

Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования

Н.А. Геппе¹, Е.Г. Кондюрина², Н.Г. Колосова¹, Е.А. Яблокова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

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

N.A. Geppe¹, E.G. Kondyurina², N.G. Kolosova¹, E.A. Jabloкова¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Цель. Изучение эффективности и безопасности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте 3 – 6 лет.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 190 пациентов в возрасте 3-6 лет: 95 пациентов получали ИПК в дозе 30 мг/сутки однократно в течение 5 суток, и 95 пациентов получали плацебо по той же схеме. Эффективность терапии оценивали по температуре тела, динамике отдельных симптомов заболевания по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ (Шкала) и частоте развития осложнений ОРВИ. Первичная конечная точка – срок уменьшения показателя Шкалы до 2-х баллов при условии наличия не более 1-го балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения. Анализ безопасности проводился по оценке характера и частоты развития нежелательных явлений.

Результаты. Применение ИПК в дозе 30 мг/сутки достоверно ускоряет достижение целей по первичной конечной точке (среднее значение в группе ИПК – 91,79 ч (95% ДИ от 87,45 до 96,13), в группе плацебо – 100,12 ч (95% ДИ от 96,73 до 103,51)). В группе ИПК по сравнению с плацебо в среднем на 18,56 часов быстрее происходила нормализация температуры тела. Значительно ускорился регресс катаральных симптомов и симптомов интоксикации при применении ИПК: к 3-м суткам терапии средний показатель по Шкале для ИПК составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо со значением этого показателя 6,21 балла. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений не выявил статистически значимых различий между ИПК и плацебо. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не являлось клинически значимым, не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата.

Выводы. Противовирусный препарат широкого спектра действия ИПК в дозе 30 мг/сут продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 3–6 лет. Применение ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных симптомов, уменьшает время выздоровления по сравнению с плацебо. ИПК характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

Ключевые слова: дети, грипп, ОРВИ, лечение, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Ингавирин®.

Для цитирования: Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 166–174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174

Study Goals. Assessment of the efficacy and safety of the Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide (IPA) in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 3–6 years.

Children Characteristics and Study Methods. The randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical study involving 190 patients aged 3–6 years was carried out as follows: 95 patients received IPA at 30 mg/day dose once for 5 days and 95 patients – placebo using the same pattern. The therapy efficacy was assessed by the body temperature, dynamics of the individual symptoms of the disease as per the Severity Scale for the patients with influenza and other acute respiratory viral infections (Scale) and the incidence rate of complications of the acute respiratory viral infections. The primary endpoint is the period of the score reduction on the Scale to 2 points, providing that there is not more than 1 score on the individual subscales with the body temperature normalization from the start of treatment. The safety analysis was carried out using the assessment of the nature and incidence rate of the adverse events.

Results. The IPA use at 30 mg/day dose significantly promotes the achievement of goals for the primary endpoint – the average value in the IPA group is 91.79 h (95% confidence interval – CI from 87.45 to 96.13), in the placebo group – 100.12 h (95% CI from 96.73 to 103.51). In the IPA group, the body temperature returned to normal by 18.56 h faster in average compared with the placebo. The regression of the catarrhal and intoxication symptoms was significantly promoted with the IPA use as follows: by the 3rd day of the therapy, the average score on the Scale was 5.22 points for IPA, and it was statistically significantly lower than that in the placebo group – 6.21 points. The comparative analysis of the incidence rate of adverse events did not reveal the statistically significant differences between IPA and placebo. None of the adverse events recorded was clinically significant, and none caused the cancellation or change in the dosage of the study drug.

Conclusions. IPA broad-spectrum antiviral drug at 30 mg/day dose has demonstrated the high efficacy in the treatment of the acute respiratory viral infections of various etiologies in children aged 3–6 years. The IPA use compared with the placebo causes the significant reduction of the fever period, accelerates the relief of the intoxication and catarrhal symptoms, and decreases the recovery time. The IPA is characterized by high tolerability and high safety, which allows to recommend the drug for the treatment of influenza and ARVI (acute respiratory viral infections) in children from 3 years of age.

Key words: children, influenza, ARVI, treatment, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, Ingavirin®.

For citation: Heppe N.A., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Jablokova E.A. 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. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(6): 166–174 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–166–174

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) является наиболее распространенным заболеванием во всем мире, независимо от возраста. По данным ВОЗ ежегодно гриппом заболевает около 1 млрд человек, а от респираторных заболеваний, ассоциированных с гриппом, умирают до 650 000 человек в год [1].

Повторные эпизоды ОРВИ наблюдаются у 25% детей в возрасте до 1 года и у 18% детей 1–4 лет жизни [2]. Современный критерий диагностики повторяющихся ОРВИ – частота эпизодов в течение одного года жизни. Ключевым фактором риска развития частых ОРВИ служит ранний контакт динамично формирующейся иммунной системы ребенка в первые годы жизни с различными респираторными вирусами. Отмечается, что у детей с частыми ОРВИ (5–6 раз и более в год) в большинстве случаев отсутствуют диагностируемые нарушения иммунитета, поэтому именно возрастные морфофункциональные аспекты иммунного ответа служат факторами, определяющими риск возникновения и течения ОРВИ у детей раннего возраста [2].

Под руководством С. Russel [3] в Центре изучения воспаления совместно с кафедрой детской жизни и здоровья Эдинбургского университета (Великобритания) проведен систематический обзор литературы с подробным сравнительным описанием системного и локального звеньев иммунной реакции в отношении респираторных вирусов в организме детей и взрослых. Отмечается, что начало иммунной реак-

ции в ответ на проникновение возбудителя ОРВИ у взрослых заключается в развитии нейтрофильного ответа с нарастанием выработки провоспалительных цитокинов для активации клеточного и гуморального иммунитета. В дальнейшем формируется иммунный ответ по Th1-типу: Т-лимфоциты CD8⁺ и CD4⁺ осуществляют вируснейтрализующее действие. Завершающий этап противовирусного иммунного ответа – активация В-клеточного звена с выработкой иммуноглобулинов IgG и IgA и дифференцировка Т- и В-клеток памяти с целью формирования долгосрочного иммунитета. Показано, что любая ОРВИ у детей в возрасте до 6 лет в исходе естественного течения завершается формированием неполного иммунитета и риском реинфицирования.

Отличиями иммунного ответа детского организма на инфицирование респираторными вирусами служат повышенный уровень эозинофилов, который сохраняется на протяжении нескольких недель [4, 5], Т-лимфоцитопения, в том числе относительный дефицит CD8⁺, CD4⁺, CD3⁺ [6–8] в результате Т-клеточного апоптоза в ответ на проникновение вируса, а также нарушение процесса дифференцировки Т-лимфоцитов CD8⁺ в клетки памяти [9]. Незавершенное формирование иммунной системы у детей в возрасте до 3 лет приводит к низкому уровню ключевых защитных Т-клеточных цитокинов противовирусного ответа IL-4 и IL-10 [10], а также сопровождается дефектами дифференцировки В-лимфоцитов в клетки памяти, продуцирующие IgA, что существенно снижает напряженность постинфекционного иммунитета [11].

По данным метаанализа, проведенного в 2019 г. группой А. Matsuno [12] из Университета Сан-Паулу (Бразилия), к наиболее распространенным возбудителям ОРВИ у детей младшего возраста относятся риновирус (85,6%), респираторно-синцитиальный вирус (59,8%), бокавирус (23,7%), метапневмовирус (17,8%), коронавирус (11,4%), аденовирус (10,6%), вирусы парагриппа (10,2%), вирусы гриппа (8,5%). При этом респираторное заболевание нередко носит характер ко-инфекции несколькими вирусами у пациентов детского возраста. И в 55–78% случаев одновременно выделяется несколько возбудителей ОРВИ [12, 13].

Установлено, что на фоне инфекционно-воспалительного процесса в клетках эпителия дыхательного тракта и эндотелиоцитах прилегающих сосудов значительно повышается экспрессия молекул адгезии (в частности, ICAM-1), которые служат рецепторами

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Теппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686
e-mail: geppe@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5071-9302

Яблокова Екатерина Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-3364-610X

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Кондюрина Елена Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3250-3107

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

прикрепления 90% риновирусов [14]. Не исключено, что данный молекулярный механизм может быть объяснением формирования смешанных инфекций и длительного воспалительного процесса в тканях респираторного тракта даже после купирования клинических проявлений ОРВИ.

Опасность гриппа и других ОРВИ обусловлена риском развития вторичных бактериальных осложнений и микст-инфекций, которые протекают значительно тяжелее и дольше, чем моноинфекции, что может иметь особое значение у детей дошкольного возраста [12, 13]. Среди долгосрочных последствий перенесенных ОРВИ у детей раннего возраста многие исследователи отмечают накопительные риски, связанные с формированием острого и хронического воспалительного статуса в тканях респираторного тракта, которые в дальнейшем могут реализоваться в атопические состояния – бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит [14, 15].

Таким образом, потребность в безопасном противовирусном препарате с широким спектром противовирусной активности для детей с ОРВИ остается клинически значимой проблемой.

Низкое распространение систем раннего типирования вируса, высокая частота ко-инфекции несколькими вирусами в рамках одного эпизода ОРВИ, малый арсенал противовирусных препаратов прямого действия (осельтамивир, занамивир) затрудняют возможности раннего начала этиотропной терапии и медикаментозной профилактики. К потенциальным препаратам с широким спектром противовирусной активности относится имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК, Ингавирин®), который успешно применяется с 2008 г. в клинической практике для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей с 7 лет. Возможность использования ИПК для лечения детей 3–6 лет обусловлена накопленным положительным опытом ее применения у взрослых и детей 7–17 лет для лечения респираторных вирусных инфекций [16–20]. Механизм действия ИПК реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Кроме того, ИПК оказывает противовоспалительное действие, обусловленное подавлением продукции TNF- α , IL-1 β и IL-6 и снижением активности миелопероксидазы [16].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности ИПК в дозе 30 мг/сут в сравнении с плацебо при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 3–6 лет.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе 11 центров Российской Федерации по оценке клинической эффективности и безопасности ИПК в суточ-

ной дозе 30 мг у детей в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими ОРВИ на фоне стандартной терапии. Период проведения исследования: с января по июнь 2016 г. После получения письменного информированного согласия от родителя/усыновителя пациента проводились процедуры скрининга среди амбулаторных и стационарных пациентов.

В исследование включили 190 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с диагнозом грипп или ОРВИ неосложненного, среднетяжелого течения, установленным клинически на основании наличия у пациента температуры тела $\geq 37,5$ °C, не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, недомогание, миалгия, боль в глазных яблоках) и не менее одного из проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринорея, кашель, заложенность носа).

В исследование не включали детей с осложненным течением заболевания, с признаками развития вирусной пневмонии, перенесенными за неделю до включения в исследование инфекционными заболеваниями, часто болеющих, имеющих в анамнезе бронхиальную астму, повышенную судорожную активность, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сахарный диабет, непереносимость 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®, и не принимающих участие в любом другом клиническом исследовании в последние 90 дней до включения в данное исследование.

У всех пациентов брали мазок со слизистой оболочки носоглотки для определения вирусного возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При соответствии пациента критериям включения/невключения осуществляли рандомизацию (Визит 1) в одну из двух исследуемых групп (ИПК или плацебо). Содержимое одной капсулы необходимо было растворить в 50–70 мл воды или яблочного сока комнатной температуры с обязательным размешиванием в течение 20 с и принимать внутрь в течение 5 сут (Визит 1 – Визит 5), каждый день в одно и то же время независимо от приема пищи на фоне разрешенной стандартной симптоматической терапии. Первый прием препарата осуществлялся не позднее 48 ч от появления первых симптомов заболевания, рандомизация и последующий первый прием препарата – не позднее 12 ч от начала визита-скрининга.

Разрешенными в рамках исследования были детоксикационная терапия (обильное питье); жаропонижающие средства, содержащие в составе один активный компонент – парацетамол или ибупрофен,

в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению при повышении температуры тела $\geq 38,5$ °C или независимо от уровня лихорадки при выраженных явлениях интоксикации, признаках централизации кровообращения; ирригационная терапия полости носа изотоническими стерильными растворами морской воды или 0,9% раствора натрия хлорида, полоскание полости рта антисептическими средствами растительного происхождения, применение препаратов на основе амброксола, первоцвета или подорожника.

Критериями оценки эффективности служили температура тела (измерения в интервале 8–11 ч утром и в 20–23 ч вечером). Динамику симптомов (чихание, ринорея, заложенность носа, кашель, недомогание, озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, першение, охриплость, лихорадка) оценивали по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ, предложенной J.A. Taylor и соавт. [21] (на 1–6-й день от момента рандомизации). Выраженность симптомов оценивали в баллах: отсутствие симптома – 0; умеренная тяжесть – 1 балл; выраженная тяжесть – 2 балла; тяжелая степень – 3 балла. Суммарный результат варьировал от 0 до 36 баллов.

Визит 7 проводили в форме телефонного контакта на 14 ± 1 день от начала приема препарата с целью оценки поздних осложнений гриппа и других ОРВИ и нежелательных явлений после приема препарата. Наблюдение за появлением осложнений гриппа и других ОРВИ осуществляли на протяжении всего исследования.

Первичным критерием эффективности служили сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения, измеряемые в часах. Под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37 °C без подъема в последующие дни до Визита 7.

Вторичными критериями эффективности были сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 0 баллов к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; доля пациентов с осложнениями и тяжелыми осложнениями гриппа и других ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 14-й дни от момента начала лечения; сроки развития осложнений гриппа и других ОРВИ от момента начала лечения.

При определении размера выборки пациентов исходили из априорного уровня значимости альфа 0,05, уровня бета-ошибки 0,2, мощности исследования 80%, предполагая нормальность распределения исследуемых переменных и учитывая соотношение

численности групп 1:1 для выявления истинных различий в исчезновении всех симптомов гриппа и других ОРВИ не менее 0,25 сут (superiority trial). Таким образом, в исследование необходимо было включить не менее 180 пациентов (по 90 пациентов в каждую из двух групп). С учетом возможного выбывания из исследования 5% рандомизированных пациентов выборка составила 190 пациентов.

Статистический анализ полученных данных проведен для ИТТ-популяции (Intention-to-treat population; все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата) и РР-популяции (Per protocol population; все рандомизированные пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом) пациентов.

Описательный анализ количественных и порядковых данных проведен с расчетом среднего арифметического с указанием стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ). После проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с повторными измерениями был выполнен расчет статистической значимости модели по критериям Ливиня, Бартлета (ANOVA) с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по *t*-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями Фридмана, Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни и Вилкоксона. Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинальных переменных между изучаемыми группами выполнено с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. При проведении анализа данных, представлявших тип переменных «время до наступления события» (time-to-event), использован метод Каплана–Мейера, логарифмический ранговый критерий и/или регрессия Кокса. Для всех двусторонних статистических тестов был установлен пороговый уровень альфа-ошибки 0,05.

Результаты

Всего в исследовании скринированы 190 пациентов: 95 пациентов рандомизированы в группу ИПК и 95 пациентов в группу плацебо (рисунок). Статистически значимые различия между группами по демографическим и антропометрическим характеристикам (пол, возраст, рост, масса тела) не выявлены. Досрочно завершили участие в исследовании 2 пациента: 1 пациент из группы ИПК (отзыв информированного согласия) и 1 из группы плацебо (необходимость назначения антибактериальной терапии) в соответствии с критериями исключения. Таким образом, ИТТ-популяция (популяция безопасности) составила 190 пациентов, а РР-популяция (популяция эффективности) – 188 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет.

Респираторные вирусы определены в ИТТ-популяции у 58 (61,05%) пациентов группы ИПК и у 55 (57,89%) пациентов группы плацебо (см. таблицу).

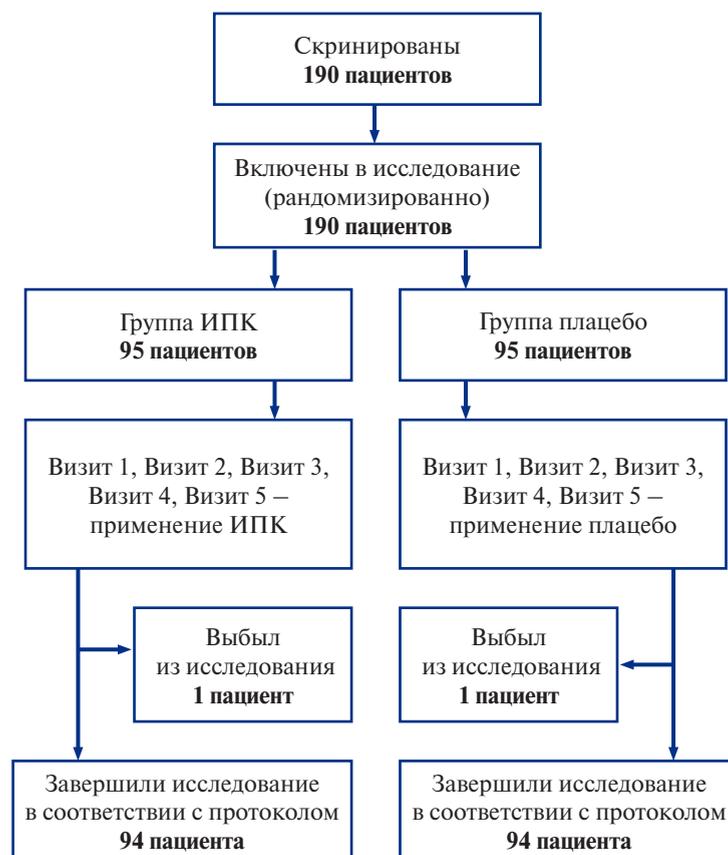


Рис. Схема распределения пациентов
Fig. Patient distribution chart

В структуре вирусов в группе ИПК и плацебо преобладали соответственно (в процентах от числа случаев обнаружения вирусов в соответствующей группе пациентов): риновирус (35,82 и 35,00%), грипп А (17,91 и 20,00%) и респираторно-синцитиальный вирус (13,43 и 13,33%). Кроме того, выявлялись вирус гриппа В, парагриппа 1-го и 2-го типов, коронавирусы, аденовирус, бокавирус, метапневмовирус.

Оценка эффективности по первичной конечной точке, представляющей интегральный показатель клинического выздоровления пациентов, показала, что средние сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и нормализации температуры в группе ИПК составили 91,79 ч (95% ДИ от 87,45 до 96,13) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе плацебо, составившего 100,12 ч (95% ДИ от 96,73 до 103,51).

Данные по вторичным конечным точкам также продемонстрировали быстроту и выраженность положительных клинически значимых изменений на фоне применения ИПК. Средние сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК составили 65,07 ч (95% ДИ от 59,56 до 70,58) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе пла-

цебо – 83,63 ч (95% ДИ от 78,23 до 89,03). При этом нормализации температуры тела к Визиту 3 в утренние часы в группе ИПК достигли 28 (29,79%) пациентов, что статистически значимо больше, чем в группе плацебо – 11 (11,7%) пациентов ($p < 0,05$), а число пациентов с нормализацией температуры тела к Визиту 3 в вечерние часы в группе ИПК составило 35 (37,23%) по сравнению с группой плацебо – 14 (14,89%) пациентов ($p < 0,05$).

У пациентов РР-популяции с исходной температурой тела больше 38 °С, т.е. представляющих подгруппу с исходно более выраженной лихорадкой, ИПК также показал превосходство по сравнению с плацебо в отношении сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения: 49,08 ч (95% ДИ от 44,04 до 54,11), что статистически значимо меньше, чем в группе плацебо – 60,80 ч (95% ДИ от 54,16 до 67,44).

Средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ на Визите 0/Визите 1 составил $10,42 \pm 2,56$ балла у пациентов группы ИПК и $10,93 \pm 3,73$ балла у пациентов группы плацебо. Динамика разрешения отдельных симптомов респираторной инфекции показала, что средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния к Визиту 3 в группе ИПК составил 5,22 (95% ДИ от 4,69 до 5,74) балла и был статистически значимо

Таблица. Количество пациентов в группах терапии ИТТ-популяции с определенным видом вируса ОРВИ или гриппа или их сочетанием

Table. The number of patients in the ITT population therapy groups with a specific type of ARVI or influenza virus or their combination

Вирус	ИПК	Плацебо
Аденовирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
Аденовирус человека типа В, С, Е	2 (2,11%)	5 (5,26%)
Бокавирус	0	1 (1,05%)
Коронавирус человека	3 (3,16%)	3 (3,16%)
Метапневмовирус	5 (5,26%)	2 (2,21%)
Респираторно-синцитиальный вирус	5 (5,26%)	6 (6,32%)
Риновирус человека	18 (18,95%)	19 (20%)
РНК вируса гриппа А	9 (9,47%)	10 (10,53%)
РНК вируса гриппа В	2 (2,11%)	2 (2,11%)
РНК парагриппа 1 типа	2 (2,11%)	1 (1,05%)
РНК парагриппа 2 типа	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + риновирус	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05%)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + коронавирус	1 (1,05%)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + риновирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
Риновирус + аденовирус	1 (1,05%)	0
РНК вируса Гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05%)	1 (1,05%)
РНК вируса Гриппа А + риновирус человека	2 (2,11%)	0
Метапневмовирус + коронавирус	0	1 (1,05%)
Риновирус + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05%)
РНК вируса гриппа А + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05%)
Всего пациентов с вирусом	58 (61,05%)	55 (57,89%)
Пациенты без вируса	37 (38,95%)	40 (42,11%)

ниже, чем в группе плацебо, который составил 6,21 (95% ДИ от 5,69 до 6,73) балла ($p < 0,05$ для U-критерия Манна–Уитни). В ходе исследования не наблюдались осложнения течения гриппа и других ОРВИ.

В ходе исследования зарегистрировано 15 нежелательных явлений: 11 (11,58%) у 5 пациентов группы ИПК и 4 (4,21%) у 3 пациентов группы плацебо. Легкой степени тяжести были 10 нежелательных явлений (8 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). У 5 детей нежелательные явления характеризовались средней степенью тяжести (3 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Связь 8 нежелательных явлений с исследуемым препаратом классифицирована исследователями как возможная (6 после приема ИПК и 2 после приема плацебо) и связь 7 нежелательных явлений с исследуемым препаратом была оценена как сомнительная (5 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Большая часть (5) нежелательных явлений представляла собой различные проявления кашля, 4 – насморка, 2 нежелательных явления

были связаны с заложенностью носа, 2 представляли собой жесткое дыхание. Одно нежелательное явление представляло собой чихание и одно – острую респираторную вирусную инфекцию средней степени тяжести. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного клинически значимого нежелательного явления и ни одного случая досрочного прекращения участия пациентов в исследовании вследствие развития нежелательного явления и клинически значимого нежелательного явления, ассоциированных с исследуемым препаратом. Кроме того, ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений/клинически значимых нежелательных явлений, показателей жизненно важных функций, частоты отклонений по показателям физикального осмотра не выявил статистически значимых различий между основной группой и плацебо.

Обсуждение

Развитие ОРВИ у детей раннего возраста с физиологически незавершенным формированием системы иммунитета разворачивается на фоне относительной недостаточности местного и системного Т-клеточного ответа и реализации компенсаторных механизмов местного неспецифического, а также местного и системного гуморального звеньев иммунитета [3]. В детской популяции неспецифический локальный иммунный ответ на фоне ОРВИ характеризуется накоплением в слизистой оболочке по всей длине респираторного тракта активированных эозинофилов, продуцирующих провоспалительные факторы лейкотриен С₄, эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin, EDN) и эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein, ЕСР) [4, 5, 22, 23]. Системная иммунная реакция сопровождается более высоким, чем у взрослых уровнем провоспалительных цитокинов IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13, что приводит к активации проатопических Т-хелперов второго типа (Th2) [7, 24–26], обуславливающих усиление интоксикационного синдрома при ОРВИ и формирование сенсibilизации. Известно, что при инфицировании детей в возрасте от 1 мес до 8 лет респираторными вирусами может наблюдаться снижение продукции протективного интерферона IFN- γ [24, 27, 28], обуславливающее длительный и интенсивный инфекционно-воспалительный процесс, в частности при микст-вирусных инфекциях [12, 13].

В данном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности ИПК в возрастной популяции у детей 3–6 лет.

В этиологической структуре возбудителей наиболее часто у пациентов в обеих группах обнаруживались риновирус – у 18 (18,95%) пациентов в группе ИПК и 19 (20%) пациентов в группе плацебо, вирус гриппа А – у 9 (9,47%) пациентов в группе ИПК и 10 (10,53%) пациентов в группе плацебо. При этом у 9,47% пациентов в группе ИПК и 5,26% пациентов в группе плацебо одновременно выявляли несколько типов вирусов. Зарегистрированы следующие сочетания возбудителей: вирус гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа А + риновирус, вирус гриппа А + аденовирус, коронавирус + респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус + метапневмовирус, метапневмовирус + риновирус человека, метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус, респираторно-синцитиальный вирус + риновирус, риновирус + аденовирус. Таким образом, применение и оценка эффектов ИПК изучались в условиях гетерогенной вирусной палитры, отражающей реальную практику с ограниченными возможностями типирования возбудителя ОРВИ.

Высокую клиническую эффективность ИПК в отношении скорости купирования лихорадочного

синдрома демонстрирует разница средних сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК и плацебо, составляющая 18,56 ч (95% ДИ от 10,84 до 26,28). В группе ИПК по сравнению с плацебо уже к утренним часам 3-х суток терапии наблюдалась в 2,5 раза большая доля пациентов, у которых достигнута стойкая нормализация температуры тела до завершения периода наблюдения ($p < 0,05$ для двустороннего точного критерия Фишера). Регресс катаральных проявлений и симптомов интоксикации при применении ИПК также значительно ускорялся при оценке по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ: к 3-м суткам терапии в группе ИПК средний показатель составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже соответствующего показателя 6,21 балла в группе плацебо, при этом в группе ИПК наблюдалось примерно двукратное уменьшение средней величины данного показателя по сравнению с исходным значением до начала терапии. На протяжении периода терапии препарат ИПК также продемонстрировал преимущество при сравнении с плацебо по следующим вторичным критериям эффективности: сроки уменьшения лихорадки, сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; средняя температура тела к Визитам 3, 4 и 5; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 3, 4 и 5; средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ к Визитам 3 и 4. Анализ полученных данных показывает устойчивую согласованность динамики отдельных клинических эффектов ИПК, а достигнутое статистически значимое различие между группой ИПК и плацебо по среднему значению сроков уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и при одновременной нормализации температуры тела ($p < 0,05$) служит подтверждением превосходства ИПК по сравнению с плацебо в отношении ускорения срока полного выздоровления ребенка, фактически к 3–4-м суткам от начала лечения.

В ходе исследования не зарегистрированы осложнения течения гриппа и других ОРВИ. Препарат ИПК в суточной дозе 30 мг обладает хорошим профилем безопасности у пациентов в возрасте от 3 до 6 лет.

Таким образом, в исследуемой группе детей 3–6 лет ИПК зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в условиях ОРВИ гетерогенной природы. В связи с этим включение ИПК в арсенал противовирусных препаратов для применения у детей раннего возраста при гриппе и ОРВИ является обоснованным с клинических позиций и хорошо согласуется с разрабатываемыми комплексными подходами терапии, учитывающими внутренние и внешние факторы для оценки прогноза развития вирусного инфекционного процесса и долгосрочных

последствий заболевания, с использованием противовирусных, противовоспалительных средств и других групп противомикробных препаратов.

Заключение

Противовирусный препарат ИПК в суточной дозе 30 мг продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей

в возрасте 3–6 лет. Прием ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных проявлений, ускоряет выздоровление по сравнению с плацебо, а также характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>.
- Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 34(3): 421–429. DOI: 10.1007/s10096-014-2261-1 2
- Russell C.D., Unger S.A., Walton M., Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(2): 481–502. DOI: 10.1128/cmr.00090-16
- Lindemans C.A., Kimpen J.L.L., Luijk B., Heidema J., Kanters D., van der Ent C.K., Koenderman L. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3): 409–417. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03084.x
- Kawasaki Y., Hosoya M., Kanno H., Suzuki H. Serum regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted concentrations and eosinophils in respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 118(3): 257–260. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2006.02199.x
- Larrañaga C.L., Ampuero S.L., Luchsinger V.F., Carrión F.A., Aguilar N.V., Morales P.R., Avendaño L.F. Impaired Immune Response in Severe Human Lower Tract Respiratory Infection by Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(10): 867–873. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181a3ea71
- Brand H.K., Ferwerda G., Preijers F., de Groot R., Neeleman C., Staal F.J.T., Hermans P.W.M. CD4+ T-cell counts and interleukin-8 and CCL-5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection. *Pediatr Res* 2012; 73(2): 187–193. DOI: 10.1038/pr.2012.163
- Brand H.K., Ahout I.M.L., de Ridder D., van Diepen A., Li Y., Zaalberg M., Staal F.J.T. Olfactomedin 4 Serves as a Marker for Disease Severity in Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *PLOS ONE* 2015; 10(7): e0131927. DOI: 10.1371/journal.pone.0131927
- De Souza A.P.D., de Freitas D.N., Antunes Fernandes K.E., D'Avila da Cunha M., Antunes Fernandes J.L., Benetti Gasen R., Stein R.T. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol* 2015; 183(2): 248–257. DOI: 10.1111/cei.12720
- Reed J.L., Welliver T.P., Sims G.P., McKinney L., Vellozo L., Avendano L., Welliver R.C. Innate Immune Signals Modulate Antiviral and Polyreactive Antibody Responses during Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis* 2009; 199(8): 1128–1138. DOI: 10.1086/597386
- Habibi M.S., Jozwik A., Makris S., Dunning J., Paras A., DeVincenzo J.P., Chiu C. Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(9): 1040–1049. DOI: 10.1164/rccm.201412-2256oc
- Matsuno A.K., Gagliardi T.B., Paula F.E., Luna L.K.S., Jesus B.L.S., Stein R.T. et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS One* 2019; 14(6): e0217744. DOI: 10.1371/journal.pone.0217744
- Soudani N., Caniza M.A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y., Tang L. et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1191–1201. DOI: 10.1002/jmv.25432
- De Corso E., Lucidi D., Cantone E., Ottaviano G., Di Cesare T., Seccia V. et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(11): 68. DOI: 10.1007/s11882-020-00967-9
- Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Soong W.J. A longitudinal study on early hospitalized airway infections and subsequent childhood asthma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0121906. DOI: 10.1371/journal.pone.0121906
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин® (ЛСР-006330/08, ЛП-002968, ЛП-006482). [Patient information leaflet of Ingavirin/ (in Russ.)] <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>
- Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зрячкин Н.И., Ситников И.Г., Перминова О.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2015; 10(5): 21–28. [Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Kuznetsov V.I., Zryachkin N.I., Sitnikov I.G., Perminova O.A. et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2015; 10(5): 21 – 28. (in Russ.)]
- Генне Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Перминова О.А., Мартынова Г.П. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. *Педиатрия* 2016; 95(2): 96–103. [N.A. Geppе N.A., Teplyakova E.D., Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Perminova O.A., Martynova G.P. et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatria* 2016; 95(2): 96 – 103. (in Russ.)]
- Фарбер И.М., Генне Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Арнаутов В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 115–120. [Farber I.M., Geppе N.A., Reikhardt D.V., Nebolsin V.E., Arnautov V.S., Globenko A.A. Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2):115–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-115-120 (in Russ.)]

20. *Tenne H.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G.* 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. [*Gepppe N.A. Malakhov, A.B., Kondyurin E.G.* 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). *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2020; 15(3): 106–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114(in Russ.)]
21. *Taylor J.A., Weber W.J., Martin E.T., McCarty R.L., Englund J.A.* Development of a symptom scores for clinical studies to identify children with a documented viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Res* 2010; 68(3): 252–257. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9f3a0
22. *Kim H.H., Lee M.H., Lee J.S.* Eosinophil Cationic Protein and Chemokines in Nasopharyngeal Secretions of Infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis and Non-RSV Bronchiolitis. *J Korean Med Sci* 2007; 22(1): 37. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.1.37
23. *Dimova-Yaneva D., Russell D., Main M., Brooker R.J., Helms P.J.* Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 555–558. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1918.x
24. *Ye Q., Shao W.-X., Shang S.-Q., Pan Y.-X., Shen H.-Q., Chen X.-J.* Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus. *J Med Virol* 2014; 87(2): 323–329. DOI: 10.1002/jmv.24047
25. *Mella C., Suarez-Arrabal M.C., Lopez S., Stephens J., Fernandez S., Hall M.W., Mejias A.* Innate Immune Dysfunction is Associated with Enhanced Disease Severity In Infants with Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Infect Dis* 2012; 207(4): 564–573. DOI: 10.1093/infdis/jis721
26. *Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R., Uasapud P.A., Bono M.R., Gaggero A.A., Goecke A.* Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor in Infants with RSV Bronchiolitis. *Pediatrics* 2012; 130(4): e804–e811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160
27. *Hattori S., Shimajo N., Mashimo T., Inoue Y., Ono Y., Kohno Y. et al.* Relationship between RANTES polymorphisms and respiratory syncytial virus bronchiolitis in a Japanese infant population. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(3): 242–245.
28. *Chung H.L., Park H.J., Kim S.Y., Kim S.G.* Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2): 94–99. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00501.x

Поступила: 02.11.20

Received on: 2020.11.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне стандартной терапии»:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России;
 МБУЗ «Городская детская клиническая больница №5 г. Перми;
 МБУЗ «Детская городская поликлиника №4 г. Ростова-на-Дону»;
 ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;
 ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.