

© Коллектив авторов, 2016

Н.А. Геппе<sup>1</sup>, Е.Д. Теплякова<sup>2</sup>, А.А. Шульдяков<sup>3</sup>, Е.П. Ляпина<sup>3</sup>, О.А. Перминова<sup>4</sup>,  
Г.П. Мартынова<sup>5</sup>, И.Г. Ситников<sup>6</sup>, В.А. Анохин<sup>7</sup>, Г.Р. Фаткуллина<sup>7</sup>, В.В. Романенко<sup>8</sup>,  
А.А. Сависько<sup>9</sup>, Е.Г. Кондюрина<sup>10</sup>, Л.А. Балыкова<sup>11</sup>

## ИННОВАЦИИ В ПЕДИАТРИИ: ОПТИМАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТОМ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва; <sup>2</sup>МБУЗ «Детская городская поликлиника № 4 г. Ростов-на-Дону», г. Ростов-на-Дону; <sup>3</sup>кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов; <sup>4</sup>МБУЗ «Городская детская клиническая поликлиника № 5», г. Пермь; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань; <sup>8</sup>МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург; <sup>9</sup>кафедра поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону; <sup>10</sup>кафедра педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск; <sup>11</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, РФ

N.A. Geppe<sup>1</sup>, E.D. Teplyakova<sup>2</sup>, A.A. Shuldyakov<sup>3</sup>, E.P. Lyapina<sup>3</sup>, O.A. Perminova<sup>4</sup>,  
G.P. Martynova<sup>5</sup>, I.G. Sitnikov<sup>6</sup>, V.A. Anohin<sup>7</sup>, G.R. Fatkullina<sup>7</sup>, V.V. Romanenko<sup>8</sup>,  
A.A. Savisko<sup>9</sup>, E.G. Kondyurina<sup>10</sup>, L.A. Balykova<sup>11</sup>

## INNOVATIONS IN PEDIATRICS: THE OPTIMAL CLINICAL EFFECT IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS TREATMENT IN CHILDREN WITH COMPLEX ACTION DRUG

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Rostov-on-Don City Children's Clinic № 4; <sup>3</sup>Infectious Diseases and Epidemiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; <sup>4</sup>City Children's Clinical Polyclinic № 5, Perm; <sup>5</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenevsky; <sup>6</sup>Yaroslavl State Medical University; <sup>7</sup>Kazan State Medical University; <sup>8</sup>Children's City Clinical Hospital № 11, Ekaterinburg; <sup>9</sup>Outpatient and Emergency Pediatrics Department, Rostov State Medical University» Ministry of Health, Rostov-on-Don; <sup>10</sup>Pediatrics Department, Novosibirsk State Medical University; <sup>11</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин<sup>®</sup>, капсулы, в дозе 60 мг в сутки (ОАО «Валента Фарм», Россия) при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте 7–12 лет. В исследование включены 310 пациентов. В окончательный анализ вошли 304 пациента: 153 пациента в 1-й группе (Ингавирин<sup>®</sup>) и 151 пациент во 2-й группе (плацебо). Схема лечения (1 раз в сутки в течение 5

### Контактная информация:

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней, директор клиники детских болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заслуженный врач РФ

Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (903) 798-24-47, E-mail: geppe@mail.ru

Статья поступила 29.01.16, принята к печати 1.02.16.

### Contact Information:

Geppe Natalia Anatolievna – MD., Prof., Head of Childhood diseases Department, Director of Children's diseases clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Honored Doctor of the Russian Federation

Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2

Tel.: (903) 798-24-47, E-mail: geppe@mail.ru

Received on Jan. 29, 2016, submitted for publication on Feb. 1, 2016.

дней) в сравниваемых группах была одинаковой. Эффективность терапии оценивали по динамике нормализации температуры тела и срокам исчезновения клинических проявлений, развитию осложнений в группах. О безопасности судили по наличию/отсутствию нежелательных явлений и влиянию препарата на показатели крови (общие и биохимические) и витальные функции. Показано, что применение препарата Ингавирин® (ОАО «Валента Фарм», Россия) 60 мг в сутки при ОРВИ различной этиологии приводит к достоверно более быстрому исчезновению проявлений катарального и интоксикационного синдромов, сокращению периода лихорадки на 12,5 ч, снижает риск развития осложнений в 8,7 раза в сравнении с плацебо. Не зарегистрированы нежелательные и серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, а также влияние на показатели крови и витальные функции у детей, принимавших Ингавирин® в дозе 60 мг в сутки, что позволяет считать препарат безопасным с хорошей переносимостью. Ингавирин® соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения детей. Доказанные эффективность, хорошая переносимость и высокая безопасность позволяют рекомендовать препарат Ингавирин®, капсулы, 60 мг в сутки для лечения ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте с 7 лет.

*Ключевые слова:* ОРВИ, дети, лечение, Ингавирин®.

**Objective of the research – to study efficacy and safety of Ingavirin drug, capsules, dose of 60 mg per day («Valenta Pharm», Russia) in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 7–12 years. The study included 310 patients. The final analysis included 304 patients: 153 were patients in group 1 (Ingavirin) and 151 patients in group 2 (placebo). Treatment scheme (1 times a day for 5 days) was similar in two groups. Treatment efficacy was assessed by normalization of body temperature dynamics, clinical symptoms disappearance timing and complications development in both groups. Safety was assessed by presence/absence of adverse events and the impact of the drug on blood counts (general and biochemical) and vital functions. The study revealed, that Ingavirin («Valenta Pharm», Russia) 60 mg daily for ARVI of various etiologies leads to significantly more rapid disappearance of intoxication and catarrhal syndrome, reduces fever period on 12,5 hours, reduces risk of complications in 8,7 times, comparing to placebo. The drug had no adverse and serious adverse effects, had no effect on blood count and vital function in children, who took Ingavirin at a dose of 60 mg per day, which makes the drug safe and with good tolerability. Ingavirin meets the requirements for children treatment. The study proved its efficacy, good tolerability and high safety, that allows to recommend Ingavirin capsules, 60 mg per day for ARVI of different etiology treatment in children aged 7 years and older.**

*Keywords:* acute respiratory viral infections, children, treatment, Ingavirin®.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) выделены ВОЗ в группу социально значимых болезней, а снижение заболеваемости населения, совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и повышение эффективности лечения рассматриваются как приоритетное направление государственной политики в сфере здравоохранения.

Грипп распространен в глобальных масштабах. Ежегодные эпидемии оказывают серьезное воздействие на все возрастные группы населения, а коэффициенты пораженности оцениваются на уровне 5–10% среди взрослого населения и 20–30% среди детей. Болезнь может иметь тяжелое течение и приводить к госпитализации и летальному исходу, главным образом среди групп высокого риска, одной из которых являются дети [1, 2]. В возрастной структуре заболеваемости гриппом и ОРВИ доля детей от 0 до 14 лет составляет более 60%. В детских дошкольных учреждениях этот показатель на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей. Высокий уровень заболеваемости регистрируется и в начальных классах школы [3].

Противовирусная терапия показана при любом респираторном вирусном заболевании, а применение противовирусных препаратов в ранние сроки инфекции является «золотым стандартом» лечения, повышающим эффективность

терапии, и способствует уменьшению развития тяжелых форм болезни, осложнений, числа больных, требующих лечения в стационарных условиях [4].

Современная медицина располагает определенным спектром противовирусных средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии у детей. Выбор данных препаратов ограничен в связи с тем, что одни эффективны только в отношении вирусов гриппа, у других – недостаточно изучена безопасность использования у детей младших возрастных групп. Токсичность и возможность развития побочных эффектов, резистентность к препаратам с прямым механизмом действия также ограничивают возможности использования ряда противовирусных препаратов в педиатрии. В амбулаторных условиях клинический диагноз ОРВИ часто устанавливается без вирусологического исследования. Поэтому в распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные для профилактики и лечения как гриппа, так и других ОРВИ, безопасные и комплаентные.

В России с 2008 г. для лечения и профилактики гриппа/ОРВИ применяется противовирусный препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты), производимый ОАО «Валента Фарм». Препарат активен

в отношении вирусов гриппа (включая пандемический А (H1N1) pdm09, широкого спектра других респираторных вирусов, не токсичен и не вызывает побочных эффектов, что объясняется уникальным механизмом действия. Ингавирин® восстанавливает и активизирует угнетаемую вирусом систему защиты клетки, препятствуя размножению патогена и ускоряя его элиминацию. Действие препарата реализуется в инфицированных клетках, при этом состояние и физиология здоровых клеток не изменяются [5, 6]. В проведенных клинических исследованиях показаны терапевтическая эффективность и безопасность препарата при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых [6–9]. В 2012 г. проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности Ингавирина® при лечении гриппа и других ОРВИ у 180 детей с лабораторно установленным диагнозом в возрасте 13–17 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Ингавирина® приводит к статистически значимому уменьшению периода лихорадки (в среднем на 9,3 ч в сравнении с плацебо), сроков исчезновения и уменьшения выраженности катарального и интоксикационного синдромов, сокращению продолжительности болезни и не вызывает побочных эффектов [10].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в дозе 60 мг в сутки при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет.

#### Материалы и методы исследования

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг (ОАО «Валента Фарм», Россия), в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет проведено в период с августа по декабрь 2014 г. В исследование включали детей с установленным клиническим диагнозом гриппа или ОРВИ, неосложненного, среднетяжелого течения, на основании наличия у пациента температуры тела  $\geq 37,5$  °С, не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, озноб, слабость, ломота, боль в глазных яблоках, тошнота) и не менее одного из проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринит, фарингит, ларингит, кашель). Не включались в исследование дети с осложненным течением заболевания, с признаками развития вирусной пневмонии, перенесенными за неделю до включения в исследование инфекционными заболеваниями, часто болеющие дети, имеющие в анамнезе бронхиальную астму, повышенную судорожную активность, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, онкологические, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сахарный диабет, непе-

реносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, наследственные нарушения всасывания глюкозы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышенную чувствительность к компонентам препарата Ингавирин®.

Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в исследование составлял не более 36 ч. Информированное согласие на участие пациента в клиническом исследовании подписывали родители или усыновители.

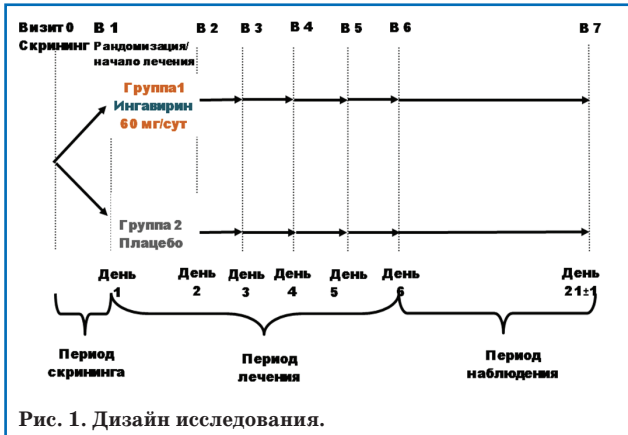
После прохождения скрининга пациентов рандомизировали в одну из двух групп методом конвертов: 1-ю группу, в которой назначали препарат Ингавирин®, или 2-ю группу, в которой назначали плацебо. Прием исследуемого препарата/плацебо продолжался 5 дней. Разрешенными в рамках настоящего исследования были жаропонижающие средства, содержащие в составе один активный компонент – парацетамол, если они применялись при повышении температуры тела  $\geq 38,5$  °С, патогенетическая (кроме иммуномодуляторов) и сопутствующая терапия, определенная протоколом. Набор пациентов осуществляли в 11 клинических центрах. Исследование проводили в полном соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.), нормативными требованиями Российской Федерации и Национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 «Надлежащая клиническая практика».

Скринированы и включены в исследование 310 человек – 155 пациентов в 1-й группе (Ингавирин®) и 155 во 2-й группе (плацебо).

Исследование состояло из 7 визитов: Визит 0/Скрининг, Визит 1/Рандомизация, Визиты 2/День 2 – 7/День 21 $\pm$ 1 (рис. 1).

Клиническую эффективность и безопасность Ингавирина® в сравнении с плацебо оценивали по его влиянию на продолжительность проявлений гриппа/ОРВИ. Первичным критерием эффективности являлись сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах (под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37 °С без подъема выше данных значений в последующий период до Визита 7).

Вторичными критериями эффективности являлись сроки исчезновения проявлений интоксикационного и катарального синдромов от момента начала лечения; средняя температура тела к 1–5-му дням от начала терапии; доля пациентов с нормализацией температуры тела к 1–5-му дням от начала терапии; доля пациентов с осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 21-й дни от начала приема исследуемого препарата; доля пациентов с тяжелыми осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 21-й дни терапии; сроки развития осложнений гриппа/ОРВИ от начала приема исследуемого препарата.



Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием программного пакета SAS 9.4. Применяли параметрические тесты: *t*-критерий Стьюдента (*t*-тест) и дисперсионный анализ смешанных эффектов (mixed ANOVA), дополнительно использовали тест Манна–Уитни, тест Вилкоксона. Кроме того, при проведении анализа данных, представляющих тип переменных «время до наступления события» (time-to-event), были использованы метод Каплана–Мейера и логарифмический ранговый критерий. Среднее число симптомов на пациента в каждой группе было проанализировано с помощью *t*-теста и непараметрического критерия Манна–Уитни. Для анализа частоты развития осложнений применяли критерий  $\chi^2$  и при необходимости точный тест Фишера.

Забор мазка со слизистой оболочки носоглотки для определения вирусного агента и материала для общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи проводили на визите Скрининга и Визите 6. На Визитах 2–6 оценивали динамику симптомов заболевания. Визит 7 проводили с целью оценки поздних осложнений гриппа/ОРВИ. На всех визитах проводили оценку наличия любых нежелательных явлений (НЯ)/серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Под НЯ в данном исследовании понимали «любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у использующего медицинский продукт участника

исследования, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом воздействия». Связь НЯ с исследуемым препаратом оценивали по алгоритму Наранжо.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, значениям температуры тела и показателям гемодинамики (табл. 1).

Интоксикационный синдром у пациентов сравниваемых групп характеризовался снижением аппетита – у 87,7% в 1-й группе и у 84,5% во 2-й группе; слабостью – у 92,9 и 95,5%; головной болью – у 76,1 и 75,5%; нарушением сна – у 27,1 и 25,2% и ознобом – у 36,8 и 34,8% соответственно. Головокружение, ломота, боль в глазных яблоках и тошнота наблюдались реже.

Проявлениями катарального синдрома в группах были симптомы фарингита – у 86,5% пациентов в 1-й группе и у 91,6% во 2-й группе; ринита – у 85,2 и 87,1%; тонзиллита – у 20,6 и 19,4%; ларингита – у 10,3 и 14,9% соответственно; кашель отмечен в 64,5 и 73,5% случаев соответственно. На этапе рандомизации статистически значимые межгрупповые различия по частоте встречаемости симптомов заболевания выявлены не были.

Сравнительный анализ лабораторных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. На этапе скрининга зафиксированы 22 клинически значимых отклонения от норм показателей общего анализа крови, что проявлялось повышением уровня лейкоцитов и нейтрофилов: у 14 детей в 1-й группе (Ингавирин®) и у 8 во 2-й группе (плацебо). Ни в одной из групп на этапе скрининга не наблюдалось клинически значимых отклонений от норм показателей биохимического анализа крови. Было зарегистрировано лишь одно клинически значимое отклонение от норм показателей общего анализа мочи (повышение уровня белка) в 1-й группе (Ингавирин®). Статистически значимых различий между двумя группами по количеству отклонений от норм показателей анализов крови и мочи на этапе скрининга выявлено не было. В настоящем клиниче-

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов

| Показатели                          | 1-я группа (Ингавирин)<br>n=155 | 2-я группа (плацебо)<br>n=155 |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Возраст, годы (M±SD)                | 9,4±1,67                        | 9,5±1,74*                     |
| Пол (м/ж) (%)                       | 64,5/35,5                       | 50,3/49,7**                   |
| Температура тела ≤37 °C             | 0,7%                            | 1,3%                          |
| 37,1 °C–38 °C                       | 41,4%                           | 33,6%                         |
| 38,1 °C–39 °C                       | 50,7%                           | 57,7%                         |
| >39 °C                              | 7,2%                            | 7,4%                          |
| Идентификация вирусного антигена, % | 34,8                            | 34,8                          |
| АД, мм рт. ст. (M±SD)               | 103±9,6/63±6,8                  | 102±9,3/62,5±6,1***           |
| ЧСС в мин (M±SD)                    | 95,8±11,9                       | 94,8±11,4***                  |
| ЧДД в мин (M±SD)                    | 22,1±3,15                       | 22±3,07***                    |

\**p*=0,8295 для оценки статистической значимости различий использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; \*\**p*=0,016 для оценки статистической значимости различий использован точный критерий Фишера; \*\*\**p*>0,05 анализ данных с помощью *t*-критерия Стьюдента не выявил статистически значимых различий между двумя терапевтическими группами.



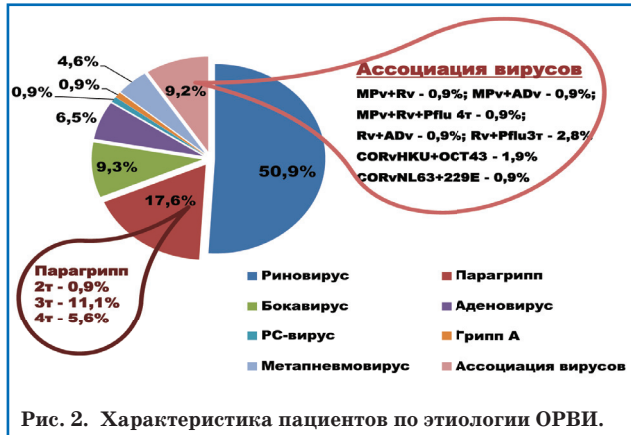


Рис. 2. Характеристика пациентов по этиологии ОРВИ.

ском исследовании определение вирусного антигена в мазках со слизистой оболочки носоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Из 310 пациентов вирусный антиген был идентифицирован у 108 человек (34,8%). Этиологическая структура ОРВИ у участников исследования представлена на рис. 2.

В этиологической структуре ОРВИ у детей 7–12 лет в эпидемическом сезоне 2014 г. преобладали риновирусы (50,9%), значительную долю составили вирусы парагриппа 2–4-го типов (17,6%), бокавирус и ассоциация вирусов (9,3 и 9,2% соответственно), у 6,5% пациентов идентифицирован аденовирус, метапневмовирус выявлен в 4,6% случаев, респираторно-синцитиальный вирус – в 0,9%. Вирус гриппа определен у одного пациента (0,9%).

Из 310 пациентов, включенных в исследование, 3 были исключены из исследования в соответствии критериям исключения, еще 3 пациента нарушили режим приема исследуемого препарата. 304 из 310 пациентов получили терапию в полном объеме: 153 пациента в 1-й группе (Ингавирин®) и 151 пациент во 2-й группе (плацебо). Таким образом, доля пациентов, завершивших исследование по протоколу, составила 98%. В 1-й группе (Ингавирин®) этот показатель составил 98,7%, а во 2-й группе (плацебо) – 97,4%.

**Результаты**

Результаты исследования продемонстрировали преимущество препарата Ингавирин® в достижении более быстрой динамики исчезновения симптомов заболевания в сравнении с

плацебо. Анализ средних максимальных значений температуры тела в группах показал, что уже через 12 ч лечения у пациентов 1-й группы (Ингавирин®) этот показатель был достоверно ниже, а значение 37 °С без последующего повышения достигнуто через 36 ч, во 2-й группе (плацебо) – через 64 ч (p<0,05) (рис. 3).

Сроки нормализации температуры тела в 1-й группе (Ингавирин®) были статистически значимо короче, чем во 2-й группе (плацебо), и составили 42,00±1,98 и 54,48±2,44 ч соответственно (p<0,0001) (табл. 2).

Доля пациентов с нормализацией температуры тела уже через 36 ч лечения Ингавирином® и в течение всего периода терапии была достоверно больше по сравнению с плацебо (p<0,05) (рис. 4).

Исчезновение проявлений интоксикационного и катарального синдромов и отсутствие их повторного возникновения в последующие дни наблюдения статистически значимо быстрее про-

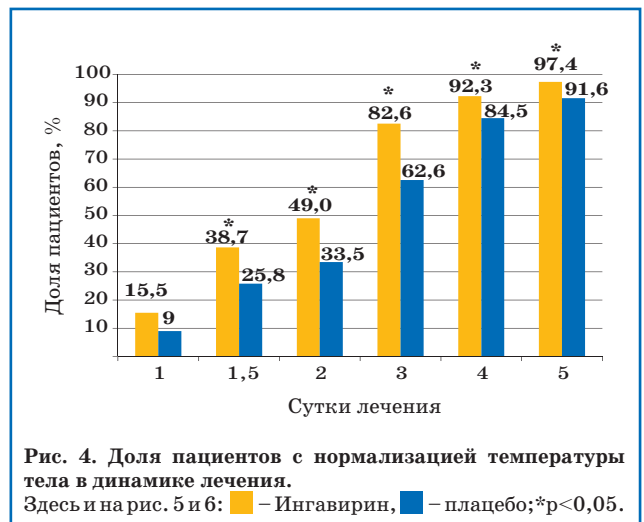
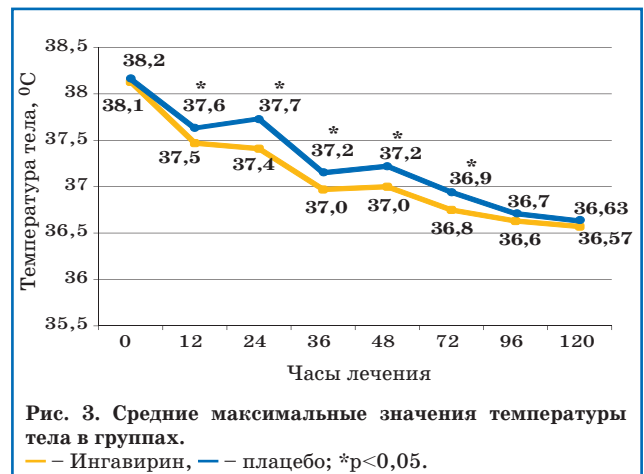


Таблица 2

**Сроки нормализации температуры тела в сравниваемых группах**

| Группы                | Сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, ч (M±SD) | 95% доверительный интервал |                 | p       |
|-----------------------|---|----------------------------|-----------------|---------|
|                       |   | нижняя граница             | верхняя граница |         |
| 1-я (Ингавирин) n=153 | 42,00±1,98  | 38,123                     | 45,877          | <0,0001 |
| 2-я (плацебо) n=151   | 54,48±2,44  | 49,695                     | 59,274          |         |

p – оценка статистической значимости межгрупповых различий сроков нормализации температуры тела проведена с применением логарифмического рангового критерия.

## Сроки исчезновения основных синдромов гриппа/ОРВИ в сравниваемых группах

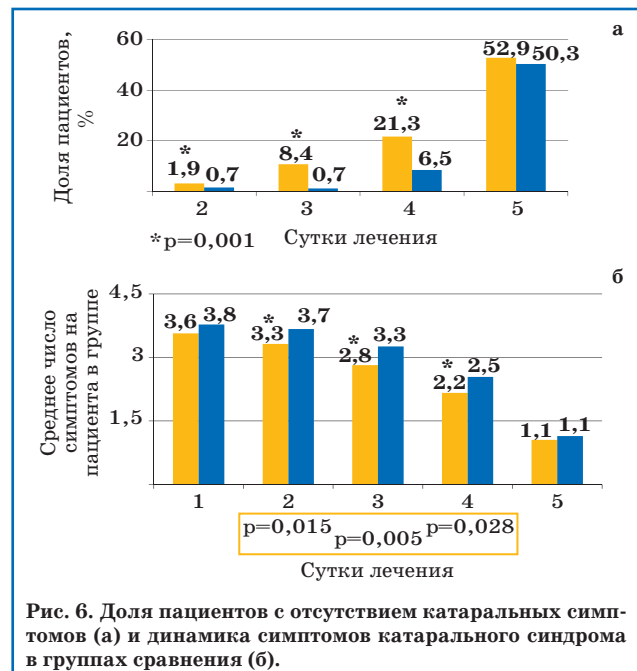
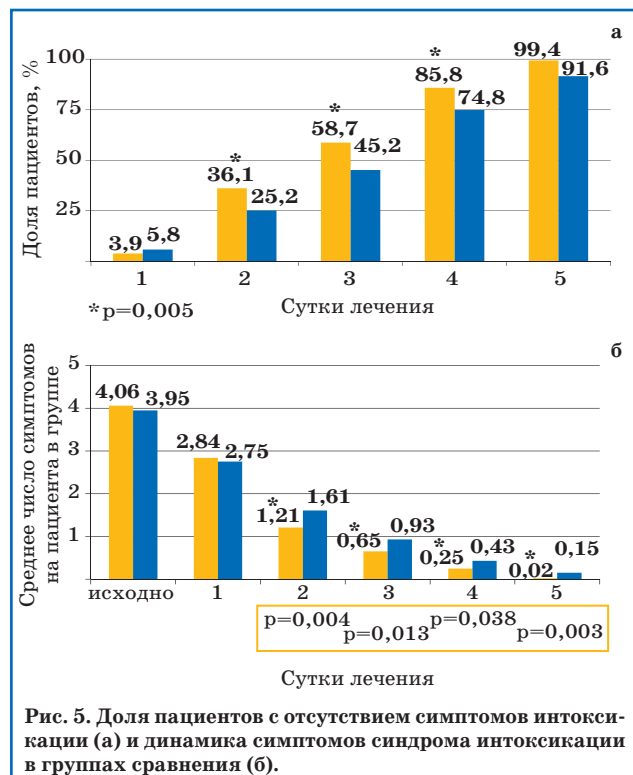
| Показатели (M±SD)  | 1-я группа (Ингавирин)<br>n=153 | 2-я группа (плацебо)<br>n=151 | p       |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------|
| Сроки исчезновения симптомов интоксикационного синдрома, сутки лечения | 3,21±0,099                      | 3,60±0,109                    | 0,005*  |
| Сроки исчезновения симптомов катарального синдрома, сутки лечения      | 5,15±1,007                      | 5,42±0,663                    | 0,007** |

\*Статистическая значимость различий рассчитана с помощью логарифмического рангового критерия; \*\*статистическая значимость различий рассчитана с помощью t-критерия для независимых выборок.

исходило в 1-й группе (Ингавирин®) ( $p=0,005$ ;  $p=0,007$  соответственно) (табл. 3).

Со 2-х суток лечения в 1-й группе (Ингавирин®) преобладали пациенты с отсутствием симптомов интоксикации, эти различия сохранялись на 3-и и 4-е сутки и были достоверными в сравнении со 2-й группой (плацебо) ( $p=0,005$ ). В каждой группе было рассчитано среднее число симптомов на пациента. Анализ динамики этого показателя в ходе лечения с помощью t-теста и непараметрического критерия Манна–Уитни в эти же сроки выявил статистически значимое уменьшение числа симптомов на пациента в группе исследуемого препарата ( $p=0,004$ ;  $p=0,013$ ;  $p=0,038$ ;  $p=0,003$ ; 2–5-е сутки лечения соответственно) (рис. 5).

Анализ динамики проявлений интоксикационного синдрома свидетельствовал о том, что такие симптомы, как слабость, нарушение сна и снижение аппетита в 1-й группе (Ингавирин®) в разные сроки лечения отсутствовали у достоверно большей части пациентов по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Так, на 2-е



сутки нарушение сна в группах не было зарегистрировано у 96,1 и 90% пациентов соответственно ( $p<0,05$ ). На 2-е и 5-е сутки лечения аппетит восстановился у 56,9 и 99,3% пациентов в 1-й группе и у 43,7 и 92,7% во 2-й группе соответственно ( $p<0,05$ ). Слабость на 2-е, 3-и и 5-е сутки терапии исчезла у 47,1, 66 и 100% пациентов, принимавших Ингавирин®, в то время как в группе сравнения этот показатель составлял 35,1, 53,6 и 94,7% соответственно ( $p<0,05$ ).

Статистически достоверно лучшие результаты в 1-й группе (Ингавирин®) получены при анализе симптомов ( $p=0,001$ ) и динамики числа симптомов катарального синдрома на 2–4-е сутки лечения ( $p=0,015$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,028$  соответственно). Доля пациентов с отсутствием катаральных симптомов в основной группе в эти сроки превышала долю пациентов во 2-й группе (плацебо) в 2,7; 12 и 3,3 раза соответственно (рис. 6).

Симптомы фарингита в 1-й группе (Ингавирин®) на 3-и сутки лечения отсутствовали у 25,5% детей, на 4-е – у 46,4%, на 5-е – у 84,3%. В группе сравнения доля пациентов с отсутствием фарингита была достоверно ниже и составляла 11,9, 31,1 и 76,2% соответственно ( $p<0,05$ ).

Доля пациентов с отсутствием ларингита преобладала в группе исследуемого препарата на 2-е и 4-е сутки лечения: 94,8 и 100% соответственно против 88,1 и 96,7% соответственно в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Заложность носа также исчезала достоверно быстрее у большего числа пациентов, принимавших Ингавирин®. Отсутствие симптома в этой группе на 3-и сутки лечения зарегистрировано у 62,7%, на 4-е – у 77,1%, во 2-й группе (плацебо) этот показатель составил 49,7 и 66,9% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Осложнения гриппа и ОРВИ развились у 9 пациентов (у 8 пациентов во 2-й группе (плацебо) и у одного пациента в 1-й группе (Ингавирин®)). Во 2-й группе (плацебо) были зарегистрированы следующие осложнения: у одного пациента пневмония, у 2 – ангина, еще у 2 – синусит, у 3 – бронхит; в 1-й группе (Ингавирин®) – бронхит у одного пациента.

Проведенный анализ безопасности препарата Ингавирин®, 60 мг в сутки, не выявил влияния исследуемого препарата на показатели периферической крови, биохимического анализа крови и показатели гемодинамики. Не было зарегистрировано ни одного тяжелого НЯ и ни одного СНЯ. У 96 пациентов (53 из 1-й группы (Ингавирин®) и 43 из 2-й группы (плацебо)) проявления заболевания (влажный кашель, головная боль, потливость и др.) зафиксированы как НЯ легкой степени. В соответствии с алгоритмом Наранжо не выявлено определенной или вероятной связи НЯ с исследуемым препаратом.

### Обсуждение

Восприимчивость к ОРВИ связана с особенностями системы противовирусной защиты, в частности системы интерферонов (ИФН), во многом определяющей течение и исход вирусных инфекций. Уникальность ИФН заключается в способности этой группы биологически активных белков распознавать и элиминировать чужеродные нуклеиновые кислоты и по механизму распознавания и элиминации они не имеют аналогов в системе общего иммунитета. Особенностью противовирусной защиты в детском возрасте является сниженная способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции «ранних» (I типа  $\alpha$ -ИФН) ИФН. «Ранние» ИФН отличаются от таковых у взрослых не только особенностями строения, но и сниженными антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, что определяет предрасположенность детского организма к вирусным инфекциям различной этиологии, развитию микст-инфекций, длительной персистенции возбудителя в организме ребенка и частым осложнениям [11–15]. В этой связи применение противовирусных препаратов

для лечения гриппа и ОРВИ является обоснованным. Современная стратегия терапии вирусных инфекций основана на знаниях особенностей иммунного ответа в разные периоды заболевания и предполагает комплексный подход с использованием противовирусных, противовоспалительных, противомикробных (в случае развития бактериальных осложнений) препаратов [16, 17].

Ингавирин® – препарат комплексного действия. Он способствует становлению антивирусного статуса клеток, противодействию вирус-индуцированной иммуносупрессии [18]. Одновременно с этим препарат обладает противовоспалительным действием и является цитопротектором, обеспечивая комплексный эффект [5, 19, 20]. Анализ полученных данных показал статистически значимое различие между основной и сравниваемой группами по времени до нормализации температуры тела ( $p < 0,0001$ ). Среднее время до нормализации этого показателя в 1-й группе (Ингавирин®) составило  $42,00 \pm 1,98$  ч против  $54,5 \pm 2,44$  ч во 2-й группе (плацебо). Число детей с быстрой нормализацией температуры тела было существенно выше в группе, получавшей Ингавирин®, а продолжительность периода лихорадки на  $12,5$  ч короче.

Проявления симптомов ОРВИ со 2-го по 5-й дни терапии были статистически значимо меньше в группе исследуемого препарата ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия между группами выявлены и по времени до исчезновения синдрома интоксикации ( $p = 0,005$ ) и катаральных симптомов ( $p = 0,007$ ). Симптомы интоксикации в 1-й группе (Ингавирин®) исчезали на  $9,6$  ч, а катаральные – на  $6,5$  ч быстрее, чем в группе сравнения.

Препарат зарекомендовал себя в исследуемой группе детей 7–12 лет как эффективный и безопасный. В ходе исследования осложнения во 2-й группе (плацебо) зафиксированы у 5,2% (8 детей) и у 0,6% (один ребенок) в 1-й группе (Ингавирин®) [21].

### Заключение

Противовирусный препарат Ингавирин®, капсулы (в суточной дозе 60 мг), продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 7–12 лет. Прием препарата в первые 36 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов; ускоряет сроки выздоровления; снижает риск развития осложнений в 8,7 раза. Ингавирин® в дозе 60 мг 1 раз в сутки, безопасен – не вызывает побочных реакций и хорошо переносится, что позволяет рекомендовать его для лечения гриппа/ОРВИ у детей с 7 лет.

### Литература

1. WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>. Грипп. Информационный бюллетень № 211, 2014 г.

3. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Цымбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. Л.В. Осидак, ред. 2-е изд. СПб.: ИнформМед, 2010.

4. Glezen WP. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (8): 738–743.
5. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the Control of Influenza (VIII)*. Cape Town, South Africa, 5–10 September 2013. Abstracts. 2013; 916: 612.
6. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(Н1N1) pdm09. *Вопросы вирусологии*. 2012; Приложение 1: 189–198.
7. Колобухина Л.В., Мальшев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив*. 2009; 3: 54–57.
8. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача*. 2010; 9: 1–6.
9. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 9: 48–53.
10. Шудьяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10 (5): 21–28.
11. Akira S, Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Inter. Immunol.* 2005; 17 (1): 1–14.
12. Ramaswamy M, Shi Lei, Monick MM, Hanninghake GW, et al. Specific inhibition of type 1 interferon signal transduction by respiratory syncytial virus. *Am. J. of Resp. Cell and Mol. Biol.* 2004; 30: 893–900.
13. Ковальчук Л.В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете. В кн.: *Лекции по педиатрии: Иммунология*. М.: РГМУ, 2010; 9: 18–34.
14. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Механизмы иммунной защиты. *Русский медицинский журнал*. 2009; 11: 14–17.
15. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 356.
16. Thomas J. Braciale, Jie Sun, Taeg S. Kim. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus Infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (4): 295–305. doi:10.1038/nri3166.
17. Adolfo Garcia-Sastre. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res.* 2011; 162 (1–2): 12–18. doi:10.1016/j.virusres.2011.10.017.
18. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами Ридостин, Циклоферон и Ингавирин. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (2): 26–34.
19. Zarubaev VV, Garshinina AV, Kalinina NA, et al. Activity of Ingavirin (2-(imidazol-4-yl) ethanamidepentanedioic-1,5 acid) against human respiratoryviruses in in vivo experiments. *Pharmaceuticals*. 2011; 4 (12): 1518–1530.
20. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1). *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (5–6): 24–31.
21. Отчет о клиническом исследовании «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет». 2015 г.

## РЕФЕРАТЫ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРИНЕАЛЬНЫЕ СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, НИЗКИЙ УРОВЕНЬ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА

Задача исследования – оценить эпидемиологию перинеальной стрептококковой инфекции и уровень рецидивов после лечения амоксициллином. Для выявления пациентов в возрасте 0–18 лет с наличием перинеальных инфекций стрептококком группы А (СГА) использовали лабораторные журналы одной педиатрической практики и были изучены их медицинские карты. Авторы описывают эпидемиологические особенности заболевания, определяют уровень рецидивов после лечения антибиотиками и представляют результаты исследования по выявлению возможных факторов риска рецидива у пациентов, принимавших амоксициллин. Число обнаруженных стрептококковых инфекций перинеальной области составило 4,6 на 10 000 пациентов, уровень рецидивов у 157 пациентов с данным диагнозом составил 12,4% после лечения амоксициллином. У пациентов мужского пола инфекция в основном обнаруживалась в перианальной области (86%), у пациентов женского пола – в перивагинальной (62%). Около 80% пациентов были в возрасте 2–7 лет (диапазон 18

дней – 12,5 лет). Перинеальные стрептококковые инфекции и СГА фарингит носили общий сезонный характер, около 65% случаев были выявлены в период с октября по март. У 95% пациентов с перинеальной стрептококковой инфекцией были обнаружены сопутствующие фарингеальные культуры, давшие положительный анализ на СГА. Лучшими прогностическими факторами рецидива после лечения амоксициллином были признаны продолжительность симптомов до постановки диагноза и наличие родственной инфекции незадолго до или вскоре после основного эпизода. Данные результаты позволяют сделать вывод, что лечение амоксициллином дает невысокий уровень рецидивов – 12,4%. Амоксициллин можно считать надежным первичным средством лечения перинеальной стрептококковой инфекции.

Herbert William Clegg, Peter Michael Giftos, William Edward Anderson, Edward Lawrence Kaplan, Dwight Richard Johnson. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 167 (3): 687–693.