

Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа

Н.К. МАЗИНА¹, И.В. ШЕШУНОВ¹, П.В. МАЗИН¹, В.П. МАЗИН¹, А.А. КОВАЛЕНКО², В.А. ЗАПЛУТАНОВ³

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия; ²ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Провели систематический обзор и последующий метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности иммуномодулятора циклоферона в таблетках при вирусных заболеваниях органов дыхания у взрослых и детей. Получили обобщенную оценку его клинической эффективности с учетом неоднородности сравниваемых групп и изменчивости параметров отклика. Значения формализованных параметров клинической эффективности циклоферона (повышение абсолютной и относительной пользы, отношение шансов — ОШ, число больных, которых необходимо лечить дополнительно циклофероном, чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного — ЧБНЛ и др.) вычисляли по данным, опубликованным в 16 статьях. Высокая неоднородность затруднила однозначную интерпретацию результатов, однако объединение однородных сравниваемых групп в метаанализе (с поправками на фиксированный и случайный эффекты) повысило статистическую мощь исследования. ОШ позитивного эффекта у детей (отсутствие новых случаев заболевания после профилактического приема) в возрасте от 6 до 18 лет составило 5,3 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 4,8 до 5,9), коэффициент гетерогенности $\chi^2=249,5$; $p=0,000\dots$; $I^2=94,8\%$ (при 95% ДИ от 92,7 до 96,3%). Это свидетельствовало о неоднородности данных клинических исследований и приближало полученную оценку к медицинской практике. У взрослых применение циклоферона для лечения острой респираторной вирусной инфекции повышало шанс перенести заболевание в легкой форме и избежать тяжелых осложнений: ОШ позитивных исходов составило 9,7 (при 95% ДИ от 7,0 до 13,0), при этом эффект был более однородным, чем в детской популяции (коэффициент гетерогенности $\chi^2=7,4$; $p=0,061\dots$; $I^2=59,4\%$ (при 95% ДИ от 0 до 86,5)). Таким образом, применение циклоферона для лечения и профилактики острых вирусных инфекций органов дыхания более чем в 5 раз повышает вероятность избежать заболевания либо перенести его в легкой форме.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, интерфероны, индукция интерферонов, вирусные инфекции, циклоферон в таблетках, метаанализ, отношение шансов, маркеры клинической эффективности, оценочные показатели, гетерогенность, частотные характеристики, анализ гетерогенности и чувствительности.

Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis

N.K. MAZINA¹, I.V. SHESHUNOV¹, P.V. MAZIN¹, V.P. MAZIN¹, A.L. KOVALENKO², V.A. ZAPLUTANOV³

¹Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia; ²Institute of Toxicology, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

The authors carried out a systematic review and subsequent meta-analysis of randomized clinical trials evaluating the efficacy of the immunomodulator agent cycloferon as tablets in adults and children with viral respiratory diseases. A total estimate of its clinical efficacy was obtained in terms of compared heterogeneous groups and response variables. The data published in 16 articles were used to calculate the formal parameters of the clinical efficacy of cycloferon (increased absolute and relative benefits, odds ratio (OR); the number of patients needed to be additionally treated with cycloferon to achieve a favorable outcome or to prevent a poor outcome in one patient, etc.). High heterogeneity hampered the unequivocal interpretation of results; however, combining the compared homogeneous groups in the meta-analysis (with adjustments for fixed and random effects) increased the statistical power of the investigation. In children aged 6 to 18 years, the OR for the positive effect of the drug (no new cases after its preventive administration) was 5.3 (95% confidence interval (CI), 4.8–5.9), heterogeneity test, $\chi^2 = 249.5$; $p = 0.000\dots$; $I^2 = 94.8\%$ (95% CI, 92.7–96.3%). This suggested the heterogeneity of clinical trial data and extrapolated this estimate to medical practice. The use of cycloferon in adults to treat acute respiratory viral infection enhanced their chances of enduring the disease in a mild form and avoiding serious complications: the OR for positive outcomes was 9.7 (95% CI, 7.0–13.0), while the effect was more homogeneous than in children (heterogeneity test, $\chi^2 = 7.4$; $p = 0.061\dots$; $I^2 = 59.4\%$ (95% CI, 0–86.5)). Thus, the use of cycloferon to treat and prevent acute viral respiratory infections showed a more than 5-fold increase in the probability of avoiding the disease or enduring the latter in a mild form.

Keywords: influenza, interferons, interferon induction, viral infections, cycloferon tablets, meta-analysis, odds ratio, clinical efficacy markers, estimates, heterogeneity, frequency characteristics, analysis of heterogeneity and sensitivity.

БТ — базисная терапия
ДИ — доверительные интервалы
ККИ — контролируемые клинические исследования
ОРВИ — острые респираторно-вирусные инфекции

ОШ — отношение шансов
ПАП — повышение абсолютной пользы
ПОП — повышение относительной пользы
ЦКФ — циклоферон

ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного

ЧИК — частота исходов в группе контроля
ЧИЛ — частота исходов в группе лечения
IFN — интерферон

Общеизвестны проблемы борьбы с вирусными инфекциями, которые характеризуются трудностями доставки лекарственных веществ к внутриклеточно-расположенным вирусным частицам и развивающимся при длительной инфекции ослаблением иммунитета, повышенной частотой развития суперинфекций и бактериальных осложнений. В России ежегодно регистрируется около 40 млн новых случаев инфекционных заболеваний, более 90% из них приходится на грипп и респираторные вирусные инфекции, обходящиеся государству в десятки миллиардов рублей [1]. Заболеваемость гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) носит эпидемический характер и зачастую в короткие промежутки времени охватывает значительные массы населения (сначала детей, затем все возрастные группы). Это ложится серьезным социально-экономическим бременем на экономику России. Обилие типов возбудителей гриппа и гриппоподобных инфекций делает перспективы вакцинопрофилактики сомнительными, поскольку прививки десятками вакцин не целесообразны. Между тем можно констатировать определенный патоморфоз гриппа, так как все чаще наблюдаются не острые, а персистентные формы, в том числе с развитием иммунодефицитных состояний [1].

Таким образом, актуальны разработка и совершенствование таких лекарственных веществ, которые мобилизуют резервы систем специфической и неспецифической защиты организма, а также усиливают эффекты этих систем против вирусов-возбудителей, сочетаний возбудителей и сопутствующих патологических проявлений [2].

Известны интерфероны (IFN) 1-го и 2-го типов (INF- α/β и γ), причем их выработка характеризуется индивидуальной специфичностью. О высокой роли IFN для сопротивления макроорганизма инфекциям свидетельствует то, что вирулентность вируса Эбола — возбудителя смертельной геморрагической лихорадки определяется протеином VP35, ингибирующим продукцию INF- α/β через блокаду RIG-I-подобных сигнальных рецепторов [3]. Имеются данные о высокой роли INF- α/β не только в противодействии защитных сил организма вирусным и бактериальным, но и грибковым инфекциям, а также паразитарным инвазиям [4]. IFN оказывают стимулирующее действие на те органы и популяции клеток, которые подверглись атаке патогенного возбудителя, т.е. демонстрируют высокоспецифичную фармакодинамику. Кроме того, им не свойственна антигенность и другие негативные эффекты, присущие экзогенным лекарственным веществам. Внутренняя выработка организмом собственных IFN, как правило, происходит под влиянием контрольно-регуляторных механизмов, сбалансировано и без перенасыщения.

Таким образом, IFN являются мощным средством защиты человеческого организма, что и обуславливает существование разных технологий их использования для лечения и профилактики многих заболеваний. Хотя известны такие высокотехнологические методики, как поликлональная стимуляция иммуноцитов экзогенными IFN, в последние годы все более успешно развивается именно применение индукторов эндогенных IFN [5].

Одним из широко применяемых в нашей стране препаратов данной группы является циклоферон — ЦКФ (меглумина акри-

донацетат; ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) [6]. Это низкомолекулярный индуктор эндогенного IFN, по химической структуре относящийся к классу акридонов. ЦКФ индуцирует синтез INF- α [2, 5].

Препарат быстро проникает в кровь, а также через гематоэнцефалический барьер. С альбуминами плазмы крови молекулы ЦКФ почти не связываются, печени не метаболизируются, и в течение 24 ч 99% введенной дозы препарата выводится почками в неизменном виде [4]. При этом индукция эндогенного INF организм начинается уже через 2—3 ч после введения. Через 4 ч после однократного введения наблюдается пик концентрации эндогенного INF в крови, его терапевтические концентрации в крови могут сохраняться до 72 ч [6].

ЦКФ отличается широким спектром профилактического и терапевтического действия при ОРВИ, поскольку прямо действует на репликацию вирусов, а также проявляет интерферониндуцирующее, противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства [5]. ЦКФ действует не только на возбудителей гриппа и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, но и на цитомегаловирус, а также на вирус простого герпеса, тем самым препятствуя обострению хронических латентных инфекций. При этом препарат не отличается аллергенностью, не дает мутагенный, тератогенный, канцерогенный, эмбриотоксический эффекты. Сочетаемость с самыми разнообразными лекарственными средствами у ЦКФ отличная, его можно комбинировать с абсолютным большинством традиционных лекарственных препаратов. ЦКФ является препаратом с высокой безопасностью и может применяться в педиатрической и геронтологической практике [5].

Однако, несмотря на очевидные преимущества ЦКФ как самостоятельного иммуномодулятора, индуктора интерфероногенеза и как компонента базисной терапии, он применяется недостаточно широко. Более того, неоднородность показателей клинической эффективности затрудняет однозначную интерпретацию результатов лечения и оценку преимуществ этого лекарственного средства.

В связи с этим целью настоящей работы состояла в обобщенной количественной оценке клинической эффективности ЦКФ в таблетках при профилактике и лечении вирусных заболеваний органов дыхания у взрослых и детей на основании результатов систематического обзора и последующего метаанализа опубликованных результатов контролируемых клинических исследований (ККИ).

Материалы и методы

Основную базу данных для систематического обзора составила 531 публикация с 1998 по 2016 г. по оценке клинической эффективности циклоферона при различных заболеваниях, связанных с вирусной инфекцией и иммунодефицитом, у детей и взрослых. Анализ текстов и цифрового материала публикаций, дальнейшая их группировка проведены по соответствию поставленной цели (единство нозологии, популяции пациентов, лекарственная форма ЦКФ — таблетки), корректности и однотипности статистической обработки (рис. 1).

В результате отобрано 48 публикаций по применению ЦКФ в таблетках у детей и 18 — у взрослых (всего 66 публикаций, или 12,4%). На следующем этапе по критериям включения/исключения (см. ниже) в систематический обзор, а затем, в метаанализ

Контактная информация:

Мазина Надежда Константиновна — д.м.н., зав. каф. фармакологии Кировского государственного медицинского университета; 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112; тел.: +7(833)237-5716; e-mail: espmaz@kirovgma.ru

Сведения об авторах:

Шещунов Игорь Вячеславович — д.м.н., проф., ректор Кировского государственного медицинского университета

Мазин Павел Владимирович — ассистент каф. фармакологии

Мазин Владимир Павлович — к.м.н., доцент каф. фармакологии

Коваленко Алексей Леонидович — д.б.н., в.н.с. Института токсикологии

Запутанов Василий Андреевич — н.с. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии»

[7–10] включили материалы 13 публикаций по применению ЦКФ у детей (6–18 лет) и 3 публикации — у взрослых (19–28 лет), что составило 3% всего массива публикаций [1, 11–25]. Критерии включения опубликованных данных в систематический обзор и метаанализ сформулированы в соответствии с принятыми правилами [8–10, 26, 27]:

- наличие группы сравнения, относительно которой оценивается эффективность ЦКФ (группа, получающая традиционные препараты — базисную терапию, БТ или симптоматическую терапию как активное плацебо). Число пациентов, включенных в клиническое исследование, должно быть не менее 20;
- четкое описание в тексте публикации критериев включения/исключения в группы сравнения клинического исследования;
- рандомизация при включении пациентов в сравниваемые группы, как минимум простое слепое исследование;
- полное отслеживание не менее 80% пациентов (от первоначально включенных) на всем протяжении клинического исследования;
- представление частоты исходов (положительных/полезных или отрицательных/вредных) в сравниваемых группах в виде частот (в процентах) по изучаемым исходам («конечным точкам») для оценки эффективности ЦКФ (заболеваемость ОРВИ, острым респираторным заболеванием — ОРЗ, гриппом, снижение частоты развития осложнений заболевания, повторная заболеваемость в течение 3 мес после окончания лечения, снижение тяжести симптомов заболевания).

К положительным (успешным) исходам отнесены отсутствие новых случаев заболевания ОРЗ, ОРВИ, гриппом и отсутствие тяжелых осложнений в период наблюдения, что однозначно

указывалось в публикациях и количественно обозначалось авторами или могло быть вычислено читателем из данных статьи в частотном выражении (процент соответствующих пациентов в сравниваемых группах). К отрицательным (неудачным) исходам относили новые случаи заболевания, наличие тяжелых осложнений в период наблюдения, обозначенных в публикации аналогичным образом. Кроме того, для полной оценки гетерогенности данных и максимального приближения к условиям клинической практики применяли и другие косвенные критерии («суррогатные точки»).

Таким образом, создана формализованная совокупность показателей клинической эффективности ЦКФ в таблетках для поэтапного метаанализа в общепринятом [8–10, 26–32] формате в виде частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ) с применением ЦКФ и частоты исходов в группе сравнения только БТ/симптоматической терапии (показатель ЧИК — частоты исходов в группе контроля). Из этих показателей рассчитывали унифицированные показатели эффективности (табл. 1).

При интерпретации результатов метаанализа считали, что медицинское вмешательство обеспечивает достоверные и устойчивые различия между сравниваемыми группами по исследуемому признаку («жесткая точка» или «суррогатная точка»), если ПАП >20%, а его 95% доверительные интервалы (ДИ) не содержат нуля. Значения ОШ как отражения повышения шансов позитивного исхода при использовании ЦКФ также должны превышать 1 и их log 95% ДИ не должны содержать значений меньше 1 [10, 26–29]. Результаты медицинского вмешательства считали клинически значимыми, если ПОП >25%, и высоко клинически значимыми, если ПОП >50%. Расчетный показатель ЧБНЛ косвенно характеризует качество медицинского вмешательства и для

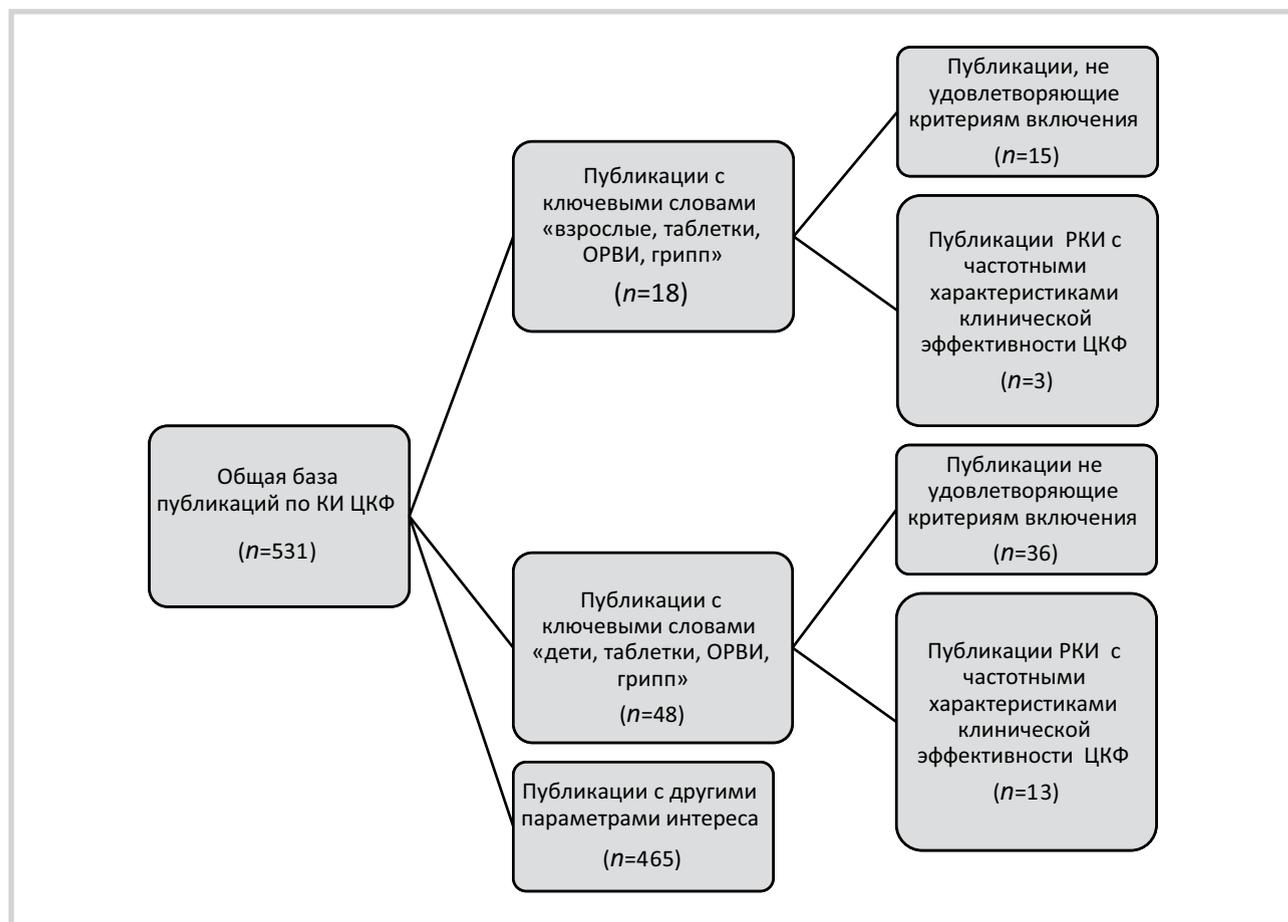


Рис. 1. Последовательность извлечения данных и проведения отбора публикаций для систематического обзора и последующего метаанализа.

эффективных медицинских технологий находится в диапазоне $10 \geq \text{ЧБНЛ} > 1$ [27, 29, 33].

Статистическую значимость различий в сравниваемых группах по частотным характеристикам разных параметров-откликов (ЧИЛ и ЧИК) оценивали по критерию χ^2 , который вычисляли по абсолютному числу пациентов с определенным исходом профилактики или лечения («заболели», «не заболели», «осложнения» и др.). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. ОШ улучшения исходов и его 95% ДИ вычисляли с помощью калькулятора Effect Size, опубликованного в сети Internet [34]. Для анализа чувствительности определения ОШ [7–9, 26] оценивали внутри- и межгрупповую гетерогенность показателей-откликов (по критерию χ^2 ; $p < 0,1$) с использованием методов фиксированных эффектов по Мантелло–Хензелю и случайных эффектов с учетом гетерогенности выборки [35, 36], реализованных в программе WinPeri [37], доступной в сети Internet.

Статистическую обработку полученных данных проводили поэтапно методами, реализованными в пакете программ Statistica 11,0 [26, 30]. В сравниваемых группах анализировали вид распределения признаков по критериям Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Поскольку групповые значения используемых показателей-откликов имели незначительные отклонения от нормального распределения, то для анализа чувствительности описательные статистики параметров клинической эффективности представляли в формате $M \pm SD$, где M — средняя, SD — среднеквадратичное отклонение.

Основная часть. В систематический обзор включили 16 публикаций для последующего метаанализа по результатам независимых ККИ ЦКФ, проведенных в период с 2000 по 2015 г., с участием 23 693 пациентов (детей и взрослых), из которых в группах ЦКФ в общей сложности участвовали 12 908, а в группах БТ — 9698 (табл. 2).

Одним из подходов к обобщенной количественной оценке изучаемого эффекта конкретного медицинского вмешательства вопреки наличию статистической неоднородности данных (что неминуемо при многоцентровых исследованиях или в рамках систематического обзора) является метаанализ [7, 8, 10] — метод статистической обработки, объединяющий гетерогенные данные, которые содержатся в публикациях результатов независимых клинических исследований. Совокупность опубликованных данных по характеристикам эффективности медицинских вмешательств с участием ЦКФ [1, 11–25] сочетала однотипные верифицированные диагнозы и схемы фармакотерапии. Исследования проводились в разных городах и клиниках, независимо друг от друга, конфликт интересов отсутствовал. В публикациях приводились промежуточные («суррогатные») показатели и их частотные характеристики эффективности медицинского вмешательства, которые, с одной стороны, были подвержены высокой индивидуальной изменчивости, а с другой, в большинстве

случаев являлись «конечными точками» (новые случаи заболевания, повторное заболевание в сравниваемых группах, осложнения и тяжесть проявлений основного заболевания), принятыми в системе оценки качества медицинской помощи [32].

Вычисление унифицированных параметров эффективности ЦКФ (табл. 3), проведенное на основании цифрового материала, который представлен в публикациях, позволило определить статистическую значимость различий между частотными характеристиками исходов по-отдельности (критерий $\chi^2 \gg$ критических значений и $p < 0,000...$) и в обобщенных группах (критерий знаков $z \gg$ критических значений и $p < 0,000...$).

Вопреки широкому спектру колебаний частотных характеристик эффективности профилактики и лечения в сравниваемых группах, значения ЧИЛ во всех публикациях превосходили значения ЧИК — $85,5 \pm 1,1$ и $49,6 \pm 25,7\%$ соответственно. В обобщенной группе взрослых и детей, получавшей ЦКФ (ЧИЛ), отсутствие заболеваний у пациентов наблюдали на 73% ($z = 5,987$; $p = 0,000...$) чаще, чем в группе пациентов, получавших БТ (ЧИК).

ПАП превышало 20 случаев в 78% наблюдений, ПОП — 25 в 76%, что свидетельствовало о клинической и статистической значимости различий эффективности ЦКФ и БТ (или симптоматической терапии). Средние ПАП составили $36 \pm 22\%$, ПОП — $176 \pm 314\%$, что подтверждало высокий уровень клинической значимости межгрупповых различий в сравниваемых группах по совокупности однотипных, но независимых ККИ ЦКФ.

Показатель ЧБНЛ, характеризующий качество медицинской помощи и эффективность ЦКФ, также не превышал значения 10 случаев в 76% наблюдений, при этом его абсолютная усредненная величина составила $7,2 \pm 11,8$, что также отражало более благоприятный профиль клинической эффективности ЦКФ по сравнению с БТ или симптоматическим лечением.

Сопоставление частотных характеристик успешных и неуспешных исходов в сравниваемых группах (рис. 2) указывает на высокий уровень статистической значимости различий в пользу более высокой клинической эффективности ЦКФ, поскольку диапазон колебаний частотных характеристик конечных эффектов снижен по сравнению с БТ, тогда как абсолютные значения в большинстве выше.

Согласно данным табл. 3 проведены сравнительный анализ и графическое представление сдвига ОШ (по оси абсцисс) в пользу применения ЦКФ при вирусных заболеваниях органов дыхания у взрослых и детей (график forest plot) [10, 26]. Проводилась оценка внешней и внутренней гетерогенности, а также объединенных значений ОШ с двумя статистическими поправками на неоднородность исследований: а) по Мантелло–Хензелю в модели фиксированных эффектов; б) при допущении случайности эффектов (рис. 3).

Назначение ЦКФ при комплексном медикаментозном сопровождении больных детей уверенно сдвигало обобщенную

Таблица 1. Формулы расчета унифицированных показателей клинической эффективности ЦКФ по сравнению с группой, получавшей БТ

Показатель	Формула вычисления и единица измерения	Примечание
Повышение абсолютной пользы (ПАП)	ПАП = ЧИЛ – ЧИК, %	
Повышение относительной пользы (ПОП)	ПОП = (ЧИЛ – ЧИК) · 100 / ЧИК, %	
Отношение шансов (ОШ) позитивных исходов в сравниваемых группах	ОШ = (А/Б) / (В/Г), усл. ед.	А — число пациентов с позитивным исходом в группе ЦКФ, Б — число пациентов с негативным исходом в этой же группе, В — число позитивных исходов в группе БТ, Г — число негативных исходов в этой же группе.
Число больных, которых необходимо лечить дополнительно циклофероном, чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ)	ЧБНЛ = 1 · 100 / ПАП, усл. ед.	

Таблица 2. Обозначения патологических состояний и показателей исходов медикаментозного вмешательства при ОРЗ, ОРВИ и гриппе с участием ЦКФ в публикациях, соответствующих критериям включения

Ссылка	Нозология	Исследуемый исход	Число пациентов		
			общее	в группе сравнения	в группе ЦКФ
		<i>Дети, профилактика</i>			
[12]	ОРВИ, грипп	Не заболели	100	49	51
[13]	ОРВИ, грипп	Не заболели	16151	6852	9299
[14]	ОРЗ, грипп	Не заболели	422	102	320
[15]	ОРВИ, острый бронхит, пневмония	Не заболели	3000	2000	1000
[16]	ОРВИ, грипп	Не заболели ОРВИ	1500	750	750
[17]	ОРВИ, грипп	Не заболели дети	114	52	62
[18]	ОРВИ, грипп	Не заболели	226	65	161
[19]	ОРВИ	Не заболели	55	20	35
		Не заболели повторно через 3 мес	70	35	35
[20]	ОРВИ	Не заболели	706	145	561
[21]	ОРЗ, грипп	Не заболели	260	160	100
[22]	ОРВИ	Повторно не заболели ОРЗ через 3 мес, после профилактики	62	22	40
[23]	ОРВИ, грипп	Не заболели	214	106	108
[24]	ОРВИ	Восстановление интерферогенеза	117	42	75
		<i>Взрослые, лечение</i>			
[25]	ОРЗ, грипп	Нет осложнений гриппа	87	42	45
[11]	ОРЗ, грипп	Легкое течение заболевания	87	42	45
[1]	ОРВИ, грипп	Легкое течение заболевания	522	256	266
		Отсутствие лихорадки на 5-е сутки			

Таблица 3. Влияние ЦКФ на клиническую эффективность (частоты позитивных исходов) и другие унифицированные параметры лечения и профилактики ОРЗ, ОРВИ и гриппа у детей и взрослых

Ссылка на публикацию	Критерий эффективности ЦКФ	Унифицированные показатели клинической эффективности ЦКФ							
		ЧИЛ,%	ЧИК,%	χ^2	p	ПАП,%	ПОП,%	ЧБНЛ	ОШ
[12]	Не заболели	92	16	58	0,000	76	464	1	60
[13]	Не заболели	96	89	360	0,000	7	8	15	3
[14]	Не заболели	87	6	227	0,000	81	1350	1	9,2
[15]	Не заболели	97	60	408	0,000	37	62	3	22
[16]	Не заболели	73	31	265	0,000	42	135	2	6
[17]	Не заболели	84	79	0,05	0,493	5	6	20	1,4
[18]	Не заболели	96	65	41,5	0,000	31	48	3	14
[19]	Не заболели	86	50	9,2	0,004	36	72	3	6
	Не заболели повторно через 3 мес после профилактики	51	14	11	0,001	37	264	3	2,1
[20]	Не заболели	91	89	17,2	0,000	2	2	50	2,8
[21]	Не заболели	94	42	71	0,000	52	124	2	21,7
[22]	Не заболели повторно ОРЗ через 3 мес после профилактики	90	68	4,6	0,032	22	32	5	4,2
[23]	Не заболели	89	40	56,7	0,000	49	123	2	12,2
[24]	Восстановление интерферогенеза	87	47	16,6	0,000	40	85	3	5,9
[25]	Нет осложнений гриппа	83	44	12,9	0,000	39	89	3	5,6
[11]	Легкое течение заболевания	77	48	11	0,001	29	60	3	4,3
[1]	Легкое течение заболевания	77	23	181	0,000	54	235	2	13,2
	Отсутствие лихорадки на 5-е сутки	93	82	28,4	0,000	11	13	9	2,8

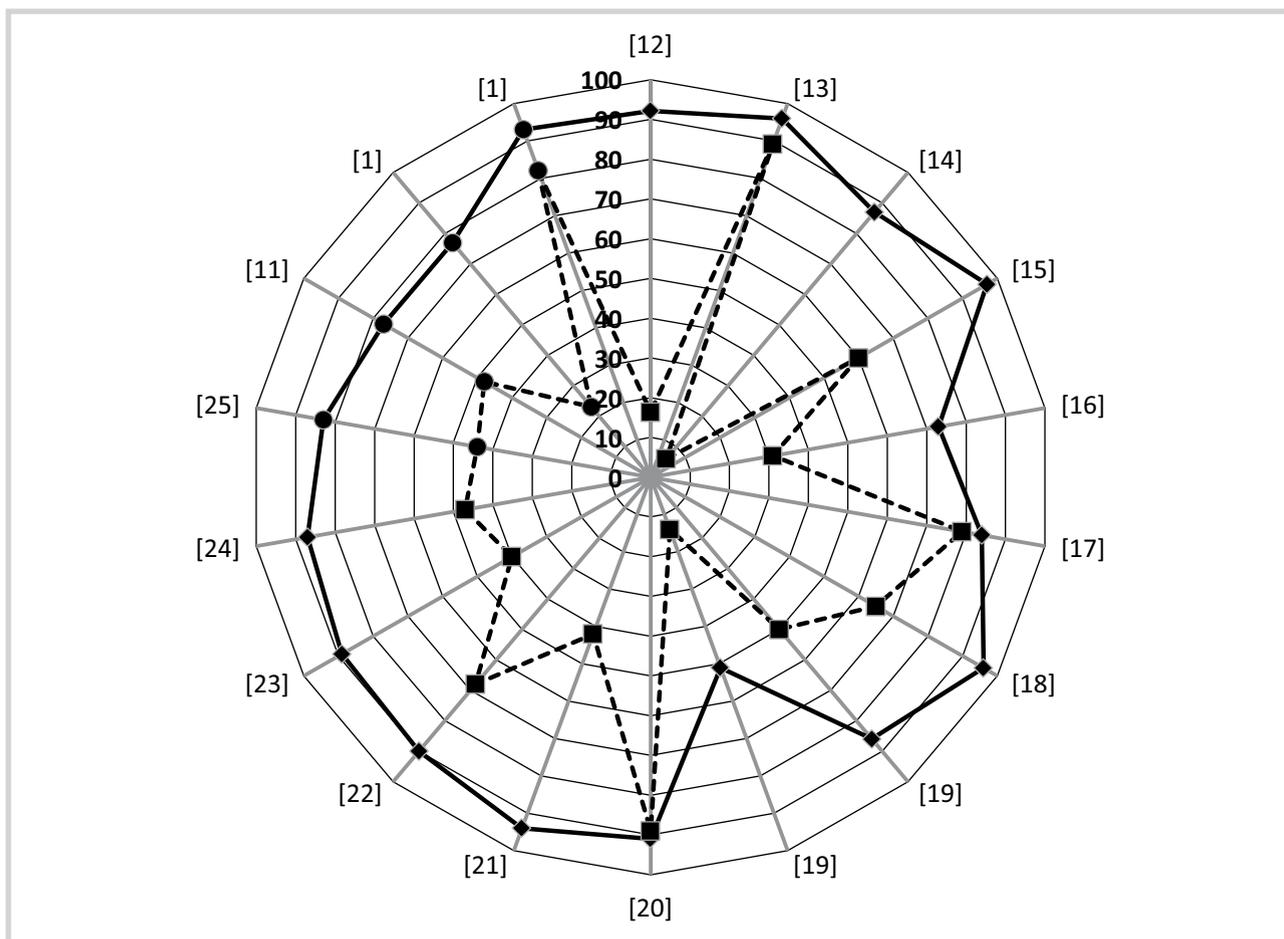


Рис. 2. Изменчивость и соотношение частот исходов (в %) в группах ЦКФ (ЧИЛ — сплошная линия) и в группах сравнения, получавших БТ (ЧИК — пунктирная линия).

Точки в виде квадратов — детская популяция (от 6 до 18 лет), в виде кружков — популяция взрослых (от 19 до 28 лет); в квадратных скобках ссылки на публикации по РКИ с ЦКФ, включенные в систематический обзор.

оценку ОШ (по совокупности гетерогенных оценочных показателей, указанных в табл. 3) вправо по оси абсцисс: ОШ составило 5,3 (при 95% ДИ от 4,8 до 5,9) с незначительным уменьшением за счет поправки на фиксированный эффект по Мантелю—Хензелю до 5,05 (при 95% ДИ от 4,7 до 5,5). При переходе к более «жесткой» поправке на случайность эффектов и с учетом гетерогенности показателей-откликов ОШ позитивных исходов увеличилось, но незначительно до 8,6 (при 95% ДИ от 5,1 до 14,6), коэффициент гетерогенности $\chi^2=249,5$; $p=0,000\dots$; $I^2=94,8\%$ (при 95% ДИ от 92,7 до 96,3%), что свидетельствовало о высокой гетерогенности данных.

Аналогичная ситуация проявилась при обобщенной оценке клинической эффективности ЦКФ у взрослых. ОШ позитивных исходов ЦКФ составило 9,7 (при 95% ДИ от 7,0 до 13,0). С поправкой на фиксированный статистический эффект по Мантелю—Хензелю ОШ 9,3 (при 95% ДИ от 7,4 до 12,2); с поправкой на случайный эффект — 7,27 (при 95% ДИ от 4,0 до 13,2), т.е. с небольшим смещением в сторону уменьшения. При этом гетерогенность данных была менее значительной, чем в детской популяции, так как коэффициент гетерогенности $\chi^2=7,4$; $p=0,061\dots$; $I^2=59,4\%$ (при 95% ДИ от 0 до 86,5%), свидетельствует об относительной гомогенности данных, что косвенно можно наблюдать при сравнительном анализе ЧИЛ и ЧИК (см. рис. 2).

Таким образом, даже в условиях допущения случайности позитивных эффектов ЦКФ с учетом гетерогенности опубликованных данных и возраста пациентов вероятность достижения позитивных клинических эффектов оставалась высокой (более чем

в 5 раз) и устойчивой с сохранением статистической значимости (нижние пределы колебаний 95% ДИ значений \lg ОШ не достигали значений $<1,0$).

Заключение

Проведен систематический обзор опубликованных данных о результатах клинического применения ЦКФ при ОРЗ, ОРВИ и гриппе у детей и взрослых в виде сравнительного анализа формализованных параметров клинической эффективности ЦКФ (ЧИЛ, ЧИК, ПАП и ПОП, ОШ, ЧБНЛ) с помощью стандартных методов описательной статистики. Результаты оказались вполне сопоставимы с данными, полученными с помощью специальных статистических методов метаанализа и поправок на фиксированный или случайный эффект. Внутренняя гетерогенность опубликованных значений параметров эффективности существенно различалась в пределах одной публикации (см. табл. 2, 3) и не исчезала при переходе к унифицированным показателям ЧИЛ, ЧИК, ПАП, ПОП, ЧБНЛ и ОШ в рамках однотипных клинических профилей заболеваний (см. рис. 2, 3).

Условный переход на однотипное представление результатов клинических исследований позволил смоделировать реальную клиническую практику во всем ее многообразии и неоднородности и применить две модели оценивания статистической значимости клинических свойств ЦКФ с допущением фиксированного (поправки Мантеля—Хензелю) и случайного эффекта.

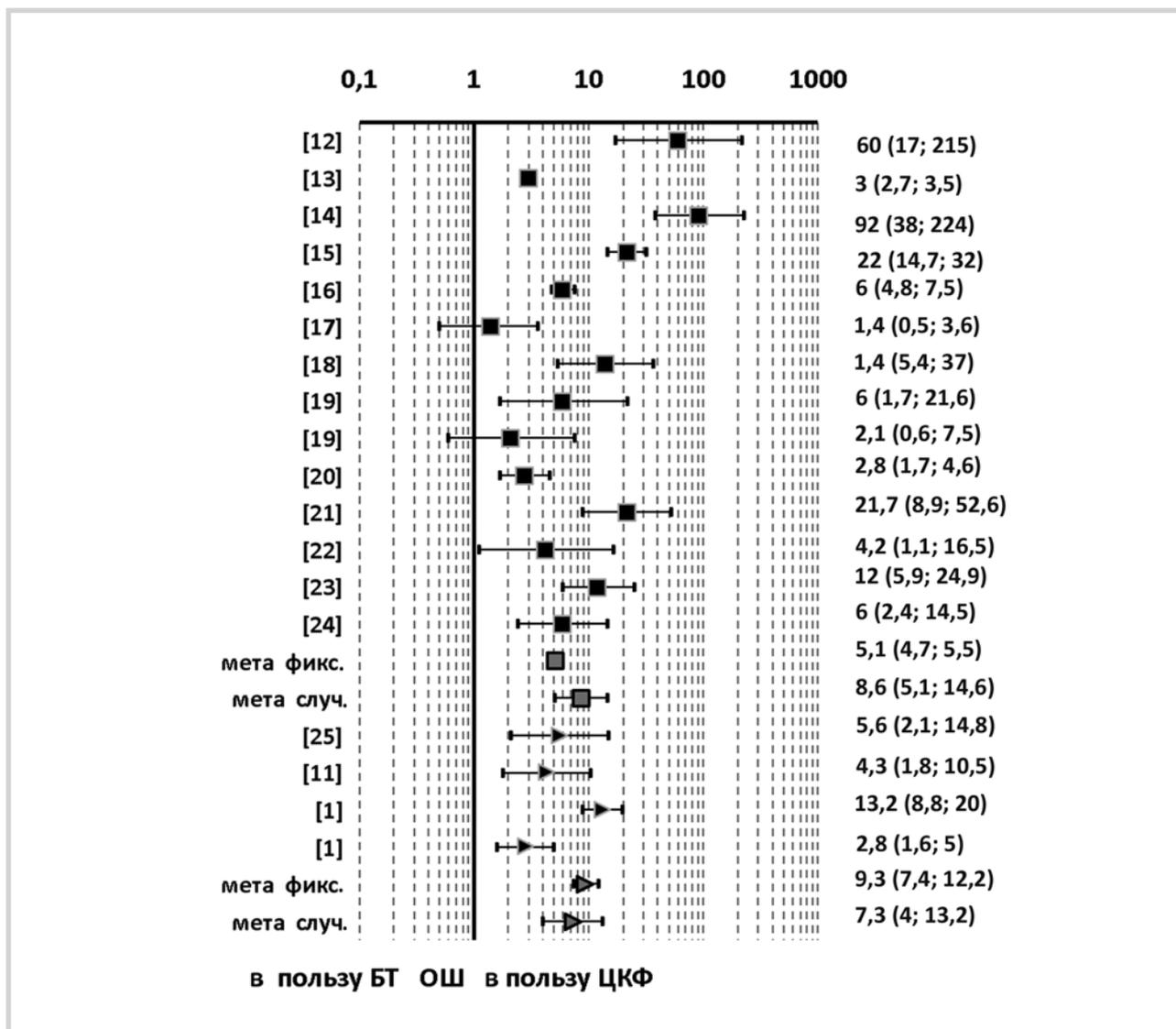


Рис. 3. ОШ позитивного исхода под влиянием ЦКФ при ОРЗ, ОРВИ и гриппе у взрослых и детей после вычисления по совокупности оценочных показателей, представленных в публикациях.

Точки в виде квадратов — детская популяция (6–18 лет), в виде треугольников — популяция взрослых (19–28 лет); горизонтальные «усы» — десятичные логарифмы 95% ДИ; в квадратных скобках — ссылки на публикации, включенные в систематический обзор и метаанализ, как в табл. 2; ось абсцисс — lgОШ; lgОШ=1 — линия нулевого эффекта; серые точки — обобщенные значения lgОШ с поправками на фиксированные и случайные эффекты.

Сопоставление всех видов оценок эффективности ЦКФ в разных клинических ситуациях (по публикациям) позволило убедиться в устойчивости и воспроизводимости рассчитанных значений, независимо от неоднородности массивов данных.

На основании результатов метаанализа можно утверждать, что применение ЦКФ в качестве профилактического и лечебного

средства при ОРЗ, ОРВИ и гриппе у детей и взрослых более чем в 5 раз повышает шансы избежать заболевания и перенести его в более легкой форме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М.Г. и др. Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование). *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;7-8:30-36. [Sologub TV, Shuldyakov AA, Ro-

mantsov MG et al. Cycloferon as a means of treatment and emergency prevention of influenza and acute respiratory viral infection (a multicenter randomized control-comparative study). *Antibiotics and chemotherapy*. 2009;7-8:30-36. (In Russ.).

2. Исаков В.А. Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;11-12:27-34. [Isakov VA, Isakov DV. Immunomodulators in the therapy of respiratory infections. *Antibiotics and chemotherapy*. 2014;11-12:27-34. (In Russ.)].
3. Luthra P, Aguirre S, Yen BC et al. Topoisomerase II Inhibitors Induce DNA Damage-Dependent Interferon Responses Circumventing Ebola Virus Immune Evasion. *MBio*. 2017;8(2).
4. Niedźwiedzka-Rystwej P, Ratajczak W, Tokarz-Deptuła B et al. Mechanisms of type I interferon action and its role in infections and diseases transmission in mammals. *Acta Biochim Pol*. 2017; Apr 7.
5. Петрова А.Г. Лечение острых респираторных заболеваний и гриппа. Профилактика возникновения астении в осенне-зимний период. *Поликлиника*. 2012;5:58-59. [Petrova AG. Treatment of acute respiratory infections and influenza. Prevention of asthenia in the autumn-winter period. *Polyclinic*. 2012;5:58-59. (In Russ.)].
6. Тогина О. Если нет времени болеть. *Новая аптека*. 2012;10(часть 2):32-33. [Togina O. If there is no time to get sick. *New pharmacy*. 2012;10(part 2):32-33. (In Russ.)].
7. Джалалаев С.Ч., Джалалаева Д.Х., Хоч Д.С. Роль систематического обзора и метаанализа при оценке технологий в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012;3:10-16. [Jalalaye SC, Jalalaeva DH, Hoch DS. The role of systematic review and meta-analysis in assessing technology in health care. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2012; 3:10-16. (In Russ.)].
8. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*. 2012;1:44-55. [Bokeria LA, Bokeria OL, Glushko LA Meta-analysis of modern clinical trials and long-term results of chronic resynchronizing therapy. *Annals of arrhythmology*. 2012;1:44-55. (In Russ.)].
9. Корнилов С.А., Корнилова Т.В. Мета-аналитические исследования в психологии. *Психологический журнал*. 2010;31(6):5-17. [Kornilov SA, Kornilova T.V. Meta-analytical research in psychology. *Psychological Journal*. 2010;31(6):5-17. (In Russ.)].
10. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. *Вестник ВолгГМУ*. 2011;2(38):3-8. [Petrov VI Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Vestnik VolgGMU*. 2011;2(38):3-8. (In Russ.)].
11. Исаков В.А., Ерофеева М.К., Коваленко А.Л. и др. Использование циклоферона в терапии гриппа и ОРЗ. *Международный медицинский журнал*. 2002;6:529-532. [Isakov VA, Erofeeva MK, Kovalenko AL et al. Use of cycloferon in the treatment of influenza and acute respiratory disease. *International Medical Journal*. 2002;6:529-532. (In Russ.)].
12. Малышкин К.А., Романцов М.Г., Малашкин А.Б. Циклоферон — средство повышения неспецифической резистентности при респираторных заболеваниях у детей. *Лечащий врач*. 2000;9:48-49. [Malyshekin KA, Romantsov MG, Malashkin A.B. Tsikloferon — a means of increasing nonspecific resistance in respiratory diseases in children. *The attending physician*. 2000;9:48-49. (In Russ.)].
13. Селькова Е., Ершов Ф., Романцов М. Эпидемиологическая эффективность циклоферона в период повышенной респираторной заболеваемости. *Врач*. 2003;11:56-57. [Selkova E, Ershov F, Romantsov M. Epidemiological efficacy of cycloferon in the period of increased respiratory morbidity. *The doctor*. 2003; 11:56-57. (In Russ.)].
14. Шульдякова О.Г., Петленко С.В., Коваленко А.Л. и др. Эффективность индукторов интерферона при острых респираторных заболеваниях у детей как средства неспецифической профилактики (многоцентровые пострегистрационные исследования) Циклоферон. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии*. 2004;3:100-101. [Shchuldyakova OG, Petlenko SV, Kovalenko AL, et al. Efficacy of interferon inducers for acute respiratory diseases in children as a means of non-preventive prophylaxis (multicenter post-registration studies) Cycloferon. *Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy*. 2004;3:100-101. (In Russ.)].
15. Петленко С., Романцов М., Шульдякова О. и др. Циклоферон в профилактике респираторных инфекций у подростков. *Врач*. 2004;9:61. [Petlenko S, Romantsov M, Shuldyakova O et al. Cycloferon in the prevention of respiratory infections in adolescents. *The doctor*. 2004;9:61. (In Russ.)].
16. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Гаращенко Т.И. и др. Циклоферон — новый отечественный препарат для профилактики гриппа и других ОРВИ. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004;6:47-51. [Ershov FI, Kovalenko AL, Garashchenko TI et al. Tsikloferon — a new domestic drug for the prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2004; 6:47-51. (In Russ.)].
17. Кондратьева Е.И., Матвеев Л.А., Тютеева Е.Ю. и др. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ гриппа препаратом «Циклоферон» у детей в эпидемический период. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии*. 2005;1:72-76. [Kondratieva EI, Matveev LA, Tyuteva EYu. et al. Emergency nonspecific prophylaxis of acute respiratory viral infection with Cycloferon in children during the epidemic period. *Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy*. 2005;1:72-76. (In Russ.)].
18. Сергиенко Д.В., Башкина О.А., Кокуев А.В. и др. Циклоферон как средство неспецифической профилактики ОРЗ у детей. *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.М. Мечникова*. 2005;3:195-196. [Sergienko DV, Bashkina OA, Kokuev AV et al. Tsikloferon as a means of nonspecific prevention of acute respiratory infections in children. *Bulletin of the North-West State Medical University. THEM. Mechnikov*. 2005;3:195-196. (In Russ.)].
19. Кокорева С., Куприна Н., Семенченко Л. и др. Циклоферон как средство иммунореабилитации часто болеющих детей. *Врач*. 2007;6:46-51. [Kokoreva S, Kuprina N, Semenchenko L et al. Cycloferon as a remedy for immunorehabilitation of often ill children. *Doctor*. 2007;6:46-51. (In Russ.)].
20. Шульдякова О., Петленко С., Романцов М. Циклоферон для профилактики ОРВИ в организованных коллективах. *Врач*. 2007;9:36-38. [Shuldyakova O, Petlenko S, Romantsov M. Cycloferon for the prevention of acute respiratory infections in organized groups. *The doctor*. 2007;9:36-38. (In Russ.)].
21. Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2007;5:68-70. [Romantsov MG The use of cycloferon in pediatric practice. *Practical medicine*. 2007;5:68-70. (In Russ.)].
22. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Семенченко Л.В. и др. Часто болеющие дети и проблемы их реабилитации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007;4:45-49. [Kokoreva SP, Kuprina NP, Semenchenko LV et al. Frequently ill children and problems of their rehabilitation. *Epidemiology and infectious diseases*. 2007;4:45-49. (In Russ.)].
23. Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;2:103-108. [Tereshin VA, Sotskaya YA, Kruglova OV Efficacy of tsikloferona in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infection in children and adolescents. *The Russian herald of perinatology and pediatrics*. 2014; 2:103-108. (In Russ.)].

24. Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е. Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;5:143-148. [Kharitonova LA, Israfilova OE. Principles of etiotropic and pathogenetic therapy of acute respiratory viral infections in frequently ill children. *The Russian herald of perinatology and pediatrics*. 2015;5:143-148. (In Russ.)].
25. Исаков В.А., Максакова В.Л., Ченик Е.Б. Эффективность таблеток циклоферона в терапии гриппа и ОРЗ. *Лечащий врач*. 2000;8:46-47. [Isakov VA, Maksakova VL, Chenik EB Efficacy of cycloferon tablets in the treatment of influenza and acute respiratory disease. *Attending physician*. 2000;8:46-47. (In Russ.)].
26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера. 2002:312. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. М.: Media-Sfera. 2002:312. (In Russ.)].
27. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. *Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998:352. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology. *Fundamentals of Evidence-Based Medicine*. М.: Media Sphere; 1998:352. (In Russ.)].
28. Башчинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 2004:135. [Bashchinsky SE. Development of clinical practical guidelines from the perspective of evidence-based medicine. М.: Media Sfera; 2004:135. (In Russ.)].
29. Власов В.В. *Эпидемиология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005:464. [Vlasov VV. *Epidemiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005:464. (In Russ.)].
30. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях*. М.: «ГЭОТАР-МЕД»; 2001:256. [Sergienko VI, Bondareva IB. *Mathematical statistics in clinical research*. М.: «GEOTAR-MED»; 2001:256. (In Russ.)].
31. Тарасенко Ф.П. *Прикладной системный анализ. Наука и искусство решения проблем*. Томск; 2004:186. [Tarasenko FP. *Applied system analysis. Science and the art of problem solving*. Tomsk; 2004:186. (In Russ.)].
32. Хабриев Р.У., Юрьев А.С., Авксентьева М.В. и др. Методические подходы к формированию актуальных индикаторов качества медицинской помощи. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005;8:9-15. [Khubriev RU, Yuriev AS, Avksenteva MV et al. Methodical approaches to the formation of actual indicators of the quality of medical care. *Problems of standardization in public health*. 2005;8:9-15. (In Russ.)].
33. Moore A, McQuay H. Что такое NNT? *Клин. фарм. и терапия*. 2000;9(2):84-86.
34. Размер эффекта — Калькулятор размера эффекта метаанализа [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 22.06.2017. <https://www.campbellcollaboration.org/escalator/html/EffectSizeCalculator-OR1.php> [Effect Size — <https://www.campbellcollaboration.org/escalator/html/EffectSizeCalculator-OR1.php>]
35. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997; 127(8):989-995.
36. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22(4):719-748.
37. Статистический калькулятор WINPEPI [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 22.06.2017. www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html [WinPepi Portal — www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html]

Поступила 23.06.17