

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.281.8.03:616.2-022.6-036.11-085

Петленко С.В.¹, Осидак Л.В.², Смирнов В.С.¹, Стукань Н.И.¹, Афанасьева О.И.², Головачева Е.Г.²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

¹ ЗАО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», 191023, г. Санкт-Петербург;² ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург

В статье представлены материалы клинического исследования, посвященного изучению сравнительной эффективности различных лекарственных форм препаратов Цитовир-3 (сироп и порошок для приготовления раствора для приема внутрь) и Иммунал при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. В ходе сравнительного рандомизированного исследования в параллельных группах из 90 детей в возрасте от 2 до 6 лет было установлено, что препарат Цитовир-3 (сироп и порошок) способствовал более быстрому, чем препарат сравнения Иммунал, купированию температурной реакции, редукции некоторых проявлений общей интоксикации и респираторного синдрома, а также повышению содержания сывороточного иммуноглобулина А. Все исследуемые препараты в равной степени оказывали нормализующее влияние на содержание лейкоцитов периферической крови и скорость оседания эритроцитов. Препараты сравнения характеризовались хорошей переносимостью, отсутствием побочных реакций и высокой профилактической эффективностью в отношении осложнений респираторной патологии. По соотношению клинико-лабораторной эффективности, безопасности и переносимости Цитовир-3 и Иммунал сопоставимы и могут применяться для лечения респираторной патологии у детей от 2 до 6 лет.

Ключевые слова: Цитовир-3; Иммунал; рандомизированное клиническое исследование; дети; сравнительная эффективность.

Для цитирования: Петленко С.В., Осидак Л.В., Смирнов В.С., Стукань Н.И., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г. Сравнительная клинико-лабораторная эффективность препаратов для патогенетического лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 263-269.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-263-269>

Petlenko S.V.¹, Osidak L.V.², Smirnov V.S.¹, Stukan' N.I.¹, Afanas'eva O.I.², Golovacheva E.G.²

COMPARATIVE EFFICIENCY OF PATHOGEN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

¹ Biomedical Research and Production Complex "Cytomed", St. Petersburg, 191023, Russian Federation;² Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of clinical studies on the comparative effectiveness of different forms of the drug Cytovir-3 (syrup and powder for solution for oral administration) and Immunal I in the treatment of acute respiratory viral infections in children. It was found in a comparative randomized parallel-group study of 90 children aged two through six years that the drug Cytovir-3 (syrup and powder) became active faster than the comparison drug Immunal, providing normalization of body temperature, reduction of some manifestations of the general intoxication and respiratory syndrome, as well as elevated levels of serum immunoglobulin A. All drugs in the study had an equally normalizing effect on the content of peripheral blood leukocytes and erythrocyte sedimentation rates. The compared products were characterized by good tolerability, lack of side effects and high preventive efficacy against respiratory disease complications. Cytovir-3 drugs (syrup and powder for oral solution) and Immunal had similar ratios of clinical and laboratory safety, efficacy and tolerability. Both products can be used for the treatment of respiratory diseases in children aged two through six years.

Key words: Cytovir-3; Immunal; randomized clinical trial; children; comparative effectiveness.

For citation: Petlenko S.V., Osidak L.V., Smirnov V.S., Stukan' N.I., Afanas'eva O.I., Golovacheva E.G. Comparative efficiency of pathogen treatment of acute respiratory viral infections. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(6):263-269. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-263-269>

For correspondence: Sergey V. Petlenko, MD, Head of the Department of clinical studies, Biomedical Research and Production Complex "Cytomed", St. Petersburg, 191023, Russian Federation. E-mail: petlenko@mail.ru

Acknowledgments. Clinical studies were performed and the scientific paper was written as a part of regular research activities without extra funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10 May 2016

Accepted 24 May 2016

Введение

Несмотря на успехи современной медицины, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до сих пор играют ведущую роль в структуре

инфекционной заболеваемости населения, особенно детей младшего и среднего возраста. К сожалению, эти инфекции далеко не всегда ограничиваются кратковременным нарушением самочувствия и легкой симпто-

Для корреспонденции: Петленко Сергей Викторович, д-р мед. наук, рук. отдела клинических исследований ЗАО МБНПК «Цитомед», 191023, г. Санкт-Петербург. E-mail: petlenko@mail.ru

Таблица 1

Клинические диагнозы ОРВИ у детей наблюдавшихся групп

Диагноз	Частота диагноза у детей наблюдавшихся групп, абс/% (n = 30)		
ОРВИ	4/13,3	6/20	1/3,3
ОРВИ + ОСЛТ	4/13,3	4/13,3	6/20
ОРВИ + ОБ	17/56,7	20/66,7	18/60
ОРВИ + стоматит	0	1/3,3	2/6,7
ОРВИ + отит	4/13,3	1/3,3	2/6,7
ОРВИ + судороги	1/3,3	0	1/3,3

Примечание. ОСЛТ — острый стенозирующий ларинготрахеит; ОБ — острый бронхит; n — число детей в каждой группе.

матикой, обусловленной поражением верхних отделов респираторного тракта. Нередки случаи тяжелого течения заболеваний с высокой температурой тела, выраженными поражениями респираторного тракта вплоть до развития пневмонии и дыхательной недостаточности. В крайних случаях, особенно в период пандемий гриппа, эти поражения могут привести к летальному исходу. Для экстренной профилактики и лечения гриппа и ОРВИ в настоящее время применяются многочисленные лекарственные средства различной природы [1]. В первую очередь это препараты с прямым противовирусным действием. К ним относятся производные адамантанов (амантадин, римантадин), ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир) и аномальные нуклеотиды (рибавирин) [2, 3]. К сожалению, к одним из этих препаратов вирус способен формировать невосприимчивость, другие дают побочные реакции и не разрешены к применению у детей младшего возраста. Кроме того, большинство из них эффективно только в ранних стадиях инфекционного процесса [4, 5].

Другой подход к профилактике и терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении средств, влияющих на патогенез инфекции через сигнальные пути организма и/или механизмы врожденного иммунитета. К числу таких средств относятся в частности иммуномодуляторы, индукторы синтеза интерферона и антиоксиданты [6, 7]. Препараты этих групп не влияют непосредственно на вирус, но могут, модифицируя патогенез инфекционного процесса, способствовать снижению его тяжести или риска развития осложнений, а при использовании в продромальном периоде даже приводить к инволюции заболевания за счет мобилизации механизмов врожденного иммунитета [2].

К числу подобных лекарственных средств относятся комбинированный препарат Цитовир-3 [8] и препараты на основе эхинацеи [9, 10].

Цитовир-3 является фармацевтической композицией, в состав которой входят 3 лекарственных субстанции: глутамил-триптофан натрия, 2-бензилбензимидазола гидрохлорид (бендазол) и аскорбиновая кислота [11]. Фармакологический эффект композиции обусловлен аддитивностью механизмов действия образующих ее компонентов. Считается, что бендазол стимулирует факторы врожденного иммунитета, что проявляется индукцией интерферонов типа 1 и стимуляцией фагоцитарной активности [8, 12]. Глутамил-триптофан натрия — синтетический иммуномодулятор, влияющий на процессы дифференцировки иммунокомпетентных клеток за счет изменения баланса циклофосфатов в лимфоидных клетках [13]. Кроме того, данный дипептид способен усиливать интерферониндуцирующий потенциал бендазола [14]. Аскорбиновая кислота, кроме хорошо документированной роли в системе клеточного дыхания, а также ее антиоксидантных свойств, обладает способностью подавлять высвобождение фактора трансляции NF-κB вследствие ингибирования репликативного комплекса [15]. Применение

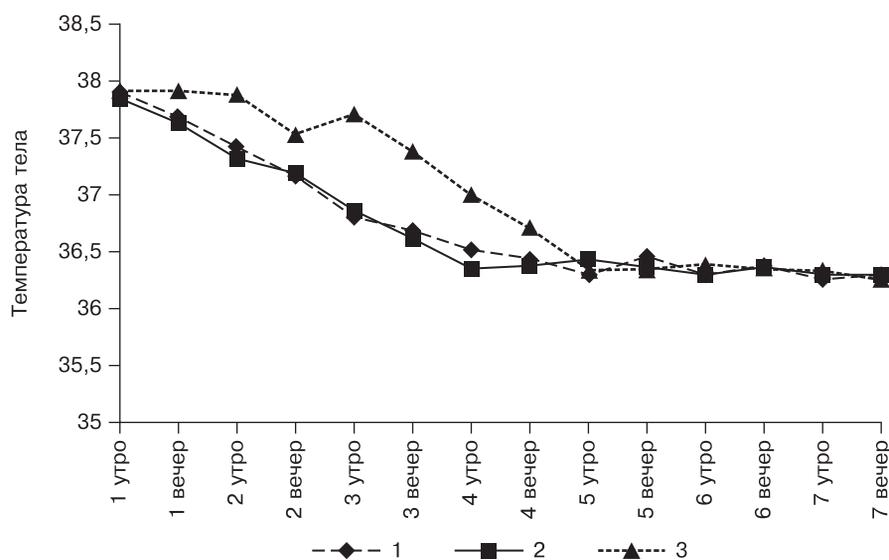
фармакологической композиции Цитовир-3 в медицинской практике позволяет эффективно снижать уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРВИ) и гриппом [16].

Препараты эхинацеи широко используются в Северной Америке и Европе для профилактики и лечения простудных заболеваний [9]. Имеется несколько различных препаратов эхинацеи, применяемых в медицинской практике. Чаще всего в педиатрии используют экстракты и сок эхинацеи в виде сиропа [17, 18]. Фармакологическое действие препаратов эхинацеи, в том числе на иммунную систему, обусловлено широким спектром природных биологически активных соединений, являющихся компонентами растения [9].

Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности лекарственных форм препаратов Цитовир-3 (сироп и порошок для приготовления раствора для приема внутрь) и Иммунал (сок эхинацеи в виде раствора для детей) при лечении ОРВИ у детей.

Материал и методы

Проведено сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов Цитовир-3 (порошок и сироп) и



Динамика температуры тела на фоне применения препаратов сравнения.

По оси абсцисс: время измерения температуры; 1 — дети, получавшие Цитовир-3 порошок; 2 — дети, получавшие Цитовир-3 сироп; 3 — дети, получавшие Иммунал сироп.

Таблица 2
Клинические проявления ОРИ в период разгара заболевания у детей в группах сравнения

Признак	Частота признака в наблюдаемых группах, %		
	Цитовир-3		Иммунал (n = 30)
	порошок (n = 30)	сироп (n = 30)	
Повышение температуры тела, °С			
Всего	90	100	96,7
37—37,9	40	66,7	63,4
38—38,9	46,7	30	33,3
≥39	3,3	3,3	0
<i>M ± m</i>	37,89 ± 0,73	37,84 ± 0,50	37,92 ± 0,51
<i>Me</i> (МКР)	37,95 (37,50—38,60)	37,75 (37,60—38,05)	37,85 (37,60—38,33)
Интоксикация			
Всего	86,7	93,3	86,7
Недомогание	10	10	16,7
Адинамия	33,3	40	43,3
Снижение аппетита	86,7	93,3	86,7
Рвота	0	3,3	3,3
Бледность	10	13,3	20
Цианоз	1/3,3	1/3,3	4/13,3
Катаральные явления			
Всего	100	100	100
Затруднение носового дыхания	66,7	50	53,3
Ринит			
серозно-слизистый	73,3	90	56,7
слизисто-гнойный	3,3	0	0
Гиперемия дужек зева	96,7	100	96,7
Зернистость задней стенки глотки	20	23,3	23,3
Кашель			
сухой	90	86,7	86,7
влажный	10	10	6,7
Конъюнктивит	0	6,7	10
Осиплость голоса	13,3	13,3	26,7
Одышка	33,3	26,7	43,3
Жесткое дыхание	90	93,3	83,3
Хрипы в легких			
сухие	40	56,7	46,7
влажные	20	10	6,7
сухие и влажные	0	3,3	3,3
Увеличение			
лимфоузлов	3,3	6,7	10,0
печени	3,3	3,3	3,3
Стоматит	0	3,3	3,3

Примечание. *Me* — медиана; МКР — межквартильный размах.

Иммунал (протокол № IV/ЦПС-2013; разрешение Минздрава № 514 от 12.08.2013):

— Цитовир-3 порошок для приготовления раствора для приема внутрь [для детей]. Регистрационный номер ЛП-000423 от 28.12.2011. Препарат произведен ЗАО «МБНПК «Цитомед», Россия, серия 040113.

— Цитовир-3 сироп [для детей]. Регистрационный номер ЛС000942 от 10.06.2010. Препарат произведен ЗАО

«МБНПК «Цитомед», Россия, серия 570313.

— Иммунал раствор для приема внутрь. Регистрационный номер П N013458/01 от 26.11.2007. Препарат произведен «Lek d.d.», Словения, серия ДД 2383.

В исследовании участвовали 90 детей в возрасте от 2 до 6 лет (45 мальчиков и 45 девочек). При анализе преморбидного фона не выявлено хронических заболеваний и иных состояний, которые могли бы послужить основанием для невключения пациентов в исследование. Включение в исследование проводилось в строгом соответствии с законодательством РФ на основании подписанного родителями или законными представителями детей информированного согласия.

В соответствии с критериями включения методом случайной выборки (рандомизации) было сформировано 3 группы детей по 30 человек в каждой с верифицированным диагнозом гриппа или ОРВИ. Дети 1-й группы (исследуемой) получали Цитовир-3 (порошок), дети 2-й группы (исследуемой) — Цитовир-3 (сироп), дети 3-й группы (сравнения) — Иммунал. Препараты назначали строго в соответствии с инструкциями по применению. Продолжительность применения Цитовира-3 (порошок и сироп) — 4 дня, Иммунала — 7 дней.

Результаты первичного обследования показали, что сформированные группы детей были репрезентативны как по преморбидному фону, так и по верифицированным диагнозам острых инфекций.

Этиологию заболевания устанавливали путем обнаружения возбудителей гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса, коронавируса, метапневмовируса, герпесвирусов и легочной микоплазмы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [19].

Об эффективности проводимой терапии судили по продолжительности температурной реакции, скорости редукции катаральных симптомов в носоглотке, продолжительности реконвалесценции и наличию осложнений. Оценка эффективности включала определение клеточного состава периферической крови [4] и содержание сывороточного IgA (sIgA) в носовых смывах [20].

Безопасность исследуемых препаратов оценивали по переносимости (субъективная оценка пациентом или его законным представителем переносимости препарата с помощью визуально-аналоговой шкалы), частоте развития нежелательных явлений (НЯ) и побочных лекарственных реакций (ПЛР).

Статистический анализ полученных результатов про-

Длительность сохранения симптомов интоксикации и катаральных явлений у детей групп сравнения при оценке лечебной эффективности препаратов Цитовир-3 (порошок и сироп) и Иммунал

Симптом	Группа	Частота и выраженность симптомов интоксикации у детей исследуемых групп по дням наблюдения, %														
		1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й		7-й		
		А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	
Температура тела $\geq 37^\circ\text{C}$	1-я	40,0	50,0	76,7	6,7 [^]	53,3 ^{**}	0	16,7	0	3,3	0	0	0	0	0	
	2-я	66,7	30,0	80,0	20,0	43,3 [#]	3,3 [^]	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3-я	63,3	33,3	56,7	43,3	66,7	6,7	40,0	0 [^]	6,7	0	0	0	0	0	
Недомогание	1-я	3,3	6,7	6,7	3,3	3,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2-я	3,3	6,7	6,7	3,3	0	3,3	3,3	0	0	0	0	0	0	0	
	3-я	10,0	6,7	13,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Адинамия	1-я	30,0	3,3	30,0	0	23,3	0	3,3	0	3,3	0	0	0	0	0	
	2-я	36,7	3,3	33,3	0	30,0	0	10,0	0	6,7	0	6,7	0	0	0	
	3-я	36,7	6,7	40,0	0	33,3	0	20,0	0	3,3	0	0	0	0	0	
Снижение аппетита	1-я	73,3	13,3	76,7	10,0	73,3	3,3	56,7	3,3	46,7	0	36,7	0	13,3	0	
	2-я	73,3	20,0	80,6	10,0	83,9	3,3	80,0	0	40,0	0	36,7	0	3,3	0	
	3-я	66,7	20,0	70,0	13,3	80,0	3,3	63,3	3,3	20,0	3,3	10,0	3,3	10,0	3,3	
Бледность	1-я	13,3	0	13,3	0	3,3	0	3,3	0	3,3	0	3,3	0	0	0	
	2-я	13,3	0	10,0	0	10,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3-я	6,7	3,3	16,7	3,3	10,0	0	6,7	0	3,3	0	0	0	0	0	
Ринит	заложенность носа	1-я	53,3	13,3	60,0	6,7	53,3	6,7	50,0	0	23,3 [^]	0	0	0	0	0
		2-я	40,0	10,0	36,7	10,0	43,3	0	23,3 [^]	0	3,3	0	3,3	0	3,3	0
		3-я	43,3	10,0	43,3	10,0	46,7	0	30,0	0	13,3 [^]	0	3,3	0	0	0
слизисто-серозный секрет	1-я	43,3	30,0	43,3	30,0	53,3	13,3	60,0	6,7	56,7	0	10,0 [^]	0	0	0	
	2-я	60,0	26,6	60,0	26,7	60,0	26,7	56,7	10,0	40,0 [^]	3,3	20,0	0	3,3	0	
	3-я	33,3	26,7	33,3	26,7	46,7	13,3	53,3	3,3	46,7	0	23,3	0	3,3	0	
Гиперемия дужек	1-я	80,0	16,7	80,0	16,7	90,0	6,7	93,3	0	83,3	0	63,3	0	26,7 [*]	0	
	2-я	86,7	13,3	86,7	13,3	86,7	13,3	86,7	10,0	83,3	6,7	74,2	0	23,3 ^{**}	0	
	3-я	90,0	10,0	90,0	10,0	96,7	3,3	93,3	0	86,7	0	80,0	0	53,3	0	
Кашель	сухой	1-я	40,0	50,0	40,0	46,7	70,0	10,0 [^]	53,3	0	30,0 [^]	0	6,7	0	3,3	0
		2-я	36,7	50,0	40,0	50,0	53,3	16,7 [^]	60,0	0	26,7	0	10,0	0	0	0
		3-я	50,0	40,0	53,3	36,7	63,3	13,3 [^]	56,7	0	6,7	0	3,3	0	0	0
влажный	1-я	0	13,3	0	16,7	3,3	20,0 [^]	33,3	10,0	46,7	3,3	46,7	3,3	16,7 [*]	0	
	2-я	3,3	6,6	3,3	6,6	16,7	13,3	20,0 [^]	7	26,7	13,3	40,0	20,0	23,3	0	
	3-я	3,3	3,3	3,3	3,3	10,0	13,3	23,3 [^]	13,3	40,0	13,3	46,7	10,0	36,7	0	

Примечание. Различия показателей статистически значимы: * — между 1-й и 3-й группой; ** — между 2-й и 3-й группой; # — между 1-й и 2-й группой; ^ — по отношению к соответствующему показателю в 1-й день; А — температура тела утром; Б — то же вечером.

водили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21. Достоверность различий оценивали с надежностью 95%.

Результаты

Средний возраст детей составил в 1-й группе $37,7 \pm 1,95$ мес, во 2-й — $37,1 \pm 1,37$ мес, в 3-й — $34,4 \pm 1,75$ мес; различия недостоверны. В 1-й группе преобладали мальчики (60%), в двух других — девочки (56,7 и 53,3%). Различия между группами по гендерному признаку были незначимы. При клиническом обследовании

у всех детей была диагностирована ОРИ с теми или иными преобладающими проявлениями (табл. 1).

ОРИ у детей чаще всего протекала с проявлениями острого бронхита, реже это была инфекция без каких-либо сопутствующих проявлений (см. табл. 1). Такие явления, как стоматит, отит и судороги, отмечены в единичных случаях.

Заболевание во всех случаях начиналось остро с повышения температуры тела до более $37,1^\circ\text{C}$. Чаще всего температура варьировала в пределах $37\text{—}37,9^\circ\text{C}$, более высокие значения в пределах $38\text{—}38,9^\circ\text{C}$ наблюдались у

Таблица 4
Динамика показателей периферической крови пациентов в процессе лечения сравниваемыми препаратами ($M \pm m$)

Показатель	Срок исследования, дни	Цитовир-3 порошок	Цитовир-3 сироп	Иммунал сироп
Гемоглобин, г/л	1-й	126,87 ± 5,67	125,3 ± 6,0	114,7 ± 5,5
	6-й	124,77 ± 5,18	123,8 ± 5,5	113,7 ± 5,4
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	1-й	3,98 ± 0,45	4,3 ± 0,44	4,12 ± 0,42
	6-й	4,06 ± 0,40	4,3 ± 0,35	4,0 ± 0,36
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	1-й	11,73 ± 9,93	9,24 ± 2,31	9,26 ± 2,49
	6-й	9,09 ± 3,37*	8,18 ± 1,29*	8,08 ± 1,44
Форменные элементы периферической крови				
эозинофилы	1-й	2,48 ± 0,31	1,77 ± 0,22	2,33 ± 0,36
	6-й	1,86 ± 0,22	1,47 ± 0,26	1,73 ± 0,28
нейтрофилы	1-й	48,07 ± 15,73	49,37 ± 14,5	46,4 ± 12,08
	6-й	48,23 ± 14,40	48,93 ± 11,8	47,6 ± 12,11
палочкоядерные	1-й	3,37 ± 0,35	1,57 ± 0,31	1,33 ± 0,22
	6-й	1,40 ± 0,08	1,07 ± 0,26	0,50 ± 0,14
сегментоядерные	1-й	46,53 ± 15,46	47,87 ± 14,5	45,17 ± 1,48
	6-й	48,00 ± 14,13	47,87 ± 11,7	47,07 ± 1,52
лимфоциты	1-й	39,47 ± 15,12	42,27 ± 15,6	43,6 ± 11,68
	6-й	38,03 ± 12,56	41,57 ± 11,4	42,5 ± 11,01
моноциты	1-й	7,80 ± 0,48	6,70 ± 2,8	7,70 ± 0,64
	6-й	10,57 ± 0,4	8,03 ± 2,6	8,13 ± 0,58
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	1-й	236,79 ± 63,14	224,1 ± 37,5	224,1 ± 37,5
	6-й	222,00 ± 57,74	224,5 ± 43,2	224,5 ± 43,2
СОЭ, мм/ч	1-й	18,43 ± 6,37	19,86 ± 2,78	19,86 ± 2,78
	6-й	14,16 ± 4,17*	14,8 ± 2,55*	14,8 ± 2,55*

Примечание. * — различия показателей статистически значимы по отношению к исходным данным.

детей 1-й группы (46,7%), в то время как в двух других группах число детей с такой температурой не превышало 30—33,3%. Температура выше 39 °С отмечена только в единичных случаях. Статистический анализ не показал достоверных различий между группами по этому параметру. Другие клинические симптомы были типичными для ОРВИ и проявлялись преимущественно гиперемией и зернистостью дужек зева и задней стенки глотки, а также жестким дыханием. Достоверных межгрупповых различий в клинической картине не выявлено.

По результатам ПЦР в этиологической структуре преобладали аденовирусы (до 12%), вирусы парагриппа (до 12%) респираторно-синцициальный вирус (36%), вирусы гриппа А (H1N1) выявлены в одном случае, А (H3N2) — у 4 больных 1-й группы и 3 больных 3-й группы. Вирусы гриппа В обнаружены у одного больного 1-й группы. В отдельных случаях выявляли комбинацию нескольких возбудителей у одного больного. В целом, характеризуя этиологическую структуру инфекции, следует отметить, что по данному показателю группы сравнения достоверно не отличались друг от друга.

Таким образом, на основании исходных данных все три группы можно признать репрезентативными для проведения сравнительных исследований и последую-

щей статистической обработки полученных материалов.

У большинства детей заболевание начиналось остро с типичными клиническими проявлениями острой респираторной вирусной инфекции (табл. 2).

В процессе клинического исследования, продолжавшегося в среднем 5—7 дней, проводили весь комплекс клинических наблюдений, предусматривавший ежедневное двукратное измерение температуры тела, подсчет частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, оценку состояния кожных покровов и слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта, а также миндалин. Особое внимание уделяли выраженности и продолжительности симптомов интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. Как следует из представленного графика (см. рисунок), применение сравниваемых препаратов сопровождалось быстрой нормализацией температуры тела. Так, у детей, получавших Цитовир-3 в любой лекарственной форме, нормализация температурной реакции наблюдалась уже к утру 3-го дня. В этот период у детей, которым назначали Иммунал, температура сохранялась на субфебрильных значениях и нормализовалась только к 4-му дню.

Следует отметить, что динамика температуры не сопровождалась какими-либо существенными изменениями частоты дыхания или пульса у детей во всех группах сравнения.

Указанные показатели варьировали в пределах 23—24 дыхательных движений в минуту; частота сердечных сокращений составила 120—123 в минуту в основном в течение первых 2 сут (см. табл. 2).

Хотя достоверных изменений отмечено немного, создавалось впечатление, что у детей, получавших Иммунал, катаральные симптомы и явления общей интоксикации, такие как недомогание, адинамия, бледность кожных покровов, ринит и другие, сохранялись примерно на сутки дольше, чем при использовании различных лекарственных форм препарата Цитовир-3 (табл. 3). В силу принятой в исследовании статистической методологии перечисленные выше изменения были реализованы только на уровне тенденции, тем не менее следует помнить, что при таких острых инфекционных заболеваниях, какими являются грипп и ОРВИ, сокращение продолжительности основной симптоматики на сутки для этиопатогенетических препаратов можно считать хорошим результатом (при исследовании противовирусного препарата Озелтамивир сокращение продолжительности основной симптоматики по сравнению с контрольной группой также составило 16—24 ч). Что касается состояния периферической крови, в большинстве случаев показатели варьировали в пределах интервала референсных значений (табл. 4). Так, в 56,7—36,7—40% случаев у детей, получавших Цитовир-3 порошок, Цитовир-3 сироп и Иммунал соответственно, отмечено повышенное (на $0,1—0,7 \cdot 10^{12}/л$) содержание эритроцитов по отношению к возрастной норме ($3,5—4,5 \cdot 10^{12}/л$), что нередко наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах в органах дыхания [14].

Среди пациентов, получавших Цитовир-3 (сироп),

Динамика содержания sIgA в носоглоточных смывах детей с ОРВИ, получавших Цитовир-3 порошок, Цитовир-3 сироп и Иммунал

Уровень sIgA, мкг/мл	Динамика уровня sIgA в материале из носовых ходов детей, %								
	Цитовир-3 порошок			Цитовир-3 сироп			Иммунал		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Норма 1,5—3	23,3	53,3	76,7*	20,0	23,3	70,0*	23,3	46,7	46,7*
Повышение	0	66,7	66,7	0	76,7	76,7	0	66,7	53,3
Снижение	0	3,3	16,7	0	13,3	20,0	0	16,7	53,3
Среднее значение <i>M ± m</i>	1,42 ± 0,33	1,44 ± 0,28	1,67 ± 0,33	1,23 ± 0,25	1,38 ± 0,21	1,57 ± 0,28	1,27 ± 0,27	1,41 ± 0,23	1,51 ± 0,25

Примечание. I — 1-е сутки; II — 3-и сутки; III — 6-е сутки; * — межгрупповые различия статистически достоверны.

Цитовир-3 (порошок) и Иммунал, в 23,3—16,7—13,3% случаев соответственно наблюдалось повышение количества лейкоцитов, нормализовавшееся к 6-му посещению, у пациентов всех групп. У большинства пациентов всех сравниваемых групп регистрировали увеличение СОЭ ($18,43 \pm 6,37$ — $19,86 \pm 2,78$ мм/ч), снижавшейся к 6-му посещению до нормы у пациентов, получавших Цитовир-3 сироп и Иммунал, но это снижение было статистически недостоверно по сравнению с данными у детей, получавших Цитовир-3 порошок (23,3—26,7% против 13,4%).

Одним из факторов противoinфекционной защиты является содержание сывороточного IgA, защищающего слизистую оболочку носоглотки от проникновения вирусов в эпителиальные клетки респираторного тракта [20].

Существенных различий в динамике сывороточного IgA у обследованных детей в процессе лечения не отмечено. Однако исходный уровень sIgA в секретах из носовых ходов в 76,7—80% случаев был ниже нормы (1,5—3 мкг/мл) (табл. 5).

Во всех группах отмечено достоверное повышение числа детей с нормальными значениями сывороточного IgA только к концу срока наблюдения (см. табл. 4). Однако отмеченные различия были статистически недостоверны, хотя число детей с нормальными показателями на фоне применения Иммунала было несколько меньше, чем при лечении различными лекарственными формами препарата Цитовир-3.

Таким образом, полученные результаты сравнительной оценки эффективности препаратов Цитовир-3 и Иммунал свидетельствуют о том, что сравниваемые средства по большинству показателей у детей с ОРВИ легкой и средней степени тяжести позволяют эффективно купировать инфекционное заболевание.

Обсуждение

В целом сравниваемые препараты по противовирусной эффективности близки друг другу и позволяют в течение 2—3 сут эффективно купировать вирусную инфекцию. Ни у одного ребенка нами не зафиксировано осложнений. Вместе с тем на основании динамического наблюдения за инфекционным процессом получены результаты, указывающие на некоторое преимущество различных лекарственных форм препарата Цитовир-3 перед препаратом сравнения (Иммунал). Это вполне соответствует существующим представлениям о том, что Цитовир-3 является быстрым и эффективным средством профилактики и лечения ОРВИ у детей и взрослых [8,

17, 21]. Что касается препаратов эхинацеи, их лекарственные свойства хорошо известны, и они широко применяются в медицине [8, 22]. Однако в последнее время появились работы, в которых высказываются некоторые сомнения относительно если не эффективности, то как минимум стандартности состава некоторых препаратов эхинацеи [5, 13, 23]. Полученные нами сравнительные результаты исследования эффективности лекарственных форм препаратов Цитовир-3 и эхинацеи также свидетельствуют в пользу эффективности Цитовира-3, хотя, может быть, и не столь убедительно.

Заключение

Таким образом, все три лекарственных препарата являются препаратами выбора и могут быть использованы при лечении ОРВИ у детей.

Финансирование. Клиническое исследование и научная статья выполнены в плановом порядке без спонсорской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 5, 7, 9, 10, 15, 17, 18, 21—23 см. REFERENCES)

- Зарубаев В.В., Смирнов В.С. Воздействие на клеточные мишени как средство борьбы с гриппозной инфекцией. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4(1): 15—26.
- Росток О.И. *Химиопрепараты и химиотерапия гриппа*. СПб.: Росток; 2012.
- Маркина М.В. *Общеклинические анализы крови, мочи, их показатели, референсные значения, изменение параметров при патологии*. Новосибирск; 2006.
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. *Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике*. СПб.; 2008.
- Смирнов В.С. *Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций*. СПб.: ФАРМИндекс; 2012.
- Смирнов В.С., Куликов С.В., Власов В.Ю. *Фармацевтическая композиция для лечения вирусных заболеваний*. Патент РФ № 2155254; 2001.
- Эберт Л.Я., Бухарин О.В., Брауде А.И. *Профилактика инфекционных заболеваний лекарственными средствами*. Челябинск; 1968.
- Смирнов В.С., ред. *Клиническая фармакология тимогена*. СПб.: ФАРМИндекс; 2004.
- Смирнов В.С., Селиванов А.А. *Биорегуляторы в профилактике и лечении гриппа*. СПб.: Наука; 1996.
- Шипицын К.С., Огарков П.И., Смирнов В.С., Жоголев С.Д., Жоголев К.Д. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в организованном коллективе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010; (1): 57—61.
- Сборник методических рекомендаций по выделению вирусов,

ИФ и ПЦР-диагностике гриппа и вводу данных сигнального надзора в системе on-line. СПб.: Медицинское информационное агентство; 2011.

20. Галкина О.В., Грязева И.В., Самойлович В.Б. Количественное определение секреторного иммуноглобулина А в биологических жидкостях с помощью моноклональных антител. *Медицинская иммунология*. 2000; 2(2): 155.

REFERENCES

- Zarubaev V.V., Smirnov V.S. Impact on the target cell as a means to combat influenza infection. *Infektsiya i immunitet*. 2014; 4(1): 15—26. (in Russian)
- Kiselev O.I. *Chemotherapy Drugs and Chemotherapy Flu [Khimiopreparaty i khimioterapiya grippa]*. St.Petersburg: Rostok; 2012. (in Russian)
- Monod A., Swale C., Tarus B., Tissot A., Delmas B., Ruigrok R.W. et al. Learning from structure-based drug design and new antivirals targeting the ribonucleoprotein complex for the treatment of influenza. *Expert Opin. Drug. Discov.* 2015; 10(4): 345—71.
- Markina M.V. *General Clinical Tests of Blood, Urine, and their Indicators, Reference Values, Change the Parameters in the Pathology [Obshcheklinicheskie analizy krovi, mochi, ikh pokazateli, referentsnye znacheniya, izmenenie parametrov pri patologii]*. Novosibirsk; 2006. (in Russian)
- Van der Vries E., Schutten M., Fraaij P., Boucher C., Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. *Adv. Pharmacol.* 2013; 67: 217—46.
- Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. *Antiviral and Immune Preparations in Pediatric Practice [Protivovirusnye i immunotropnye preparaty v detskoj praktike]*. St.Petersburg; 2008. (in Russian)
- Fedson D.S. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* 2013; 99(3): 417—35.
- Smirnov V.S. *Prevention and Treatment of Influenza and Acute Respiratory Virus Infection [Profilaktika i lechenie grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy]*. St.Petersburg: FARMIndeks; 2012. (in Russian)
- Karsch-Völk M., Barrett B., Kiefer D., Bauer R., Ardjomand-Woelkart K., Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (2): CD000530.
- Lindenmuth G.F., Lindenmuth E.B. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J. Altern. Complement. Med.* 2000; 6(4): 327—34.
- Smirnov V.S., Kulikov S.V., Vlasov V.Yu. *A Pharmaceutical Composition for the Treatment of Viral Diseases*. Patent RF № 2155254; 2001. (in Russian)
- Ebert L.Ya., Bukharin O.V., Braude A.I. *Use of Medications for Prevention of Infectious Diseases [Profilaktika infektsionnykh zabolovaniy lekarstvennymi sredstvami]*. Chelyabinsk; 1968. (in Russian)
- Smirnov V.S., ed. *Clinical Pharmacology of the Timogen [Klinicheskaya farmakologiya timogena]*. St.Petersburg: FARMIndeks; 2004. (in Russian)
- Smirnov V.S., Selivanov A.A. *Bioregulators in the Prevention and Treatment of Influenza [Bioregulatory v profilaktike i lechenii grippa]*. St.Petersburg: Nauka; 1996. (in Russian)
- Bowie A.G., O'Neill L.A. Vitamin C inhibits NF-κB activation by TNF via the Activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Immunol.* 2000; 165: 7180—8.
- Shipitsyn K.S., Ogarkov P.I., Smirnov V.S., Zhogolev S.D., Zhogolev K.D. Prevention of acute respiratory viral infections and pneumonia in an organized team. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2010; (1): 57—61. (in Russian)
- Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am. Fam. Physician.* 2012; 86(2): 153—9.
- Schapowal A. Efficacy and safety of Echinaforce® in respiratory tract infections. *Wien. Med. Wochenschr.* 2013; 163(3-4): 102—5.
- Collection of guidelines for virus isolation, IF and PCR diagnosis of influenza and input signal supervision data on-line system. St.Petersburg: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (in Russian)
- Galkina O.V., Gryazeva I.V., Samoylovich V.B. Quantitative determination of the secretory immunoglobulin A in biological fluids using monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya*. 2000; 2(2): 155. (in Russian)
- Loregian A., Mercorelli B., Nannetti G., Compagnin C., Palù G. Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(19): 3659—83.
- Giles J.T., Palat C.T.3rd, Chien S.H., Chang Z.G., Kennedy D.T. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(6): 690—7.
- Woelkart K., Linde K., Bauer R. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Planta Med.* 2008; 74(6): 633—7.

Поступила 10.05.16

Принята в печать 24.05.16