

# Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп)

Н.А.Геппе<sup>1</sup>, А.Б.Малахов<sup>1</sup>, Е.Г.Кондюрина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Заболеемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в детской популяции, несмотря на принимаемые меры по профилактике и лечению, остается важной проблемой педиатрии. Правильно выбранный подход к лечению является приоритетной задачей, так как неэффективная терапия может быть причиной ранних и поздних осложнений. Также вирусные инфекции являются ведущими триггерами бронхиальной обструкции, обострений бронхиальной астмы, особенно в дошкольном возрасте. В статье представлены обзор основных средств для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ, механизмы их действия, мета-анализ результатов трех рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) в лечении гриппа/ОРВИ у детей разных возрастных групп (3–17 лет,  $n = 680$ ). Общим параметром оценки эффективности во всех трех объединяемых независимых исследованиях является объективный инструментальный клинический показатель (время до установления температуры тела менее 37,0°C). Для сравнения двух вариантов лечения оценивали величины HR (hazard ratio, отношение рисков). Мета-анализ трех исследований в детской популяции подтвердил эффективность имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты по сравнению с плацебо в общей популяции детей в возрасте 3–17 лет в отношении времени до нормализации температуры: HR = 1,58 (95%-й доверительный интервал (ДИ) [1,35; 1,85],  $p < 0,001$ ) для модели с фиксированными эффектами, HR=1,58 (95% ДИ [1,25; 2,00],  $p < 0,001$ ) для модели со случайными эффектами. Таким образом, в современных условиях имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты является препаратом выбора при лечении ОРВИ и гриппа у детей с доказательной базой, подтвержденной результатами мета-анализа рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований в целевой популяции.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, педиатрия, мета-анализ, противовирусная терапия, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. 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

## 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)

N.A.Geppe<sup>1</sup>, A.B.Malakhov<sup>1</sup>, E.G.Kondyurina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Acute respiratory viral infections (ARVIs) in children remain a serious problem in pediatrics despite the measures currently taken to prevent and manage them. Correct treatment is priority since ineffective therapy can cause early as well as delayed complications. Furthermore, viral infections are the main triggers of bronchial obstruction and exacerbations of bronchial

### Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им.Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

Телефон: (499) 248-4422

E-mail: geppe@mail.ru

Статья поступила 14.04.2020 г., принята к печати 26.06.2020 г.

### For correspondence:

Natalya A. Geppe, MD, PhD, DSc, professor, head of the chair of paediatric diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 19 Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Phone: (499) 248-4422

E-mail: geppe@mail.ru

The article was received 14.04.2020, accepted for publication 26.06.2020

asthma, especially in preschool children. In this review, we analyzed the main drugs used for the prevention and treatment of influenza and other ARVIs, their mechanisms of action, and performed meta-analyses of three randomized clinical trials assessing the efficacy of Ingavirin® (pentanedioic acid imidazolyl ethanamide) in children aged between 3 and 17 years with influenza/ARVI ( $n = 680$ ). In all three independent studies, treatment efficacy was evaluated using an objective instrumental clinical parameter (time to the establishment of stable body temperature below 37.0°C). Hazard ratios (HRs) were calculated to compare two variants of time to treatment. The meta-analysis of three studies involving children aged 3–17 years confirmed higher efficacy of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide compared to placebo (according to the time to temperature normalization: HR = 1.58 (95% confidence interval (CI) [1.35; 1.85],  $p < 0.001$ ) for the fixed effects model, HR=1.58 (95% CI [1.25; 2.00],  $p < 0.001$ ) for the random effects model). Therefore, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide is the drug of choice for the management of influenza and ARVI in children, which efficacy has been proved by meta-analyses of randomized, double-blind, placebo-controlled trials.

**Key words:** acute respiratory viral infections, pediatrics, meta-analysis, antiviral therapy, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide

**For citation:** Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina 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). *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020; 15(3): 106–114. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114

**О**стрые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) – группа наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний человека, которые, несмотря на накопленные знания и практический опыт, остаются сложной междисциплинарной медицинской проблемой, лидируя в структуре заболеваемости и приводя к существенным социально-экономическим потерям.

К группе респираторных относятся вирусы, обладающие выраженным тропизмом к эпителиальным клеткам респираторного тракта, а некоторые (адено- и энтеровирусы) способны размножаться как в респираторном, так и в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время известно около 300 видов респираторных вирусов. В этиологии ОРВИ значимыми являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, Коксаки, энтеровирусы и др. [1].

Наиболее высокий показатель заболеваемости ОРВИ наблюдается среди детей дошкольного возраста, у которых эпизоды болезни возникают до 8–10 раз в год [2]. Повторяющиеся ОРВИ могут сопровождаться кумулятивными патофизиологическими изменениями с развитием обструкции верхних и нижних дыхательных путей, астеновегетативного синдрома, нарушением микробиома организма, обострениями хронических заболеваний [3].

В ряду ассоциированных с ОРВИ аутоиммунных и воспалительных заболеваний в первую очередь следует отметить atopические заболевания: atopический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма [4], так как они являются самой частой хронической патологией в детском возрасте. У предрасположенных к atopии детей с отягощенной наследственностью ОРВИ являются наиболее частыми триггерами обострений и могут способствовать увеличению титра иммуноглобулинов класса E и количества рецепторов к ним на поверхности клеток-эффекторов [5].

Астеновегетативный синдром наблюдается после перенесенных ОРВИ достаточно часто, особенно при энтеровирусной (вирус Коксаки B) инфекции и гриппе [6–9]. Существует несколько гипотез происхождения астеновегетативного синдрома, одной из них является версия об иммуногенном воспалении центральной нервной системы (ЦНС), которая была выдвинута в 2015 г. группой японских ученых под

руководством профессора Y.Kataoka из Центра естественных наук RIKEN [6]. Согласно концепции авторов, ОРВИ вызывают острое воспаление и выработку провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 бета и интерфероны (ИФН)) вне ЦНС, которые проникают через гематоэнцефалический барьер. В результате у пациентов изменяется активность нервных центров среднего, промежуточного мозга и коры полушарий, отвечающих за двигательную активность, пищевое поведение, внимание, мышление, память и настроение, что может проявляться клинически в виде усталости, апатии, подавленного настроения, временных когнитивных нарушений, а также снижения массы тела и мышечно-суставных болей [6].

Перенесенные вирусные инфекции, их осложнения, необоснованная антибактериальная терапия отражаются на составе и функции нормального микробиома как дыхательных путей, так и желудочно-кишечного тракта. В японо-американском обзорном исследовании показано, что инфекции и колонизация дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis* в первые 3 года жизни ведут к повышенному риску развития пневмонии и бронхита в возрасте 4 лет [10]. По данным этого исследования, вирусы гриппа А снижают количественный состав представителей нормальной микробиоты кишечника (*Bacteroidetes*), нарушают архитектуру слизистой оболочки тонкого кишечника. Наблюдается разрушение ворсинок и дистрофия эпителия, что способствует проникновению в стенку кишки условно-патогенной флоры [11, 12], увеличивающей риск развития синдрома раздраженного кишечника, повторных пневмоний и бронхитов [13, 14].

Общепризнанным методом профилактики гриппа и снижения ущерба от его эпидемий является вакцинация. Но вакцинация не решает всех проблем по обеспечению защиты от инфекции, нет вакцины от ОРВИ негриппозной этиологии. Кроме того, статистические данные в разных странах демонстрируют переменный уровень охвата населения ежегодной вакцинацией против гриппа [15]. Создание и внедрение эффективных, хорошо переносимых, с минимальными побочными эффектами противовирусных препаратов является приоритетной задачей медицины и, в частности, педиатрии, которую формулирует ВОЗ [16].

Таблица. Отчеты, включенные в мета-анализ  
Table. Reports included in meta-analysis

Исследование / Trial	Возраст / Age	Дозировка / Dosage
№ 4P/210 / No. 4R/210	13–17 лет	60 мг
№ 4K/2013 / No. 4K/2013	7–12 лет	60 мг
№ ИНГ-03-02-2015 / No. ING-03-02-2015	3–6 лет	30 мг

Лекарственные препараты, используемые для лечения гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии, делятся на две группы: влияющие на молекулярную мишень в структуре вируса и влияющие на систему иммунного ответа организма хозяина.

К первой относят осельтамивир и занамивир, блокирующие активность белка NA (нейраминидаза) вируса гриппа, препятствуя высвобождению вирионов и дальнейшему распространению инфекции. Рекомендуются для лечения гриппа, эти препараты эффективны в отношении только вирусов типа А и В. В последние годы опубликован ряд работ [17], свидетельствующих, что использование осельтамивира обуславливает селекцию вирусов, резистентных к воздействию препарата [17]. Появляются данные о штаммах вируса гриппа А, резистентных к занамивиру [18]. Согласно исследованиям, проведенным Tokasaki et al. [19], применение осельтамивира снижает активацию факторов врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к уменьшению выработки иммуноглобулинов G, секреторных IgA и Т-лимфоцитов [20]. Это подтверждается результатами эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что успешно проведенная терапия ингибиторами нейраминидазы в первый сезон приводит к повторному заражению гриппом в последующем. У детей, получавших ингибиторы нейраминидазы в предыдущий сезон, наблюдалась реинфекция вирусом гриппа в достаточно высоком проценте (от 18 до 45%), в то время как у не получавших эти препараты детей грипп выявляли в 8,6% случаев [19]. Ингибитор слияния умифеновир блокирует НА (гемагглютинин) вируса гриппа, препятствуя слиянию мембран вириона и эндосомы и проникновению вируса в клетку [21]. Однако на стадии клинических проявлений болезни вирус уже значительно размножился, вызвав эти самые проявления, поэтому препараты с подобным механизмом действия, по словам исследователя Яна Уилсона, могут эффективно использоваться для профилактического применения [21]. В отношении гриппозной инфекции препарат проявил низкую терапевтическую эффективность [22].

Ко второй группе препаратов относятся интерфероны и их индукторы, которые используют в лечении ОРВИ. Исследования последних лет свидетельствуют: лечение препаратами ИФН и их индукторами на пике заболевания неэффективно, т.к. вирусы подавляют распространение сигналов интерферона, и опасно, т.к. интерфероны, имеющие защитную функцию в начале инфекции (инкубационный период), могут быть разрушительным фактором на пике заболевания (ИФН-опосредованная иммунопатология: цитокиновый шторм). В ряде исследований показано, что избыток ИФН I и II типов способствует развитию вторичных бактериальных и других осложнений вирусной инфекции [23–25].

С 2008 г. в России применяется имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) (Ингавирин® (Ingavirin®) АО «Валента Фарм», Россия) – препарат нового поколения с уникальным и универсальным механизмом действия, эффективным в отношении респираторных вирусов различной этиологии [26, 27]. В рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых и детей показана эффективность и безопасность ИПК в качестве лечебного и профилактического средства в отношении гриппа и ряда других респираторных вирусных инфекций [26, 28]. Механизм действия препарата реализуется на уровне инфицированных клеток за счет активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Позитивно регулируя экспрессию генов на уровне транскрипции, препарат повышает иммунный потенциал клеток, обеспечивая противодействие вирусной иммуносупрессии и противовирусную защиту (раннее распознавание вирусной инфекции и формирование антивирусного статуса клеток, останавливающего репродукцию и распространение вирусов). Дополнительные патогенетические эффекты ИПК включают противовоспалительный и цитопротекторный, уменьшая риск развития осложнений. Поскольку действие препарата реализуется только в инфицированных клетках, состояние и физиология незараженных клеток не изменяются. Это обеспечивает безопасность и хорошую переносимость препарата [27, 29].

Применение ИПК для лечения гриппа и ОРВИ в детской популяции изучалось в трех независимых клинических исследованиях с 2013 по 2016 г. в соответствии со ступенчатым возрастным подходом: подростки 13–17 лет, дети 7–12 лет, дети 3–6 лет. Все три исследования в детской популяции были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми.

Накопленные клинические данные применения ИПК у детей при ОРВИ различной этиологии позволяют обобщить результаты и провести мета-анализ исследований в детской популяции.

В настоящий мета-анализ включены три отчета о завершенных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях ИПК с участием детей 3–17 лет (680 пациентов) (таблица).

В первое «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, 60 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет» (№ 4P/210) было включено 180 пациентов из 5 центров, которые были рандомизированы в две группы: первая ( $n = 78$ ) получала капсулы 60 мг ИПК, вторая группа – плацебо. Клиническая эффективность ИПК в сравнении с плацебо оценивалась по его влиянию на продолжительность и тяжесть проявлений болезни по первичным и вторичным критериям эффективности по истинным и суррогатным конечным точкам на 6-й день от начала терапии [30].

Второе (310 детей) вошедшее в мета-анализ «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в суточ-

ной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет» (№ 4К/2013) было выполнено в 11 центрах. Группу исследуемого препарата составили 153 пациента [31].

В третьем «Двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 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» (№ ИНГ-03-02-2015) принимали участие 13 центров. Целями и задачами было изучение эффективности и безопасности ИПК в лекарственной форме капсулы 30 мг в сравнении с плацебо при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей в возрасте 3–6 лет. Всего в исследовании участвовали 190 пациентов: 95 детей были включены в группу, получавших капсулы ИПК 30 мг, и 95 были рандомизированы в группу плацебо. Первичным критерием эффективности в этом исследовании были сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния детей с гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и сроки нормализации температуры тела (под нормализацией температуры понимали установление температуры тела ниже 37°C без подъема в последующий период до Визита 6 (6-й день болезни)). Вторичными критериями эффективности были сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния пациентов с гриппом и другими ОРВИ; также оценивались сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах (под нормализацией температуры понимают установление температуры тела ниже 37°C без подъема в последующий период до Визита 7 (14-й день)), доля пациентов с 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 и сроки развития осложнений гриппа и других ОРВИ от момента начала лечения [32].

По результатам анализа особенностей дизайна и методов оценки параметров эффективности включенных в мета-анализ клинических исследований подтверждено, что с методологической точки зрения объединяемые данные являются гомогенными и могут быть обобщены. Определение разрешенной/запрещенной сопутствующей терапии было одинаковым во всех исследованиях. Применение любых противовирусных/иммуномодулирующих препаратов, было исключено. Во всех исследованиях применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (парацетамол, ибупрофен) допускалось только при температуре  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  или по клиническим показаниям. Для оценки влияния фактора приема жаропонижающих средств на результаты мета-анализа проведен анализ чувствительности (sensitivity analysis) в популяции пациентов, не принимавших НПВС. Систематическая ошибка, связанная с языком публикации, также исключена, поскольку ИПК является препаратом, разработанным в Российской Федерации, и все исследования с участием детей проведены в России. Все исследования, включенные в мета-анализ, проведены в соответствии с законодательством РФ, международными этическими нор-

мами и нормативными документами, одобрены Советом по Этике МЗ РФ, а также этическими комитетами исследовательских организаций. В рамках исследований получены информированные согласия участников и их законных представителей.

Общим параметром оценки эффективности во всех трех объединяемых независимых исследованиях является объективный инструментальный клинический показатель (время до установления температуры тела  $<37,0^\circ\text{C}$ ), который использован в качестве первичной конечной точки эффективности мета-анализа.

Таким образом, в рамках мета-анализа проведена оценка эффективности ИПК по сравнению с плацебо в отношении времени от начала приема препарата до нормализации температуры тела в популяции всех включенных в исследование пациентов (ITT), в наибольшей степени отражающей свойства реальной популяции.

При объединении данных нескольких независимых исследований принятым математическим подходом для сравнения двух вариантов лечения является оценка величины HR (hazard ratio, отношение рисков).

Преимуществом такого подхода, при соблюдении предпосылок для модели, является тот факт, что получаемые оценки HR характеризуют функцию выживаемости целиком, а не только для специфических временных точек, как в методах таблиц дожития и Каплан–Мейера. Расчет величины HR является удобным для интерпретации результатов сравнения двух вариантов лечения, например препарата и плацебо: если  $\text{HR} > 1$ , исследуемый препарат действует лучше плацебо; если  $\text{HR} < 1$ , плацебо действует лучше, чем исследуемый препарат. Иными словами, зная значение величины HR, можно заключить: в любой момент времени у не выздоровевшего пациента шанс выздороветь при приеме препарата в HR раз больше, чем в группе плацебо.

При проведении мета-анализа использовалась модель как с фиксированными (fixed effects model), так и со случайными эффектами (random effects model). Статистическая гетерогенность проверялась на основании критерия Кохрана Q и с использованием статистик  $I^2$  и  $\tau^2$ . Анализ проводился с использованием индивидуальных данных пациентов. Такой вид анализа характеризуется, как правило, большей мощностью и является более предпочтительным по сравнению с мета-регрессией агрегированных данных отдельных исследований.

Объединенная популяция пациентов трех клинических исследований включала в себя 680 субъектов, 326 из которых были рандомизированы в группу ИПК (режим приема препарата 1 раз в сутки в течение 5 дней).

Во всех исследованиях проведен ПЦР-анализ материала со слизистой оболочки носоглотки на наличие антигенов вируса гриппа А, гриппа В, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вируса парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типа, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса, вирусный антиген был выявлен у 187 пациентов (55,6%) в группе ИПК и у 187 (56,2%) в группе плацебо.

Результаты первого исследования, включенного в мета-анализ, показали, что в группе пациентов, принимавших

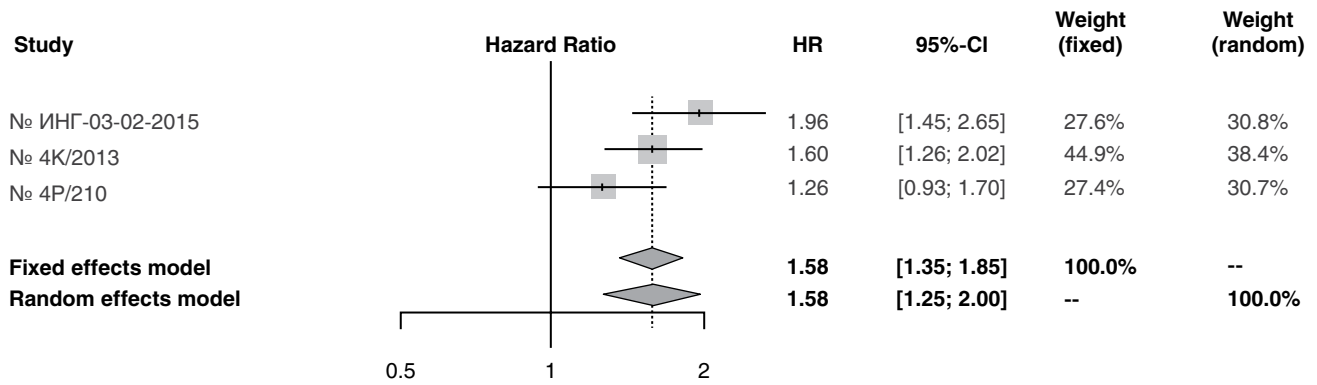


Рис. 1. Мета-анализ показателя HR по объединенным данным для детей 3–17 лет в модели с фиксированными и случайными эффектами. Популяция ИТТ.

Fig. 1. Meta-analysis of HR with combined data for children aged 3–17 years in fixed effects and random effects models. ITT population.

ИПК, клинические проявления гриппа/ОРВИ исчезали на 1 сутки раньше, чем в группе пациентов, принимавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Сроки нормализации температуры тела, измеренные в сутках и часах, сроки исчезновения и уменьшения кашля, катарального и интоксикационного синдрома в целом также были статистически значимо короче в группе ИПК ( $p < 0,05$ ). Результаты ИТТ-анализа (Intent-to-treat population) принципиально не отличались от результатов РР-анализа. Нежелательные явления, связанные с приемом ИПК на протяжении проведения исследования, не зарегистрированы [30].

Второе исследование продемонстрировало достоверную разницу при анализе первичной конечной точки (время до нормализации температуры тела) между терапевтическими группами в ИТТ- ( $p < 0,0001$ ) и в РР-популяциях ( $p = 0,001$ ). Среднее время до нормализации температуры тела в ИТТ-популяции в группе ИПК ( $n = 153$ ) составило  $42,00 \pm 1,98$  ч, тогда как в группе плацебо –  $54,5 \pm 2,44$  ч. В РР-популяции среднее время до нормализации температуры тела в группе ИПК ( $n = 52$ ) составило  $38,53 \pm 3,00$  ч, а в группе плацебо ( $n = 50$ ) –  $56,00 \pm 4,31$  ч. Достоверные различия между группами были обнаружены и по вторичной конечной точке эффективности (время до исчезновения симптомов интоксикации) как в ИТТ- ( $p = 0,005$ ), так и в РР-популяции ( $p = 0,012$ ). Исчезновение симптомов интоксикации происходило в более ранние сроки у пациентов, принимавших ИПК, по сравнению с группой плацебо [31].

В третьем исследовании анализ сроков уменьшения температуры показал, что в ходе исследования наблюдались статистически значимые различия между группами терапии ( $p < 0,05$ ): у пациентов, получавших ИПК, снижение балла по Шкале происходило быстрее, чем у пациентов группы плацебо. Среднее значение сроков уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ в группе ИПК составило  $91,79$  ч (95% ДИ) и было статистически значимо меньше данного показателя в группе плацебо, составившего  $100,12$  ч (95% ДИ). Среди вторичных критериев эффективности было продемонстрировано статистически значимое различие с группой плацебо по всем оцениваемым критериям. Доля пациентов с 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, составила 0% в группе ИПК и в группе плацебо. В ходе исследования ИПК показал хороший профиль безопасности у пациентов в возрасте от 3 до 6 лет [32].

Мета-анализ трех независимых исследований в детской популяции разных возрастных групп подтвердил эффективность ИПК по сравнению с плацебо в общей популяции детей в возрасте 3–17 лет в отношении времени до нормализации температуры: HR = 1,58 (95% ДИ [1,35; 1,85],  $p < 0,001$ ) для модели с фиксированными эффектами, HR = 1,58 (95% ДИ [1,25; 2,00],  $p < 0,001$ ) для модели со случайными эффектами (рис. 1).

Для определения возможного влияния приема сопутствующей терапии НПВС (парацетамол и ибупрофен были разрешены для применения при температуре  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  по клиническим показаниям) на результаты мета-анализа по первичной точке был проведен анализ чувствительности в популяции пациентов, не принимавших НПВС в течение исследования (501 пациент). Результаты, полученные при анализе популяции пациентов, не принимавших НПВС: HR = 1,60 (95% ДИ [1,34; 1,92],  $p < 0,001$ ) для модели с фиксированными эффектами, HR = 1,65 (95% ДИ [1,23; 2,21],  $p < 0,001$ ) для модели со случайными эффектами (рис. 2), хорошо согласуются с результатами мета-анализа в общей объединенной популяции пациентов. Таким образом, результаты анализа чувствительности в популяции пациентов, не принимавших НПВС, подтверждают устойчивость результатов мета-анализа по направлению и величине эффекта и указывают на незначительное влияние фактора приема жаропонижающих средств на оценку первичной конечной точки.

Результаты анализа профиля безопасности ИПК по данным объединенной популяции трех независимых клинических исследований детей 3–17 лет свидетельствуют, что частота возникновения нежелательных явлений была практически одинакова в группах ИПК и плацебо: разность рисков составила 0,9% (95% ДИ [-5,2; 7,0],  $p = 0,97$ ). В группе ИПК по сравнению с группой плацебо статистически значимо реже встречалось повторное повышение температуры тела: разность рисков составила 2,3% (95% ДИ [-4,1; -0,5],  $p = 0,036$ ).



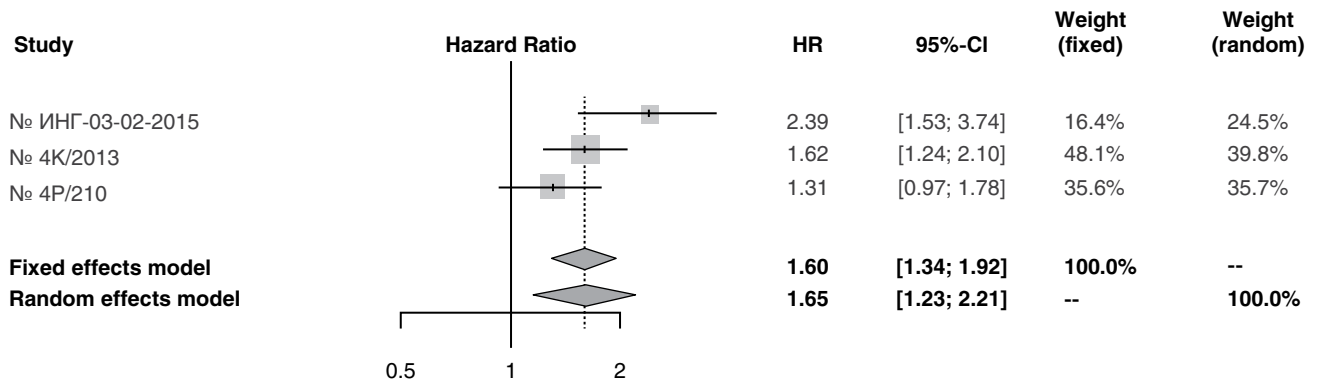


Рис. 2. Мета-анализ показателя HR по объединенным данным для детей 3–17 лет в популяции ИТТ, без учета пациентов, принимавших НПВС (модель с фиксированными и случайными эффектами).

Fig. 2. Meta-analysis of HR with combined data for children aged 3–17 years from the ITT population except patients receiving NSAIDs (fixed effects and random effects models).

Представленный мета-анализ применения ИПК в детской популяции реализует принципиально новый подход к обоснованию использования препарата в педиатрии при лечении гриппа и других ОРВИ, т.к. применяется впервые в группе противовирусных средств для детской популяции с использованием клинических данных по изучению эффективности и безопасности, полученных в различных возрастных группах. Проведенный на основании индивидуальных данных пациентов трех независимых рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований у детей мета-анализ продемонстрировал эффективность и безопасность ИПК по сравнению с плацебо в детской популяции 3–17 лет: применение ИПК для лечения детей разных возрастных групп с гриппом/ОРВИ уменьшает продолжительность заболевания в целом, сокращает период лихорадки и сроки исчезновения катаральных симптомов и симптомов интоксикации. В целом количество и тяжесть нежелательных явлений не различались между группами ИПК и плацебо, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата.

В настоящий момент накоплены убедительные данные о клинической эффективности, безопасности и положительном опыте применения противовирусного препарата ИПК в педиатрии [28, 29, 33].

### Заключение

Ежегодно доля детей, заболевших гриппом/ОРВИ, составляет более 70%, т.к. респираторные вирусы сохраняют свою значимость в течение всего года, определяя высокую заболеваемость в осенне-зимний период, а вирусы гриппа вызывают ежегодные эпидемические вспышки, часто с развитием неблагоприятных исходов.

Респираторные инфекции у детей без своевременного и адекватного лечения могут протекать тяжело, с развитием осложнений или хронического течения, вызывать обострение хронических заболеваний.

Исследования последних десяти лет расширили понимание процессов патогенеза при ОРВИ, роли ИФН-ответа в динамике заболевания, развитии тяжелых форм, фатальных исходов и бактериальных осложнений, определили новые терапевтические подходы в борьбе с этими инфек-

циями, которым соответствует противовирусный препарат нового поколения с уникальным и универсальным механизмом комплексного действия – ИПК:

- позитивно регулируя экспрессию генов на уровне транскрипции, препарат повышает иммунный потенциал клеток, обеспечивая противодействие вирусной иммуносупрессии и противовирусную защиту (раннее распознавание инфекции и формирование антивирусного статуса клеток, останавливающего репродукцию и распространение вируса);
- дополнительные патогенетические эффекты включают противовоспалительный, цитопротекторный;
- безопасен – работает селективно (только в инфицированных клетках), не нарушая структуру и работу здоровых клеток.

Применение ИПК в терапии гриппа/ОРВИ у детей этиологически и патогенетически обосновано.

Назначение препарата в повседневной педиатрической практике не требует выполнения вирусологических исследований.

Таким образом, в современных условиях ИПК является препаратом выбора при лечении ОРВИ и гриппа у детей с доказательной базой, подтвержденной результатами мета-анализа рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований в целевой популяции.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература

1. Assane D, Makhtar C, Abdoulaye D, Amary F, Djibril B, Amadou D, et al. Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal. *Microbiol Insights*. 2018;11:1178636118758651. Published 2018 Feb 13. DOI: 10.1177/1178636118758651

2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064):e1]. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
3. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30-50. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.036
4. Dubakienė R, Rubinaitė V, Petronytė M, Dalgėdienė I, Rudzevičienė O, Dubakaitė D, et al. Investigation of markers of allergic sensitization and viral infections in children with allergy and asthma. *Acta Med Litu*. 2017;24(3):145-152. DOI: 10.6001/actamedica.v24i3.3548
5. Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*. 2005;116(2):e255-e262. DOI: 10.1542/peds.2004-2785
6. Yamato M, Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regen Res*. 2015 Feb;10(2):203-4. DOI: 10.4103/1673-5374.152369
7. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition)*. Academic Press, 2017. P. 537-556. DOI: 10.1016/b978-0-12-375156-0.00039-4
8. Proal A, Marshall T. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity. *Front Pediatr*. 2018;6:373. Published 2018 Dec 4. DOI: 10.3389/fped.2018.00373
9. Twisk F. Myalgic Encephalomyelitis (ME) or What? An Operational Definition. *Diagnostics (Basel)*. 2018 Sep 8;8(3):64. DOI: 10.3390/diagnostics8030064. PMID: 30205585; PMCID: PMC6163966.
10. Skevaki CL, Tzialta P, Trochoutsou AI, Logotheti I, Makrinioti H, Taka S, et al. Associations Between Viral and Bacterial Potential Pathogens in the Nasopharynx of Children With and Without Respiratory Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1296-1301. DOI: 10.1097/INF.0000000000000872
11. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front Immunol*. 2018 Nov 16;9:2640. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02640. PMID: 30505304; PMCID: PMC6250824.
12. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*. 2018;6(1):9. Published 2018 Jan 10. DOI: 10.1186/s40168-017-0386-z
13. Nairn C, Galbraith DN, Clements GB. Comparison of coxsackie B neutralisation and enteroviral PCR in chronic fatigue patients. *J Med Virol*. 1995;46(4):310-313. DOI: 10.1002/jmv.1890460404
14. Vollmer-Conna U, Wakefield D, Lloyd A, et al. Cognitive deficits in patients suffering from chronic fatigue syndrome, acute infective illness or depression. *Br J Psychiatry*. 1997;171:377-381. DOI: 10.1192/bjp.171.4.377
15. Hamory BH, Hamparian VV, Conant RM, Gwaltney JM Jr. Human responses to two decavalent rhinovirus vaccines. *J Infect Dis*. 1975;132(6):623-629. DOI: 10.1093/infdis/132.6.623
16. Vaccine use. (Access <https://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>).
17. Samson M, Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res*. 2013;98(2):174-185. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014
18. Little K, Leang SK, Butler J, et al. Zanamivir-resistant influenza viruses with Q136K or Q136R neuraminidase residue mutations can arise during MDCK cell culture creating challenges for antiviral susceptibility monitoring. *Euro Surveill*. 2015; 20(45):10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060
19. Shinahara W, Takahashi E, Sawabuchi T, Arai M, Hirotsu N, Takasaki Y, et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis [published correction appears in *PLoS One*. 2014;9(7):e104573]. *PLoS One*. 2013;8(7):e70060. Published 2013 Jul 17. DOI: 10.1371/journal.pone.0070060
20. Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, et al. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes Infect*. 2010;12(10):778-783. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.04.013
21. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(2):206-214. DOI: 10.1073/pnas.1617020114
22. Киселев ОИ, Малеев ВВ, Деева ЭГ, Ленева ИА, Селькова ЕП, Осипова ЕА, и др. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96. DOI: 10.17116/terarkh201587188-96
23. Davidson S, Crotta S, McCabe TM, Wack A. Pathogenic potential of interferon  $\alpha\beta$  in acute influenza infection. *Nat Commun*. 2014;5:3864. Published 2014 May 21. DOI: 10.1038/ncomms4864
24. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med*. 2010;207(10):2053-2063. DOI: 10.1084/jem.20101664
25. Kovarik P, Castiglia V, Ivin M, Ebner F. Type I Interferons in Bacterial Infections: A Balancing Act. *Front Immunol*. 2016 Dec 26;7:652. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00652. PMID: 28082986; PMCID: PMC5183637.
26. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Григорян СС, Щелканов МЮ, Оспельникова ТП, Гусева ОА, и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача*. 2010;9:22-27.
27. Ашахер Т, Крохин А, Кузнецова И, Ленгл Й, Небольсин В, Егоров АЮ, 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
28. 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):21-8.
29. Инструкция по медицинскому применению имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.
30. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет». Москва, 2013.
31. Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет». Москва, 2015.
32. Отчет по проведенному исследованию «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». Москва, 2016.
33. 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. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016;2:96-103.

## References

- Assane D, Makhtar C, Abdoulaye D, Amary F, Djibril B, Amadou D, et al. Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal. *Microbiol Insights*. 2018;11:1178636118758651. Published 2018 Feb 13. DOI: 10.1177/1178636118758651
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064):e1]. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009; 138(1):30-50. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.036
- Dubakienė R, Rubinaite V, Petronytė M, Dalgėdienė I, Rudzevičienė O, Dubakaitė D, et al. Investigation of markers of allergic sensitization and viral infections in children with allergy and asthma. *Acta Med Litu*. 2017;24(3):145-152. DOI: 10.6001/actamedica.v24i3.3548
- Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*. 2005;116(2):e255-e262. DOI: 10.1542/peds.2004-2785
- Yamato M, Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regen Res*. 2015 Feb;10(2):203-4. DOI: 10.4103/1673-5374.152369
- Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition). Academic Press, 2017. P. 537-556. DOI: 10.1016/b978-0-12-375156-0.00039-4
- Proal A, Marshall T. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity. *Front Pediatr*. 2018;6:373. Published 2018 Dec 4. DOI: 10.3389/fped.2018.00373
- Twisk F. Myalgic Encephalomyelitis (ME) or What? An Operational Definition. *Diagnostics (Basel)*. 2018 Sep 8;8(3):64. DOI: 10.3390/diagnostics8030064. PMID: 30205585; PMCID: PMC6163966.
- Skevaki CL, Tsiailta P, Trochoutsou AI, Logotheti I, Makrinioti H, Taka S, et al. Associations Between Viral and Bacterial Potential Pathogens in the Nasopharynx of Children With and Without Respiratory Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1296-1301. DOI: 10.1097/INF.0000000000000872
- Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front Immunol*. 2018 Nov 16;9:2640. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02640. PMID: 30505304; PMCID: PMC6250824.
- Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome*. 2018;6(1):9. Published 2018 Jan 10. DOI: 10.1186/s40168-017-0386-z
- Nairn C, Galbraith DN, Clements GB. Comparison of coxsackie B neutralisation and enteroviral PCR in chronic fatigue patients. *J Med Virol*. 1995;46(4):310-313. DOI: 10.1002/jmv.1890460404
- Vollmer-Conna U, Wakefield D, Lloyd A, et al. Cognitive deficits in patients suffering from chronic fatigue syndrome, acute infective illness or depression. *Br J Psychiatry*. 1997;171:377-381. DOI: 10.1192/bjp.171.4.377
- Hamory BH, Hamparian VV, Conant RM, Gwaltney JM Jr. Human responses to two decavalent rhinovirus vaccines. *J Infect Dis*. 1975;132(6):623-629. DOI: 10.1093/infdis/132.6.623
- Vaccine use. (Access <https://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>).
- Samson M, Pizzorno A, Abed Y, Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res*. 2013;98(2):174-185. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014
- Little K, Leang SK, Butler J, et al. Zanamivir-resistant influenza viruses with Q136K or Q136R neuraminidase residue mutations can arise during MDCK cell culture creating challenges for antiviral susceptibility monitoring. *Euro Surveill*. 2015; 20(45):10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30060
- Shinohara W, Takahashi E, Sawabuchi T, Arai M, Hirotsu N, Takasaki Y, et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis [published correction appears in *PLoS One*. 2014;9(7):e104573]. *PLoS One*. 2013;8(7):e70060. Published 2013 Jul 17. DOI: 10.1371/journal.pone.0070060
- Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, et al. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes Infect*. 2010;12(10):778-783. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.04.013
- Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(2):206-214. DOI: 10.1073/pnas.1617020114
- Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, Leneva IA, Selkova EP, Osipova EA, et al. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: Preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive)*. 2015;87(1):88-96. DOI: 10.17116/terarkh201587188-96 (In Russian).
- Davidson S, Crotta S, McCabe TM, Wack A. Pathogenic potential of interferon  $\alpha$  in acute influenza infection. *Nat Commun*. 2014;5:3864. Published 2014 May 21. DOI: 10.1038/ncomms4864
- Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med*. 2010;207(10):2053-2063. DOI: 10.1084/jem.20101664
- Kovarik P, Castiglia V, Ivin M, Ebner F. Type I Interferons in Bacterial Infections: A Balancing Act. *Front Immunol*. 2016 Dec 26;7:652. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00652. PMID: 28082986; PMCID: PMC5183637.
- Kolobukhina LV, Merkulova LN, Grigoryan SS, Shchelkanov MYu, Ospel'nikova TP, Guseva OA, et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Ingavirin® v lechenii grippa i drugikh ORVI u vzroslykh. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010; 9:22-27. (In Russian).
- Aschacher T, Krokhin A, Kuznetsova I, Langle J, Nebolsin V, Egorov A, Bergmann M, et al. Effect of the preparation ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. *Epidemiology and Infectious Diseases (Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni)*. 2016;21(4): 196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205 (In Russian).
- 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):21-8. (In Russian).
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu imidazoliletanamida pentandioivoi kisloty. (In Russian).
- Otchet po provedennomu issledovaniyu «Dvoinoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoje mnogotsentrovoe issledovanie po otsenke klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti preparata Ingavirin®, kapsuly 30 mg, dlya lecheniya grippa i drugikh ORVI u detei v vozraste 13–17 let». Moskva, 2013. (In Russian).
- Otchet po provedennomu issledovaniyu «Dvoinoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoje mnogotsentrovoe issledovanie po otsenke klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti preparata Ingavirin®, kapsuly, 30 mg, v sutochnoi doze 60 mg dlya lecheniya grippa i drugikh ORVI u detei v vozraste 7–12 let». Moskva, 2015. (In Russian).



32. Otchet po provedennomu issledovaniyu «Dvoinoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe mnogotsentrovое issledovanie po otsenke klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti preparata Ingavirin®, kapsuly, 30 mg, u patsientov v vozraste 3–6 let s grippom i drugimi ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami na fone standartnoi terapii». Moskva, 2016. (In Russian).
33. 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. *Pediatr. Named after G.N.Speransky*. 2016;2:96-103. (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Малахов Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный детский пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы и Министерства здравоохранения Московской области  
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19  
Телефон: (499) 248-6479  
E-mail: alexis4591m@mail.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета  
Адрес: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52  
Телефон: (383) 223-6721  
E-mail: condur@ngs.ru

#### Information about co-authors:

Aleksandr B. Malakhov, MD, PhD, DSc, Professor at the Chair of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), chief consultant for pediatric pulmonology of Moscow Healthcare Department and Ministry of Health of Moscow region  
Address: 19 Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation  
Phone: (499) 248-6479  
E-mail: alexis4591m@mail.ru

Elena G. Kondyurina, MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Novosibirsk State Medical University  
Address: 52 Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation  
Phone: (383) 223-6721  
E-mail: condur@ngs.ru

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### Семиотика поражений желудочно-кишечного тракта при дисплазии соединительной ткани у детей

Проанализированы результаты исследований по изучению особенностей поражения желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В результате резко изменившихся условий существования человека в XX–XXI веках произошли существенные нарушения стабильности и равновесия показателей физиологических систем: изменение классического течения многих заболеваний, повлекшее диагностические и терапевтические ошибки, увеличение числа осложнений, а также рост удельного веса аллергической и аутоиммунной, наследственной патологии. Высокий процент заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе среди детского населения, вызывает необходимость изучения особенностей поражения пищеварительного тракта у детей с признаками дисплазии соединительной ткани. В многочисленных публикациях отмечается тесная связь с ДСТ заболеваний желудочно-кишечного тракта: висцероптоза органов брюшной полости, недостаточности кардиального сфинктера, гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, перегибов, деформаций, аномального расположения желчного пузыря, долихосигмы, мегаколона, описано более раннее начало хронического гастродуоденита с распространенным характером поражения слизистой оболочки желудка и формированием воспалительно-деструктивных изменений, частыми обострениями этих заболеваний. Проведенные исследования, объясняющие многочисленные изменения в клинике болезней органов пищеварения у детей, помогают избежать диагностических и терапевтических ошибок.

Нестеренко З.В.

Семиотика поражений желудочно-кишечного тракта при дисплазии соединительной ткани у детей

Вопросы диетологии. 2020; 10(1): 27–37

DOI: 10.20953/2224-5448-2020-1-27-37

Источник: www.phdynasty.ru