analysis of nationwide time-series data. *Respirology*. 2024 Nov;29(11):985-993. DOI: 10.1111/resp.14818
4. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2020 Sep 29;7(1):83-101. DOI: 10.1146/annurev-virology-012420-022445
5. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 39-ю неделю 2025 года (22.09.2025–28.09.2025). НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева. URL: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2025&week=39>. / Ezhenedel'nyi natsional'nyi byulleten' po grippu i ORVI za 39-yu nedelyu 2025 goda (22.09.2025–28.09.2025). NII grippa im. A.A.Smorodintseva. URL: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2025&week=39>. (In Russian).
6. Mandelia Y, Procop GW, Richter SS, Worley S, Liu W, Esper F. Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):631.e1-631.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.042
7. Sanz I, Perez D, Rojo S, Domínguez-Gil M, de Lejarazu RO, Eiros JM. Coinfections of influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Apr;96(4):334-341. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.03.002
8. Николаева СВ, Усенко ДВ, Шабалина СВ, Хлыповка ЮН, Горелов АВ. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей – актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):135-138. / Nikolaeva SV, Usenko DV, Shabalina SV, Khlypovka YuN, Gorelov AV. Mono- and mixed respiratory tract infections in children: relevance of the problem during the COVID-19 pandemics. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2021;19(1):135-138. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-135-138 (In Russian).
9. Yuan H, Yeung A, Yang W. Interactions among common non-SARS-CoV-2 respiratory viruses and influence of the COVID-19 pandemic on their circulation in New York City. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Jul;16(4):653-661. DOI: 10.1111/irv.12976

10. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2023;15(5):1160. DOI: 10.3390/v15051160
11. Cho HJ, Rhee JE, Kang D, Choi EH, Lee NJ, Woo S, et al. Epidemiology of Respiratory Viruses in Korean Children Before and After the COVID-19 Pandemic: A Prospective Study From National Surveillance System. *J Korean Med Sci*. 2024 May 20;39(19):e171. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e171
12. Malveste Ito CR, Moreira ALE, Silva PAND, Santos MO, Santos APD, Rézio GS, et al. Viral Coinfection of Children Hospitalized with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic. *Biomedicine*. 2023 May 9;11(5):1402. DOI: 10.3390/biomedicine11051402
13. Ngo CC, Massa HM, McMonagle BA, Perry CF, Nissen MD, Sloots TP, et al. Predominant Bacterial and Viral Otopathogens Identified Within the Respiratory Tract and Middle Ear of Urban Australian Children Experiencing Otitis Media Are Diversely Distributed. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 11;12:775535. DOI: 10.3389/fcimb.2022.775535
14. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang DY. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Apr;17(4):24. DOI: 10.1007/s11882-017-0693-2
15. Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. *Eur J Immunol*. 2018 Mar; 48(3):407-414. DOI: 10.1002/eji.201747052
16. Zhu J, Huang Z, Lin Y, Zhu W, Zeng B, Tang D. Intestinal-pulmonary axis: a 'Force For Good' against respiratory viral infections. *Front Immunol*. 2025 Mar 18; 16:1534241. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1534241
17. Wu X, Wang Q, Wang M, Su X, Xing Z, Zhang W, et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration*. 2015;89(4):343-52. DOI: 10.1159/000369561
18. Pratt MTG, Abdalla T, Richmond PC, Moore HC, Snelling TL, Blyth CC, et al. Prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug; 6(8):555-570. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00092-X
19. Jahan R, Mishra B, Behera B, Mohapatra PR, Praharaj AK. Study of respiratory viruses and their coinfection with bacterial and fungal pathogens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Lung India*. 2021 Jan-Feb;38(1):53-58. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_273_20
20. Драпкина ОМ, Горелов АВ, Авдеев СН, Остроумова ОД, Зайцев АА, Калюжин ОВ, и др. Совет экспертов «Контроль над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей». *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024;13(3):166-175. / Drapkina OM, Gorelov AV, Avdeev SN, Ostroumova OD, Zaitsev AA, Kalyuzhin OV, et al. Expert council "Control of virus-induced respiratory tract inflammation". *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie (Infectious Diseases: News, Opinions, Training)*. DOI: 10.33029/2305-3496-2024-13-3-166-175 (In Russian).
21. Wang YF, Yao ZY, Xiao Y, Wang XQ, Huang YQ, Xu CD, et al. [A cross-sectional questionnaire survey on the prevalence and risk factors of 4 major functional gastrointestinal disorders among children in Shanghai]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2025 Jul 2;63(7):747-753. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250304-00175
22. Kunc P, Fabry J, Istvankova K, Neuschlova M, Pecova R. Clinical and Laboratory Profiles of Rhinovirus-Infected Preschool Children: Identifying Risk Factors for Subsequent Asthma. *J Asthma Allergy*. 2025 Apr 5;18:479-489. DOI: 10.2147/JAA.S511147
23. Spector C, De Sanctis CM, Panettieri RA Jr, Koziol-White CJ. Rhinovirus induces airway remodeling: what are the physiological consequences? *Respir Res*. 2023 Sep 29;24(1):238. DOI: 10.1186/s12931-023-02529-9
24. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов: Ингавирин®, сироп, 6 мг/мл (ЛП-№(009690)-(РГ-РУ)), Ингавирин®, капсулы 30 мг, капсулы 90 мг (ЛП-№(005921)-(РГ-РУ)), Ингавирин®, капсулы 60 мг (ЛП-№(005765)-(РГ-РУ)). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%b8%d0%bd%d0%b3%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (In Russian).
25. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Реестр разрешений на проведение клинических исследований [PKI] препарата Ингавирин®. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?MedicamentName=%d0%b8%d0%bd%d0%b3%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80%d0%b8%d0%bd> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Rossiiskoi Federatsii. Reestr razreshenii na provedenie klinicheskikh issledovaniy [PKI] preparata Ingavirin®. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?MedicamentName=%d0%b8%d0%bd%d0%b3%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80%d0%b8%d0%bd> (In Russian).
26. Горелов АВ, Малявин АГ, Антонова ЕА, Побединская ТА, Глобенко АА, Капашин АВ, и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Инфекционные болезни*. 2022; 20(2): 6–15. / Gorelov AV, Malyavin AG, Antonova EA, Pobedinskaya TA, Globenko AA, Kapashin AV, et al. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022; 20(2): 6–15. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15
27. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. Cochrane, 2024. Available from: cochrane.org/handbook.
28. Tudur Smith C, Marcucci M, Nolan SJ, Iorio A, Sudell M, Riley R, et al. Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3
29. Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Кузнецов ВИ, Зрячкин НИ, Ситников ИГ, Перминова ОА, и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(5): 21-28. / Shuldyaikov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, Zryachkin NI, Sitnikov IG, Perminova OA, et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2015; 10(5):21-28. (In Russian).
30. Геппе НА, Теплякова ЕД, Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Перминова ОА, Мартынова ГП, и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):96-103. / Geppe NA, Teplyakova ED, Shul'dyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, Martynova GP, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *PediatricsJournal named after G.N.Speransky*. 2016;95(2):96-103. (In Russian).

31. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Колосова НГ, Яблокова ЕА. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6): 166-174. / Geppe NA, Kondyurina E G, Kolosova NG, Jabloкова EA. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(6):166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174 (In Russian).
32. Захарова ИН, Сугян НГ, Перминова ОА, Глобенко АА, Капашин АВ, Багаева МИ. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(5):28-35. / Zakharova IN, Sugyan NG, Perminova OA, Globenko AA, Kapashin AV, Bagaeva MI. New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(5):28-35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35 (In Russian).
33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: 14898.
34. Ison MG, de Jong MD, Gilligan KJ, Higgs ES, Pavia AT, Pierson J, et al. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1654-62. DOI: 10.1086/652498
35. Реброва ОЮ. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2(8):10-15. / Rebrova OYu. Clinical studies: measures of efficacy of medical technologies that affect time to event. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2012;2(8):10-15. (In Russian).
36. Басова ОИ, Лысикова ИВ, Иванова ОЮ. Особенности и значимость оценки подгрупп в подтверждающих клинических исследованиях. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021;11(2): 81-93. / Basova OI, Lysikova IV, Ivanova OYu. Specific Aspects and Significance of Subgroup Assessment in Confirmatory Clinical Trials. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2021;11(2):81-93. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-2-81-93 (In Russian).
37. Zhai C, Guyatt G. Fixed-effect and random-effects models in meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2024 Jan 5;137(1):1-4. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002814
38. Геппе НА, Малахов АБ, Кондюрина ЕГ. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(3):106-114. / Geppe NA, Malakhov AB, Kondyurina EG. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15(3):106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114 (In Russian).
39. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. Viruses. 2019 Jun 5;11(6):521. DOI: 10.3390/v11060521
40. Morelli T, Freeman A, Staples KJ, Wilkinson TMA. Hidden in plain sight: the impact of human rhinovirus infection in adults. Respir Res. 2025 Mar 28;26(1):120. DOI: 10.1186/s12931-025-03178-w
41. Shi T, Ni Y, Li W, Huang L. The epidemic trend of rhinovirus in children from 2013 to 2023: a large sample study in China. Ital J Pediatr. 2025 Jul 15;51(1):227. DOI: 10.1186/s13052-025-02069-6
42. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors. Chest. 2019 May;155(5):1018-1025. DOI: 10.1016/j.chest.2018.12.012
43. Galindo-Fraga A, Guerra-de-Blas PDC, Ortega-Villa AM, Mateja A, Ruiz Quiñones JA, Ramos Cervantes P, et al. Different Clinical Presentations of Human Rhinovirus Species Infection in Children and Adults in Mexico. Open Forum Infect Dis. 2022 Jun 17;9(7):ofac303. DOI: 10.1093/ofid/ofac303
44. Halabi KC, Stockwell MS, Alba L, Vargas C, Reed C, Saiman L; Mobile Surveillance for Acute Respiratory Infection/Influenza-like Illness in the Community (MoSAIC) Study Team. Clinical and socioeconomic burden of rhinoviruses/enteroviruses in the community. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Sep;16(5):891-896. DOI: 10.1111/irv.12989
45. Sanchez-Codez MI, Moyer K, Benavente-Fernández I, Leber AL, Ramilo O, Mejias A. Viral Loads and Disease Severity in Children with Rhinovirus-Associated Illnesses. Viruses. 2021 Feb 13;13(2):295. DOI: 10.3390/v13020295
46. Loughlin DW, Coughlan S, De Gascun CF, McNally P, Cox DW. The role of rhinovirus infections in young children with cystic fibrosis. J Clin Virol. 2020 Aug;129: 104478. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104478
47. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Mar;10(3):673-681. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.006
48. O13. Zlateva KT, de Vries JJ, Coenjaerts FE, van Loon AM, Verheij T, Little P, et al. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract illness. Eur Respir J. 2014 Jul;44(1):169-77. DOI: 10.1183/09031936.00172113
49. Winther B, Gwaltney JM, Hendley JO. Respiratory virus infection of monolayer cultures of human nasal epithelial cells. Am Rev Respir Dis. 1990 Apr;141(4 Pt 1):839-45. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.839
50. Watkinson RL, Looi K, Laing IA, Cianferoni A, Kicic A. Viral Induced Effects on a Vulnerable Epithelium; Lessons Learned From Paediatric Asthma and Eosinophilic Oesophagitis. Front Immunol. 2021 Nov 29;12:773600. DOI: 10.3389/fimmu.2021.773600
51. Looi K, Troy NM, Garratt LW, Iosifidis T, Bosco A, Buckley AG, et al. Effect of human rhinovirus infection on airway epithelium tight junction protein disassembly and transepithelial permeability. Exp Lung Res. 2016;42(7):380-395. DOI: 10.1080/01902148.2016.1235237
52. Kicic A, Stevens PT, Sutanto EN, Kicic-Starcevic E, Ling KM, Looi K, et al. Impaired airway epithelial cell responses from children with asthma to rhinoviral infection. Clin Exp Allergy. 2016 Nov;46(11):1441-1455. DOI: 10.1111/cea.12767
53. Michi AN, Love ME, Proud D. Rhinovirus-Induced Modulation of Epithelial Phenotype: Role in Asthma. Viruses. 2020 Nov 19;12(11):1328. DOI: 10.3390/v12111328
54. Liew KY, Koh SK, Hooi SL, Ng MKL, Chee HY, Harith HH, et al. Rhinovirus-Induced Cytokine Alterations With Potential Implications in Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2022 Feb 15;13:782936. DOI: 10.3389/fimmu.2022.782936
55. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС, др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. / Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758 (In Russian).
56. Хаитов ПМ, Пинегин БВ, Пашенков МВ. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуноотропных средств. Иммунология. 2020; 41(2):107-113. /

- Khaitov RM, Pinegin BV, Pashenkov MV. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya*. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113 (In Russian).
57. Sun N, Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Bu X, et al. The epithelial barrier theory and its associated diseases. *Allergy*. 2024 Dec;79(12):3192-3237. DOI: 10.1111/all.16318
58. Трифонов ЯВ. Влияние некоторых микроорганизмов на цитологические особенности эпителиоцитов. *Международный студенческий научный вестник*. 2017;6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17838> / Trifonov YaV. Vliyaniye nekotorykh mikroorganizmov na tsitologicheskie osobennosti epitelio-tsitov. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2017;6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17838> (In Russian).
59. Ивашкин ВТ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Козлов РС, Шептулин АА, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93. / Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, Drapkina OM, Kozlov RS, Sheptulin AA, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93 (In Russian).
60. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. Rhinovirus-A True Respiratory Threat or a Common Inconvenience of Childhood? *Viruses*. 2023 Mar 24;15(4):825. DOI: 10.3390/v15040825
61. Yang Z, Mitländer H, Vuorinen T, Finotto S. Mechanism of Rhinovirus Immunity and Asthma. *Front Immunol*. 2021 Oct 6;12:731846. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731846
62. Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, Gabbay F, Wark P, Thomson NC, et al. The effect of inhaled IFN- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 15;190(2):145-54. DOI: 10.1164/rccm.201312-2235OC
63. Писарева ММ, Едер ВА, Бузицкая ЖВ, Мусаева ТД, Афанасьева ВС, Го АА, и др. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(5): 233-239. / Pisareva MM, Eder VA, Buzitskaya ZhV, Musaeva TD, Afanaseva VS, Go AA, et al. Etiological structure of influenza and other ARVI in St. Petersburg during epidemic seasons 2012–2016. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian Journal)*. 2018;63(5):233-239. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239 (In Russian).

Информация о соавторах:

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России
ORCID: 0000-0002-6934-2223

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
ORCID: 0000-0003-0547-3686; eLIBRARY SPIN: 9916-0204

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Заслуженный врач РФ
ORCID: 0000-0003-4200-4598

Журавлёва Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
ORCID: 0000-0002-9198-8661

Мелехина Елена Валериевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-9238-9302

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0001-5232-7337

Рычкова Светлана Владиславовна, доктор медицинских наук, доцент, начальник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России
ORCID: 0000-0001-5625-1704

Бережанский Павел Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
ORCID: 0000-0001-5235-5303 SPIN: 1480-9900

Information about co-authors:

Yuri V. Lobzin, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, President of the Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Head of the Department of Infectious Diseases of the I.I.Mechnikov North-West State Medical University, Chief Freelance Specialist in Pediatric Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia
ORCID: 0000-0002-6934-2223

Natalia A. Geppe, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University
ORCID: 0000-0003-0547-3686; eLIBRARY SPIN: 9916-0204

Irina N. Zakharova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Honored Doctor of the Russian Federation
ORCID: 0000-0003-4200-4598

Marina V. Zhuravleva, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-9198-8661

Elena V. Melekhina, MD, PhD, DSc, Associate Professor in Pediatrics, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
ORCID: 0000-0002-9238-9302

Denis V. Usenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
ORCID: 0000-0001-5232-7337

Svetlana V. Rychkova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Medical Care Organization of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency
ORCID: 0000-0001-5625-1704

Pavel V. Berezhanskiy, PhD, MD, Associate Professor Department of Children's Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University
ORCID: 0000-0001-5235-5303 SPIN: 1480-9900

Ингавирин®

Оригинальный препарат для лечения гриппа А и В и других ОРВИ, обладающий широким спектром действия^{1,2}

Прием
1 РАЗ В ДЕНЬ

Действует только на зараженные клетки и не влияет на здоровые¹

Способствует снижению риска развития осложнений³

Метаанализ 2025 года по оценке эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®) в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) / гриппа у детей в возрасте **6 месяцев – 17 лет**⁴:

1. Проведён в полном соответствии с международными стандартами и рекомендациями Сотрудничества Кокрейна;
2. В ходе изучения результатов 4-х рандомизированных контролируемых исследований с участием 919 детей подтвердил **ускорение выздоровления пациентов с ОРВИ*** и гриппом на фоне терапии препаратом Ингавирин®;
3. Показатель HR** достигает 1,79 и указывает на то, что в каждый момент терапии препаратом Ингавирин® вероятность нормализации температуры тела в 1,79 раза выше, чем без противовирусной терапии.



* острая респираторная вирусная инфекция.

** Показатель HR - сравнение вероятности наступления события в группах.

1. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и соавт. Влияние препарата Ингавирин® (ИПК) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4):196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Ингавирин® сироп 30 мг/5 мл, ЛП-009690 от 10.04.2025, Ингавирин® 60 мг ЛП-№(005765)-(РГ-РУ) от 14.06.2024.
3. Захарова И. Н., Сугян Н. Г., Перминова О. А., Глобенко А. А., Капашин А. В., Багаева М. И. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. // Вопросы практической педиатрии. 2022. № 17(5). С. 28-35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35.
4. Горелов А.В., Лобзин Ю.В., Гепле Н.А., Захарова И.Н., Журавлёва М.В., Мелехина Е.В., Усенко Д.В., Рычкова С.В., Бережанский П.В. Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в фокусе внимания педиатра, фармаколога и инфекциониста: метаанализ оригинальной противовирусной технологии на основе клинико-эпидемиологических данных. Вопросы практической педиатрии. 2025; 20(6): 56-68. DOI: 10.20953/1817-7646-2025-6-56-68.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ