

Противовирусная терапия и профилактика острых респираторных инфекций

Л. В. ОСИДАК, Е. Г. ГОЛОВАЧЕВА, Е. А. ДОНДУРЕЙ, О. И. АФАНАСЬЕВА, Е. В. ОБРАЗЦОВА, В. П. ДРИНЕВСКИЙ, Е. С. ГОНЧАРОВА, В. Ф. СУХОВЕЦКАЯ, К. К. МИЛЬКИНТ

ФГБУ НИИ гриппа МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Представлены результаты многолетних исследований (в том числе биохимические и иммунологические), лечебной и профилактической (по отношению к госпитальным инфекциям) эффективности и безопасности противовирусного химиопрепарата Арбидол у 694 детей с гриппом и гриппоподобными заболеваниями, в том числе с коронавирусной инфекцией (43 ребенка) и сочетанным поражением респираторного и кишечного трактов (150 человек), свидетельствующие о возможности включения препарата в комплексную терапию детей с перечисленными заболеваниями, независимо от тяжести и характера их течения. Исследования проводились по регламентированному стандарту условий и тестов рандомизированных клинических испытаний.

Ключевые слова: арбидол, этиотропная терапия, дети, грипп и гриппоподобные заболевания, лечебная и профилактическая эффективность

Antiviral therapy and prophylaxis of acute respiratory infections

L. V. Osidak, E. G. Golovacheva, E. A. Dondurey, O. I. Afanasyeva, E. V. Obratsova, V. P. Drinevsky, E. S. Goncharova, V. F. Suhovetskaya, K. K. Milkint

Research Institute of Influenza, St. Petersburg

The article presents the results of years of studies (including biochemical and immunological) of the effectiveness of application and prophylaxis (in relation to nosocomial infections) and the safety of antiviral chemical preparation Arbidol in 694 children with influenza and influenza-like illness, including the coronavirus infection (43 children) and combined lesions of respiratory tract (150), indicating the possible inclusion of the drug in the complex therapy for children with the listed diseases, regardless of the severity and nature of their course. The studies were conducted according to the regulated standard of test conditions and randomized clinical trials.

Key words: Arbidol, causal treatment, children, influenza and influenza-like illness, therapeutic and prophylactic efficacy

Контактная информация: Осидак Людмила Викторовна – д.м.н., проф., ведущий сотрудник отделения РВИ ФГБУ НИИ гриппа; 196376, С-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; (812) 234-49-08

УДК 615.371:616.921.5

Известно, что острые респираторные инфекции (ОРИ), постоянно занимающие доминирующее место в структуре детской инфекционной патологии, регистрируются ежегодно в РФ у детей в возрастной группе от 0 до 14 лет на уровне 75–85 000 заболеваний на 100 тыс. населения (> в 4 раза, чем у взрослых), а в год пандемии гриппа (2009) было зарегистрировано 97 679,0 случаев ОРИ на 100 тыс. населения данного возраста [1]. Эти заболевания могут быть обусловлены, в основном, представителями 8 вирусных семейств (*Orthomyxoviridae* (вирус гриппа типов А, В и С), *Paramyxoviridae* (вирус парагриппа — 4 типа, РС-вирус — 2 типа, метапневмовирус — 2 типа, *Coronaviridae* (коронавирус — 5 типов), *Picornaviridae* (риновирус > 100 серотипов, энтеровирус > 90 серотипов), *Rheoviridae* (реовирус), *Adenoviridae* (аденовирус > 50 генотипов), *Parvoviridae* (бокавирус — 2 генотипа), *Herpesviridae* (вирус герпеса — 8 типов) и внутриклеточными возбудителями типа *Mp.* и *Chl. pneumonia* [2]. Примерно в 25–30 % случаев имеет место одновременное участие в инфекционном процессе нескольких возбудителей.

Клинические проявления ОРИ обусловлены как видом возбудителя, его патогенностью и массивностью заражающей дозы, так и состоянием врожденного и адаптивного иммунитета пациента. При этом выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств для лечения заболевших весьма ограничен возрастными и специфически направленными (только

против вируса гриппа) рамками, в связи с чем, особенно при лечении детей, желательно использовать средства с полинаправленной, в том числе с иммуноотропной активностью.

Одним из выше названных средств является Арбидол (этиловый эфир-6-бром-5-гидроксиметил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат), созданный сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИИХФИ), ингибирующий репродукцию не только вирусов гриппа типов А и В, но и возбудителей других ОРВИ, обладающий иммуномодулирующей (в том числе и интерферонпродуцирующей) активностью. В 1992–93 гг. сотрудниками ВНИИХФИ была создана детская лекарственная форма данного препарата и после получения разрешения Фармкомитета (Решение ФК от 11.02.1993 г., протокол № 13), сотрудниками ВНИИ гриппа МЗ СССР были начаты исследования по изучению эффективности и безопасности применения данного препарата у детей, продолжающиеся до настоящего времени [3–8]. Кроме того, поскольку экспериментально была доказана прямая, а не опосредованная IFN, противовирусная активность этого препарата в отношении коронавируса (КВ) человека HCoV/SPb/01/03 и возбудителя ТОРС (штамм СоД, предназначенный для разработки средств и методов биологической защиты, созданный в Вирусологическом центре НИИ микробиологии МО РФ [9, 10], нами

была изучена эффективность Арбидола при КВ инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением при изучении терапевтической и профилактической (по отношению к внутрибольничной инфекции) активности Арбидола, а также безопасности его применения у детей, в том числе часто болеющих (ЧБД), находилось 694 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гриппом и другими гриппоподобными заболеваниями (ГПЗ), включая 43 ребенка — с доказанной лабораторно КВ инфекцией, с сочетанным поражением респираторного и кишечного трактов (СПРКТ) — 150 человек. 369 человек получили химиопрепарат в составе комплексной терапии, 325 детей, получавших только базисную терапию без противовирусного препарата, вошли в состав групп сравнения, которые по основным признакам (полу, возрасту, сопутствующей патологии, основным диагнозам, формам тяжести, этиологии и клиническим проявлениям заболеваний) всегда были репрезентативны основным группам. Исследования проводились по регламентированному стандарту условий и тестов рандомизированных клинических испытаний, обеспечивающих достоверность и сопоставимость результатов в соответствии с правилами Надлежащей Клинической практики согласно Национальному стандарту Российской Федерации [11]. Всегда имелось информированное согласие родителей и заключение этической комиссии института о возможности проведения исследований.

Этиологию заболевания устанавливали с помощью вирусологических методов исследования (вирусовыделение, ИФМ, ПЦР) в материалах из носа и серологически в сыворотке крови. При анализе эффективности Ар-

бидола у лиц с СПРКТ вирусологические исследования проводили и в фекалиях.

Кроме клинических данных, оценивалось влияние препарата на длительность сохранения антигенов возбудителя в носовых ходах, а также на динамику показателей периферической крови и ряда иммунологических показателей: содержание IgA в носовых смывах и IgE в сыворотке крови, ИФН α и γ (сывороточного, спонтанного и индуцированного *in vitro*), а также на динамику биохимических показателей, в том числе показателей активности системы ПОЛ-АОЗ. Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Stat Soft Statistica v 6.0 [12].

Результаты и их обсуждение

Формирование групп наблюдения осуществлялось всегда методом случайной выборки по мере поступления ребенка в стационар, а основными критериями включения детей в группы наблюдения были: ранние (1–2 день) сроки заболевания и наличие клинических симптомов, характерных для гриппа (высокая температура, интоксикация, умеренные катаральные симптомы в носоглотке) (табл. 1).

В основном, дети переносили неосложненные формы ГПЗ или острые стенозирующие ларинготрахеиты (ОСЛТ). Частота вовлечения в процесс нижних отделов дыхательного тракта или ЛОР-органов была неодинаковой в разные годы наблюдения, но статистически значимых различий между сравниваемыми группами не было обнаружено. Следует отметить, что в преобладающем большинстве случаев у пациентов регистрировали отягощенный преморбидный фон (кожный или респираторный аллергоз, хронические заболевания ЛОР-орга-

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых детей при изучении лечебной эффективности Арбидола

Признак		Частота признака в наблюдаемых группах детей (абс./%)					
		1994–1996 гг.		2005–2006 гг.		2007–2009 гг.	
		Арбидол n = 84	Сравнения n = 74	Арбидол n = 40	Сравнения n = 48	Арбидол n = 147	Сравнения n = 108
Возраст	3–6 лет	47/55,9	43/58,2	20/50,0	20/41,7	86/58,5	72/66,7
	7–17 лет	37/44,1	31/41,9	20/50,0	28/58,3	61/41,5	36/33,3
Пол	Мальчики	51/60,7	44/59,4	26/65,0	25/52,0	92/62,6	72/66,7
	Девочки	33/39,3	30/40,5	14/35,0	23/47,9	55/37,4	36/33,3
Диагноз	Грипп, ГПЗ	39/46,4	32/43,3	25/72,5	23/47,9	87/59,2	68/62,9
	ГПЗ, ОСЛТ	29/34,5	30/40,5	6/15,0	4/8,3	26/17,7	22/20,50
	ГПЗ, бронхит	7/8,3	7/9,5	2/5,0	6/12,5	33/22,4	17/15,7
	ГПЗ, пневмония	6/9,2	3/4,1	5/12,5	7/14,6	1/0,7	1/0,9
	ГПЗ, отит, синусит	3/4,6	2/2,7	2/5,0	8/16,6	7/4,8	5/4,6
Фон	Отягощенный	40/47,6	36/48,6	30/75,0	32/69,2	71/48,3	64/59,5
	Неотягощенный	44/52,4	38/51,4	10/25,0	18/30,8	76/51,7	44/40,5

Таблица 2. Результаты изучения лечебной эффективности Арбидола у детей с ГПЗ

Годы наблюдения	Группы детей	Число детей	Продолжительность клинических симптомов в днях (M ± m)						
			Температурной реакции	Интоксикации	Катаральных явлений в			Стеноза гортани	Острого периода
					носоглотке		легких		
					ринит	кашель			
1994—1996 гг.	А	84	1,8 ± 0,16*	1,9 ± 0,12*	3,3 ± 0,32*	4,1 ± 0,29*	5,4 ± 0,35*	2,2 ± 0,13*	6,2 ± 0,4*
	Б	74	3,4 ± 0,59	3,8 ± 0,32	4,75 ± 0,26	5,5 ± 0,35	7,1 ± 0,3	3,45 ± 0,25	7,4 ± 0,5
2004—2006 гг.	А	40	2,2 ± 0,3*	3,2 ± 0,2*	4,6 ± 0,4*	4,2 ± 0,4*	5,6 ± 0,3*	2,3 ± 0,3*	6,2 ± 0,1*
	Б	48	3,6 ± 0,3	4,1 ± 0,3	6,7 ± 0,5	6,7 ± 0,5	7,3 ± 0,7	3,5 ± 0,5	8,4 ± 0,7
2007—2009 гг.	А	147	2,8 ± 0,3*	3,4 ± 0,2*	3,5 ± 0,3*	4,8 ± 0,5*	5,6 ± 0,3*	2,2 ± 0,1*	6,6 ± 0,4*
	Б	108	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,8 ± 0,3	7,3 ± 0,3	7,9 ± 0,5	3,5 ± 0,23	8,4 ± 0,7

А — получавшие Арбидол, Б — группа сравнения; * — различия показателей статистически достоверны (p < 0,05)

Таблица 3. Результаты изучения лечебной эффективности Арбидола у детей с СПРКТ и КВИ

Клинические симптомы		Продолжительность симптомов в днях (M ± m)			
		СПРКТ		КВИ	
		Арбидол, n = 75	Группа сравнения, n = 75	Арбидол, n = 23	Группа сравнения, n = 20
Лихорадочная реакция		2,1 ± 0,12*	2,8 ± 0,14	1,8 ± 0,13*	2,8 ± 0,15
Интоксикация		2,48 ± 0,12*	3,08 ± 0,14	2,0 ± 0,11*	2,9 ± 0,18
Катаральные симптомы	Ринит	3,92 ± 0,19*	4,72 ± 0,21	3,63 ± 0,22*	5,2 ± 0,21
	Кашель	4,44 ± 0,24*	5,25 ± 0,29	4,42 ± 0,25*	5,83 ± 0,30
ЖК симптомы	Всего	1,75 ± 0,14	2,12 ± 0,14	1,92 ± 0,19*	2,86 ± 0,26
	Рвота	1,19 ± 0,05*	1,54 ± 0,12	1,22 ± 0,09*	1,94 ± 0,29
	Боль в животе	1,69 ± 0,18	1,65 ± 0,12	1,55 ± 0,18	1,47 ± 0,09
	Жидкий стул	1,97 ± 0,16*	2,67 ± 0,17	2,52 ± 0,21*	3,89 ± 0,32
Острый период болезни		5,1 ± 0,74*	7,1 ± 1,43	4,92 ± 0,65*	6,83 ± 1,11

n — число пациентов, * — как в табл. 2

нов, бронхиальная астма различного генеза и продолжительности — контингент пульмонологического отделения, ПЭП, ДЦП и врожденные поражения ЦНС, частая заболеваемость в анамнезе (ЧБД) и др.).

При анализе клинических проявлений заболеваний, по поводу которых была осуществлена госпитализация детей, у всех отмечено острое начало с повышением температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$ (примерно в 40% случаев лихорадочная реакция достигала $38,6^\circ\text{C}$ и выше) и проявлениями интоксикации (головная боль, озноб, адинамия, беспокойство, недомогание, снижение аппетита) различной степени выраженности, а также катаральными симптомами в носоглотке (заложенность носа и слизистый ринит, гиперемия зева, кашель, признаки стеноза гортани) и легких (хрипы различного характера и выраженности, интенсивность которой зависела от степени вовлечения в процесс нижних отделов дыхательного тракта и наличия сопутствующей патологии, в основном, бронхиальной астмы). У небольшого числа

детей, преимущественно с гриппом, имело место носовое кровотечение, в единичных случаях регистрировался конъюнктивит.

При КВ инфекции и СПРКТ заболевания имели среднетяжелую форму (100,0%), в основном протекали без осложнений (62,7 и 64,0% случаев соответственно). Среди осложнений преобладало развитие бронхита (24,0 и 21,3% случаев соответственно), у небольшого числа детей был выявлен отит и быстро купировавшиеся фебрильные судороги, кровотечение из носа. Всегда присутствовала симптоматика поражения кишечника (рвота, жидкий стул, боли в животе). В отличие от групп наблюдения при ГПЗ, у большинства детей заболевание протекало на неотягощенном преморбидном фоне (53,3 и 65,3% случаев соответственно).

С использованием всех методов обследования этиология ГПЗ была установлена у большинства наблюдавшихся детей (в 75,0—95,0% случаев), при этом домини-

Таблица 4. Результаты изучения лечебной эффективности Арбидола у детей с различным преморбидным фоном

Клинические признаки		Продолжительность симптомов в днях в группах (M ± m)			
		Арбидол		Сравнения	
		A, n = 141	Б, n = 130	A, n = 132	Б, n = 100
Острый период заболевания		6,2 ± 0,1*	5,4 ± 0,21*	8,4 ± 0,7	7,4 ± 0,5
Температурная реакция		2,0 ± 0,12*	1,8 ± 0,16*	4,2 ± 0,59	3,2 ± 0,3
Интоксикация		2,1 ± 0,21*	1,9 ± 0,12*	4,6 ± 0,32	3,7 ± 0,23
Катаральные симптомы	В носоглотке	4,3 ± 0,51*	3,5 ± 0,32*	6,8 ± 0,26	4,8 ± 0,7
	В легких	5,6 ± 0,71*	5,4 ± 0,35*	7,9 ± 0,3	7,1 ± 0,3
	Стеноз гортани	2,5 ± 0,45*	2,2 ± 0,13*	3,8 ± 0,23	3,1 ± 0,13
ЖК симптомы	Всего	1,75 ± 0,14*	1,27 ± 0,32*	2,76 ± 0,37	2,12 ± 0,26
	Рвота	1,19 ± 0,05*	1,07 ± 0,21*	1,54 ± 0,12	1,94 ± 0,29
	Боль в животе	1,69 ± 0,18	1,35 ± 0,12	1,75 ± 0,12	1,65 ± 0,12
	Жидкий стул	1,97 ± 0,16*	1,27 ± 0,32*	2,67 ± 0,17	2,37 ± 0,17

A — с отягощенным преморбидным фоном, Б — с неотягощенным преморбидным фоном; n — число детей в группе; * — различия показателей статистически значимы по отношению к соответствующей группе сравнения

Таблица 5. Динамика уровня sIgA в носовых смывах и IgE в сыворотке крови у детей при изучении лечебной эффективности Арбидола

Показатель	Группа	Число лиц с уровнем показателя (%)				M ± m		Динамика уровня (%)		
		в пределах N		< N (для sIgA) > N (для IgE)		1	2	Повышение	Снижение	Без динамики
		1	2	1	2					
sIgA, N (1,5–3,0 мкг/мл)	A, n = 90	15,6	40,0* #	84,4	60,0* #	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,1	84,4	15,6	—
	Б, n = 70	28,6	7,1*	71,4	92,9*	1,2 ± 0,1* #	0,8 ± 0,1*	28,6	71,4	—
IgE, N (0–50 КЕ/л)	A, n = 90	50,0	50,0	50,0	50,0	53,9 ± 9,8	43,5 ± 7,8*	34,4*	65,6	—
	Б, n = 70	57,1	50,0	42,9	50,0	30,8 ± 5,8	54,2 ± 9,3 #	71,4*	28,6	—

A — Арбидол, Б — группа сравнения; 1 — до начала лечения, 2 — перед выпиской; * — различия показателей статистически значимы по отношению к группам сравнения; # — по отношению к норме (p < 0,05)

ровали вирусные возбудители, а обнаруженные микоплазма пневмонии или возбудитель хламидийной инфекции были представлены преимущественно в виде ассоциации с вирусами. Доминировали вирусы гриппа изолированно или в сочетании с другими респираторными вирусами. При наблюдении в 1994–96 гг. гриппозная моноинфекция имела место в 29,2% случаев (в группе сравнения — в 24,1%), в 24,2% случаев у лиц, получавших Арбидол, грипп сочетался с другими возбудителями (в сравниваемой группе — в 12,4%), из которых доминировали ассоциации с аденовирусами (11,2 и 7,2% соответственно). В 2005–2006 гг. и в 2007–2009 гг. наблюдалась примерно та же ситуация (оба возбудителя примерно у каждого четвертого ребенка в

обеих группах в виде моноинфекции или в сочетании друг с другом).

У пациентов с КВ и СПРКТ в материалах из носа наиболее часто, как и в предыдущих исследованиях, обнаруживали антигены адено- и гриппозных вирусов изолированно или в сочетании с другими возбудителями. В фекалиях вирусные агенты диагностировались примерно у каждого второго представителя в сравниваемых группах с преобладанием рота-, норо-, торовирусов. Несколько реже выявлялись коронавирусы и антигены гриппозных, адено- и энтеровирусов. Следует отметить, что примерно у каждого третьего ребенка (28,3 и 30,1% случаев соответственно), в инфекционном процессе принимали участие ≥ 2 возбудителей с

Таблица 6. Динамика показателей IFN статуса у детей на фоне приема Арбидола

Тип IFN		Порядок исследования	Арбидол, n = 90				Группа сравнения, n = 70			
			Уровень IFN пг/мл (M ± m)	Динамика показателей (%)			Уровень IFN пг/мл (M ± m)	Динамика показателей (%)		
				↑	↓	↔		↑	↓	↔
Продукция IFN α-in vitro	СП	1	59,2 ± 4,3				59,3 ± 2,3			
		2	61,3 ± 4,2	50,0	35,6	14,4	61,4 ± 5,2	50,0	35,7	14,3
		3	34,0 ± 3,6*#	5,6	80,0*	14,4	51,79 ± 3,5	21,4	57,2	21,4
	ИП	1	120,0 ± 3,1				125,7 ± 1,5			
		2	133,8 ± 1,2*#	64,4*	35,6*	0	108,6 ± 4,7#	28,6	71,4	0
		3	117,8 ± 3,1*	17,8	73,3	8,9	97,9 ± 2,6#	21,4	64,3	14,3
Сывороточный IFN-α		1	60,0 ± 3,1				51,4 ± 4,8			
		2	57,3 ± 4,3*	40,0*	40,0*	20,0	44,3 ± 4,2	21,4	57,2	21,4
		3	30,3 ± 4,1#	0	85,6*	14,4*	37,1 ± 5,6#	14,3	35,7	50,0
Продукция IFN γ-in vitro	СП	1	41,0 ± 3,5				40,0 ± 3,2			
		2	44,0 ± 5,5	34,4	24,4*	41,2*	43,6 ± 4,1	35,7	50,0	14,3
		3	33,0 ± 4,3	64,4*	20,0*	15,6	30,4 ± 2,8#	21,4	50,0	28,6
	ИП	1	97,8 ± 1,5				105,7 ± 2,3			
		2	114,5 ± 1,8*#	80,0*	20,0*	0	95,7 ± 1,4#	28,6	57,1	14,3
		3	107,0 ± 3,9*#	25,6	54,4	20,0	85,0 ± 1,6#	28,6	57,1	14,3
Сывороточный IFN-γ		1	37,9 ± 3,4				37,9 ± 5,2			
		2	37,1 ± 3,7	45,0	25,0	30,0	36,8 ± 5,2	35,7	30,0	34,3
		3	25,4 ± 2,1#	30,0	40,0	30,0	24,6 ± 4,8#	21,4	57,2	21,4

n — число детей; СП — спонтанная продукция, ИП — индуцированная; 1, 2, 3 порядок обследования; различия статистически значимы (p < 0,05) по отношению: * — к группе сравнения; # — к 1 исследованию; ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — без динамики

преобладанием ассоциаций адено-, РС- и вирусов гриппа. КВ инфекция, доказанная лабораторно у 43 человек, была представлена преимущественно в виде ассоциаций с другими возбудителями, моноинфекция регистрировалась лишь в 7—9% случаев.

Исследования, проведенные по изучению терапевтического действия Арбидола в разные периоды наблюдения, свидетельствовали о его эффективности (табл. 2, 3). Показано, что включение препарата в комплексную терапию способствует статистически значимому более быстрому выздоровлению детей как с гриппом и ГПЗ, так и с КВИ и СПРКТ, что проявлялось более быстрой нормализацией температуры тела и снижением проявлений интоксикации, а также катаральных симптомов в носоглотке и даже легких, чего не наблюдали при использовании в предыдущие эпид. подъемы гриппа противовирусного препарата ремантадина.

Уже с первых дней наблюдения за динамикой клинических проявлений заболевания у детей при их ежедневной регистрации оказалось, что на фоне приема Арбидола во все периоды наблюдения отмечалось статистически значимое сокращение числа пациентов с выраженными проявлениями заболевания, чего не наблю-

далось у детей в сравниваемых группах. Отмечено, что у получавших препарат при всех нозологических формах заболевания, в том числе и при СПРКТ, уже через 0,5 суток количество больных с температурой тела ≥ 38,6°C сократилось в 2,4 раза, что достоверно отличалось от динамики регистрируемой температурной реакции у детей, получавших только базисную терапию, включавшую в том числе и жаропонижающие препараты. Подобная закономерность имела место и в отношении других симптомов заболевания. Так, если через 2 дня от начала лечения пациентов с СПРКТ с включением Арбидола признаки интоксикации сохранялись лишь в 19,3% случаев, то в сравниваемой группе они продолжали регистрироваться еще у 60,0% наблюдавшихся детей, p < 0,001. В эти же сроки отмечено статистически значимое сокращение числа больных с наличием катаральных симптомов в носоглотке (77,3 и 96,0% соответственно) и признаков вовлечения в процесс ЖК тракта (44,0 и 57,3% соответственно), в основном за счет более быстрой нормализации стула, который через 1 день наблюдения оставался измененным у 21,3% лиц, получавших Арбидол, и в 44,0% случаев среди детей группы сравнения, p < 0,05. Подобные закономер-

Таблица 7. Эффективность Арбидола в зависимости от IFN продуцирующей активности ИКК ребенка

Наблюдаемые группы	Уровень СП IFN- α	ИС	Продолжительность клинических симптомов в днях ($M \pm m$)			
			Температурной реакции	Интоксикации	Катарального синдрома	Острого п-да заболевания
Арбидол, $n = 90$	Низкий (≤ 50 пг/мл)	≤ 2	4,4 \pm 0,4	4,6 \pm 1,0	7,2 \pm 0,6	7,1 \pm 0,4*
		≥ 2	3,0 \pm 0,5*	2,9 \pm 0,5*	6,9 \pm 0,5	6,0 \pm 0,5*
	Высокий (> 50 пг/мл)	≤ 2	2,9 \pm 0,4*	3,0 \pm 0,4*	5,6 \pm 0,5	5,5 \pm 0,6*
		≥ 2	2,7 \pm 0,4	2,8 \pm 0,5	4,3 \pm 0,4*	4,9 \pm 0,3*
Сравнения, $n = 70$	Низкий (≤ 50 пг/мл)	≤ 2	5,3 \pm 0,6	5,2 \pm 0,6	7,8 \pm 0,7	8,5 \pm 0,5
		≥ 2	4,4 \pm 0,5	4,3 \pm 0,4	7,7 \pm 0,6	7,9 \pm 0,5
	Высокий (> 50 пг/мл)	≤ 2	4,3 \pm 0,5	4,2 \pm 0,4	6,8 \pm 0,6	8,1 \pm 0,7
		≥ 2	3,7 \pm 0,4	3,5 \pm 0,5	6,4 \pm 0,4	6,6 \pm 0,6

ИС — индекс стимуляции; * — к группе сравнения

ности наблюдались и у детей с гриппом, ГПЗ и КВИ при отсутствии поражения кишечника [3–6].

Препарат оказался эффективным при всех нозологических формах заболевания, независимо от наличия или отсутствия отягощенного преморбидного фона, при условии его применения с первых дней заболевания (табл. 4). Длительность клинических симптомов (лихорадочной реакции, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке и легких, а также симптомов поражения кишечного тракта при СПРКТ, как и всего заболевания в целом, у пациентов, получавших химиопрепарат, была статистически значимо короче, чем в соответствующих группах сравнения.

В целом, лечебная эффективность Арбидола была оценена как отличная и хорошая. Эти результаты достигались влиянием препарата на функциональную активность иммунокомпетентных клеток (ИКК), активизация которых способствовала статистически значимому сокращению длительности обнаружения антигенов возбудителей в носовых ходах детей во все периоды наблюдения.

Известно, что в секретах слизистых оболочек содержатся различные факторы неспецифической защиты, основным из которых является секреторный иммуноглобулин А (sIgA) — димерный секреторный компонент (S-компонент) иммуноглобулина А (IgA), предотвращающий адгезию микроорганизмов к клеткам респираторного эпителия. У детей, больных ОРВИ, как правило, имеет место нарушение защитной функции слизистой носоглотки, о чем свидетельствовало низкое (0,7–1,0 мг/мл) содержание sIgA в назальном секрете при первом обследовании у большинства детей в каждой сравниваемой группе, что достоверно ниже показателей нормы (табл. 5).

Включение Арбидола в комплексную терапию наблюдавшихся детей способствовало, в отличие от пациентов сравниваемых групп, статистически значимому

повышению содержания sIgA в материалах из носа, что свидетельствовало о благоприятном влиянии препарата на состояние секреторного иммунитета.

Применение Арбидола оказывало положительное влияние и на динамику IFN статуса (содержание IFN в сыворотке крови, а также спонтанную (СП) и индуцированную продукцию (ИП) IFN- α и γ in vitro)

В начале заболевания уровень сывороточного IFN- α , циркулирующего в крови, у детей сравниваемых групп был в среднем 51,4–60,0 пг/мл, а IFN- γ — 37,9 пг/мл, т. е. в пределах обычной реакции на внедрение вирусного антигена. В эти же сроки имело место некоторое увеличение СП IFN- α и γ in vitro наряду со снижением способности лимфоцитов к индуцированной продукции IFN- α и γ примерно у половины пациентов (табл. 6). В последующем у 40,0% пациентов, получавших Арбидол, в отличие от 21,4% в сравниваемой группе, регистрировалось статистически значимое повышение содержания IFN- α в сыворотке крови и IFN- γ — у 45,0 и 35,7% соответственно, а также сохранение высокого уровня СП IFN- α и повышение активности лимфоцитов к ИП как IFN- α , так и - γ , со снижением показателей (менее выраженным у получавших Арбидол) в период ранней реконвалесценции ($p < 0,05$).

Применение химиопрепарата с IFN индуцирующими свойствами оказалось высоко эффективным у детей вне зависимости от исходного уровня сывороточного IFN- α в крови, но прямо коррелировало со способностью ИКК к ИП IFN, причем более эффективным он был у лиц с высоким (≥ 2) индексом стимуляции (ИС) продукции IFN- α , даже в случае низкой СП [13] (табл. 7).

Было показано, что применение в комплексной терапии детей с ГПЗ Арбидола способствует снижению интенсивности свободнорадикального окисления и повышению уровня антиоксидантной защиты (АОЗ), что, соответственно, сопровождалось более быстрым выздоровлением ребенка (табл. 8).

Таблица 8. Динамика показателей ПОЛ–АОС у детей с ГПЗ при изучении лечебной эффективности Арбидола

Группы	Признак	ОАО (%)		СОД (%)		МДА в сыворотке крови (%)			
		1	2	1	2	Спонтанная		Прирост после стимуляции	
						1	2	1	2
Арбидол, n = 90	< N	60,0	0,0*	70,0	20,0* **	5,0	35,0*	0,0	0,0
	N	40,0	90,0*	30,0	80,0* **	40,0	45,0	55,0	90,0*
	> N	0,0	10,0	0,0	0,0	55,0	20,0*	45,0	10,0*
	↑		85,0**		80,0		20,0**		10,0**
	↓		15,0**		20,0		80,0**		90,0**
	M ± m	1,33 ± 0,05	1,64 ± 0,0*, **	150,0 ± 3,7	172,9 ± 3,6*, **	3,82 ± 0,3	2,93 ± 0,3*	2,43 ± 0,3	1,62 ± 0,2***
Сравнения, n = 70	< N	28,6	35,7	71,4	71,4	28,6	14,3	0,0	0,0
	N	71,4	64,3	28,6	28,6	14,3	35,7	85,7	100,0
	> N	0,0	0,0	0,0	0,0	57,1	50,0	14,3	0,0
	↑		35,7		71,4		50,0		57,1
	↓		64,3		28,6		50,0		(или =) 42,9
	M ± m	1,43 ± 0,1	1,35 ± 0,04	152,0 ± 4,5	157,3 ± 4,4	3,34 ± 0,2	3,35 ± 0,1	1,52 ± 0,2	1,51 ± 0,1
Норма		1,28–1,83 ммоль/л		164,0–240,0 Ед./л		2,62–3,58 мкмоль/л		0,58–2,40 мкмоль/л	

* – $p < 0,05$ по отношению к I исследованию; ** – по отношению к группе сравнения; 1,2 – порядок исследования как в табл. 5

Таблица 9. Продолжительность обнаружения антигенов возбудителей в материалах из носа детей

Препарат (группы наблюдения)	Данные ИФМ-обследования (абс./%)								
	До лечения			После начала лечения					
	Обследовано	Из них ИФ+	≥ 2 антигенов	Через 2 дня			Через 4–5 дней		Через ≥ 6 дней
Обследовано				Из них ИФ+	≥ 2 антигенов	Обследовано	Из них ИФ+	Из них ИФ+	
Арбидол	147	108/73,5	26/24,0	129	37/28,6*	0	31	0*	0
Контроль	108	72/66,7	18/25,0	99	45/45,5	9/20,0	38	7/18,5	2 из 7

* – различия показателей статистически значимы по отношению к сравниваемой группе

Таблица 10. Результаты изучения профилактической эффективности Арбидола (по отношению к ГИ)

Наблюдаемые группы	Всего детей	Число ГИ (абс./%)	ИЭ	КЭЭ	В том числе с осложненным течением (абс./%)				
					Бронхит	Пневмония	ЛОР	ОРЗ + ОКИ	
Арбидол	А	65	4/6,2	4,3	76,9	1/1,4	0	1/1,6	0
	Б	82	5/6,1	4,4	77,3	0	0	0	0
Сравнения	108	29/26,9				7/6,5	2/1,8	6/5,6	6/5,6

А – с отягощенным фоном, Б – с неотягощенным фоном, ГИ – госпитальные инфекции, ИЭ-индекс эффективности, КЭЭ – коэффициент экономической эффективности; * – различия показателей статистически значимы по отношению к группе сравнения

В среднем исходные показатели продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) примерно у половины детей всех групп наблюдения колебались в пределах нормальных значений малонового диальдегида (МДА), а активность его прироста в ответ на стимуляцию $FeSO_4 \cdot H_2O$ также соответствовала нормальным величинам или была повышенной. Применение Арбидола способствовало статистически значимому снижению уровня МДА (спонтанного и стимулированного) в сыво-

ротке крови, с достоверным снижением и уровня прироста активных продуктов ПОЛ ($p < 0,05$).

Кроме того, у наблюдаемых детей отмечалось достоверное увеличение содержания составных частей АОЗ (супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах и общих антиоксидантов (ОАО) в сыворотке крови) как по отношению к первому исследованию (до начала терапии Арбидолом), так и по отношению к группе детей, получавших только базисную терапию.

Показано, что включение Арбидола в терапию детей с гриппом, ГПЗ, КВ инфекцией и СПРКТ способствовало статистически значимому сокращению длительности сохранения в материалах из носа наблюдавшихся пациентов антигенов возбудителей (т. е. более быстрой санации носоглотки) детей (табл. 9). Уже на 2 сутки после начала лечения число положительных находок в соскобах из носа у получавших Арбидол достоверно уменьшилось с 73,5 до 28,6%, в отличие от детей группы сравнения (с 66,7 до 45,5%). В эти же сроки у пациентов основной группы наблюдалось выраженное сокращение числа обнаружения в соскобах из носа микстинфекций (≥ 2) (с 24,0 до 0% в отличие от 25,0—20,0% у пациентов сравнимой группы. Статистически значимые различия сохранялись и на 4—5 сутки (0—18,5% в сравнимых группах соответственно).

Стабилизация образования IgA в носовых секретах, повышение интерферонродуцирующей активности ИКК, сокращение периода вирусывыделения у детей, получавших Арбидол, способствовало статистически значимому уменьшению у них частоты развития госпитальных инфекций (ГИ), в том числе и среди детей с отягощенным преморбидным фоном, (табл. 10).

Следует отметить, что ГИ (суперинфекционные заболевания), развившиеся в стационаре или вскоре после выписки, у получавших Арбидол (независимо от преморбидного фона пациентов) были менее продолжительными, а также статистически значимо отличались более легкой формой течения с отсутствием осложнений, чего нельзя сказать в отношении детей, входивших в состав групп сравнения. В основном, это были ЛОР-осложнения (отиты), бронхиты, в единичных случаях — пневмонии или наслоение кишечного синдрома. Безусловно, развитие суперинфекционных заболеваний удлиняет продолжительность острого периода всего инфекционного процесса, но в целом, у детей, получавших Арбидол, он длился $5,1 \pm 0,74$ дня, а в группе сравнения — $7,1 \pm 1,43$ дня.

Применение препарата не вызывало субъективных жалоб у детей, а также их родителей и обслуживающего персонала. Не отмечено каких-либо побочных клинических эффектов на введение препарата, осложняющих течение инфекционного процесса, в том числе и среди детей с проявлениями дермато- и респираторного аллергозов. Кроме того, в 65,0% случаев среди детей, получавших препарат, отмечалось снижение или сохранение уровня общего IgE, повышенное содержание которого свидетельствует о гиперреактивности организма и является характерным признаком его аллергической настроенности, в отличие от пациентов группы сравнения, у которых преобладало повышение уровня общего IgE (табл. 5).

Данные клинического обследования пациентов подтвердились динамикой содержания показателей периферической крови и биохимических показателей (содержание в сыворотке крови печеночных ферментов

АСТ и АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевины, пириновградной кислоты и изоферментов лактатдегидрогеназы), свидетельствующих об отсутствии каких либо нарушений в органах и тканях у получавших препарат, т. е. о его благоприятном профиле безопасности.

Таким образом, на основании результатов многолетних наблюдений был сделан вывод, что данный препарат обладает выраженной лечебной и профилактической (по отношению к госпитальным инфекциям) эффективностью, обладает благоприятным профилем безопасности, и его можно рекомендовать для включения в комплексную терапию детей с гриппом и ГПЗ, в том числе и с сочетанным поражением респираторного и кишечного трактов, независимо от тяжести и характера течения заболевания, а также наличия или отсутствия у пациентов отягощенного преморбидного фона.

Литература:

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь—декабрь 2011 в РФ // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 3.
2. Медицинская вирусология / Под редакцией академика РАМН Д.К. Львова. — М.: Медицинское информационное агентство МИА, 2008. — 655 с.
3. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций у детей / В.П. Дринецкий и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43. — Вып. 9. — С. 29—34.
4. Дринецкий В.П. Оценка безвредности и эффективности новых препаратов для этиотропного лечения и специфической профилактики гриппа у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб., 1999.
5. Осидак Л.В. Острые респираторные микст-инфекции у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб., 2001. — 45 с.
6. Образцова Е.В. Препараты интерферона и его индукторов в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 2007. — 23 с.
7. Дондурей Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 2007. — 24 с.
8. Этиотропная терапия как средство профилактики госпитальных респираторных инфекций у часто болеющих детей / Л.В. Осидак и др. // Вопр. практической педиатрии. — 2007. — Т. 2, № 6. — С. 10—16.
9. Гусева В.М. Противовирусная активность арбидола в отношении коронавируса человека / В.М. Гусева, В.В. Зарубаев // Актуальные вирусные инфекции — теоретические и практические аспекты: Материалы междунар. науч. конф. — СПб., 2004. — С. 40.
10. Экспериментальные данные по эффективности арбидола в отношении возбудителя атипичной пневмонии (SARS) in vitro и in vivo / Р.А. Хамитов и др. // Арбидол. Новые данные. — М., 2004. — С. 43—46.
11. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». — М.: Стандартиформ. — 2005. — 34 с.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
13. Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях: Патент на изобретение № 2424768 (Е.Г. Головачева, Е.В. Образцова, Л.В. Осидак, О.И. Афанасьева, Н.М. Калинина). — Зарегистрирован в Государственном реестре РФ 27 июля 2011.