

Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты

И.Н.Захарова¹, Н.Г.Сугян², О.А.Перминова³, А.А.Глобенко⁴, А.В.Капашин⁴, М.И.Багаева⁴

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

²Химкинская областная больница, Московская область, Российская Федерация;

³Городская детская клиническая поликлиника №5, Пермь, Российская Федерация;

⁴АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными инфекциями человека. Большую долю в возрастной структуре заболеваемости составляют дети раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено рядом особенностей врожденного иммунитета, которые делают организм ребенка уязвимым к широкому спектру вирусных заболеваний. Именно поэтому приоритетной задачей в педиатрии является поиск эффективных и безопасных лекарственных препаратов для детей всех возрастных групп.

Целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, в лечении гриппа и других ОРВИ в сравнении с плацебо у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет.

Пациенты и методы. В исследование были включены 240 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет 11 мес. 14 дней включительно, у которых на момент рандомизации отмечались клинические признаки ОРВИ/гриппа. Все дети в дальнейшем были случайным образом распределены (рандомизированы) в 2 группы терапии: группу препарата Ингавирин® и группу плацебо. Исследуемый препарат принимали внутрь 1 раз в сутки в соответствии с таблицей масса/доза, в течение 5 дней. Максимальная длительность участия в исследовании для каждого пациента составляла не более 14 дней.

Результаты. Полученные результаты продемонстрировали превосходство препарата Ингавирин® над плацебо, выражающееся во времени до купирования симптомов заболевания и скорости элиминации возбудителя ОРВИ/гриппа.

Ключевые слова: грипп, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Ингавирин®,

острые респираторные вирусные инфекции, противовирусная терапия

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Перминова О.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 28–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35

New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid

I.N.Zakharova¹, N.G.Sugyan², O.A.Perminova³, A.A.Globenko⁴, A.V.Kapashin⁴, M.I.Bagaeva⁴

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

²Khimki Regional Hospital, Moscow region, Russian Federation;

³City Children's Clinical Polyclinic No 5, Perm, Russian Federation;

⁴JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russian Federation

Acute respiratory viral infections (ARVIs), including influenza, are the most common human infections. Young children are particularly vulnerable to ARVIs due to the specificity of their immune system. Therefore, the search for new effective and safe drugs for children is one of the most important problems in pediatrics.

Для корреспонденции:

Мадина Ибрагимовна Багаева, медицинский советник АО «Валента Фарм»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

Статья поступила 17.10.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Madina I. Bagaeva, medical advisor, JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

Address: 26/10 Ryabinovaya str., Moscow, 121471, Russian Federation

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

The article was received 17.10.2022, accepted for publication 28.10.2022

Objective. To assess the efficacy and safety of Ingavirin® syrup 30 mg/5 mL for the treatment of ARVI in children aged 6 months to 3 years.

Patients and methods. This study included 240 children aged 6 months to 2 years 11 months and 14 days who had the symptoms of ARVI/influenza upon enrollment. Children were randomly assigned to one of the two groups to receive Ingavirin® or placebo. The drug was taken orally once a day in accordance with the weight/dose table for 5 days. The maximum duration of follow-up was 14 days.

Results. We found that Ingavirin® ensured more rapid symptom resolution and pathogen elimination than placebo.

Key words: influenza, imidazolyl ethanamide pentandioic acid, Ingavirin®, acute respiratory viral infections, antiviral therapy

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G., Perminova O.A., Globenko A.A., Kapashin A.V., Bagaeva M.I. New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 28–35. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35

Несмотря на все предпринимаемые меры, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными инфекциями человека [1], и ведущую роль в возрастной структуре заболеваемости занимают дети раннего и дошкольного возраста. Так, на территории России каждый год регистрируется около 70 тыс. случаев заболевания на 100 тыс. населения детского возраста, что в 3,3 раза превышает аналогичный показатель у взрослых [2, 3].

Такое возрастное распределение заболеваемости может объясняться рядом особенностей врожденного иммунитета в грудном периоде (с 29-го дня по 12-й месяц) и периоде раннего детства (1–3 года) [4]. На протяжении 1 мес. после рождения иммунная система ребенка пребывает в состоянии физиологической депрессии, выражающейся в низкой цитотоксической активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. К 4–6 мес. жизни происходит полная элиминация материнских иммуноглобулинов. Все это вкуче с низким уровнем всех типов эндогенных интерферонов (IFN), достигающим своего максимального значения лишь к пубертатному возрасту, делает организм ребенка уязвимым к широкому спектру вирусных заболеваний [5]. Именно поэтому приоритетной задачей в педиатрии является поиск эффективных и безопасных лекарственных препаратов для детей всех возрастных групп.

Значимые клинические результаты в терапии широкого спектра ОРВИ у взрослых и детей 3–17 лет демонстрирует препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, АО «Валента Фарм», Россия). В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата в отношении вирусов гриппа типа А (А(Н1N1), в т.ч. «свиной» А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), А(Н5N1)) и типа В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синтициального вируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов, в т.ч. вируса Коксаки и риновируса [6–9].

В 2020 г. по накопленным клиническим данным применения препарата Ингавирин® в детской популяции был проведен мета-анализ исследований. В мета-анализ были включены результаты трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 680 пациентов от 3 до 17 лет с диагнозом грипп/ОРВИ [10–12]. Полученные результаты подтвердили благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность препарата Ингавирин®, проявляющуюся в сокращении общей продолжительности заболевания, уменьшении периода

лихорадки и сроков исчезновения интоксикационных и катаральных симптомов [13].

Кроме того, в первом квартале 2022 г. было завершено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19. Результаты исследования продемонстрировали, что шанс выздороветь при приеме Ингавирина в 1,46 раза выше, чем в группе плацебо, и подтвердили клиническое преимущество препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном или более быстром регрессе интоксикационных и катаральных симптомов COVID-19 [14]. Таким образом, для препарата Ингавирин® доказана клиническая эффективность в отношении высокопатогенной формы возбудителя респираторной инфекции – SARS-CoV-2, что также подтверждает целесообразность применения препарата в эмпирической терапии ОРВИ. По результатам данного исследования Ингавирин® включен в список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (16-я версия) [15].

Целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, в лечении гриппа и других ОРВИ в сравнении с плацебо у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет.

Пациенты и методы

В период с 01.04.2021 по 15.07.2022 проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05269290). Исследование выполнено на базе 8 исследовательских центров России в соответствии с рекомендациями ICH E6 «Надлежащая клиническая практика» и Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией.

В исследование были включены мальчики и девочки в возрасте от 6 мес. до 2 лет 11 мес. 14 дней включительно, у которых на момент скрининга/рандомизации отмечались клинические признаки ОРВИ/гриппа (температура тела выше 38,0°C, но не выше 39,0°C, без приема жаропонижающих средств в течение последних 8 ч); как минимум одно

из респираторных проявлений ОРВИ/гриппа (кашель, насморк/заложенность носа выраженностью не менее 2 баллов по 4-балльной шкале); снижение дневной активности ребенка и изменение ночного сна по сравнению с состоянием до болезни, а также отсутствовали показания к госпитализации и длительность заболевания от момента манифестации симптомов до включения в исследование не превышала 48 ч. От родителей/усыновителей всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями невключения являлись: наличие как минимум одного из эпидемических признаков COVID-19 (возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19 либо находящимся под наблюдением по COVID-19); положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2; выраженный общий интоксикационный синдром (резкое возбуждение с судорожным синдромом и потерей сознания на фоне гипертермии); геморрагический синдром; симптомы пневмонии и возможного острого респираторного дистресс-синдрома или дыхательной недостаточности; непереносимость действующего или вспомогательного вещества исследуемого препарата или компонентов плацебо, парацетамола; прием антибиотиков, противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение <48 ч до начала исследования; применение системных, ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 30 дней до начала исследования; проведение любой вакцинации пациента в течение 14 дней до включения в исследование; любые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной системы, тяжелые декомпенсированные хронические или острые заболевания или любые другие состояния/заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, могли привести к тому, что участие в исследовании для пациента было небезопасным.

Исследование состояло из следующих периодов: скрининг/рандомизация/начало лечения (длительность – не более 1 дня), период лечения (длительность – 5 дней), период последующего наблюдения (до 13 ± 1 день после начала лечения). Длительность участия в исследовании для каждого пациента составляла не более 14 дней (рис. 1).

В качестве исследуемой терапии использовали препарат Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, или плацебо, соответствующее препарату Ингавирин®. Ингавирин® и плацебо принимали внутрь 1 раз в сутки в соответствии с таблицей масса/доза (таблица), в течение 5 последовательных дней. Вне зависимости от группы все пациенты также получали стандартную терапию гриппа/ОРВИ с учетом актуальных клинических рекомендаций [1]. К запрещенной терапии относились: противовирусные препараты, за исключением препарата Ингавирин®, интерфероны и индукторы интерферона; системные и местные антибактериальные препараты; системные ГКС, противокашлевые препараты.

Оценка эффективности и безопасности

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) было принято время в часах, начиная с момента первого приема

препарата до купирования всех следующих симптомов и при условии сохранения достигнутого уровня каждого из симптомов не менее 24 ч: лихорадка (купированием лихорадки считалось достижение температуры тела <37,5°C в течение 24 ч без применения жаропонижающего препарата), кашель и/или насморк/заложенность носа (купированием кашля и насморка/заложенности носа считался момент, с которого родитель/усыновитель оценивал выраженность данных симптомов в 0–1 балл в течение 24 ч), возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна (момент, с которого ребенок по оценке родителя/усыновителя проявлял ту же дневную активность и вел себя в течение ночи, как до болезни, в течение 24 ч).

Гипотеза превосходства препарата Ингавирин® считалась доказанной, если разница по показателю «средняя продолжительность симптомов в группе» была не менее 0,5 суток (12 ч). При этом двусторонний 95%-й доверительный интервал (ДИ) для межгрупповой разницы для средней продолжительности симптомов не пересекает по нижней границе нулевое значение (обе границы 95% ДИ положительные) и значение *p*, полученное для одностороннего варианта *t*-критерия, составляет <0,025.

Вторичными конечными точками (ВКТ) эффективности являлись: время до купирования лихорадки; время до купирования кашля; время до купирования насморка/заложенности носа; частота развития осложнений ОРВИ; частота пациентов с подтвержденной методом полимеразной цеп-

Таблица. Схема приема препарата и плацебо
 Table. Treatment scheme for the drug and placebo

Диапазон массы тела, кг / Body weight range, kg	Доза, мг / Dose, mg	Доза, мл / Dose, mL
≤10,0	15	2,5
10,1–14,0	21	3,5
14,1–18,0	27	4,5
≥18,1	30	5,0

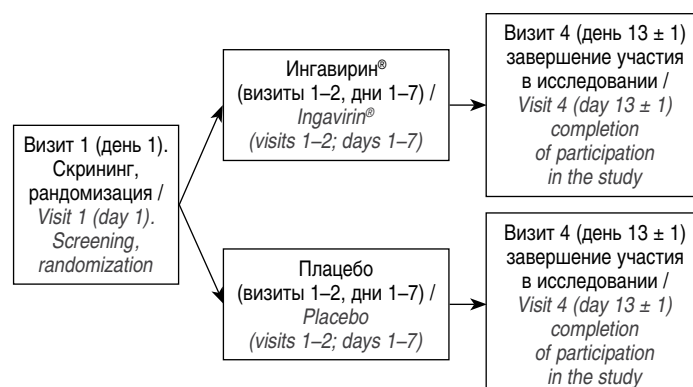


Рис. 1. Графическая схема исследования. Визит 1 (день 1) – скрининг/рандомизация/начало терапии; Визит 2 (день 3–4) – промежуточная оценка эффективности и безопасности; Визит 3 (день 6–7) – оценка эффективности и безопасности; Визит 4 (день 13 ± 1) – оценка эффективности и безопасности.

Fig. 1. Study flowchart. Visit 1 (day 1): screening/randomization/initiation of therapy; Visit 2 (day 3–4): interim assessment of efficacy and safety; Visit 3 (day 6–7): assessment of efficacy and safety; Visit 4 (day 13 ± 1): assessment of efficacy and safety.

ной реакции (ПЦР) вирусной инфекцией к визитам 1–3 (дни 1–7); потребность в парацетамоле или ибупрофене.

Для анализа параметров эффективности предполагалось построение графиков времени до наступления события с использованием множительного метода Каплана–Мейера, для сравнения групп по указанным параметрам – использование логрангового критерия либо критерия Вилкоксона–Гехана с расчетом относительного риска (Hazard Ratio/HR).

Оценка безопасности проводилась по общему количеству нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести, частоте и связи с применением исследуемого препарата/плацебо, а также частоте развития осложнений, ухудшения течения заболевания и возникновения потребности в госпитализации с момента первого приема любого препарата исследования и на протяжении всего исследования.

Размер выборки

Определение размера выборки было основано на предположении, что превосходство по показателю «средняя продолжительность симптомов» между группами составит не менее 0,5 суток (12 ч). В соответствии с приведенными расчетами требуемое количество рандомизированных пациентов составило 240 человек.

Статистический анализ

Основной анализ проводился в популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, для которых вирусная инфекция была подтверждена методом ПЦР (per protocol/PP); дополнительный – в популяции всех рандомизированных детей на основании принципа «по намерению лечить» (full analysis set/FAS). Анализ безопасности включал всех без исключения пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо (safety).

Статистический анализ проводился при помощи специализированного программного обеспечения (StatSoft Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistics 22). Количественные данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% ДИ для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума. Для оценки нормальности распределения количественных показателей было предусмотрено использование критерия Шапиро–Уилка, для оценки равенства дисперсий (гомоскедастичности) в группах – критерия Левина или критерия Бартлетта. Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ (если не указано иное). Показатели оценки риска (относительный риск (relative risk), отношение шансов (odds ratio), отношение рисков дожития (hazard ratio)) представлены в виде точечных оценок и 95% ДИ. Предшествующие и сопутствующие заболевания, операции, травмы, а также НЯ закодированы с использованием классификатора MedDRA в текущей на момент закрытия базы данных версии (версия 25.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование были включены 240 пациентов, случайным образом распределенные (рандомизированные) в 2 группы: 120 пациентов в группу препарата Ингавирин® и

120 пациентов в группу плацебо. Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной online-системы рандомизации (IWRS). Завершили исследование 237 пациентов: 118 пациентов в группе препарата Ингавирин®, 119 пациентов в группе плацебо. Преждевременно выбыли 3 пациента: 2 пациента из группы Ингавирин® (ошибочное включение, необходимость дополнительного лечения) и 1 из группы плацебо (признаки развития осложнений). Из 237 пациентов подтвержденная методом ПЦР вирусная инфекция (ОРВИ/грипп) была выявлена у 83 пациентов: 49 пациентов в группе Ингавирин® и 34 пациента в группе плацебо. Таким образом, популяция PP с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией составила 83 пациента, а популяция FAS – 240 пациентов.

Средний возраст пациентов в группе Ингавирин® составил $696,91 \pm 241,66$ дня ($1,9 \pm 0,6$ года), средний вес тела – $12,15 \pm 1,71$ кг. В группе плацебо средний возраст пациентов составил $675,72 \pm 278,40$ дня ($1,85 \pm 0,7$ года), вес тела – $11,97 \pm 1,97$ кг. Анализ демографических, антропометрических, клинических данных и данных анамнеза пациентов не выявил значимых различий между группами.

Анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции PP показал, что среднее время до купирования всех симптомов у пациентов группы Ингавирин® составило $70,81 \pm 34,10$ ч (95% ДИ: 61,02; 80,60), у пациентов группы плацебо – $92,57 \pm 59,22$ ч (95% ДИ: 71,91; 113,23). Разница средних значений времени до купирования всех симптомов между группами плацебо и Ингавирин® составила 21,76 ч (95% ДИ для разницы средних: 1,32; 42,19) (рис. 2). Значение p , полученное для одностороннего варианта t -критерия, составило $<0,025$ ($p = 0,019$). Следовательно, гипотеза превосходства

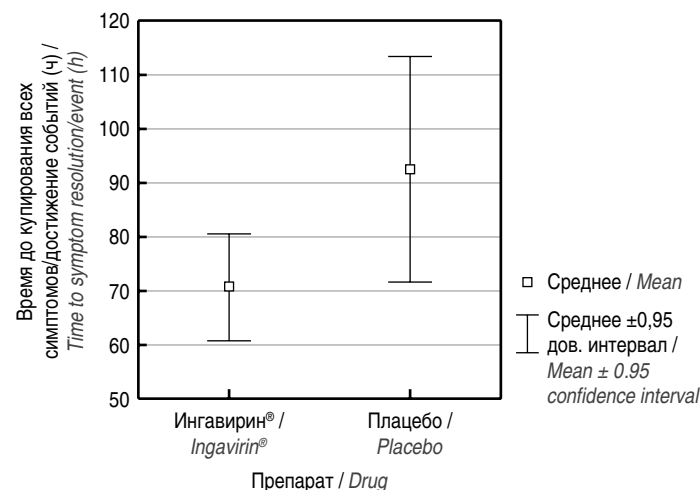


Рис. 2. График средних значений и 95% ДИ для времени в часах до купирования всех симптомов в группах. Популяция PP. Среднее время до купирования всех симптомов (достижения событий) у пациентов группы Ингавирин® составило $70,81 \pm 34,10$ ч (95% ДИ: 61,02; 80,60); у пациентов группы плацебо – $92,57 \pm 59,22$ ч (95% ДИ: 71,91; 113,23).

Fig. 2. Chart showing mean values and 95% CIs for the time in hours to resolution of all symptoms in the groups. The PP population. Mean time in hours to resolution of all symptoms (achievement of events) in patients from the Ingavirin® group was 70.81 ± 34.10 hours (95% CI: 61.02; 80.60); in patients from the placebo group, this time was 92.57 ± 59.22 hours (95% CI: 71.91; 113.23).

исследуемого препарата Ингавирин® над плацебо считается доказанной.

Анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции FAS продемонстрировал среднее значение времени до купирования всех симптомов у пациентов группы Ингавирин®, равное $62,10 \pm 34,34$ ч (95% ДИ: 55,89; 68,30), у пациентов группы плацебо – $80,40 \pm 47,74$ ч (95% ДИ: 71,74; 89,07). Разница средних значений времени до купирования всех симптомов между группами плацебо и Ингавирин® составила 18,31 ч (95% ДИ для разницы средних: 7,72; 28,90) (рис. 3). Значение p для одностороннего варианта t -критерия составило $<0,025$ (односторонний $p < 0,001$). Гипотеза превосходства препарата Ингавирин® также доказана.

Таким образом, и основной и дополнительный анализ ПКТ продемонстрировал превосходство исследуемого препарата Ингавирин® над плацебо в отношении времени от момента первого приема препарата до купирования всех симптомов: лихорадка; кашель и/или насморк/заложенность носа; возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна.

При оценке эффективности по ВКТ были выявлены статистически значимые ($p = 0,0199$) различия по показателю «время до купирования лихорадки» между группой Ингавирин® и группой плацебо в популяции PP. Среднее значение времени до купирования лихорадки у пациентов группы Ингавирин® составило $27,35 \pm 24,44$ ч, у пациентов группы плацебо – $39,43 \pm 26,46$ ч. Медиана времени до купирования лихорадки в группе Ингавирин® была равна 24,08 ч, в группе плацебо – 37,94 ч (рис. 4).

По показателю «частота развития осложнений ОРВИ и гриппа» как в популяции PP, так и в популяции FAS между

исследуемыми группами не было выявлено статистически значимых различий. Однако в группе плацебо было зарегистрировано одно осложнение, острый правосторонний катаральный отит, которое было репортировано как НЯ.

Сравнительный анализ по частоте пациентов с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией (ОРВИ/гриппом) продемонстрировал, что в популяции FAS к визиту 3 (7-й день) в группе Ингавирин® отмечалась более выраженная динамика по снижению данного показателя по сравнению с группой плацебо (визит 1–3: в группе Ингавирин® снижение с 40,83% (49/120) до 5,83% (7/120), в группе плацебо – с 28,33% (34/120) до 10,83% (13/120), что свидетельствует о более быстрой элиминации возбудителя ОРВИ/гриппа при применении препарата Ингавирин®.

Также в соответствии с протоколом исследования проводилась оценка потребности пациентов в парацетамоле или ибупрофене: за время исследования применение ибупрофена не потребовалось ни одному пациенту, а сравнительный анализ суммарной суточной дозы (мл) парацетамола показал отсутствие статистически значимых различий между группами.

За время проведения исследования было зарегистрировано 7 НЯ у 6 пациентов. В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с препаратом и исходам не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. При этом в группе плацебо было зарегистрировано 6 НЯ у 5 пациентов (причинно-следственная связь НЯ была расценена как возможная и неопределенная), в группе препарата Ингавирин® – 1 НЯ у 1 пациента (причинно-следственная связь неопределенная).

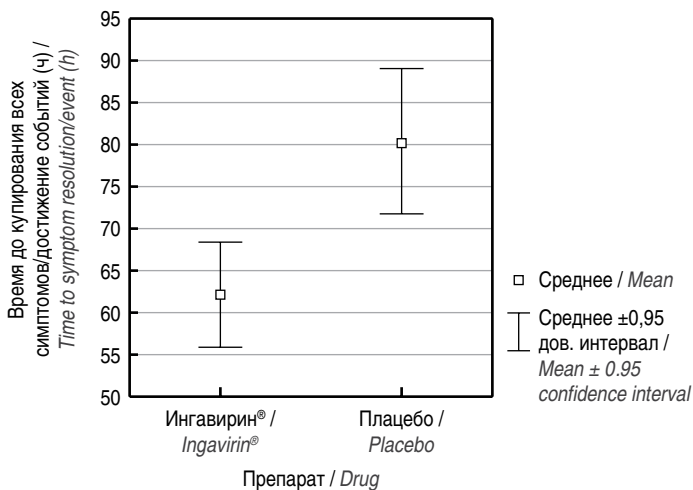


Рис. 3. График средних значений и 95% ДИ для времени в часах до купирования всех симптомов в группах. Популяция FAS. Среднее значение времени до купирования всех симптомов (достижения событий) у пациентов группы Ингавирин® составило $62,10 \pm 34,34$ ч (95% ДИ: 55,89; 68,30); у пациентов группы плацебо – $80,40 \pm 47,74$ ч (95% ДИ: 71,74; 89,07).

Fig. 3. Chart showing mean values and 95% CIs for the time in hours to resolution of all symptoms in the groups. The FAS population. Mean time in hours to resolution of all symptoms (achievement of events) in patients from the Ingavirin® group was 62.10 ± 34.34 h, (95% CI: 55.89; 68.30); in patients from the placebo group, this time was 80.40 ± 47.74 h (95% CI: 71.74; 89.07).

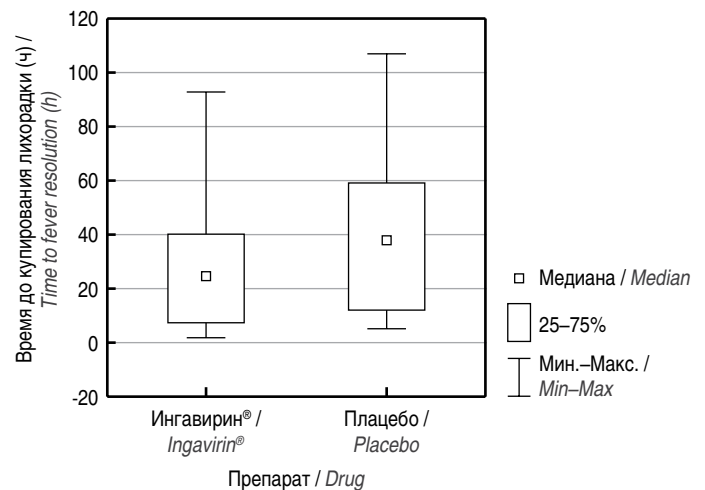


Рис. 4. Диаграмма размаха по группам по показателю «время до купирования лихорадки». На графике представлены медианы, 25–75%-е квантили, минимальные и максимальные значения времени (ч) до купирования лихорадки для группы препарата Ингавирин® и плацебо.

Fig. 4. Boxplot demonstrating time to fever resolution in groups. The graph shows the medians, 25–75% quantiles, minimum and maximum values of time (h) to fever resolution in the Ingavirin® and placebo groups.

Госпитализация не потребовалась ни одному пациенту. Также не было выявлено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных показателей и физического обследования.

Заключение

Механизм действия препарата Ингавирин® реализуется за счет увеличения экспрессии рецептора интерферона I типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, что приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона [16]. Подобный механизм действия также препятствует формированию устойчивости возбудителя, что является весомым преимуществом ввиду постоянно растущей резистентности возбудителей ОРВИ к противовирусным препаратам [17].

Перечисленные свойства препарата выгодно дополняют результаты проведенного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения сиропа Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Полученные в ходе исследования выводы доказывают превосходство препарата Ингавирин® над плацебо в отношении времени до наступления клинического улучшения (купирование лихорадки, купирование кашля и насморка/заложенности носа, возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна). Также были выявлены статистически значимые различия по показателю «время до купирования лихорадки» и установлена более быстрая элиминация возбудителя ОРВИ/гриппа в пользу препарата Ингавирин®. Уже к 3-му визиту (7-й день) доля пациентов с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией в группе Ингавирин® уменьшилась на 85,7% (с 49 до 7 пациентов). Снижение по этому же показателю в группе плацебо составило только 61,8% (с 34 до 13 пациентов). Сравнительный анализ НЯ показал сопоставимую безопасность исследуемого препарата с плацебо. Кроме того, в ходе терапии отмечалась высокая приверженность лечению: комплаентность всех пациентов, участвующих в исследовании, составила 100%. Таким образом, благоприятный профиль польза/риск и доказанная в ряде клинических исследований и мета-анализа эффективность препарата Ингавирин® позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора в терапии гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 6 мес.

Выводы

1. Применение препарата Ингавирин® сокращает время до клинического улучшения (купирование лихорадки, купирование кашля и насморка/заложенности носа, возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна) у пациентов с ОРВИ и гриппом.

2. В популяции пациентов с подтвержденным возбудителем респираторной инфекции Ингавирин® по сравнению с группой плацебо на 21,7 ч сокращал среднее значение времени от первого приема препарата до купирования всех симптомов заболевания.

3. Установлено статистически значимо более выраженное влияние препарата Ингавирин® на время до купирования лихорадки: среднее значение времени до купирования

лихорадки у пациентов группы Ингавирин® было меньше на 0,5 суток (12,08 ч).

4. В ходе терапии препаратом Ингавирин® установлена более быстрая элиминация возбудителя ОРВИ/гриппа по сравнению с группой плацебо: к 3-му визиту доля пациентов с подтвержденной вирусной инфекцией в группе Ингавирин® уменьшилась на 85,7%, в группе плацебо – на 61,8%.

5. Продемонстрирована высокая безопасность и переносимость препарата Ингавирин®: в группе препарата Ингавирин® было зарегистрировано 1 НЯ у 1 пациента, в группе плацебо – 6 НЯ у 5 пациентов.

Благодарности

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, у детей в возрасте 6 мес. – 2 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне стандартной терапии»: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь; ООО «Уромед», Смоленск; ООО «Профессорская клиника», Пермь; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника №45 Невского района», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника №44», Санкт-Петербург; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Башкортостан, Уфа; ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург; Государственное автономное учреждение здравоохранения Московской области «Химкинская областная больница», Московская область, Химки.

Acknowledgements

We thank medical centers participated in the 'Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of Ingavirin® syrup 30 mg/5 mL as an addition to standard therapy in children aged 6 months to 2 years with influenza and other acute respiratory viral infections,' including City Children's Polyclinic No 5, Perm; Children's City Polyclinic No 45 of the Nevskiy district, Saint Petersburg; Children's City Polyclinic No 44, Saint Petersburg; Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa; PiterKlinika LLC, Saint Petersburg; Khimki Regional Hospital, Moscow region, Khimki.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Источник финансирования

Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

Financial support

The study was funded by JSC Valenta Pharm (Russia).

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

1. Союз педиатров России. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. 2018 г.
2. Осидак ЛВ, Дондурей ЕА, Образцова ЕВ, Головачева ЕГ, Афанасьева ИО. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(3):33-38.
3. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005 Aug;22(4):367-74. DOI: 10.1093/fampra/cmi035
4. Педиатрия. Учебник для медицинских вузов. Под ред. Шабалова НП. СПб.: СпецЛит, 2003.
5. Пропедевтика детских болезней. Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. Геппе НА, Подчерняевой НС. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛМ, Щелканов МЮ, Бурцева ЕИ, Исаева ЕИ, Малышев НА, и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. Терапевтический архив. 2009;81(3):51-53.
7. Колобухина ЛВ, Малышев НА, Меркулова ЛМ, Бурцева ЕИ, Щелканов МЮ. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. РМЖ. 2008;16(22):1502-1506.
8. Исаева ЕИ, Небольсин ВЕ, Козулина ИС, Морозова ОВ. Изучение противовирусной активности Ингавирина *in vitro* в отношении метапневмовируса человека. Вопросы вирусологии. 2012;1:34-38.
9. Зарубаев ВВ, Слита АВ, Сироткин АК, Беляевская СВ, Небольсин ВЕ, Рейхарт ДВ, и др. Влияние Ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции *in vivo*. Вопросы вирусологии. 2012;3:17-23.
10. Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Кузнецов ВИ, Зрячкин НИ, Ситников ИГ, Перминова ОА, и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015;10(5):21-28.
11. Геппе НА, Теплякова ЕД, Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Перминова ОА, Мартынова ГП, и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 2016;95(2):96-103.
12. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Колосова НГ, Яблокова ЕА. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174
13. Геппе НА, Малахов АБ, Кондюрина ЕГ. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(3):106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114
14. Горелов АВ, Малявин АГ, Антонова ЕА, Побединская ТА, Глобенко АА, Капашин АВ, и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной

терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Инфекционные болезни.* 2022;20(2):6-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022).
16. Ашахер Т, Крохин А, Кузнецова И, Ленгл Й, Небольсин В, Егоров А, и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016;21(4):196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205
17. Романовская АА, Дурыманов АМ, Шаршов КА, Зайковская АВ, Сулопаров ИМ, Шестопалов АМ, и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(5-6):41-47.

References

1. Soyuz pediatrov Rossii. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detei. Klinicheskie rekomendatsii. 2018 g. (In Russian).
2. Osidak LV, Dondurey EA, Obratsova EV, Golovacheva EG, Afanasieva OI. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *Russian Medical Inquiry.* 2019;3(3)33-38. (In Russian).
3. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005 Aug;22(4):367-74. DOI: 10.1093/fampra/cmi035
4. Peditriya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. Pod red. Shabalova NP. SPb.: SpetsLit Publ, 2003. (In Russian).
5. Propedevtika detskikh boleznei. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Pod red. Geppe NA, Podchernyaevoi NS. M.: GEOTAR-Media Publ, 2008. (In Russian).
6. Kolobukhina LV, Merkulova LN, Schelkanov MYu, Burtseva EI, Isaeva EI, Malyshev NA, et al. Efficacy of ingavirin in influenza treatment in adults. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(3):51-53. (In Russian).
7. Kolobukhina LV, Malyshev NA, Merkulova LN, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin in the treatment of patients with influenza. *Russian Medical Journal.* 2008;16(22):1502-1506. (In Russian).
8. Isayeva EI, Nebolsin VE, Kozulina IS, Morozova OV. *In vitro* investigation of the antiviral activity of Ingavirin® against human metapneumovirus. *Problems of Virology.* 2012;1:34-38. (In Russian).
9. Zarubayev VV, Slita AV, Sirotkin AK, Belyaevskaya SV, Nebolsin VE, Reikhart DV, et al. Effect of Ingavirin® on the ultrastructure of the morphogenesis of adenovirus infection *in vivo*. *Problems of Virology.* 2012;3:17-23. (In Russian).
10. Shul'dyakov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, Zryachkin NI, Sitnikov IG, Perminova OA, et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2015;10(5):21-28. (In Russian).
11. Geppe NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, Martynova GP, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatría n.a. G.N.Speransky.* 2016;95(2):96-103. (In Russian).
12. Geppe NA, Kondyurina EG, Kolosova NG, Jabloкова EA. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter

- Study. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(6):166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174 (In Russian).
13. Geppe NA, Malakhov AB, Kondyurina EG. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(3):106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114 (In Russian).
14. Gorelov AV, Malyavin AG, Antonova EA, Pobedinskaya TA, Globenko AA, Kapashin AV, et al. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2022;20(2):6-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15 (In Russian).
15. Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii, versiya 16 (18.08.2022). (In Russian).
16. Thomas Aschacher, Artem Krokhin, Irina Kuznetsova, Johannes Längle, Vladimir Nebolsin, Andrej Egorov, et al. Effect of the antiviral drug Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal). 2016;21(4):196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205 (In Russian).
17. Romanovskaya AA, Durymanov AM, Sharsov KA, Zaikovskaya AV, Susloparov IM, Shestopalov AM, et al. Investigation of susceptibility of influenza viruses A (H1N1), the cause of infection in humans in april-may 2009, to antivirals in MDCK cell culture. Antibiotics and Chemotherapy. 2009;54(5-6):41-47. (In Russian).

Информация о соавторах:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заместитель главного врача по педиатрии Химкинской областной больницы
E-mail: narine6969@mail.ru

Перминова Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской детской клинической поликлиники №5 г. Перми
E-mail: perminova20062006@yandex.ru

Глобенко Александр Александрович, медицинский директор АО «Валента Фарм»
E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Капашин Алексей Валерьевич, руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований АО «Валента Фарм»
E-mail:aleksey.kapashin@valentapharm.com

Information about authors:

Irina N. Zakharova, PhD, MD, DSc, Professor, head of G.N.Spranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education

Narine G. Sugyan, PhD, MD, associate Professor in G.N.Spranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; deputy chief pediatrician of the Khimki Regional Hospital

Olga A. Perminova, PhD, MD, deputy chief doctor for medicine in the City Children's Polyclinic No 5

Aleksandr A. Globenko, medical director of JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

Aleksey V. Kapashin, head of the group for the development and analysis of clinical trial documents, JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

Пристеночная и полостная кишечная микробиота у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой

Цель исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Вопросы детской диетологии» – изучение пристеночной и полостной кишечной микробиоты (КМ) у детей с высоким риском развития атопии в течение первого года жизни в зависимости от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде.

Проведено проспективное лонгитудинальное рандомизированное исследование, в которое включались пары «беременная женщина и ее ребенок». Основная группа – пациенты с высоким риском атопии (39 детей, рожденных через естественные родовые пути в срок от нормально протекавшей беременности у матерей, страдающих бронхиальной астмой). Контрольная группа – дети с низким риском атопии (26 детей, рожденных через естественные родовые пути в срок от нормально протекавшей беременности у здоровых матерей). В зависимости от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде выделены подгруппы А (дети на исключительно грудном вскармливании (ИГВ)) и Б (дети, получавшие молочные смеси). Кишечную микробиоту изучали на 2–3-е сутки и далее каждые 2 мес. до достижения ребенком возраста 1 года с забором кала и браш-биоптатов из прямой кишки. Оценку полостной и пристеночной КМ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с группо- и видоспецифическими праймерами в динамике в 4 филумах, включающих 31 микроорганизм. На показатели КМ оказывали влияние: источник забора проб (показатели полостной КМ были выше, чем пристеночной, и нарастали по мере увеличения возраста детей); масса изученных микроорганизмов (с возрастом увеличивалась независимо от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде, но наиболее разнообразная КМ отмечалась у детей с HRA); характер вскармливания ребенка (не оказывал влияния на массу представителей КМ за исключением *Clostridium difficile*, масса которого была более высокой у детей с HRA на ИГВ ($F(1,61) = 5,68$; $p = 0,020$; $\eta^2 p = 0,09$)), а также зависела от возраста ребенка на момент взятия пробы ($F(6,366) = 294,63$; $p < 0,001$; $\eta^2 p = 0,83$) (нарастала по мере увеличения возраста) и от источника забора пробы (выше в полостной КМ) ($F(1,61) = 141,12$; $p < 0,001$; $\eta^2 p = 0,70$). Наиболее существенное влияние на количественный и качественный состав КМ оказывало наличие бронхиальной астмы у матери.

У детей с высоким риском атопии отмечается большее разнообразие как полостной, так и пристеночной КМ. Наличие БА у матери – наиболее значимый фактор, модифицирующий КМ ребенка.

Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Кельмансон И.А., Зазерская И.Е., Новикова В.П., Лаврова О.В., Болдырева М.Н., Горелов А.В.
Пристеночная и полостная кишечная микробиота у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой.
Вопросы детской диетологии. 2022; 20(4): 5–20. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-5-20

Источник: www.phdynasty.ru