

ПРИМЕНЕНИЕ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.В. Караулов, А.В. Горелов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies.

A.V. Karaulov, A.V. Gorelov

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: обобщенная оценка клинической эффективности азоксимера бромиды при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков на основании данных контролируемых клинических исследований.

Материалы и методы: были отобраны 5 клинических исследований, включающих данные 542 пациентов в возрасте 3–18 лет, в которых сравнивались эффективность терапии азоксимера бромидом в составе комплексной терапии и эффективность стандартной симптоматической терапии.

Результаты: результаты мета-анализа демонстрируют, что добавление азоксимера бромиды к терапии респираторных инфекций у пациентов в возрасте 3–18 лет с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры: обобщенная разница составила -1,92 дня в пользу терапии азоксимера бромидом (95 % доверительный интервал -1,65; -1,15) согласно модели случайных эффектов и -1,4 дня (95 % доверительный интервал -3,16; -0,67) согласно модели фиксированных эффектов. Кроме того, применение азоксимера бромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации на 1,4 дня в сравнении с контрольной группой (95 % доверительный интервал -1,65; -1,15), головной боли – на 0,53 дня (95 % доверительный интервал -0,91; -0,15), боли в мышцах и суставах – на 1,59 дня (95 % доверительный интервал -2,1854; -1,0028) и продолжительности клинических симптомов остро-го воспаления верхних дыхательных путей – на 1,23 дня (95 % доверительный интервал -1,32; -1,14).

Заключение: включение азоксимера бромиды как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных заболеваний дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, оказывая положительное влияние на иммунные механизмы и практически не вызывая при этом побочных эффектов.

Ключевые слова: респираторные инфекции, ОРВИ, мета-анализ, азоксимера бромид.

Abstract

Objective. The aim of this meta-analysis is to summarize clinical efficacy of azoximer bromide for treatment of inflammatory respiratory infections in children and adolescents based on data from controlled clinical trials.

Materials and methods. In total 5 clinical studies with data from 542 patients aged 3–18 years were selected where effectiveness of therapy with addition of azoximer bromide to combination therapy was compared to standard symptomatic treatment.

Results. The results of the meta-analysis demonstrate that the addition of azoximer bromide from the first day to respiratory infections treatment in patients aged 3-18 years helps to reduce temperature normalization time [mean difference -1,92 day in favour of treatment with investigational drug (95 % confidence interval 1,65; 1,15) according to the random effects model or -1,4 days (95 % confidence interval 3,16; 0,67) according to fixed effects model]. Moreover azoximer bromide use in inflammatory respiratory infections treatment reduces the duration of fever and intoxication symptoms by 1,4 days in comparison with the control group (95 % confidence interval 1,65; 1,15), headache by 0,53 days (95 % confidence interval -0,91; -0,15), muscle and joint pain by 1,59 days (95 % confidence interval -2,1854; -1,0028) and catarrhal symptoms by 1,23 days (95 % confidence interval 1,32; 1,14).

Conclusion. Addition of azoximer bromide as nosotropic therapeutic agent to combination therapy of respiratory diseases make possible to control intoxication symptoms in a better way, reduces the morbidity of infectious and inflammatory process, has positive effect on immune mechanisms and causes almost no side effects.

Key words: respiratory infections, ARVI, meta-analysis, azoximer bromide

Введение

В структуре инфекционной заболеваемости в России острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют до 95–97%. Ежегодно в России порядка 10–40% населения переносит ОРВИ не менее одного раза. Согласно данным Минздрава России и Роспотребнадзора, общее количество переболевших ОРВИ и гриппом составило 7,79 млн человек (5,3% от населения страны) в эпидемический сезон 2015/2016 годов и 13,67 млн человек (9,6% от населения) в сезон 2016/2017 годов [1, 2]. В эпидемический сезон 2017/2018 годов гриппом и ОРВИ переболело 10,4% жителей России [3]. Дети в возрасте до 14 лет переносят ОРВИ значительно чаще взрослых, из общего числа переболевших за сезон 2015/2016 года дети в возрасте 0–2 года составили 17,3%, 3–6 лет — 24,6%, школьники 7–14 лет — 20%, лица старше 15 лет — 38,1% [1]. Экономический ущерб от гриппа и ОРВИ в 2018 г., по ориентировочным расчетам Роспотребнадзора, превысил 520 млрд руб. [4]

Ведущее значение в патогенезе ОРВИ и гриппа имеет синдром общей интоксикации организма, проявляющийся такими симптомами, как жар, озноб, головная боль, боль в мышцах и суставах, общая слабость, нарушение сна, снижение аппетита. Ведущую роль в развитии синдрома общей интоксикации при инфекционно-воспалительных заболеваниях играют токсины. Они могут быть как экзогенной (бактериальные, вирусные, грибковые токсины), так и эндогенной природы — эндотоксины (липополисахариды) и продукты деградации клеток пораженных инфекцией тканей собственного организма.

Многочисленными исследованиями было показано, что интоксикация организма при инфекционном процессе усугубляется неадекватной реакцией нейтрофилов в ответ на патоген, исходом которой является образование суицидальных нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [5]. В процессе формирования суицидальных НВЛ происходит выброс в окружающее пространство ядерного содержимого нейтрофилов, содержащего нити ДНК, окруженные положительно заряженными (катионными) белками гистонами, нейтрофильную эластазу, пептид LL-37 и миелопероксидазу [6]. Наиболее токсичными компонентами в составе НВЛ являются гистоны, которые, попав во внеклеточное пространство, оказывают повреждающее действие в отношении клеток собственного организма, тем самым усиливая проявления синдрома общей интоксикации. В исследованиях было доказано, что тяжесть течения инфекционно-воспалительного заболевания коррелирует с уровнем формирования НВЛ [5].

Зачастую именно синдром общей интоксикации лежит в основе тяжелого состояния пациента

с инфекционной патологией, развития осложнений со стороны ключевых органов и систем организма. Поэтому стратегия ведения пациента с респираторной инфекцией должна быть нацелена не только на снятие симптомов, таких как снижение температуры, уменьшение головной боли, но и на патогенетические звенья развития синдрома общетоксической интоксикации — снижение уровня экзо- и эндотоксинов, с одной стороны, обеспечивая их сорбцию и удаление из организма, с другой стороны — предупреждая их формирование, т.е. обеспечивая гибель и элиминацию инфекционного возбудителя и подавление образования НВЛ и одновременно обеспечивая контроль над продукцией провоспалительных цитокинов, с которыми связано развитие цитокинового шторма.

В отношении симптоматической и этиотропной терапии в настоящее время существуют обоснованные рекомендации, основанные на убедительной доказательной базе клинических исследований. Что касается патогенетически обоснованной детоксицирующей терапии, то до сих пор рекомендации ограничиваются обильным питьем и при необходимости проведением инфузионной терапии с целью нормализации водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса организма и коррекции патологических потерь жидкости организмом или их предотвращения. В настоящее время нет рекомендаций в отношении применения препаратов, оказывающих влияние на формирование НВЛ и способных снижать уровень экзо- и эндотоксинов в плазме крови без каких-либо побочных реакций.

Азоксимера бромид — препарат с высоким профилем безопасности, обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным. Азоксимера бромид был разработан в Институте иммунологии РФ и применяется в терапии инфекционно-воспалительных респираторных заболеваний уже более 22 лет. В клинических исследованиях было показано, что добавление азоксимера бромида к терапии ОРВИ и других респираторных инфекций способствует сокращению срока нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо, уменьшению симптомов интоксикации, снижению числа осложнений и частоты ОРВИ. Азоксимера бромид проявляет выраженные детоксицирующие свойства, которые обусловлены его высокой абсорбционной способностью, благодаря которой азоксимера бромид способен связывать токсины и выводить их из организма. Кроме того, азоксимера бромид повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов [7, 8], ускоряет созревание дендритных клеток и их миграцию в лимфоидные органы с последующим развитием адаптивного иммунного ответа, сопро-

обладающего высоким уровнем продукции антигенов и нормализацией показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+). Азоксимера бромид также повышает активность натуральных киллеров, повышая их способность к дегрануляции, что является критически важным в противовирусном иммунном ответе. Не так давно было открыто еще одно очень важное свойство азоксимера бромида — влияние на НВЛ [9]. Азоксимера бромид в исследованиях *in vitro* показал дозозависимое подавление формирования суицидальных НВЛ, которые, как известно, инициируют массовую гибель нейтрофилов и с которыми в первую очередь связывают негативное воздействие НВЛ на организм при инфекционном воспалении. Все перечисленные выше свойства препарата позволяют уменьшить общую интоксикацию при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, снизить тяжесть их течения и ускорить выздоровление. Таким образом, азоксимера бромид рассматривается как препарат с высоким потенциалом патогенетического действия в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта.

Цель исследования — обобщенная оценка клинической эффективности азоксимера бромида при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков на основании данных контролируемых клинических исследований.

Материалы и методы

Стратегия поиска исследований

Первым этапом был поиск всех клинических исследований препарата азоксимера бромид в русскоязычных и международных источниках. Источники данных для идентификации рандомизированных контролируемых исследований включали электронные базы данных, такие как: PubMed, Embase, Cochrane Library, eLibrary, Научная электронная библиотека «Киберленинка». Поиск осуществлялся с использованием ключевых терминов: «азоксимера бромид», «инфекция дыхательных путей» и «дети» (до марта 2019 г.). Также у компаний-производителей были запрошены отчеты о клинических исследованиях препаратов, содержащих азоксимера бромид в качестве основного действующего вещества.

Далее был проведен отбор исследований из статей и отчетов по представленным ниже критериям. Исследования, включенные в мета-анализ, должны были соответствовать следующим критериям отбора:

1. Сравнительные контролируемые клинические исследования инфекционно-воспалительных

заболеваний дыхательных путей (в том числе разного дизайна: рандомизированные двойные слепые, открытые рандомизированные и открытые когортные исследования).

2. Участники: дети с диагнозом «респираторные инфекционно-воспалительные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, пневмония».

3. Возраст участников исследования от 3 до 18 лет (дети и подростки).

4. Путь введения препарата — пероральный, сублингвальный или интраназальный.

5. Время начала приема исследуемого препарата: с первого дня в составе комплексной терапии.

6. В исследовании должны сравниваться применение стандартной симптоматической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (с применением плацебо или без него) и применение азоксимера бромида на фоне стандартной симптоматической терапии (при условии, что стандартная терапия в двух сравниваемых группах не отличается).

7. Критерии оценки эффективности, используемые в исследовании: сроки нормализации температуры тела, продолжительность отдельных симптомов респираторных инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе симптомов лихорадки и интоксикации, головной боли, боли в мышцах и суставах и симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей).

Из анализа были исключены:

1. Исследования, проведенные во взрослой популяции.

2. Исследования нозологий, не связанных с респираторными инфекциями.

3. Исследования, в которых дополнительно применялись другие виды терапии, кроме терапии азоксимера бромидом и стандартной симптоматической и этиотропной терапии (например, с применением других иммуномодуляторов).

4. Исследования, в которых отсутствовали такие конечные точки, как длительность лихорадки и интоксикации; длительность головной боли; длительность боли в суставах и мышцах; продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

5. Обзорные статьи, повторяющие данные других исследований.

Конечные точки исследований, используемые в мета-анализе

Мета-анализ проводился по первичному показателю эффективности: «средние сроки нормализации температуры тела», а также по следующим вторичным показателям эффективности:

- длительность лихорадки и интоксикации;
- длительность головной боли;
- длительность боли в суставах и мышцах;

— продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

Сроки нормализации температуры рассчитывались с первого дня назначения терапии в рамках клинического исследования (исследуемым препаратом или плацебо на фоне комплексной терапии, симптоматической терапии в контрольной группе).

В случае, если в исследовании были приведены длительность лихорадки и интоксикации в качестве отдельных показателей эффективности, для анализа использовали симптом с большей продолжительностью.

Статистический анализ

Мета-анализ проводился с использованием программного обеспечения NCSS 2019, v19.0.2. В программе реализованы методы, описанные ранее [11].

Оцениваемые параметры включали сроки нормализации температуры, длительность лихорадки и интоксикации, симптомов головной боли, боли в суставах и мышцах и продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей. Для анализа первичного показателя эффективности, включенного в мета-анализ (средние сроки нормализации температуры тела в днях), использовали две модели: модель случайных эффектов (Random Effects Model) и модель фиксированных эффектов (Fixed Effects Model). Дополнительно анализировали результаты вторичных показателей эффективности с помощью модели фиксированных эффектов.

Количественные переменные представлены как средние различия с соответствующим 95% доверительным интервалом. В анализе использо-

вались только имеющиеся данные, пропущенные значения не восстанавливались. Если была представлена ошибка среднего, соответствующее стандартное отклонение было рассчитано с помощью умножения на квадратный корень числа пациентов в группе. Для мета-анализа уровень статистической значимости был установлен как 5%.

Результаты и обсуждение

Дизайн отобранных для анализа исследований

В результате проведенного поиска исследований и последующего их анализа были отобраны пять клинических исследований, касающихся исследований азоксимера бромид и соответствующих критериям отбора, из общего числа 274 статей и отчетов, с участием более 19 000 пациентов. Из отобранных 5 исследований с участием 540 детей основную группу составили 334 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, которым был назначен азоксимера бромид в составе комплексной терапии. Группу контроля составили 206 человек. Возраст пациентов составлял от 3 до 18 лет (дети и подростки). Показания к применению — ОРВИ/ОРЗ в 4 исследованиях, в одном исследовании изучались пациенты с внебольничной пневмонией у часто болеющих ОРЗ детей [12]. Наименьшее число участников составляло 40 человек, наибольшее — 207 человек (табл.).

Среди отобранных исследований 2 исследования [10, 13, 14] были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, 3 исследования [8, 10, 12, 15] — открытыми рандомизированными с контрольной группой, получавшей только симптоматическую терапию. Азоксимера бромид назначали в составе

Таблица

Характеристики клинических исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Размер выборки (Т/С)	Диагноз	Конечные точки	Возраст пациентов (лет)
Вавилова В.П. (2015) [8]	84 + 83/40	ОРВИ	1, 3, 4, 5	3–6
Маланичева Т.Г. (2018) [12]	30/25	Среднетяжелые формы внебольничной пневмонии у часто болеющих ОРЗ детей	2	3–7
Харламова Ф.С. (2013) [14]	52/46	ОРВИ с явлениями острого ларинготрахеобронхита средней степени тяжести	2, 5	3–14
Харит С.М. (2017(1)) [10,15]	20/20	ОРЗ на фоне частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (более 5 раз в год)	1, 2	12–18
Харит С.М. (2017(2)) [10,13]	65/65	ОРВИ	1, 3, 4	3–14

Т — группа тестируемого препарата (основная группа); С — контрольная группа. Конечные точки: 1 — средние сроки нормализации температуры тела, 2 — длительность лихорадки и интоксикации, 3 — длительность головной боли, 4 — длительность боли в суставах и мышцах, 5 — продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

комплексной терапии на фоне симптоматической терапии с первого дня терапии в основной группе во всех исследованиях, за исключением одного [8], в котором было две группы терапии азоксимером бромидом: с первого дня исследования у 84 участников и с четвертого дня исследования у 83 участников. Данные, полученные во второй группе данного исследования, не вошли в настоящий мета-анализ.

Анализ первичного показателя эффективности

Первичный показатель — средние сроки нормализации температуры тела.

В 3 клинических исследованиях были представлены данные по срокам нормализации тем-

пературы у пациентов [8, 10, 13, 15]. Согласно полученным результатам, были проанализированы данные от 156 пациентов в группе терапии азоксимера бромида и 115 пациентов в контрольной группе (все они получали плацебо). Результаты статистического анализа показали значимые, имеющие клиническое значение различия по срокам нормализации при сравнении группы терапии азоксимера бромида с контрольной группой, как при применении модели случайных эффектов (обобщенная разница составила 1,92 дня в пользу терапии исследуемым препаратом; 95% ДИ -1,65; -1,15), так и при использовании модели фиксированных эффектов (обобщенная разница 1,4 дня в пользу применения исследуемого препарата; 95% ДИ -3,16; -0,67) (рис. 1).

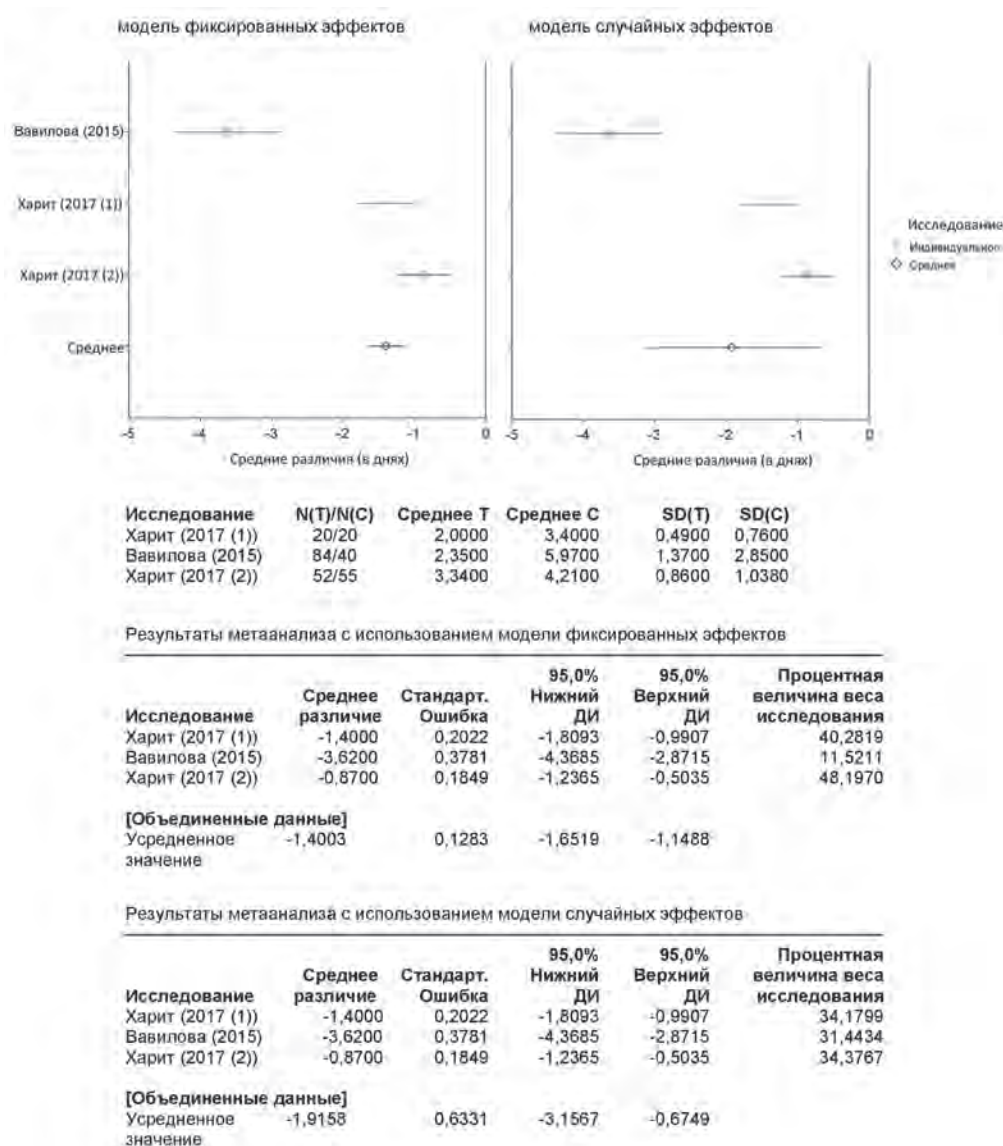


Рис. 1. Средние сроки нормализации температуры тела: Т — группа препарата азоксимера бромида, С — контрольная группа, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал

Анализ вторичных показателей эффективности

Вторичный показатель — длительность лихорадки и интоксикации

Данные по длительности лихорадки и интоксикации также были представлены в трех клинических исследованиях [10, 12, 14, 15]. Группа терапии с применением азоксимера бромида включала 102 пациента, контрольная группа (плацебо) — 91 пациента, для которых были получены данные о длительности лихорадки и интоксикации. Применение азоксимера бромида также показало снижение длительности лихорадки и интоксикации по сравнению с контрольной группой. Обобщенная

разница составила 1,4 дня в пользу применения исследуемого препарата (95% ДИ -1,65; -1,15) (рис. 2).

Вторичный показатель — длительность головной боли

Длительность головной боли оценивалась в двух исследованиях [8, 10, 13]. Данные по длительности головной боли были получены от 193 пациентов, из которых в составе комплексной терапии азоксимера бромид принимали 115 пациентов, а плацебо — 78 пациентов. Было выявлено статистически значимое различие, свидетельствующее о сокращении продолжительности симптома при применении азоксимера бромида (обобщенная разница -0,53 дня, 95% ДИ -0,91; -0,15) (рис. 3).

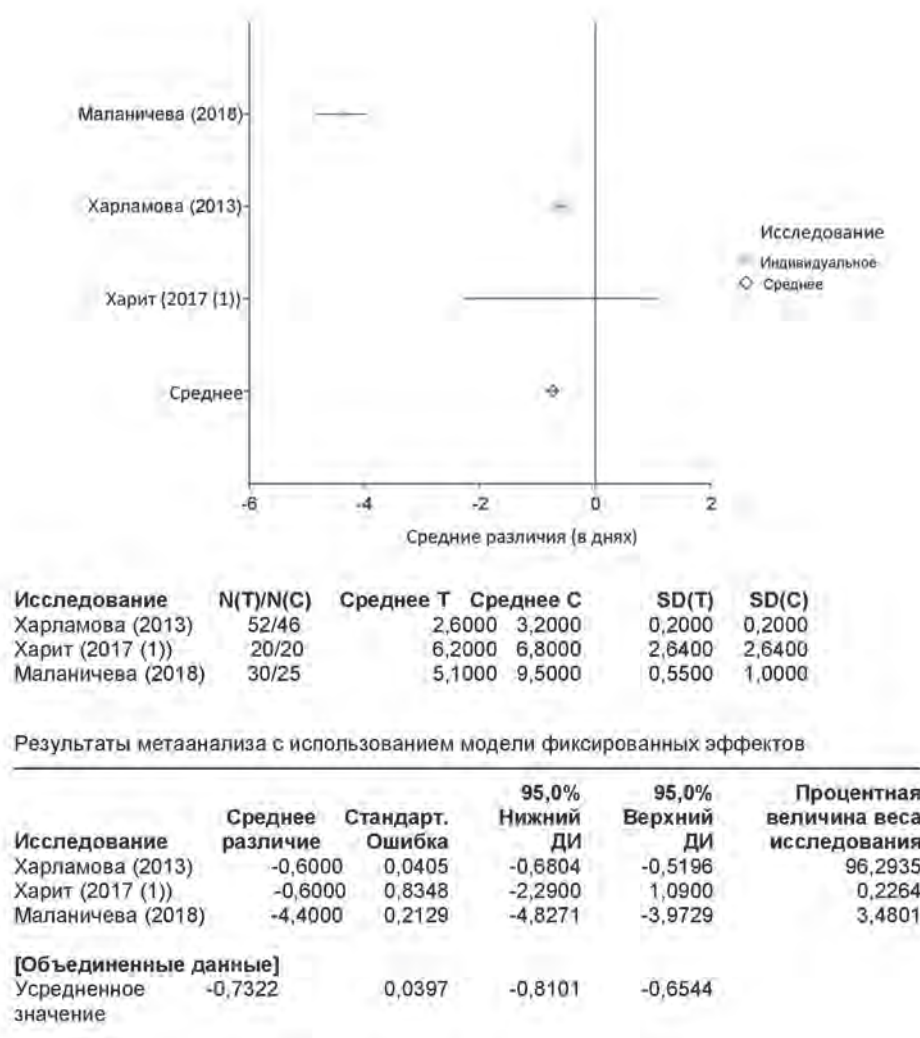
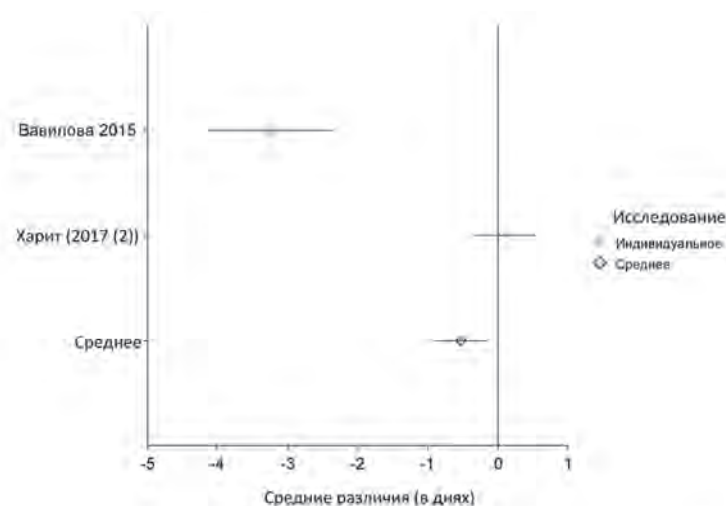


Рис. 2. Длительность лихорадки и интоксикации: Т — группа азоксимера бромида, С — контрольная группа, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал



Исследование	N(T)/N(C)	Среднее Т	Среднее С	SD(T)	SD(C)
Харит (2017 (2))	31/38	3,5480	3,4470	0,9610	0,8280
Вавилова (2015)	84/40	2,4300	5,6800	2,2000	2,6000

Результаты метаанализа с использованием модели фиксированных эффектов

Исследование	Среднее различие	Стандарт. Ошибка	95,0% Нижний ДИ	95,0% Верхний ДИ	Процентная величина веса исследования
Харит (2017 (2))	0,1010	0,2154	-0,3289	0,5309	81,2662
Вавилова (2015)	-3,2500	0,4486	-4,1381	-2,3619	18,7338
[Объединенные данные]					
Усредненное значение	-0,5268	0,1942	-0,9074	-0,1462	

Рис. 3. Длительность головной боли: Т — группа азоксимера бромид, С — контрольная группа, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал

Вторичный показатель — длительность боли в суставах и мышцах

Оценка длительности боли в суставах и мышцах проводилась в рамках 2 клинических исследований [8, 10, 13], в результате которых получены данные по вторичному показателю от 101 пациента в основной группе и 54 пациентов в контрольной группе. Применение азоксимера бромид снижает продолжительность боли в суставах и мышцах на 1,59 дня в сравнении с контрольной группой; обнаруженное различие статистически значимо (95% ДИ -2,19; -1,003) (рис. 4).

Вторичный показатель — продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей

Данные по продолжительности клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей были представлены в 2 исследованиях [8, 14]. Группа терапии с применением азоксимера бромид включала 136 пациентов, контрольная группа (плацебо) — 86 пациентов. Так же, как и для других симптомов (лихорадки и интоксикации,

головной боли, боли в мышцах и суставах), было установлено статистически значимое различие, свидетельствующее в пользу применения исследуемого препарата (обобщенная разница -1,23 дня, 95% ДИ 1,32; 1,14) (рис. 5).

В результате проведенного мета-анализа данных 5 клинических исследований было установлено, что добавление азоксимера бромид к терапии респираторных инфекций сокращает сроки нормализации температуры тела.

Было установлено, что данное различие является статистически значимым как в результате анализа с применением модели случайных эффектов, так и при применении модели фиксированных эффектов, что подтверждает ранее сделанные выводы о клинической эффективности азоксимера бромид при терапии ОРЗ у детей [10].

Известно, что большинство токсинов проявляют свойства пирогенов и, действуя опосредованно, через эндогенные пирогены, вызывают смещение установочной точки в центре терморегуляции гипоталамуса посредством индукции синтеза простагландина E2. Длительность лихорадки при инфек-

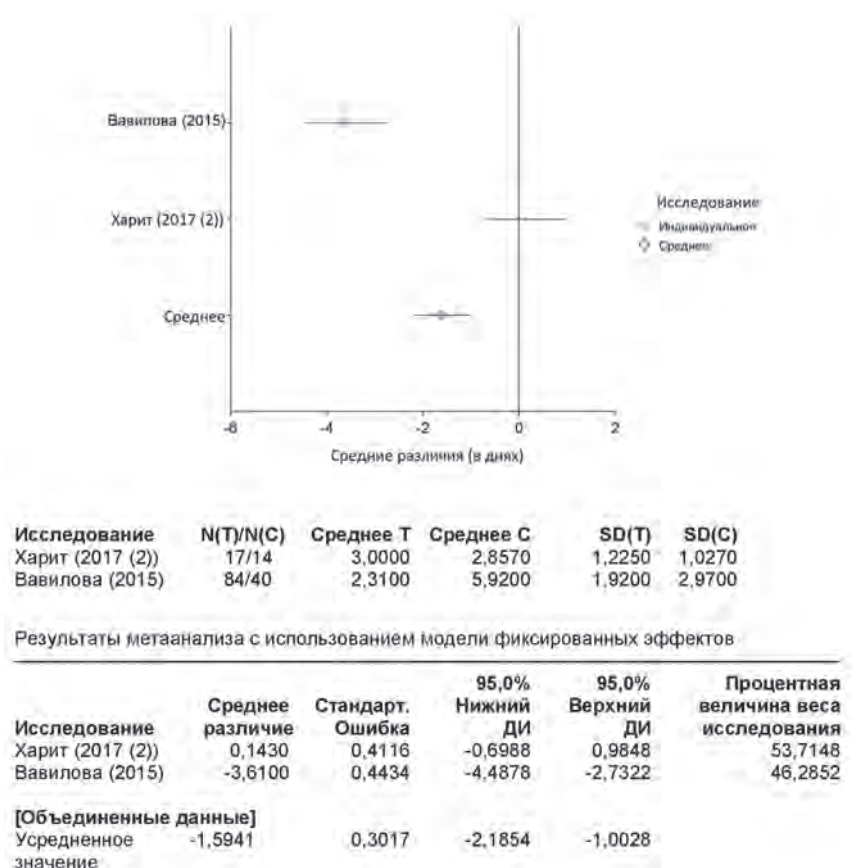


Рис. 4. Длительность боли в суставах и мышцах: Т — группа азоксимера бромида, С — контрольная группа, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал

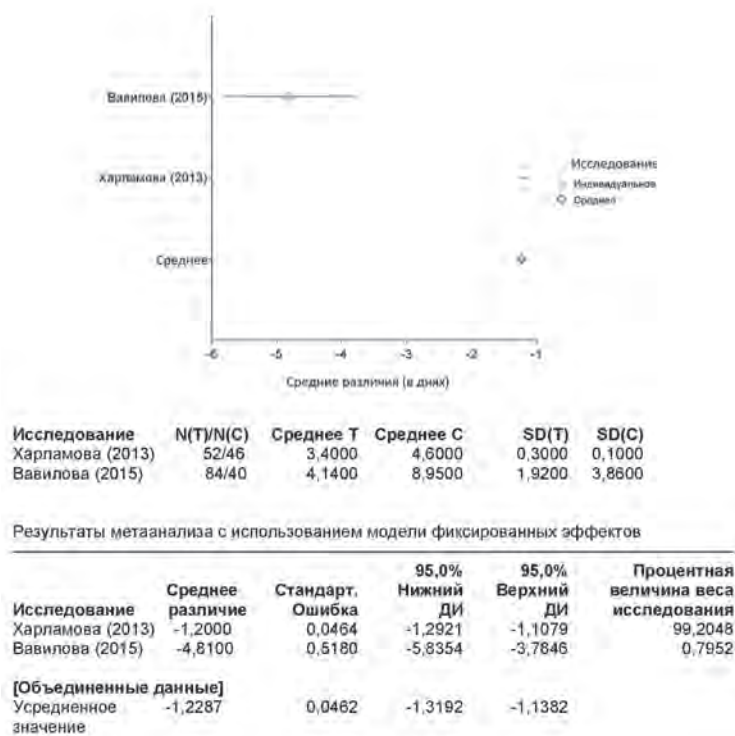


Рис. 5. Продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей: Т — группа азоксимера бромида, С — контрольная группа, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал

ционно-воспалительном процессе, как правило, зависит от скорости купирования острого воспаления. Известно, что инициированное патогенными возбудителями воспаление может активно поддерживаться внутренними механизмами, основными из которых являются неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли, интерферонов, макрофагального воспалительного белка-1 α , а также массивное формирование НВЛ.

Источником эндогенных пирогенов являются в основном клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты), источником НВЛ — нейтрофильные гранулоциты. Влияние азоксимера бромид на сокращение сроков нормализации температуры обусловлено его способностью, с одной стороны, подавлять формирование НВЛ, с другой — снижать синтез провоспалительных цитокинов.

По вторичным показателям эффективности, проанализированным в рамках настоящего мета-анализа (длительность лихорадки и интоксикации, длительность боли в суставах и мышцах, длительность головной боли, продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей), также было установлено статистически значимое различие в пользу применения исследуемого препарата.

Значимый клинический эффект азоксимера бромид в отношении симптомов интоксикации согласуется с полученными ранее данными о влиянии азоксимера бромид на маркеры интоксикации при пневмонии и других патологических состояниях с ярко выраженной интоксикацией, таких как ожоговая интоксикация, панкреонекроз, сепсис [12, 16, 17, 18]. Патологический процесс, сопровождающий интоксикацию, носит универсальный характер. Существует несколько универсальных маркеров, характеризующих данный процесс. Одним из таких маркеров является повышение в крови концентрации молекул малой и средней молекулярной массы, а также олигопептидов, концентрация которых в норме невелика и строго контролируется организмом [19, 20]. Для оценки степени тяжести интоксикации используют также лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), определение концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, гидроперекиси и др. Во многих клинических исследованиях по оценке эффективности азоксимера бромид отмечалось, что применение данного препарата существенно усиливало эффективность этиотропной терапии, что выражалось как в отчетливом ослаблении клинических проявлений эндотоксикоза, так и в регрессии лабораторных признаков синдрома эндогенной интоксикации. Благодаря добавлению азоксимера бромид к основной этиотропной и

симптоматической терапии общая продолжительность лихорадочного периода была существенно ниже и наблюдался более выраженный регресс воспалительных явлений. Одновременно значительно снижалась концентрация в крови молекул низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов, нормализовался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), снижалась концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Применение азоксимера бромид приводило также к снижению концентрации токсичных веществ бактериального происхождения (липополисахаридов) в плазме крови в период токсемии [18].

Азоксимера бромид обладает несколькими механизмами влияния на интоксикацию. Азоксимера бромид может адсорбировать токсины и выводить их из организма. Активируя фагоцитоз, азоксимера бромид помогает очистить организм от микроорганизмов, их останков и компонентов разрушенных клеток собственного организма. И наконец, предупреждая формирование НВЛ, азоксимера бромид предотвращает гибель иммунокомпетентных клеток, сохраняя их функциональную активность, а также предотвращает выброс цитотоксичного внутриядерного содержимого нейтрофилов в окружающие ткани, ограничивая их повреждение. Предотвращение формирования НВЛ с одновременной активацией фагоцитоза позволяет перенаправить активность фагоцитов от цитотоксического (деструктивного) процесса в сторону защитного (позитивного) процесса как наиболее эффективного и выгодного при инфекционном воспалении.

Следует отметить, что во всех проанализированных исследованиях был отмечен высокий профиль безопасности азоксимера бромид. В ходе терапии аллергических реакций на препарат или побочных реакций практически не наблюдалось. В ходе исследования III фазы [13] не было выявлено достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов, принимавших азоксимера бромид и плацебо. Препарат нетоксичен и хорошо переносится у пациентов, в том числе и у детей с 3 лет.

Таким образом, благодаря способности адсорбировать токсины, ингибировать формирование НВЛ, снижая их цитотоксический эффект, повышать фагоцитарную активность, нормализовать показатели Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+), усиливать гуморальный ответ, азоксимера бромид оказывает влияние на патогенез заболевания, что проявляется доказанными в мета-анализе клиническими эффектами в виде сокращения сроков нормализации температуры и уменьшения продолжительности симптомов респираторных инфекций.

Азоксимера бромид применяется в составе комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей в России более 22 лет и демонстри-

рует хороший клинический эффект, обладая при этом высоким профилем безопасности.

Представленный в статье мета-анализ имеет апостериорный (post hoc) характер. В мета-анализ, к сожалению, не вошло большое число исследований, которые содержали информацию только о вторичных показателях эффективности, производных от показателей, включенных в анализ и для которых в публикациях или отчётах не были приведены первичные данные (в анализе применялись жесткие подходы без методики восстановления пропущенных значений). Например, в мета-анализ не были включены данные о скорости выздоровления (по причине отсутствия данных о длительности болезни) и об относительном снижении заболеваемости ОРВИ (в связи с отсутствием данных о количестве эпизодов).

Заключение

В результате мета-анализа 5 клинических исследований, в которых изучали добавление азоксимера бромид к терапии острых и хронических респираторных инфекций, в том числе гриппа и ОРВИ, у пациентов в возрасте 3–18 лет было установлено, что добавление к терапии азоксимера бромид с первого дня лечения позволяет уменьшить срок нормализации температуры на 1,92 дня согласно модели случайных эффектов и на 1,4 дня согласно модели фиксированных эффектов. Кроме того, применение препарата азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей сокращает продолжительность симптомов лихорадки и интоксикации на 1,4 дня в сравнении с контрольной группой, головной боли — на 0,53 дня, боли в мышцах и суставах на — 1,59 дня; продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей — на 1,23 дня. Включение азоксимера бромид как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных заболеваний имеет большое значение, поскольку его применение дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, оказывая положительное влияние на иммунные механизмы и практически не вызывая при этом побочных эффектов.

Литература

1. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20 июня 2016 г. N 01/7783-16-27: «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016 годов». — М.: Роспотребнадзор, 2016.
2. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 9 июня 2017 г. N 01/7567-17-27: «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 годов». — М.: Роспотребнадзор, 2017.
3. Селькова, Е.П. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии / Е.П. Селькова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — №11. — С. 49–53.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Роспотребнадзор, 2019. — 254с. Доступно по адресу: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf
5. Cortjens B., van Woensel J.B.M., Bem R.A. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? // Paediatric Respiratory Reviews. — 2017. — №21. — P. 54–61.
6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science. — 2004. — №5;303(5663). — P. 1532-5.
7. Вавилова, В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца / В.П. Вавилова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2005. — № 1 (4). — С. 47–53.
8. Вавилова, В.П. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2015. — №3. — С. 76–81.
9. Пинегин, Б.В. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек / Б.В. Пинегин [и др.] // РМЖ. — 2019. — №1 (II). — С. 42–46.
10. Харит, С.М. Азоксимера бромид — безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы / С.М. Харит, А.Н. Галустян // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2017 — №2. — С. 55–61.
11. Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R. et al. (2000). Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
12. Маланичева, Т.Г. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей / Т.Г. Маланичева, Е.В. Агафонова // Детские инфекции. — 2018. — № 17(4). — С. 38–42.
13. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения в составе комплексной терапии препарата Полиоксидоний®, таблетки, 12 мг (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет: отчет о результатах клинического исследования. — Московская область: ООО «НПО Петровакс Фарм», 2008. — 342 с.
14. Харламова, Ф.С. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 11. — С. 12–20.
15. Клиническое исследование безопасности и эффективности Полиоксидония таблеток 12 мг для профилактики и лечения частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей: отчет о результатах клинического исследования / гл. иссл. Тимченко В.Н. — СПб: Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия, 2008. — 14 с.
16. Дударев, И.В. Эффективность Полиоксидония в экстракорпоральной терапии сепсиса у больных с врож-

денными пороками сердца / И.В. Дударев, Л.П. Сизякина, А.П. Дюжиков // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 6. — С. 353–356.

17. Аверкиев, В.Л. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом / В.Л. Аверкиев [и др.] // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 6. — С. 359–363

18. Гординская, Н.А. Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных / Н.А. Гординская [и др.] // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 6. — С. 363–365.

19. Ибрагимова, О.М. Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / О.М. Ибрагимова [и др.] // Детские Инфекции. — 2014. — № 13 (2). — С. 61–63.

20. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике в 2 тт. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 792 с.

References

1. Letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance dated 20 June 2016. N 01/7783-16-27: "About outcome of 2015–2016 influenza and ARVI epidemic season". Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2016. (in Russian)

2. Letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance dated 9 June 2017. N 01/7567-17-27: "About outcome of 2016–2017 influenza and ARVI epidemic season". Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2017. (in Russian)

3. Selkova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., Oranesyan A.S. Results on influenza and acute respiratory viral infection in the 2017–2018 epidemic seasons. Features of etiotropic therapy. *Russkiy medicinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozrenie*. — 2018. — № 11. P. 49–53. (in Russian)

4. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Rospotrebnadzor [Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance], 2019. — 254 p. (in Russian) Available from: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>

5. Cortjens B., van Woensel J.B.M., Bem R.A. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? *Paediatric Respiratory Reviews* 21 (2017) 54–61

6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. — 5;303(5663). — P. 1532-5.

7. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.B. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *Russkiy medicinskiy zhurnal*. — 2019. — №1(II). — P. 42-46. (in Russian)

8. Vavilova V.P., Perevoschikova N.K. Rizo A.A. et al. The use of immunomodulator Polyoxidonium in therapy of children

with pathology lymphopharyngeal ring. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. — 2005. — №1 (4). — P.47-53—4. (in Russian)

9. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. The possibilities of modern treatment of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum. Pediatriya*. — 2015. — №3. — P. 76-81. (in Russian)

10. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III // *Consilium Medicum. Pediatriya*. — 2017. — №2. — P. 55-61. (in Russian)

11. Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., & Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

12. Malanicheva T.G., Agafonova E. V. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. *Detskie infektsii*. — 2018. — №17(4). — P. 38-42. (in Russian)

13. Multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical study to investigate efficacy and safety of use of 12 mg Polyoxidonium® tablets (LLC "NPO Petrovax Pharm") as part of combined therapy of acute upper respiratory infections of children aged 3-14 years: Clinical Study Report. Moscow Region: LLC "NPO Petrovax Pharm", 2008. — 342 pp. (in Russian)

14. Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kuzmenko L.V. et al. Immunomodulatory agent Polyoxidonium for treatment of acute respiratory infections in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. — 2013. — №11. — P. 12-20. (in Russian)

15. Clinical study of safety and efficacy of Polyoxidonium tablets 12 mg for prophylaxis and treatment of recurrent upper respiratory tract diseases: clinical study report. Principal investigator Timchenko V.N. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Pediatrics Medical Academy, 2008. — 14 pp. (in Russian)

16. Dudarev I.V., Sizyakina L.P. Dyuzhkov A.P. Efficacy of Polioxidonium in extracorporeal therapy of sepsis in patients with congenital heart defects. *Immunologiya*. — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 353-356. (in Russian)

17. Averkiev V.L. Tarasenko V.S. Latysheva T.V., Averkieva L.V. Correction of immunological disorders in patients with pancreonecrosis. *Immunologiya*. — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 359-363. (in Russian)

18. Gordinskaya N.A. Pylaeva S.I. Sidorkin V.G., Aminev V.A. Impact of Polyoxidonium on the intoxication level in patients with burns. *Immunologiya*. — 2002. — Vol. 23, №6. — P. 363-365. (in Russian)

19. Ibragimova O.M., Alekseyeva L.A., Babachenko I.V., Bessonova T.V. Clinical and laboratory evaluation of intoxication syndrome in children with acute respiratory viral infections. *Detskie infektsii*. — 2014. — Vol. 13, № 2. — P. 61-63. (in Russian)

20. *Medical Laboratory Technology: A Guide to Clinical Laboratory Diagnostics*, Vol. 2., edited by A.I. Karpishchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. — 792 p. (in Russian)

Авторский коллектив:

Караулов Александр Викторович — заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: +7-967-119-88-33, e-mail: drkaraulov@mail.ru

Горелов Александр Васильевич — профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)304-56-96, e-mail: zdn@pcr.ru