© Коллектив авторов, 2016

Е.В. Мелехина[1], О.Л. Чугунова[2], А.В. Горелов[1,3], А.Д, Музыка[1,2], Е.В. Петухова[1], Т.И. Антонова[4], Е.В. Михайлова[5]

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ОРГАНОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СХЕМ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГЕНФЕРОН®ЛАЙТ И АРБИДОЛ®

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, [2]ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, [3]ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, [4]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35», г. Санкт-Петербург, [5]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

Подбор рациональной терапии ОРВИ у детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта требует индивидуального подхода с учетом особенностей каждого пациента. Представлены данные сравнительного рандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Генферон® Лайт и Арбидол® в лечении и профилактике эпизодов ОРВИ в группе часто и длительно болеющих детей. Обследованы 64 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет из 4 исследовательских центров России с диагнозом ОРВИ, длительностью симптомов не более 48 ч и имеющие инфекционный индекс более 1,1. Пациенты основной группы получали препарат Генферон® Лайт ректально по одному суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно стандартной терапии, затем по профилактической схеме: по одному суппозиторию в дозе 125 000 МЕ 1 раз на ночь через день в течение 3 недель. Пациенты группы сравнения получали препарат Арбидол® по 50 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, затем по профилактической схеме: по 50 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель. Наблюдение за пациентами, контроль лабораторных и иммунологических показателей проводили в течение 180 дней. Анализ полученных данных показал, что препараты Генферон® Лайт и Арбидол® имеют хороший уровень безопасности и сходную эффективность в комплексной терапии ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, что позволяет добиться купирования основных симптомов заболевания. Препарат Генферон® Лайт в сравнении с препаратом Арбидол® показывает более высокую профилактическую активность в отношении повторных эпизодов ОРВИ у детей с реккурентными инфекциями органов респираторного тракта в течение периода равного 140 дням от начала терапии.

Ключевые слова: *дети, рецидивирующие инфекции органов респираторного тракта, Генферон лайт®, Арбидол®.*

Цит.: *Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.Д, Музыка, Е.В. Петухова, Т.И. Антонова, Е.В. Михайлова. Рациональный подход к терапии орви у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон®Лайт и Арбидол®. Педиатрия. 2016; 95 (5): 134–140.*

Контактная информация:
Мелехина Елена Валериевна – к.м.н., доцент по специальности педиатрия, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Тел.: (495) 672-11-58, **E-mail:** e.melekhina@mail.ru
Статья поступила 17.08.16, принята к печати 19.09.16.

Contact Information:
Melehina Elena Valerievna – Ph.D., Associate Professor in Pediatrics specialty, Senior Researcher of Infectious Pathology Clinical Department, Central Scientific Research Institute of Epidemiology
Address: Russia, 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a
Tel.: (495) 672-11-58, **E-mail:** e.melekhina@mail.ru
Received on Aug17, 2016, submitted for publication on Sep. 19, 2016.

Final_23.09.16.indd 134 23.09.2016 14:39:43

E.V. Melehina[1], O.L. Chugunova[2], A.V. Gorelov[1,3], A.D. Muzyka[1,2], E.V. Petuhova[1], T.I. Antonova[4], E.V. Mihailova[5]

RATIONAL APPROACH TO SARS THERAPY IN CHILDREN WITH RECURRENT INFECTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT: COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE REGIMENS WITH GENFERON® LITE AND ARBIDOL®

[1]Central Scientific Research Institute of Epidemiology, [2]Pirogov Russian National Research Medical University, [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [4]City Children's Polylinic № 35, St. Petersburg, [5]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Selection of rational therapy of SARS in children with recurrent infections of the respiratory tract organs requires an individual approach depending on each patient characteristics. The article presents data of comparative randomized prospective study of medications Genferon® Light and Arbidol® efficacy and safety in SARS treatment and prevention in the group frequently and chronically ill children. The study included 64 children aged 3 to 6 years from 4 Russian research centers with SARS, symptoms lasting no more than 48 hours and infectious index higher than 1,1. Patients of the main groups received Genferon® Light rectally, one suppository 2 times a day for 10 days parallel with the standard therapy, followed by prophylactic scheme: one suppository in dose of 125 000 IU 1 time a day for 3 weeks. Patients of the comparison group received Arbidol® 50 mg 4 times a day for 5 days, then prophylactic scheme: 50 mg 2 times a week for 3 weeks. Monitoring of patients, laboratory and immunological parameters control was performed for 180 days. Analysis of the data showed that Genferon® Light and Arbidol® have a good level of safety and similar efficacy in acute respiratory viral infections treatment in children with recurrent respiratory infections, that allows to relief main disease symptoms. Genferon® Light in comparison with Arbidol® has higher preventive activity against SARS repeated episodes in children with recurrent respiratory tract infections for a period equal to 140 days of therapy.

Keywords: *children, recurrent infections of the respiratory tract, Genferon® Light, Arbidol®.*

Quote: *E.V. Melehina, O.L. Chugunova, A.V. Gorelov, A.D. Muzyka, E.V. Petuhova, T.I. Antonova, E.V. Mihailova. Rational approach to SARS therapy in children with recurrent infections of the respiratory tract: comparative analysis of efficacy and safety of therapeutic and preventive regimens with Genferon® Lite and Arbidol®. Pediaria. 2016; 95 (5): 134–140.*

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), по данным ВОЗ, являются наиболее распространенными заболеваниями у детей и взрослых. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2015 г. наблюдался прирост заболеваемости ОРВИ на 11,6% (10 911,5 на 100 тыс населения по сравнению с 9774,16 на 100 тыс населения за аналогичный период 2014 г.). Только в январе–мае 2015 г. заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации увеличилась у детей до 17 лет включительно по сравнению с аналогичным периодом прошлого года на 7,4% и составила 41 090,69 на 100 тыс населения против 38 253,43 за январь–май 2014 г. [1].

Детей, подверженных рекуррентным (повторным) эпизодам ОРВИ, принято называть «часто болеющими детьми» (ЧБД). К ним относятся дети, которые подвергаются повторному заражению органов респираторного тракта чаще 6 раз в год [2]. Ряд авторов [3] считает критерием включения ребенка в группу ЧБД инфекционный индекс (ИИ), который определяется как отношение суммы всех случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года к возрасту ребенка. ИИ составляет в группе ЧБД от 1,1 до 3,5, тогда как в группе редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3.

Термин «ЧДБ» отсутствует в международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра, так как не является нозологической формой заболевания. Однако за рубежом, в т.ч. в программах ВОЗ, широко обсуждаются методы лечения и профилактики рецидивирующих респираторных заболеваний у детей. Таким образом, выделение подобных детей в отдельную группу, требующую более внимательного наблюдения специалистов, является необходимым с клинической точки зрения педиатра не только в России, но и в других странах.

За годы изучения проблемы рецидивирующих респираторных инфекций у детей меняет-

Final_23.09.16.indd 135 23.09.2016 14:39:43

ся понимание, каких детей следует относить к группе ЧБД. Так, по мнению М.С. Савенковой [4], это дети с повторной или рецидивирующей патологией ЛОР-органов, верхних или нижних дыхательных путей, развивающейся на фоне дисфункции иммунитета или неадекватного лечения ОРЗ, с развитием местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных и сердечно-сосудистых осложнений. То есть у этих детей повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями, а обусловлена транзиторными, функциональными отклонениями в защитной системе организма. Часто подобная картина обусловлена эпидемической ситуацией или наличием хронических персистирующих инфекций (герпесвирусных, микоплазменных, хламидийных). Реактивация инфекционного процесса указанной этиологии, как правило, протекает под маской рецидивирующей ОРВИ. По нашим данным, около 60% детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта имеют активные формы герпесвирусных инфекций, чаще в микст-вариантах [5]. У детей, страдающих затяжным кашлевым синдромом после перенесенного ОРЗ, более чем в 83% случаев выявляются активные формы персистирующих инфекций, в т.ч. пневмоцистоза (21,4%) [6]. Кроме того, среди детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта много пациентов с различной аллергологической патологией, так как аллергическое воспаление снижает естественные барьеры защиты слизистых оболочек от вирусно-бактериальных агентов [3].

В ряде работ подчеркивается наличие изменений в показателях иммунного статуса у ЧБД. Так, Т.П. Маркова и соавт. [7] отмечают, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями регистрируется снижение активности фагоцитирующих клеток, что в совокупности объясняет неэффективность механизмов фагоцитоза.

Анализ гуморального звена иммунитета у ЧБД выявляет низкие уровни абсолютного и относительного содержания IgA, субклассов IgG_3 и IgG_4. По данным J.D. Akikusa [8], у части детей из группы ЧБД нарушен синтез антител к различным серотипам пневмококка, что может быть причиной неудач в специфической иммунопрофилактике.

Также упоминается об особенностях продукции эндогенного интерферона (ИФН) α: у ЧБД способность клеток к его синтезу снижена (5,7 Ед/мл) в сравнении с редко болеющими детьми (11,3 Ед/мл) [3].

При ведении ребенка из группы ЧБД врач сталкивается с двумя проблемами: подбором терапии в момент обращения пациента с острой ситуацией и определение тактики профилактики в период, когда ребенок не болеет ОРВИ. Стратегия терапии ОРВИ включает в основном симптоматический и патогенетический подход.

Во всем мире в качестве противовирусной терапии используются препараты прямого противовирусного действия. Одним из препаратов с прямым противовирусным действием является Арбидол®. Исследования показали, что Арбидол® действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки [9].

Начиная с 60-х годов прошлого столетия в клинической практике применяются препараты ИФНα. Противовирусное действие ИФН реализуется через стимуляцию генов противовирусных белков, таких как MxA (протеин устойчивости к миксовирусам), OSA (2'-5'-олигоаденилат синтетаза), PKR (протеин киназаR), ISG15 (ИФН-стимулированный ген 15), виперин и тезерин. Эти белки нарушают взаимодействие вирусных частиц с клеткой хозяина на всех этапах: проникновение, репликация вируса и выход вирусных частиц. Кроме того, ИФНα обладает доказанными иммуномодулирующим свойством. Одним из препаратов рекомбинантного ИФНα в суппозиториях является препарат Генферон® Лайт, который применяется у детей, начиная с грудного возраста. Входящая в его состав серосодержащая аминокислота таурин, кроме стабилизирующего действия на молекулу ИФН, обладает собственными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что играет важную роль в комплексной терапии инфекции.

Подход к лечению каждого пациента должен быть индивидуальным, учитывая особенности иммунного ответа каждого конкретного ребенка, входящего в группу ЧБД, этиологический фактор инфекции и наличие осложнений. Следовательно, разработка терапевтических и профилактических схем применения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в группе детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта является актуальной для практической медицины.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препаратов Генферон® Лайт (ЗАО «БИОКАД», Россия) и Арбидол® (ОАО «Фармстандарт», Россия) в лечении и профилактике эпизодов респираторных вирусных инфекций в группе часто и длительно болеющих детей в ходе сравнительного рандомизированного проспективного исследования.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе 4 исследовательских центров: национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Детская городская поликли-

Final_23.09.16.indd 136 23.09.2016 14:39:43

ника № 35, г. Санкт-Петербург, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

В исследование включали детей в возрасте от 3 до 6 лет с диагнозом ОРВИ, длительностью симптомов не более 48 ч и имеющими ИИ более 1,1. Обязательным критерием включения в исследование были подписание родителями информированного согласия на включение в исследование, а также отсутствие терапии иммуномодуляторами и системными глюкокортикостероидами в течение одного предшествующего месяца. Мы не включали в исследование пациентов, имеющих какие-либо заболевания в стадии декомпенсации (органические поражения ЦНС, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, больных с любыми проявлениями почечной и печеночной недостаточности, онкологическими заболеваниями и документально подтвержденными иммунодефицитными состояниями), а также с индивидуальной гиперчувствительностью к компонентам исследуемых препаратов. После скринингового обследования пациенты были рандомизированы в основную группу и группу сравнения. Пациенты основной группы получали препарат Генферон® Лайт ректально по одному суппозиторию в дозе рекомбинантного человеческого ИФН альфа-2b 125 000 МЕ, таурина 0,005 г, 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в течение 10 дней параллельно стандартной терапии. Затем препарат назначали по профилактической схеме: по одному суппозиторию в дозе 125 000 МЕ 1 раз на ночь через день в течение 3 недель.

Пациенты группы сравнения получали препарат Арбидол® по 50 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней (параллельно стандартной терапии ОРВИ*). Затем препарат назначали по профилактической схеме: по 50 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель.

На всех визитах осуществляли тщательный физикальный осмотр. На протяжении первых 10 дней исследования ежедневно производили оценку выраженности клинических симптомов ОРВИ и заполнение мультипараметрической таблицы. Контроль лабораторных показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи проводили до начала терапии, а также после завершения ежедневного приема препаратов на 10±3 день терапии, по завершении всего курса – на 40±3 день и в конце всего периода наблюдения – на 180±3 день. Контроль иммунологических показателей (общие уровни IgG, IgM, IgE, IgA, ИФНα и ИФНγ), а также обследование на персистирующие инфекции (ПЦР в крови, а также IgG, IgM (+IgA в случае хламидийной и микоплазменной инфекции) к вирусам герпеса I, II, VI типов, вирусу Эпштейна–Барра – ВЭБ, цитомегаловирусу – ЦМВ, *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Pneumocystis carinii*) выполняли до начала терапии и после окончания всего курса терапии – на 40±3 день. Объем обследования на возбудителей персистирующих инфекций определяли в зависимости от результатов аналогичного исследования на скрининге (рис. 1).

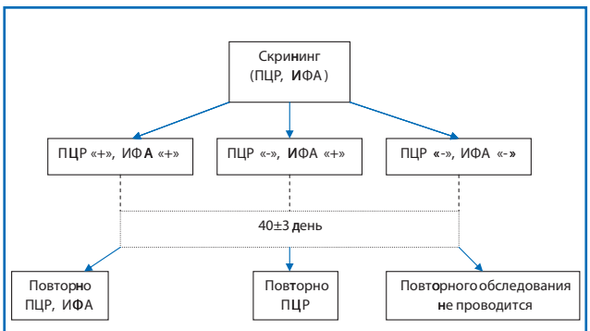

Рис. 1. Схема обследования детей на персистирующие инфекции на 40±3 день.

В ходе телефонных контактов с родителями пациентов на 60±3 день, 90±3 день и 140±3 день регистрировали повторные эпизоды ОРВИ, сопутствующую терапию, нежелательные явления (НЯ), серьезные НЯ (СНЯ).

Оценку терапевтической эффективности исследуемых препаратов проводили на основании сравнительного анализа времени разрешения основных клинических симптомов ОРВИ (по данным мультипараметрической таблицы) и развития осложнений ОРВИ со 2-го по 10-й день от начала заболевания включительно. Профилактическую эффективность исследуемых препаратов оценивали на основании числа, продолжительности и тяжести эпизодов ОРВИ, возникших в течение всего периода наблюдения.

Безопасность применения препаратов Генферон® Лайт и Арбидол® оценивали по частоте и тяжести возникновения НЯ, лабораторным показателям, а также по числу исключенных из исследования пациентов вследствие НЯ.

В зависимости от характера распределения признака применяли параметрический или непараметрический анализ (t-критерий Стьюдента, критерии Манна–Уитни и Вилкоксона). Частотные показатели интерпретировали на основании точного критерия Фишера (ϕ-критерий). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Статистическую обработку данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование были включены 64 детей в возрасте от 3 до 6 лет, у которых выявлялись клинические признаки ОРВИ. Пациенты были распределены случайным образом на 2 группы: основная группа получала Генферон® Лайт, группа сравнения– Арбидол®. Возраст пациентов, включенных в 1-ю группу, составил 4,32 года [3,6; 5,56], во 2-ю группу – 4,16 года [3,54; 4,92] ($p>0,05$). При оценке данных анамнеза жизни было установлено, что между двумя группами не было статистических различий ($p>0,05$).

Группы не имели различий по эпидемиологическому анамнезу (табл. 1). Контакт с боль-

*Стандартная терапия ОРВИ включала в себя обильное теплое питье, симптоматическую терапию (жаропонижающие средства, деконгестанты, местные антисептические средства для орошения зева).

Final_23.09.16.indd 137 23.09.2016 14:39:43

Таблица 1

Эпидемиологический анамнез и анамнез заболеваемости ОРВИ пациентов по группам

Показатели	Группа Генферон Лайт (n=32)	Группа Арбидол (n=32)	p
Среднее число эпизодов ОРВИ	7,25±2,29	7,69±2,36	p_1=0,858
Продолжительность одного эпизода ОРВИ (медиана, интерквартильный интервал), дни	8 [7–10]	7 [7–8]	p_2=0,483
Количество детей, посещающих детские дошкольные учреждения	26 (81,25%)	29 (90,63%)	p_3=0,474

ными ОРВИ был зафиксирован у 14 (43,75%) пациентов 1-й группы и у 15 (46,88%) пациентов 2-й группы.

Около $^1/_2$ пациентов в каждой группе имели сопутствующую хроническую патологию. Наиболее часто встречающимися (выявленными более, чем у 4 человек) заболеваниями были хронический аденоидит, аллергический ринит и хронические инфекции органов мочевой системы (в т.ч. на фоне врожденных аномалий развития почек – поликистоз, удвоение почки, пиелэктазия). Частота встречаемости отдельных сопутствующих заболеваний в обеих группах была сопоставимой.

Обе группы были уравновешены по клиническим проявлениям основного заболевания на момент начала терапии (табл. 2). Средняя температура тела у пациентов группы препарата Генферон® Лайт была 37,87±0,78 ^{0}C, у пациентов группы препарата Арбидол® – 37,52±0,61 ^{0}C (p>0,05). В группе препарата Генферон® Лайт и в группе препарата Арбидол® количество детей с лихорадкой больше 38,5 ^{0}C составило 11 (34,37%) человек (p>0,05).

По результатам исследований, проведенных на скрининге, установлено, что практически у 100% пациентов обеих групп определялись диагностические титры антител различных классов. Среди антител к вирусным возбудителям наиболее часто (более чем у $^1/_3$ пациентов) встречались IgG к вирусам простого герпеса I и II типов, IgG к ЦМВ и к герпесвирусу VI типа (ВГЧ 6), нередко определялись IgG к ВЭБ – более чем у 50% пациентов.

По данным проведенного на скрининге исследования крови методом ПЦР для определения возбудителей персистирующих инфекций (вирусы герпеса I, II, VI типов, ВЭБ, ЦМВ, *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Pneumocystis carinii*) в группе пациентов, получающих препарат Генферон® Лайт, у 7 была выявлена ДНК герпесвирусов: ВГЧ 6 – у 4 (12,5%), ВЭБ – у 3 (9,38%). В группе пациентов, получающих препарат Арбидол®, ДНК герпесвирусов определялась в крови у 7 детей: ВГЧ 6 – у 5 (21,88%), ВЭБ и ВГЧ 6 – у 2 пациентов (6,25%).

По показателям иммунограммы пациенты в обеих группах достоверно не отличались (p>0,05). Отмечена высокая частота (более $^1/_3$ пациентов) повышения общего IgE, снижение уровня ИФНα и ИФНγ.

Анализ терапевтической эффективности показал, что среднее время до разрешения симптомов ОРВИ в группе препарата Генферон® Лайт составило 6,50±1,84 дня, медиана 6 дней (5–8), в группе препарата Арбидол® – 7,19±1,79 дня, медиана 7 дней (6–9), представленные результаты анализа в группах не имели статистически значимой разницы (p>0,05) (рис. 2).

Среднее время до клинического улучшения, которое рассчитывалось на основании анализа купирования комплекса основных характерных для гриппа и ОРВИ симптомов в виде лихорадки, интоксикации, заложенности носа, гиперемии задней стенки глотки и кашля в группе препарата Генферон® Лайт составило 5,69±2,78 дня, медиана 6 дней (4,5–8), в группе препарата Арбидол® – 5,88±3,3 дня, медиана 6,5 дней (5–8,5), без статистически значимой разницы (p>0,05). Количество детей, которые к 10-му дню лечения достигли реконвалесценции, в группе препарата Генферон® Лайт составило 20 человек, в группе препарата Арбидол® – 16 (p>0,05). Отсутствие статистических различий позволяет говорить о том, что применение препарата Генферон® Лайт позволяет достичь клинического улучшения при ОРВИ в те же сроки, что и при использовании препарата Арбидол®.

Таблица 2

Данные физикального осмотра и жалоб у пациентов, определенные на скрининге

Клинические признаки	Группа Генферон Лайт (n=32)	Группа Арбидол (n=32)	p (точный критерий Фишера)
Гиперемия слизистой оболочки глотки	31 (96,88%)	30 (93,75%)	p= 0,99
Увеличение шейных лимфоузлов	7 (21,88%)	9 (28,13%)	p=0,77
Затруднение носового дыхания	30 (93,75%)	28 (87,5%)	p=0,67
Жалобы на кашель	20 (62,5%)	24 (75,0%)	p=0,42
Симптомы интоксикации	20 (62,5%)	20 (62,5%)	p=1

Final_23.09.16.indd 138 23.09.2016 14:39:43

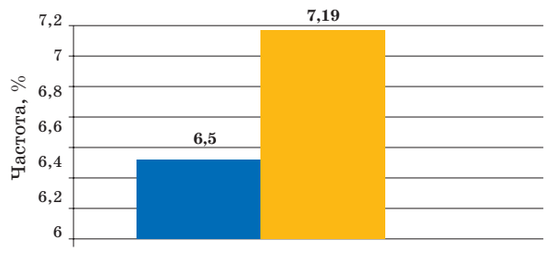

Рис. 2. Среднее время до разрешения симптомов ОРВИ в основной группе и группе сравнения.
1-й столбик – Генферон® Лайт, 2-й столбик – Арбидол®.

За весь период наблюдения (180 дней) среднее число эпизодов ОРВИ в группе препарата Генферон® Лайт составило 1,72±1,05, в группе препарата Арбидол® – 2,28±1,2 (p>0,05), что указывает на наличие тенденции к снижению среднего числа эпизодов ОРВИ у детей из обеих групп, в сравнении со средним числом эпизодов ОРВИ (в группе Генферон® Лайт – 7,25±2,28, в группе Арбидол® – 7,64±2,34, p>0,05) за год, предшествующий включению в исследование. Профилактическая эффективность препаратов в отношении повторных эпизодов ОРВИ к 180-му дню была сопоставимой (p>0,05).

Также было рассчитано количество повторных ОРВИ в группах при менее длительном наблюдении (с 10-й по 140-й день исследования) с целью уточнения длительности профилактического эффекта препаратов в группе ЧБД. Установлено, что к 140-му дню исследования количество пациентов с отсутствием повторных эпизодов ОРВИ в группе препарата Генферон® Лайт составило 21 (65,63%), в группе сравнения отсутствие повторных эпизодов ОРВИ наблюдалось у 12 (37,5%) детей (p<0,05) (рис. 3).

На скрининге у 7 (21,88%) детей в группе препарата Генферон® Лайт и у 7 (21,88%) детей в группе препарата Арбидол® были определены возбудители персистирующих инфекций методом ПЦР. Доля пациентов, у которых на 40-й день

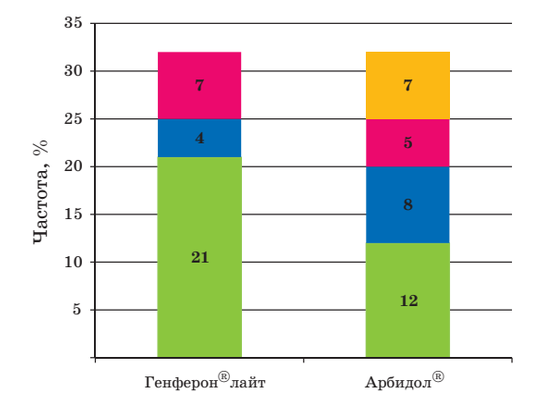

Рис. 3. Повторные эпизоды ОРВИ за период наблюдения 180 дней у детей основной группы и группы сравнения.
– 3 эпизода ОРВИ, – 2 эпизода ОРВИ, – 1 эпизод ОРВИ, – пациенты без повторных эпизодов ОРВИ.

от начала терапии зарегистрирована элиминация возбудителя по данным ПЦР-диагностики, в группе препарата Генферон® Лайт и группе препарата Арбидол® составила 85,71% (p=1). Следовательно, эффект по прекращению реактивации персистирующих инфекций у детей на фоне профилактического курса приема исследуемых препаратов в основной группе и группе сравнения был сходен.

На момент включения в исследование показатели иммунограммы пациентов из обеих групп достоверно не отличались. К 40-му дню исследования в обеих группах не было установлено статистически достоверной динамики по отношению к анализу иммунограммы на скрининге, различий между группами относительно показателей иммунного статуса пациентов к 40-му дню исследования также не получено (p>0,05). У пациентов группы Генферон® Лайт отмечалась тенденция к нормализации уровня IgA (норма на скрининге – 87,5% детей, 40-й день – 92,31% детей), а в группе препарата Арбидол® отмечалась тенденция к нормализации уровня IgE (норма на скрининге – у 68,75% детей, 40-й день – 72,41% детей).

Безопасность применения препаратов Генферон® Лайт и Арбидол® оценивали на частоте и тяжести возникновения НЯ, лабораторным параметрам безопасности, а также по числу исключенных из исследования пациентов вследствие НЯ. Оба препарата продемонстрировали благоприятный профиль безопасности. Ни один из пациентов не выбыл из исследования досрочно по причине развития НЯ. По мнению исследователей, все зарегистрированные НЯ не имели связи с исследуемыми препаратами.

Обсуждение

По результатам, проведенных на скрининге, установлено, что практически у 100% пациентов обеих групп определялись диагностические титры антител различных классов. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с рецидивирующими заболеваниями органов респираторного тракта различные формы персистирующих инфекций вносят вклад в формирование острого состояния. На скрининге также отмечены высокая частота повышения общего IgE, снижение уровня ИФНα и ИФНγ. Выявленные изменения иммунного статуса указывают на снижение противовирусного иммунитета, что может обусловливать высокую частоту респираторных инфекций и осложнений ОРВИ в группе ЧБД и подтверждают необходимость коррекции иммунных нарушений, а также указывает на обоснованность применения пролонгированной схемы профилактического применения исследуемых препаратов в группе ЧБД.

Анализ полученных в ходе исследования данных показал, что среднее время до разрешения симптомов ОРВИ в группе препарата Генферон® Лайт составило 6,5±1,84 дня, в груп-

Final_23.09.16.indd 139 23.09.2016 14:39:43

пе препарата Арбидол® – 7,19±1,79 дня и не имело достоверных различий. Отсутствие статистически достоверных различий в сроках купирования как отдельных симптомов ОРВИ, так и суммарных показателей подтверждает сходную терапевтическую эффективность исследуемых препаратовв отношении сроков прекращения симптомов ОРВИ.

При оценке профилактической эффективности препаратов в отношении повторных эпизодов ОРВИ у детей с рекуррентными заболеваниями органов респираторного тракта к 140-му дню исследования установлено, что профилактическая эффективность препарата Генферон® Лайт была достоверно выше, чем в группе препарата Арбидол®, далее к 180-му дню после начала применения терапии препараты показывали сходную профилактическую эффективность.

Механизмы терапевтической и профилактической эффективности исследуемых препаратов подтверждались их иммуномодулирующим и противовирусным действием. Так, в ходе исследования было показано, что на 40-й день исследования в обеих группах был показан высокий уровень снижения реактивации персистирующих инфекций по результатам ПЦР исследования в крови (85,71%). И хотя к 40-му дню исследования в обеих группах не было установлено статистически достоверной динамики относительно показателей иммунного статуса пациентов, у пациентов группы Генферон® Лайт отмечалась тенденция к нормализации уровня IgA (87,5% vs. 92,31% детей), в группе препарата Арбидол® отмечалась тенденция к нормализации уровня IgE (68,75% vs. 72,41%).

Оба препарата хорошо переносятся и показали высокий профиль безопасности, что было подтверждено отсутствием связанных с препаратами НЯ.

Заключение

Основываясь на данных, полученныхв ходе проведенного сравнительного рандомизированного проспективного исследования по изучению безопасности и эффективности препаратов Генферон® Лайт и Арбидол® в лечении ОРВИ и профилактике повторных эпизодов у детей с рекуррентными заболеваниями органов респираторного тракта, можно сделать следующие выводы:

1. Препараты Генферон® Лайт и Арбидол® имеют сходную эффективность в комплексной терапии ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, что позволяет добиться купирования основных симптомов заболевания.

2. Препарат Генферон® Лайт в сравнении с препаратом Арбидол® показывает более высокую профилактическую активность в отношении повторных эпизодов ОРВИ у ЧБД в течение периода равного 140 дням от начала терапии, далее к 180-му дню после начала применения терапии препараты показывали сходную профилактическую эффективность.

3. Препараты Генферон® Лайт и Арбидол® имеют хороший профиль безопасности, что позволяет рекомендовать их к использованию у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта.

4. Выбор терапии при развитии рецидивирующих инфекций органов дыхания у детей осуществляется индивидуально с учетом иммунологических особенностей каждого конкретного ребенка.

Конфликт интересов: *Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. – получение исследовательских грантов от компании «Биокад», участие с докладами в научных мероприятиях компании «Биокад». Музыка А.Д., Петухова Е.В., Антонова Т.И., Михайлова Е.В. подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – май 2015 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Режим доступа: http://www.rospotrebnadzor.ru/ (14.10.2015).

2. *Зайцева О.В.* Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? Педиатрия. 2015; 94 (2): 1–7.

3. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И.* Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 352.

4. *Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А.*Опыт лечения пидотимодом часто болеющих детей в условиях поликлиники. Практика педиатра. 2011; 10: 53–58.

5. *Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Николич А.Д., Шумилов П.В., Акопян А.С., Калугина М.Ю.* Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей. Детская больница. 2013; 54 (4): 3–9.

6. *Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. и др.* Тактика ведения детей с затяжным кашлем. Российский вестник педиатрии и перинатологии. 2016; 61 (1): 110–120.

7. *Маркова Т.П.* Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога: Руководство для врачей. М.: ТорусПресс, 2014: 191.

8. *Akikusa JD, Kemp AS.* Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. J. Paediatr. Child Health. 2001; 37 (4): 382–387.

9. *Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, et al.* Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. J. Med. Virol. 2012; 84 (1): 170–181.

Final_23.09.16.indd 140 23.09.2016 14:39:43