

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СЕЗОННОГО ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

М.К. Ерофеева, М.Г. Позднякова, Е.Г. Головачева

Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

**Comparative clinical efficacy of medicine in non-specific prevention of influenza and acute respiratory viral infections in children during the period of seasonal increase incidence**

M.K. Erofeeva, M.G. Pozdnyakova, E.G. Golovacheva

Research Institute of Influenza A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

*Цель:* открытое сравнительное, рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») и «Умифеновир» для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 6 лет в организованных коллективах.

*Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 207 детей в возрасте  $\geq 6$  лет соматически здоровые, посещающие организованные образовательные коллективы. Согласно протоколу исследования, дети были рандомизированы на 2 группы: 1-я ( $n=102$ ) получила препарат Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3»), капсулы (ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия), 2-я группа ( $n=105$ ) – «Умифеновир» капсулы 100 мг («Фармстандарт Лексредства», Россия). Оценивалась частота побочных реакций на препараты и нежелательных явлений на фоне приема лекарственных средств и в течение 3 недель после. Профилактическая эффективность оценивалась путем расчёта величины – индекс эффективности, определения sIgA, а также на основании сравнительной заболеваемости детей, включенных в исследование с общей заболеваемостью в Санкт-Петербурге.

*Результаты:* исследуемые препараты показали высокий профиль безопасности и соответствующую клиническую эффективность по предупреждению гриппа и ОРВИ. Оба препарата на фоне профилактического приема стимулировали выработку секреторного IgA. Выявлена тенденция к снижению заболеваемости ОРВИ в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и группам ОРВИ в Санкт-Петербурге во время проведения исследования. Полученные данные позволяют рекомендовать применение препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (лекарственная форма – капсулы) для профилактики

### Abstract

*Objective:* comparative open-label randomized study of the safety and efficacy of the drugs Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole («Cytovir-3») and Umifenovir for prophylactic influenza and acute respiratory viral infections in children aged over 6 in organized groups.

*Materials and methods.* 207 healthy children  $\geq 6$  years old of organized educational groups. According to study protocol they were divided into 2 groups: 102 children were randomized to receive Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole (Cytovir-3, Group 1), capsules (JSC MB-SPC «Cytomed», Russia) while 105 children were randomized to receive Umifenovir 100 mg (Group 2) capsules (Pharmstandard Leksredstva, Russia). The frequency of adverse reactions on drugs and adverse events was assessed while taking drugs and within 3 weeks after. Efficiency was assessed by calculate value of prophylactic efficiency index in comparison groups. Efficacy was analyzed on the basis of the comparative incidence of children included in the study with a total incidence in Saint-Petersburg.

*Results:* the studied drugs showed a high safety profile and match preventive clinical efficacy against influenza and acute respiratory viral infections. Both drugs during prophylactic administration stimulated the production of secretory IgA. A tendency to a decrease in the incidence of acute respiratory viral infections in groups of children taking the studied drugs was revealed and compared with general indicators reflecting the integrated epidemic situation of influenza and other acute respiratory viral infections in Saint-Petersburg during the study. The data obtained allow us to recommend the use of the drug Alpha-glutamyl-tryptophan + Ascorbic acid + Bendazole («Cytovir-3») (dosage form – capsules) for the prevention of respiratory diseases in organized children's groups during the period of seasonal increase in the incidence of influenza and acute respiratory viral infections.

респираторных заболеваний в организованных образовательных детских коллективах в период сезонного повышения заболеваемости.

**Ключевые слова:** *групп, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика ОРВИ, дети организованных коллективов, «Цитовир-3», «Умифеновир».*

## Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре сезонных эпидемических заболеваний у людей. Во всех странах мира им принадлежит основной экономический ущерб среди инфекционных болезней. В Российской Федерации среднемноголетняя заболеваемость ОРВИ за период 2009–2018 гг. составила почти 20 тыс. на 100 тыс. населения. В 2018 г. отмечался некоторый подъем заболеваемости по сравнению с 2017 г. и было зарегистрировано 127 случаев летального исхода при гриппе, из них 14 случаев среди детей до 17 лет, в 2017 г. — 46 случаев, 13 случаев у детей до 17 лет [1].

Одним из эпидемиологически и экономически эффективных средств профилактики гриппа является вакцинация. Специфическая профилактика других респираторных вирусных инфекций на сегодняшний день, за редким исключением, не разработана. В этой связи заслуженная роль принадлежит лекарственным противовирусным средствам, имеющим, помимо лечебного, профилактическое применение. Неспецифическая профилактика особенно важна для лиц, относящихся к группам риска по неблагоприятному течению ОРВИ, для взрослых и детей, посещающих организованные коллективы, и в случаях, если противопоказана вакцинация против гриппа.

В 2018 г. опубликованы методические рекомендации МР 3.1.0140–18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций» [2]. Перечень включает 11 групп фармпрепаратов. За место в этом списке может побороться оригинальный отечественный противовирусный препарат «Цитовир-3», обладающий иммуномодулирующей активностью. Препарат активен в отношении вирусов гриппа А и В и других вирусов респираторного тракта. Хорошо изучен, так как существует на рынке лекарственных средств более 9 лет (РУ № Р N000195/01 от 10.06.2010). Разрешен к применению у детей: с 6 лет в форме капсул, от 1 года в виде порошка и сиропа.

При профилактическом действии препарат повышает потенциальную метаболическую активность клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов), что в случае развития инфекции увеличивает их способность к поглощению и разрушению бактериальных и ви-

**Key words:** *influenza, acute respiratory viral infections, prevention, children of organized groups, antiviral drugs, «Cytovir-3», «Umifenovir».*

русных агентов за счет усиления ферментативной (окислительной) активности, синтеза катионных белков и увеличения числа фагоцитирующих клеток. При этом исходное состояние метаболической активности клеток врожденного иммунитета, в отсутствие инфекционных агентов, не изменяется, находясь в пределах нормальных значений [3].

Бендазол индуцирует в организме выработку эндогенного интерферона. Альфа-глутамил-триптофан (тимоген) является синергистом иммуностимулирующего действия бендазола, нормализуя Т-клеточное звено иммунитета. Аскорбиновая кислота активирует гуморальное звено иммунитета; нормализует проницаемость капилляров, уменьшая тем самым воспаление; проявляет антиоксидантные свойства, нейтрализуя кислородные радикалы, сопровождающие воспалительный процесс [3].

Клиническая значимость иммунологических эффектов «Цитовира-3» была показана в ряде клинических испытаний. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании препарата с участием 424 молодых мужчин 18–19 лет было показано, что «Цитовир-3» достоверно сокращал заболеваемость острыми респираторными инфекциями [4]. По результатам еще одного клинико-эпидемиологического наблюдения [5] с участием 640 человек применение «Цитовира-3» по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня подряд сопровождалось достоверным снижением общей заболеваемости острыми респираторными инфекциями в организованных коллективах. При этом количество случаев осложненного течения ОРВИ с развитием острых бронхитов снижалось в 5,8 раза, а пневмоний — в 13 раз. Исследование состояния иммунной системы у лиц, получавших «Цитовир-3» курсом в 4 дня в сравнении с группой лиц, принимавших симптоматическое лечение, показало активацию клеточного звена иммунного ответа, проявлявшегося в достоверном увеличении числа Т-лимфоцитов с дифференцированными рецепторами CD3, CD4, не выявлено отличий между группами в экспрессии маркера CD8. Кроме того, в основной группе отмечено достоверное увеличение экспрессии CD20 (числа В-лимфоцитов), тогда как в контрольной группе наблюдали снижение экспрессии этих рецепторов [6].

Результаты, полученные в ходе ранее выполненных клинических испытаний, продолжитель-

ный опыт применения препарата «Цитовир-3» в рамках пострегистрационного мониторинга показали высокий профиль безопасности и позволили выполнить настоящее сравнительное исследование.

**Цель исследования** — открытое сравнительное, рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») и «Умифеновир» для профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 6 лет в организованных коллективах.

### Материалы и методы

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева. Для проведения сравнительного анализа эффективности противовирусного препарата «Цитовир-3» в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ в исследовании приняли участие 207 соматически здоровых детей в возрасте от 6 до 13 лет. Они были рандомизированы на 2 группы: основная группа (n = 102: мальчики n = 60 (58,8%), девочки n = 42 (41,2%)) получала препарат «Цитовир-3» капсулы (ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия; произведено по контракту АО «Цитомед», Финляндия) в течение 12 дней по 1 капсуле 1 раз в день, контрольная группа (n = 105: мальчики n = 59 (56,2%), девочки n = 46 (43,8%)) — «Умифеновир» капсулы 100 мг («Фармстандарт Лексредства», Россия) в течение 3 недель 2 раза в неделю в возрастных дозировках. Отбор добровольцев осуществлялся в соответствии с критериями включения/невключения. Группы были сопоставимы по полу ( $\chi^2 = 0,15$ ;  $p = 0,7$ ), возрасту, по данным физикального обследования, по структуре перенесенных заболеваний, по исходному содержанию секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Средний возраст детей, включенных в исследование, составил в основной группе —  $8,75 \pm 2,16$  лет и в группе сравнения —  $7,63 \pm 1,79$  лет соответственно ( $p > 0,1$ ).

Оба исследуемых препарата относятся к противовирусным средствам, зарегистрированы в РФ и разрешены к применению у детей, «Умифеновир» с 3 лет, «Цитовир-3» с 6 лет.

Клиническое исследование проводилось в период с ноября 2016 г. по май 2017 г.

Оценка эффективности исследуемых препаратов формировалась на основании анализа результатов по заболеваемости гриппом и ОРВИ в группах сравнения (главная точка), а также путем оценки расчетной величины (индекс эффективности), отражающей профилактические свойства исследуемых препаратов.

*Расчет индекса эффективности (ИЭ):*

$$\text{ИЭ} = \frac{\% (\text{абс. кол} - \text{во}) \text{ заболевших в контрольной группе}}{\% (\text{абс кол} - \text{во}) \text{ заболевших в основной группе}}$$

Заболеваемость оценивалась по абсолютному и относительному количеству детей, заболевших гриппом и ОРВИ за время участия в исследовании в каждой из групп. Регистрация абсолютного количества заболевших проводилась по первичной обращаемости за медицинской помощью. Относительное количество заболевших получено расчетным путем, исходя из численности групп сравнения.

Исходное состояние местной иммунологической резистентности у детей в группах сравнения оценивали по уровню секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне до и после приема препаратов, проведен сравнительный внутри- и межгрупповой анализ полученных результатов. Определение sIgA проводили по стандартной методике твердофазным иммуноферментным методом на наборах компании Dia Metra (Германия).

Оценка безопасности включала выявление, регистрацию, анализ и оценку нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, контроль динамики данных физикального обследования и определения показателей жизненных функций (термометрия, частота сердечных сокращений, артериальное давление и частота дыхания).

Для математической обработки данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 22. С целью проверки достоверности различий между выборками применялось вычисление критерия Стьюдента (T-test для парных и независимых выборок с нормальным распределением), а также критерия Уилкоксона и критерия Манна – Уитни (W для парных и U независимых выборок с распределением, отличающимся от нормального). Нормальность распределения в выборках оценивалась по критерию Лиллиефорса. Применяемый порог значимости — 95% уровень достижения нулевой статистической гипотезы ( $p \leq 0,05$ ). При обработке анамнестических сведений, отражающих сравнительную частоту заболеваемости в сравниваемых группах, значимость различий определялась с использованием критерия хи-квадрат. В ряде случаев использовались поправка Йетса и точный критерий Фишера. Данные представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратических отклонений ( $M \pm \sigma$ ).

### Результаты и обсуждение

Анализ исходных физикальных данных показал, что изначально состояние всех детей рассматривалось как удовлетворительное, обследуемые не предъявляли жалоб на состояние здоровья.

Показатели распределения параметров артериального давления у участников в сравниваемых группах составили в группе принимавших «Цитовир-3»:  $108,3 \pm 7,8 / 67,2 \pm 5,0$  мм рт. ст.; в группе принимавших «Умифеновир»  $104,6 \pm 9,8 / 65,6 \pm 5,7$  мм рт.ст. (для систолического давления  $U = 4214,0$ ;  $p = 0,008$ ; для диастолического давления  $U = 4419,0$ ;  $p = 0,03$ ). Несмотря на наличие статистических различий, разница межгрупповых средних значений составила для систолического давления – 3,7 мм рт.ст; для диастолического давления – 1,6 мм рт. ст., что не имеет существенных физиологических различий. Показатели распределения параметров пульса составили в группе принимавших «Цитовир-3»:  $81,9 \pm 6,0$  мм рт.ст.; в группе принимавших «Умифеновир»:  $81,7 \pm 7,8$  мм рт. ст. и также не имели межгруппового различия ( $U = 5181,0$ ;  $p = 0,68$ ).

В период приема препарата средние значения температуры тела составили:  $36,3 \pm 0,2$  °C в группе принимавших «Умифеновир»; в группе принимавших «Цитовир-3» –  $36,4 \pm 0,2$  °C и не имели физиологических межгрупповых различий. При этом колебания температуры тела у детей в группах не выходили за пределы значений нормы, а гемодинамические показатели (артериальное давление, пульс) в процессе исследования оставались в пределах нормы и статистически значимо не отличались от исходных значений.

#### Результаты по оценке клинической эффективности

Анализ анамнестических данных по структуре заболеваемости свидетельствовал, что основная доля ранее перенесенных состояний в группах сравнения приходилась на ОРВИ с поражением верхних дыхательных путей (табл. 1). Другие нозологические формы (за исключением ветряной оспы) составили незначительную часть. При сравнительном статистическом анализе их

долевые значения в основной и контрольной группах не имели достоверных статистических различий.

В ходе проспективного клинического исследования установлено, что у детей с 6 лет, посещающих детские учреждения дошкольного и школьного образования, исследуемые препараты показали сходную эффективность в отношении профилактики гриппа и ОРВИ в период неустойчивой эпидемической ситуации по респираторным инфекциям (2016–2017 гг). В результате профилактики исследуемыми препаратами и последующего наблюдения установлено, что доля заболевших в обеих группах не превышала 7% (основная группа – 1,96%, контрольная группа – 6,67%). При этом общая заболеваемость в той же возрастной группе с учетом вакцинации части детей по Санкт-Петербургу в период наблюдения составляла 13,6% [7]. Сравнительная оценка количества заболевших в исследуемых группах с использованием точного критерия Фишера не выявила статистически значимых различий между группами по данному показателю ( $p = 0,087$ ) с последующим вычислением разности долей положительных результатов с построением для нее 95% доверительного интервала. Из вычисленных значений следует, что с вероятностью 95% можно утверждать, что истинная величина различия долей положительных результатов попадает в интервал между (– 0,29) и 10,29%. Вычисленный доверительный интервал содержит ноль, поэтому различия заболеваемости в группах сравнения статистически не значимы.

Расчет индекса эффективности (ИЭ) показал, что препарат «Цитовир-3» капсулы по данным показателям несколько превосходил препарат сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Полученная величина индекса эффективности ( $ИЭ = 6,67\%/1,96\% = 3,4$ ) для препарата «Цитовир-3» в капсулах свидетельствует о том, что в основной группе доля заболевших детей была в 3,4 раза мень-

Таблица 1

Структура анамнестической заболеваемости детей групп сравнения

| Перенесенные заболевания | Группа принимавших Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (основная группа, n = 102) |      | Группа принимавших «Умифеновир» (контрольная группа, n = 105) |      | Значимость различий |       |
|--------------------------|--|------|---|------|---------------------|-------|
|                          | Абс.   | (%)  | Абс.  | (%)  | $\chi^2$            | p     |
| ОРВИ                     | 102  | 100  | 105   | 100  | –                   | –     |
| Ветряная оспа            | 27   | 26,0 | 31  | 29,8 | 0,38                | 0,54  |
| Ангина                   | 8  | 7,7  | 6   | 5,8  | 0,31                | 0,581 |
| Острый бронхит           | 8  | 7,7  | 9   | 8,65 | 0,06                | 0,81  |
| Тонзиллит                | 3  | 2,9  | 5   | 4,8  | –                   | 0,722 |
| Отит                     | 1  | 0,96 | 1   | 0,96 | –                   | 1,02  |

| Перенесенные заболевания        | Группа принимавших Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (основная группа, n = 102) |      | Группа принимавших «Умифеновир» (контрольная группа, n = 105) |      | Значимость различий |       |
|---------------------------------|--|------|---|------|---------------------|-------|
|                                 | Абс.   | (%)  | Абс.  | (%)  | $\chi^2$            | p     |
| Острый конъюнктивит             | 1  | 0,96 | 0   | 0    | —                   | 1,02  |
| Аденоидит                       | 2  | 1,9  | 1   | 0,96 | —                   | 0,562 |
| Скарлатина                      | 1  | 0,96 | 2   | 1,9  | —                   | 0,562 |
| Пневмония                       | 2  | 1,9  | 0   | 0    | —                   | 0,492 |
| Острый гастроэнтерит            | 0  | 0    | 5   | 4,8  | —                   | 0,062 |
| Мононуклеоз                     | 0  | 0    | 1   | 0,96 | —                   | 1,02  |
| Лимфаденит                      | 1  | 0,96 | 0   | 0    | —                   | 1,02  |
| Пиелонефрит                     | 0  | 0    | 1   | 0,96 | —                   | 1,02  |
| Дискинезия желчевыводящих путей | 1  | 0,96 | 0   | 0    | —                   | 1,02  |

Критерий  $\chi^2$  вычислялся с поправкой Йетса;

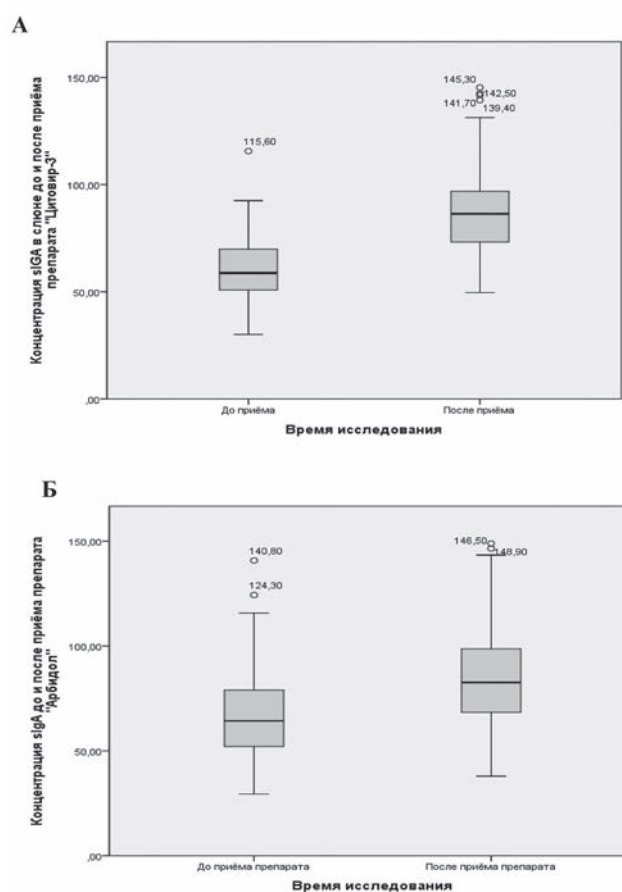
Значимость различий определялась с использованием точного критерия Фишера.

ше, чем в контрольной (препарат «Умифеновир» капсулы 100 мг). В условиях данного клинического исследования и оцененной эпидемической ситуации заболеваемость детей респираторными инфекциями в относительном выражении в контрольной группе выше, чем в основной.

Анализ исходных данных по содержанию секреторного IgA в слюне обследованных детей показал наличие статистически значимых отличий этого показателя в исследуемых группах ( $p = 0,015$ ; рис.).

Однако все величины полностью локализируются в пределах интервала нормы адаптивного реагирования/референсных значений, и клинически значимой разницы между исследуемыми группами не наблюдалось.

Анализ динамики содержания секреторного IgA в слюне до приема исследуемых препаратов и через 12 дней после приема «Цитовир-3» и через 18 дней после курса «Умифеновира» показал, что при профилактическом применении исследуемые препараты способствуют статистически значимому увеличению уровня sIgA в слюне обследуемых лиц ( $p < 0,001$ ). В группе 1 средняя ( $M \pm s$ ) концентрация sIgA до приема препарата у мальчиков составила  $61,79 \pm 16,78$  мкг/мл, после —  $90,34 \pm 22,89$  мкг/мл; у девочек до приема препарата —  $58,41 \pm 11,60$  мкг/мл, после  $86,20 \pm 18,87$  мкг/мл. В группе 2, соответственно, у мальчиков до приема препарата  $65,68 \pm 20,12$  мкг/мл, после  $84,14 \pm 23,19$  мкг/мл; у девочек до приема  $68,34 \pm 25,04$  мкг/мл, после —  $87,82 \pm 25,53$  мкг/мл. Оценка выборок, стратифицированных по гендерному признаку, показала, что значимые различия в концентрациях sIgA в слюне в разных группах в зависимости от пола отсутствуют ( $p > 0,5$ ).



**Рис.** Концентрации sIgA в слюне до и после приема препаратов «Цитовир-3», капсулы (А) и «Умифеновир» капсулы 100 мг (Б). По оси X обозначены периоды исследования время (периоды) исследования; по оси Y — концентрация sIgA (мкг/мл). Показаны: среднее значение, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение выборки точками — выбросы показателей)

Таблица 2

**Число заболевших гриппом и ОРВИ  
по периодам исследования (абс., (%))**

| Период                              | Группа принимавших<br>Альфа-глутамил-<br>триптофан +<br>Аскорбиновая<br>кислота + Бендазол<br>(«Цитовир-3»)<br>(основная группа,<br>n = 102) | Группа<br>принимавших<br>«Умифеновир»<br>(контрольная<br>группа, n = 105) |
|-------------------------------------|--|---|
| Скрининг                            | 0 (0%)   | 0 (0%)  |
| Профилактический<br>прием препарата | 0 (0%)   | 0 (0%)  |
| Наблюдение через<br>1 нед.          | 0 (0%)   | 0 (0%)  |
| Наблюдение через<br>2 нед.          | 0 (0%)   | 3 (2,9%)  |
| Наблюдение через<br>3 нед.          | 2 (1,96%)*   | 4 (3,8%)  |
| Итого                               | 2 (1,96%)  | 7 (6,67%)   |

\* — дети заболевали в течение 2 последних дней периода наблюдения.

*Результаты оценки безопасности  
и переносимости*

Анализ результатов оценки объективного состояния и основных витальных функций обследованных лиц показал, что в процессе исследования состояние всех участников расценивалось как удовлетворительное и не изменялось в процессе визитов. Гемодинамические показатели (артериальное давление, пульс) у обследованных лиц оставались в пределах нормы и значимо не отличались от исходных значений.

В группе детей, принимавших «Цитовир-3», было выявлено одно явление, первоначально интерпретированное исследователем как проявление ОРВИ — транзиторный подъем температуры тела в вечернее время до 37,0 °С. На основании дальнейшего обследования и наблюдения данный подъем температуры не был трактован исследователем как проявление ОРВИ, поскольку он был единичным, кратковременным и при этом отсутствовали симптомы инфекционно-воспалительного процесса. Ребенок продолжал посещать образовательное учреждение. Никаких отклонений от нормы основных параметров жизнедеятельности при объективном обследовании выявлено не было. В качестве альтернативного объяснения данного явления была выдвинута гипотеза о гиперактивности ребенка в вечернее время, что может быть ассоциировано с подобным подъемом температуры, не превышающим верхний предел интервала нормы адаптивного

Расчетные данные статистической обработки дают основание полагать, что в основной группе (прием препарата «Цитовир-3») отмечается более существенное повышение концентрации sIgA в слюне, так как величины межквартильного диапазона (разница между 75 и 25 процентилем) до и после приёма данного препарата не пересекаются (см. рис. — А), в отличие от динамики sIgA в контрольной группе обследованных (приёма препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг; см. рис. — Б).

При этом межгрупповые различия данного показателя после применения исследуемых препаратов оказались незначимы ( $t = 0,86$ ;  $p = 0,39$ ). Таким образом, исследуемые препараты «Цитовир-3» капсулы и «Умифеновир» капсулы 100 мг обладают сопоставимой иммуностропной активностью в отношении стимуляции продукции секреторного IgA в слюне.

Выявлена тенденция к снижению заболеваемости респираторными инфекциями в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями той же возрастной группы, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и другим ОРВИ в Санкт-Петербурге во время проведения клинической части исследования, что свидетельствует о наличии профилактической эффективности у исследуемого препарата «Цитовир-3» капсулы, не уступающего уже хорошо себя зарекомендовавшим лекарственным средствам.

При оценке профилактической эффективности исследуемых препаратов важной является продолжительность их защитного действия, которую можно оценить по дальнейшей заболеваемости детей. Полученные в результате выполнения клинического исследования данные свидетельствуют, что в период профилактического приема исследуемых препаратов «Цитовир-3» капсулы (12 дней) и «Умифеновир» капсулы 100 мг (21 день) в группах сравнения не было зарегистрировано ни одного случая заболевания детей респираторными инфекциями. В основной группе детей, получивших профилактический курс препарата «Цитовир-3» капсулы, при последующем наблюдении в течение 3 недель было выявлено 2 случая респираторных заболеваний, которые манифестировали на исходе последней недели участия пациентов в исследовании. В контрольной группе среди получивших профилактический курс препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг в течение последующего наблюдения было выявлено развитие ОРВИ у 7 детей. При этом 3 случая развития ОРВИ были зарегистрированы на 2-й и 4 случая на 3-й неделе периода последующего наблюдения ( $p > 0,05$ , табл. 2).

реагирования. Врач-исследователь расценил данный случай как клинически незначимый. Таким образом, в группах сравнения среди 207 детей не было выявлено ни одного нежелательного или серьезно нежелательного явления. Исследуемые препараты характеризовались хорошей переносимостью. Нежелательных реакций также зарегистрировано не было.

По результатам интегральной и индивидуальной оценки данных, полученных в ходе выполнения клинического исследования, а также анализа материалов статистической обработки у 207 детей можно сформулировать выводы об эффективности исследуемого препарата «Цитовир-3» капсулы при профилактике гриппа и ОРВИ в организованных детских коллективах в период сезонного подъема заболеваемости в сравнении с препаратом «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Выявлена тенденция к снижению заболеваемости респираторными инфекциями в группах детей, принимавших исследуемые препараты, в сравнении с общими показателями, отражающими интегральную эпидемическую ситуацию по гриппу и другим ОРВИ в г. Санкт-Петербурге во время проведения клинической части исследования (заболеваемость детей в группах сравнения составила до 7%; в целом у детей от 6 лет по Санкт-Петербургу — около 13,6%), что свидетельствует о наличии клинически значимой профилактической эффективности в отношении респираторных инфекций у препарата «Цитовир-3» капсулы, сопоставимой с таковой у препарата сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Установлено, что препарат «Цитовир-3» капсулы в период курсового приема проявлял и клинически значимую профилактическую эффективность (в период приема препарата не было зафиксировано ни одного случая респираторного заболевания), сходную с таковой у препарата сравнения «Умифеновир» капсулы 100 мг.

Показано, что препарат «Цитовир-3» в капсулах при применении одного профилактического курса (по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 12 дней) сохраняет профилактическую эффективность на протяжении последующих 3 недель.

Исследуемый препарат «Цитовир-3» капсулы при применении обладает стимулирующей активностью в отношении показателей местного иммунитета, способствуя статистически достоверному и клинически значимому повышению содержания секреторного IgA в слюне. Отмечена тенденция к повышенной продукции секреторного IgA в основной группе через 2 недели приема препарата «Цитовир-3», по сравнению с таковой у группы «Умифеновир» капсулы 100 мг через 3 недели приема препарата. В связи с тем, что уровень sIgA в слюне играет важную роль в восприимчивости челове-

ка к возбудителям респираторных инфекций, то оценка репрезентативности групп сравнения по исходному состоянию содержания sIgA, на наш взгляд, при эпидемиологической направленности клинического исследования (главный критерий — уровень респираторной заболеваемости в группах сравнения) может играть большое значение при сравнительной оценке эффективности исследуемых препаратов.

### Выводы

1. Профилактическая эффективность препарата «Цитовир-3» капсулы в режиме дозирования 1 капсула в сутки в течение 12 дней при плановой профилактике гриппа и ОРВИ имеет сходную эффективность с препаратом «Умифеновир» капсулы 100 мг у детей с 6 лет, посещающих образовательные учреждения в период неустойчивой эпидемической ситуации.

2. Оценка безопасности и переносимости профилактического курса препарата «Цитовир-3» капсулы и лекарственного препарата «Умифеновир» капсулы 100 мг не выявила побочных реакций на препараты, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

3. Полученная величина индекса профилактической эффективности (ИЭ = 3,4) для препарата «Цитовир-3» в капсулах свидетельствует о том, что в основной группе количество заболевших детей было в 3,4 раза меньше, чем в контрольной (препарат «Умифеновир» капсулы 100 мг). В условиях данного клинического исследования и с учетом оценки эпидемической ситуации заболеваемость детей респираторными инфекциями в относительном выражении в группе сравнения выше, чем в основной. Однако указанный индекс не дает представление об общей эпидемиологической эффективности препаратов.

### Заключение

Исследуемый препарат Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») капсулы продемонстрировал высокую, клинически значимую эффективность в отношении профилактики респираторных инфекций у детей 6 лет и старше, посещающих организованные коллективы в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Прием исследуемых препаратов способствовал значимому снижению уровня респираторных инфекций по сравнению с общегородскими показателями за аналогичный временной интервал у детей сходной возрастной категории. Профилактическое действие Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») сохраняется на протяжении как минимум последующих 3 недель.

Полученные данные позволяют сделать заключение о возможности и целесообразности применения препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3») (лекарственная форма — капсулы) для профилактики респираторных заболеваний в организованных детских коллективах в период сезонного повышения заболеваемости гриппом и ОРВИ. Возможны повторные курсы профилактического приема препарата на протяжении всего эпидемического сезона через 3 недели после последней курсовой дозы, вплоть до нормализации эпидемической ситуации в регионе.

#### Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа-глутамил-триптофан + Аскорбиновая кислота + Бендазол («Цитовир-3»). Электронный ресурс. — URL: [https:// http://cytomed.ru/citovir-3](https://http://cytomed.ru/citovir-3).
3. «МР 3.1.0140-18. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018).
4. Комаревцев, В.Н. Оценка эффективности нового лечебно-профилактического средства «Цитовир-3» / В.Н. Комаревцев // Актуальные вопросы военно-полевой терапии: материалы Всероссийской научно-практ. конф. «Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм». — СПб., 2000. — 329 с.
5. Шипицын, К.С. / Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе / К.С. Шипицын [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 57.
6. Смирнов, В.С. Грипп и острые респираторные вирусные ифекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение) / В.С. Смирнов, С.В. Петленко. — 3-е изд. — СПб.: Гиппократ, 2019.
7. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу. Информационное письмо о заболеваемости гриппом и ОРВИ. — <http://78.rospotrebnadzor.ru/>.

#### References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2019. — 254 s.
2. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Al'fa-glutamyl-triptofan + Askorbinovaya kislota + Bendazol («Citovir-3»). Elektronnyj resurs. URL: [https:// http://cytomed.ru/citovir-3](https://http://cytomed.ru/citovir-3).
3. «MR 3.1.0140-18. 3.1. Profilaktika infekcionnyh boleznej. Nespecificheskaya profilaktika grippa i drugih ostryh respiratornyh infekcij. Metodicheskie rekomendacii» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 10.12.2018).
4. Komarevcev V.N./ Ocenka effektivnosti novogo lecheno-profilakticheskogo sredstva «Citovir-3»// Aktualnye voprosy voenno-polevoj terapii: materialy Vserossijskoj nauchno-prakt. konf. Medicinskie posledstviya ekstremal'nyh vozdeystvij na organizm, — SPb. — 2000. — 329 s.
5. SHipicyn K.S. / Profilaktika ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i pnevmonij v organizovannom kollektive. / K.S. SHipicyn, P.I. Ogarkov, V.S. Smirnov, S.D. ZHogolev, K.D. ZHogolev // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2010. - №1. — С.57.
6. Smirnov V.S., Petlenko S.V./ Gripp i ostrye respiratornye virusnye ifekcii (harakteristika, patogenez, profilaktika i lechenie). — 3-e izd-e. — Sankt-Peterburg. — Gippokrat. — 2019.
7. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po g.Sankt-Peterburgu. Informacionnoe pis'mo o zaboлеваemosti grippom i ORVI. <http://78.rospotrebnadzor.ru/>.

#### Авторский коллектив:

*Ерофеева Мариана Константиновна* — руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812) 499-15-37, +7-905-265-91-09; e-mail: [mariana\\_erof@mail.ru](mailto:mariana_erof@mail.ru)

*Позднякова Марина Георгиевна* — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-36, +7-921-383-79-06; e-mail: [pozdnjakova72@mail.ru](mailto:pozdnjakova72@mail.ru)

*Головачева Екатерина Георгиевна* — ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: +7-952-366-87-44, e-mail: [okdixi@mail.ru](mailto:okdixi@mail.ru)