

Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

Т.И. Гаращенко^{✉1,2}, О.В. Карнеева^{1,2}, Г.Д. Тарасова¹, И.А. Ким^{1,2}, Р.А. Ханферьян^{1,3}

¹ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉9040100@mail.ru

Аннотация

Цель. Подтверждение превосходства терапевтического эффекта местного применения препарата Полиоксидоний® по сравнению с плацебо при использовании в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ).

Материалы и методы. В исследование включены 155 детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ: основную группу составили 76 детей, в комплексную терапию которых включен препарат Полиоксидоний®, группу сравнения составили 79 детей, в комплексную терапию которых включено плацебо. В исследовании в качестве критериев оценки эффективности терапии оценивали динамику симптомов интоксикации, симптомов воспаления слизистой оболочки носа, общей суммы всех симптомов в баллах к 3, 5 и 8-му дню лечения, длительность периода лихорадки.

Результаты. По результатам исследования можно констатировать превосходство применения Полиоксидония по сравнению с плацебо в комплексной терапии детей от 1 до 12 лет с ОРВИ. Включение Полиоксидония в состав комплексного лечения ОРВИ у детей дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации, уменьшить выраженность симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» к 5-му дню терапии, увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «Выделения из носа» к 3 и 5-му дню терапии, снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса.

Заключение. Местное применение препарата Полиоксидоний® в комплексном лечении ОРВИ у детей от 1 до 12 лет является клинически эффективным и безопасным.

Ключевые слова: дети, острая респираторная вирусная инфекция, Полиоксидоний, клиническое исследование.

Для цитирования: Гаращенко Т.И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д. и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 80–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

Original Article

Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study

Tatiana I. Garashchenko^{✉1,2}, Olga V. Karneeva^{1,2}, Galina D. Tarasova¹, Irina A. Kim^{1,2}, Roman A. Hanferian^{1,3}

¹Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉9040100@mail.ru

Abstract

Aim. To confirm advantages of Polyoxidonium® local application therapeutic effect in comparison with placebo when being used as a part of complex therapy in children aged 1 to 12 years diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI).

Materials and methods. The study included 155 children aged 1 to 12 years diagnosed with ARVI. The study group included 76 children in whom complex therapy included Polyoxidonium® and comparison group included 79 children who received placebo as a part of complex therapy. The study outcome measures evaluating therapy effectiveness included intoxication symptoms, nasal mucosa inflammation dynamics, total sum of the symptoms points at the 3rd, 5th, and 8th days of treatment, and the duration of fever.

Results. According to study results the advantage of Polyoxidonium® use in comparison with placebo in complex treatment of children aged 1 to 12 years diagnosed with ARVI was established. Inclusion of Polyoxidonium in complex ARVI treatment in children allows to provide better control of intoxication symptoms to decrease severity of symptoms such as "nasal discharge" and "nasal blockage" by the 5th day of treatment, to double the amount of patients without the "nasal discharge" symptom by the 3rd and 5th days of treatment, and to decrease the severity of infection inflammatory process.

Conclusion. Local application of Polyoxidonium® in complex treatment of ARVI in children aged 1 to 12 years showed clinical effectiveness and safety.

Key words: children, acute respiratory viral infection, Polyoxidonium, clinical study.

For citation: Garashchenko T.I., Karneeva O.V., Tarasova G.D. et al. Influence of local application of Polyoxidonium on symptoms and course of acute respiratory viral infection in children: results of multicenter double-blind placebo controlled study. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 80–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200091

Введение

Острые респираторные инфекции, особенно вирусные (острые респираторные вирусные инфекции – ОРВИ), по-прежнему остаются одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем в силу высокого удельного веса в инфекционной патологии, риска развития тяжелых осложнений, в том числе со стороны ЛОР-органов (острый средний отит, синусит, орбитальные и внутричерепные осложне-

ния). ОРВИ составляют до 95% в структуре инфекционной заболеваемости в России [1]. Ежегодно в России до 40% населения переносят ОРВИ не менее 1 раза. Дети в возрасте до 14 лет переносят ОРВИ значительно чаще взрослых, особенно уязвимой группой являются дети первых 6 лет жизни, что связано с их повышенной восприимчивостью к возбудителям и отсутствием предыдущего контакта с вирусами [2].

Симптомы воспаления и интоксикации, сопровождающие ОРВИ, значительно ухудшают качество жизни ребенка и его родителей в период болезни. В связи с изложенным актуальным является поиск методов облегчения течения ОРВИ и уменьшения вероятности развития осложнений.

Ведущее значение в патогенезе ОРВИ имеет воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) в ответ на внедрение инфекционного агента. Это приводит к уменьшению санитирующей и эвакуационной функции реснитчатого эпителия. При поражении патогеном слизистой оболочки ВДП происходит повреждение тканей, которые начинают синтезировать хемокины. Макрофаги при контакте с возбудителем заболевания также синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, например интерлейкин (ИЛ)-8. Под воздействием ИЛ-8 к месту проникновения инфекции из прилежащих сосудов мигрируют нейтрофилы. Эти клетки обладают несколькими защитными стратегиями [3]:

1. Фагоцитоз, при котором нейтрофилы поглощают патогены и переваривают их в фагосомах внутри своей цитоплазмы. При фагоцитозе содержимое секреторных гранул не выходит за пределы стенки нейтрофила, и их токсичное действие распространяется только на захваченный патоген. Такая стратегия приводит к быстрому разрешению воспаления.

2. Дегрануляция, при которой происходит последовательное и строго регулируемое высвобождение содержимого гранул в цитоплазму нейтрофила, а оттуда во внеклеточное пространство. При этом высвобождаются цитотоксичные протеолитические ферменты и антибактериальные пептиды, эта стратегия ассоциирована с генерализацией воспалительного процесса.

3. Нетоз, или формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). При нетозе нейтрофилы выбрасывают во внеклеточное пространство сети, состоящие из ДНК, гистонов и содержимого секреторных гранул. Образуется подобие трехмерной сети-ловушки, в которой должен запутаться патоген и погибнуть под воздействием токсических веществ. Однако многие возбудители респираторных заболеваний развили способность уклонения от воздействия НВЛ. Таким образом, НВЛ становится бесполезной против возбудителя. При этом вещества, содержащиеся в НВЛ, токсичны не только для инфекционных агентов, но и для собственных клеток организма. В результате усугубляется повреждение слизистой оболочки, увеличивается количество слизи, что может привести к обструкции дыхательных путей, а также к формированию биопленок и присоединению в дальнейшем бактериальной инфекции. Останки разрушенных нейтрофилов содержат аминокислоты и нуклеиновые кислоты – необходимый строительный материал для бактерий, что может способствовать их росту. Токсичные компоненты НВЛ повреждают эндотелий сосудов, что приводит к их повышенной проницаемости. В итоге бактерии могут проникнуть в кровь, а на поверхность слизистой оболочки начинает выделяться экссудат. Все это приводит к усилению воспаления. Формирование НВЛ в капиллярах повышает вязкость крови и приводит к образованию тромбов [4, 5].

В исследованиях доказано, что с уровнем образования НВЛ коррелирует тяжесть течения риновирусной инфекции и гриппа, острого среднего отита, острого и хронического риносинусита, пневмонии и других инфекционных заболеваний [1, 4, 6].

Учитывая роль НВЛ в процессах воспаления слизистой оболочки ВДП, актуальным является поиск лекарственных препаратов, которые могли бы подавлять формирование НВЛ и усиливать при этом фагоцитоз, что может способствовать более быстрому разрешению воспаления.

Интерес в этом аспекте представляет азоксимера бромид (Полиоксидоний®), обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным. Важным механизмом среди эффектов Полиоксидония является активация неспецифических факто-

ров защиты слизистых оболочек. Основной механизм иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® – прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителиобразован и синтеза интерферона α и интерферона γ . В исследованиях показано, что препарат Полиоксидоний® повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов [1, 7]. Недавно в исследованиях *in vitro* показано, что этот препарат способен подавлять формирование суицидальных НВЛ [8]. Противовоспалительное действие препарата Полиоксидоний® реализуется посредством нормализации синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, а также связано с подавлением формирования НВЛ. Лекарственное средство Полиоксидоний® проявляет выраженные детоксицирующие свойства, которые обусловлены его высокой абсорбционной способностью, благодаря которой он способен связывать токсины и выводить их из организма. Детоксицирующие свойства объясняются особенностью строения молекулы – большим количеством разных активных групп на его поверхности, которые интенсивно абсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию токсических веществ в крови. Мембранопротекторный эффект Полиоксидония выражается в защите клетки от повреждающего действия токсикантов [1]. В исследованиях *in vitro* также подтвержден его противовирусный эффект, который специфически снижает репродукцию риновируса, метапневмовируса, вируса гриппа типа А и В, парагриппа [9].

Все перечисленные свойства препарата позволяют уменьшить выраженность процессов воспаления при инфекционной патологии ВДП, облегчить течение заболевания. В исследовании В.П. Вавиловой и соавт. показано, что местное (интраназальное) применение препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии ОРВИ у детей 3–6 лет способствует уменьшению симптомов интоксикации, облегчает течение острой фазы ОРВИ, сокращает длительность клинических симптомов острого воспаления ВДП вдвое по сравнению с группой детей, в лечении которых использовали только стандартную терапию без применения лекарства Полиоксидоний® [7].

Метаанализ данных клинических исследований эффективности азоксимера бромида (Полиоксидоний®) в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков показал, что добавление азоксимера бромида к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей способствует сокращению срока нормализации температуры тела (по сравнению с приемом плацебо или стандартной терапией без добавления препарата Полиоксидоний®), продолжительности симптомов интоксикации, симптомов острого воспаления ВДП [1].

Цель исследования – подтверждение превосходства терапевтического эффекта местного (интраназального или сублингвального) применения препарата Полиоксидоний® (в форме спрея, 6 мг/мл, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) по сравнению с плацебо при применении в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ.

Материалы и методы

Выполнено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности исследуемого препарата у детей в возрасте от 1 до 12 лет с диагнозом ОРВИ, не требующих госпитализации. Исследование проходило на базе 11 центров на территории России.

Сбор данных от пациентов на протяжении периода терапии продолжительностью 7 дней с плановым визитом контроля эффективности и безопасности проведенной терапии на 8-й день после начала лечения исследуемым препаратом в составе комплексной терапии, а также телефонный кон-

Рис. 1. Схема проведения исследования.

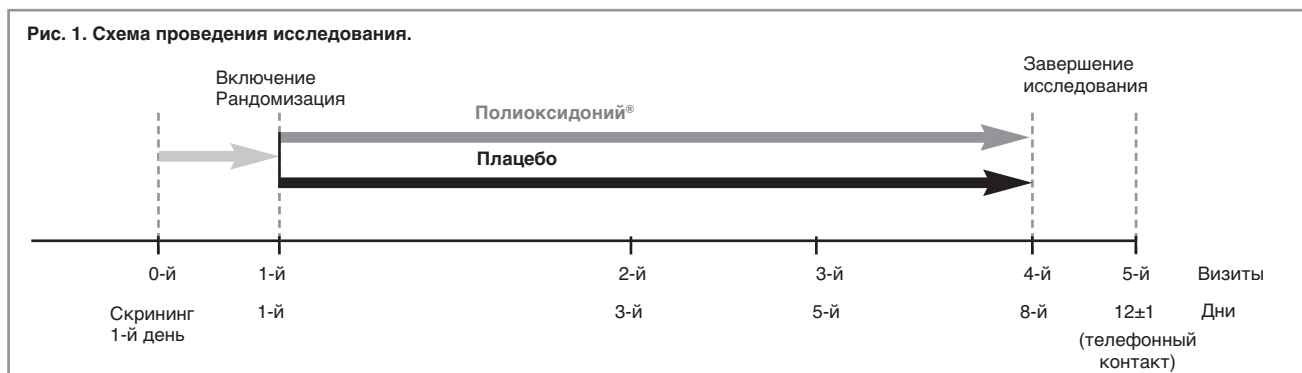


Таблица 1. Шкала оценки симптомов

Шкала оценки симптомов (заполняется родителем/усыновителем самостоятельно)				
Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____ Время заполнения: _____ ч _____ мин				
Общие симптомы интоксикации	Оценка (баллы)			
Измененная/сниженная активность (или нарушенное поведение)	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Нарушенный аппетит или отказ от кормления	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Болезненный (или отличающийся от обычного) внешний вид	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Нарушенный или измененный сон	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Симптомы со стороны носа				
Выделения из носа	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Чиханье	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Симптомы со стороны горла и грудной клетки				
Хрипота/осиплость голоса	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Больное горло/боль в горле	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Кашель	Нет (0)	Легкая (1)	Средняя (2)	Тяжелая (3)
Общее количество баллов				

такт на день 12±1 являлись достаточными для оценки профиля эффективности и безопасности исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

Исследование полностью проведено в амбулаторных условиях. При этом 0, 1 и 2-й визиты осуществляли, в том числе, путем посещения пациента врачом на дому.

Всего выполнено 4–5 визитов пациента: 0-й (1-й день – скрининг), 1-й (1-й день – рандомизация), 2-й (3-й день), 3-й (5-й день – телефонный контакт), 4-й (день 8±1) и 5-й (день 12±1 – телефонный контакт). В большинстве случаев 0 и 1-й визиты совпадали ввиду того, что эффективность терапии ОРВИ может сильно зависеть от того, насколько быстро она начата (рис. 1).

Для участия в исследовании скринированы 175 детей, из них прошли рандомизацию 172 ребенка, в процессе исследования выбыли 8 человек (из-за возникновения нежелательных явлений – НЯ на фоне терапии и нарушений протокола). Завершили исследование 164 человека, однако для конечного анализа приняты данные 155 детей (9 человек исключены из анализа из-за нарушений процедур протокола во время исследования).

Детей включали в исследование при соответствии следующим критериям включения:

1. Пациенты обоего пола в возрасте от 1 до 12 лет включительно.

2. Диагноз ОРВИ по данным осмотра врача: аксиллярная температура 37,0°C и выше на момент осмотра и общее количество баллов выраженности симптомов 5 баллов и более, из них не менее 3 баллов – симптомы поражения ЛОР-органов и ВДП (по Шкале оценки симптомов); табл. 1.

3. Не более 24 ч от начала проявлений симптомов ОРВИ.

4. Наличие подписанного одним из родителей/усыновителем ребенка и ребенком (если возраст старше 10 лет) формы информированного согласия.

Критерии не включения в исследование:

1. Подозрение на пневмонию, бактериальную инфекцию (в том числе менингит, сепсис, средний отит, риносинусит, инфекцию мочевых путей и др.) или наличие заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов начиная с 1-го дня заболевания.

2. Подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте сходную с ОРВИ симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани и другой патологии).

3. Грипп или стрептококковая инфекция по данным экспресс-теста.

4. Клинические симптомы тяжелой ОРВИ, требующие госпитализации (лихорадка 40°C и выше, признаки обструкции дыхательных путей, выраженные гемодинамические/неврологические нарушения).

5. Наличие в анамнезе или диагностированный ранее первичный и вторичный иммунодефицит.

6. Онкологическое заболевание.

7. Острые инфекционные или неинфекционные заболевания (кроме ОРВИ), а также обострение или декомпенсация хронических заболеваний (сахарный диабет, детский церебральный паралич, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, бронхолегочная дисплазия, пороки развития органов дыхания и ЛОР-органов и др.), влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании.

Таблица 2. Характеристики групп пациентов

	Основная группа (Полиоксидоний®)	Группа сравнения (плацебо)
Число пациентов	76	79
Пол	33 (жен.)/43 (муж.)	41 (жен.)/38 (муж.)
Возраст, лет (медиана)	6	5
Распределение по возрасту:		
• 1–2 года	11 детей	10 детей
• 2–5 лет	21 ребенок	28 детей
• 5–8 лет	18 детей	22 ребенка
• 8–12 лет	26 детей	19 детей

8. Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

9. Наличие в анамнезе аллергии, повышенной чувствительности к любому компоненту лекарственных препаратов, используемых в лечении [включая чувствительность к парацетамолу, пропифеназолу гидрохлориду (пролекарство парацетамола)].

10. Прием препаратов, указанных в разделе «Неразрешенная сопутствующая терапия», за 1 мес до включения в исследование.

11. Пациенты, родители/усыновители которых, с точки зрения исследователя, не будут выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов.

12. Участие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов в течение менее 3 мес перед визитом скрининга.

13. Беременность.

14. Любое другое медицинское или социальное состояние, которое, по мнению врача-исследователя, препятствует участию ребенка в настоящем исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, на 0–1-м визите (день -1, 1) случайным образом распределены в 2 группы терапии в соотношении 1:1 согласно присвоенному рандомизационному номеру. Пациенты в одной группе получали исследуемый препарат Полиоксидоний®, спрей назальный и подъязычный, 6 мг/мл (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), в другой группе – плацебо, спрей назальный и подъязычный, который по внешнему виду не отличался от спрея Полиоксидоний® (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Продолжительность курса терапии составляла 7 дней. Препараты применяли ежедневно в суточной дозировке 0,15 мг/кг, дети от 1 до 2 лет принимали его сублингвально, дети старше 2 лет – интраназально.

При температуре тела 38,5°C и выше пациентам назначался парацетамол в возрастной дозировке, препарат разрешалось использовать не более 3 дней.

Совместно с приемом исследуемого препарата по решению врача-исследователя пациентам, принимающим участие в данном исследовании, могли быть назначены следующие препараты для симптоматической терапии ОРВИ: аскорбиновая кислота, адреномиметики (интраназально), отхаркивающие препараты, муколитические препараты (ацетилцистеин), фенспирид.

В исследовании в качестве критериев оценки эффективности терапии использовали следующие критерии:

1. Динамика симптомов интоксикации, симптомов со стороны носа, общей суммы всех симптомов в баллах к 3, 5 и 8-му дню лечения (см. табл. 1).

2. Длительность периода лихорадки. Окончанием периода лихорадки считается наличие аксиллярной температуры тела 36,9°C и ниже в 2 последовательных измерениях (утро-вечер/вечер-утро).

Безопасность терапии оценивали в течение всего исследования, при оценке безопасности учитывали данные всех пациентов, принявших хотя бы одну дозировку изучаемого препарата.

Статистика

Анализ данных эффективности проводили в популяции пациентов, прошедших все процедуры исследования и завершивших его согласно протоколу.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовали парный t-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, – критерий Вилкоксона для парных сравнений. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 , если более 20% ожидаемых частот было менее 5, то использовали точный двусторонний критерий Фишера. Изменения считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для анализа эффективности проводимой терапии использовали данные 155 пациентов (табл. 2), прошедших исследование по протоколу:

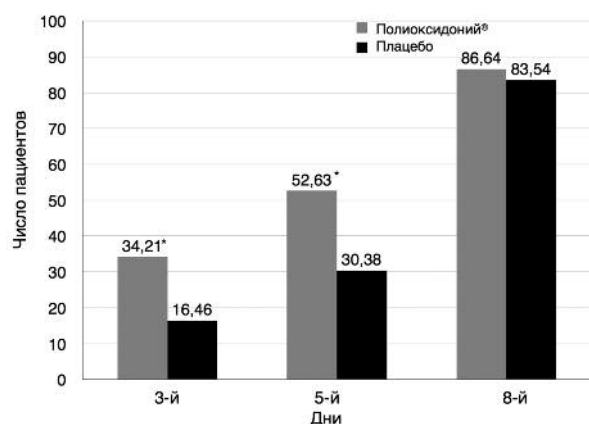
- в основную группу вошли 76 пациентов, принимавших препарат Полиоксидоний®;
- в группу сравнения – 79 пациентов, принимавших плацебо.

Между группами не обнаружено статистически значимых различий по половому признаку ($p=0,126$, критерий χ^2 Пирсона), возрасту ($p=0,342$, критерий Манна-Уитни) и распределению пациентов по возрастным группам ($p=0,479$, критерий χ^2 Пирсона). Группы пациентов, получавших исследуемый препарат, и пациентов, получавших плацебо, не имели статистически значимых различий по частоте предшествующих или сопутствующих заболеваний/операций ($p=0,939$, критерий χ^2 Пирсона), наличию аллергии в анамнезе ($p=0,064$, точный критерий Фишера), частоте приема сопутствующих препаратов до начала исследования ($p=0,914$, критерий χ^2 Пирсона).

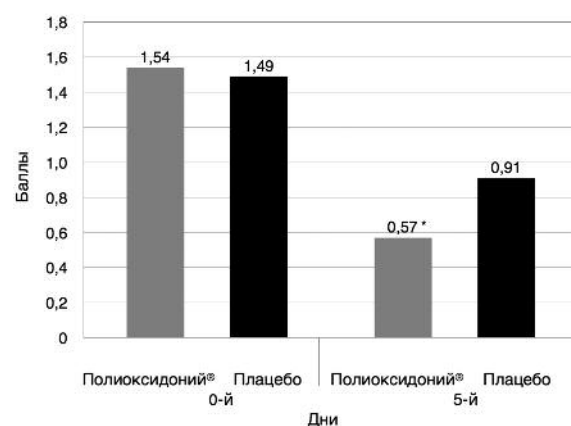
Динамика симптомов интоксикации и лихорадки

На исходном этапе (скрининг) между группами пациентов отсутствовали статистически значимые различия по всем показателям Шкалы оценки симптомов.

Средняя продолжительность периода лихорадки в группе плацебо $2,26 \pm 1,06$ дня превысила соответствующее значение $2,04 \pm 1,33$ дня в группе с применением препарата Полиоксидоний®. Медианы продолжительности лихорадки составили 2,20 и 1,92 дня в группах пациентов, принимавших плацебо и препарат Полиоксидоний®, соответственно ($p=0,242$, критерий Манна-Уитни). Таким образом, можно отметить тенденцию к сокращению длительности лихорадки при применении препарата Полиоксидоний®. В ранее проведенных исследованиях эффективности применения

Рис. 2. Динамика числа пациентов, у которых отсутствовал симптом «Выделения из носа» (%)

*Разница между группами статистически значима ($p=0,036$ на 3-й день и $p=0,009$ – на 5-й, критерий χ^2 Пирсона).

Рис. 3. Динамика выраженности симптома (среднее арифметическое) «Выделения из носа»

*Разница между группами препарата Полиоксидоний® и плацебо статистически значима ($p=0,019$, χ^2 Пирсона).

этого лекарственного средства (в форме таблеток и в форме раствора для интраназального применения) удалось зафиксировать статистически значимую разницу в сроках купирования лихорадки. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что применение таблеток препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии ОРВИ у детей приводит к сокращению срока нормализации температуры с $100,99 \pm 24,91$ до $80,13 \pm 20,75$ ч ($p=0,00004$, критерий Манна–Уитни) [10]. В исследованиях В.П. Вавиловой и соавт. также показано сокращение сроков купирования лихорадки при интраназальном применении раствора препарата Полиоксидоний® в терапии ОРВИ у детей в среднем на 3,62 дня ($2,35 \pm 0,15$ дня при включении препарата Полиоксидоний® в стандартную терапию vs $5,97 \pm 0,45$ дня при назначении только стандартной терапии) [7]. Метаанализ данных клинических исследований также подтвердил, что сроки нормализации температуры тела при включении препарата Полиоксидоний® в терапию детей с инфекционно-воспалительным заболеванием сокращаются на 1,4 (по модели фиксированных эффектов) – 1,92 дня (по модели случайных эффектов) [1]. Учитывая представленные результаты, при планировании настоящего исследования рассчитывали на более длительный период лихорадки, чем получили в итоге. Длительность периода лихорадки учитывали при расчете размера выборки. В связи с этим возможно, что при включении большего числа пациентов или при более длительном среднем периоде лихорадки, как и в предыдущих исследованиях, нами была бы получена статистически значимая разница в длительности периода лихорадки при включении препарата Полиоксидоний® в терапию.

Между группами выявлены статистически значимые различия на 3-й день исследования по показателю «Болезненный (или отличающийся от обычного) внешний вид» ($p=0,047$, критерий χ^2 Пирсона): к 3-му дню терапии в группе принимавших препарат Полиоксидоний® симптом отсутствовал у 59 (77,63%) пациентов и 49 (62,03%) группы сравнения. Таким образом, на 3-й день терапии данный симптом менее выражен в группе принимавших препарат Полиоксидоний®, поскольку число пациентов, у которых отсутствовал данный симптом, было в 1,3 раза выше, чем в группе сравнения.

На 5-й день терапии обнаружена тенденция к более выраженному уменьшению этого симптома в группе препарата Полиоксидоний®: симптом устранен у 67 (88,16%) пациентов и 66 (83,54%) группы сравнения (различия статистически незначимы, $p=0,343$, критерий χ^2 Пирсона). На 8-й день терапии симптом устранен у 100% пациентов обеих групп.

Таким образом, препарат Полиоксидоний® в более короткие сроки помогает уменьшать выраженность некоторых

симптомов интоксикации, что подтверждает полученная статистически значимая разница уже на 3-й день терапии по сравнению с группой плацебо. На 8-й день терапии ожидаемой разницы между группами не получено, поскольку в исследование включены пациенты с ОРВИ легкой степени тяжести, при типичном течении которой к 8-му дню терапии обычно симптомы интоксикации должны быть устранены.

Симптомы воспаления слизистой оболочки носа

На 3-й, а также на 5-й день исследования статистически значимые различия выявлены между препаратами в отношении симптома «Выделения из носа» ($p=0,036$ и $p=0,009$, критерий χ^2 Пирсона); рис. 2.

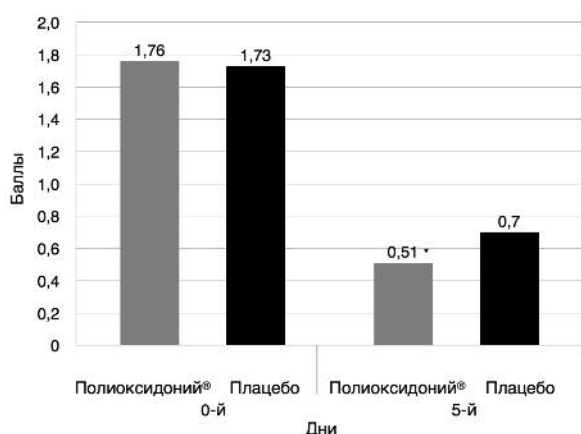
Таким образом, в группе, принимавшей препарат Полиоксидоний®, к 3 и 5-му дню терапии отмечено в 2 раза большее число пациентов, у которых устранен симптом «Выделения из носа», по сравнению с группой плацебо.

В группе препарата Полиоксидоний® наблюдали более выраженную динамику снижения количества баллов по сравнению с группой плацебо в отношении таких симптомов, как «Выделения из носа» ($p=0,019$, χ^2 Пирсона, сравнение данных на 5-й день и исходных значений), «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание» ($p=0,002$, χ^2 Пирсона, сравнение данных на 5-й день и исходных значений); рис. 3, 4. На исходном этапе у большинства пациентов в обеих группах – 58% (76,32) человек в основной группе и 51 (64,56%) в группе сравнения – симптом «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание» оценивали в 2 балла (средняя степень). На 5-й день исследования в основной группе у 46 (60,53%) пациентов указанный симптом устранен, при этом соответствующее число пациентов с устраненным симптомом в группе сравнения составило 35 (44,30%).

Общее количество баллов по Шкале оценки симптомов

В обеих группах общее число баллов по Шкале оценки симптомов в результате лечения (на 8-й день) статистически значимо снизилось ($p<0,001$, критерий Вилкоксона), однако на 3-й день между группами появились статистически значимые различия, которые сохранялись до 5-го дня исследования ($p=0,049$ и $p=0,017$, критерий Манна–Уитни), сравнение препаратов на этапах 3 и 5-го дней исследования соответственно (рис. 5). Необходимо отметить, что описанные выше статистически значимые различия между группами в отношении симптомов со стороны носа по Шкале оценки симптомов подтверждаются результатами физического обследования: на 3-й день функции дыхательной системы, состояние носовых ходов, характер отделяемого

Рис. 4. Динамика выраженности симптома (среднее арифметическое) «Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание».



*Разница между группами препарата Полиоксидоний® и плацебо статистически значима ($p=0,002$, χ^2 Пирсона).

нормализовались у 24 (29,27%) пациентов основной группы и только у 3 (3,49%) группы плацебо. Различия статистически значимы: $p<0,001$, критерий χ^2 Пирсона.

Таким образом, благодаря включению препарата Полиоксидоний® в схему стандартной терапии ОРВИ у детей отмечено более легкое течение заболевания, что подтверждается статистически значимым уменьшением на 3 и 5-й день заболевания общей оценки симптомов по сравнению с плацебо, также значительно более низкими оценками по выраженности симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» в группе препарата Полиоксидоний® по сравнению с группой плацебо. Указанные эффекты говорят о более быстром разрешении воспаления при местном использовании препарата Полиоксидоний®, что можно объяснить иммуномодулирующим, противовоспалительным и детоксицирующими свойствами препарата, а также способностью подавлять формирование НВЛ. Соответственно, уменьшение выраженности симптомов заболевания значительно улучшает качество жизни ребенка во время заболевания.

Безопасность исследуемой терапии

Число пациентов, подвергшихся воздействию препарата, – 170 человек (84 в группе исследуемого препарата и 86 в группе препарата сравнения).

После приема препарата Полиоксидоний® зарегистрировано 1 НЯ: острый катаральный средний отит слева. Связь с препаратом оценена как возможная.

После приема плацебо зарегистрировано 6 НЯ: острый гнойный отит слева – 1, разжижение стула после нарушения диеты – 1, острый средний отит – 1, носовое кровотечение – 1, бронхит – 1, жидкий стул – 1.

Связь с приемом плацебо оценена как возможная в 3 случаях, сомнительная – в 2, условная – в 1.

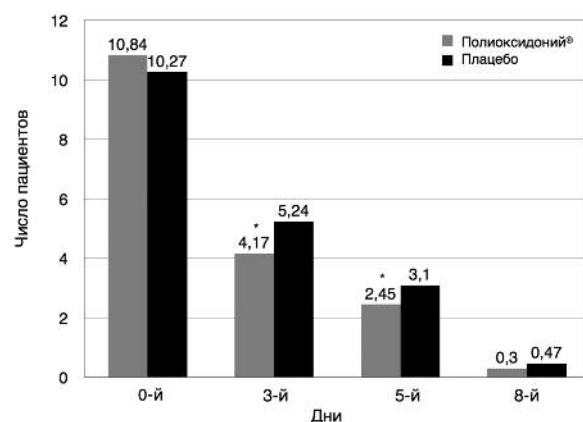
Четыре НЯ имели среднюю степень тяжести: острый гнойный отит слева, острый средний отит, бронхит, острый катаральный средний отит слева. Остальные НЯ имели легкую степень тяжести. Все НЯ разрешились полным выздоровлением. Серьезных НЯ не отмечено.

Переносимость препаратов была хорошей. Частота развития НЯ, а также жалоб в группе препарата Полиоксидоний® не отличалась статистически от соответствующих значений в группе плацебо-препарата. Таким образом, проведенное исследование позволяет констатировать безопасность исследуемого препарата Полиоксидоний®.

Выводы

По результатам исследования можно констатировать превосходство препарата Полиоксидоний® по сравнению с

Рис. 5. Динамика общего количества баллов по Шкале оценки симптомов. Данные представлены в виде средней арифметической.



*Различия статистически значимы ($p=0,049$ и $p=0,017$, критерий Манна–Уитни, сравнение препаратов на этапах 3 и 5-го дней исследования соответственно).

плацебо в комплексной терапии детей от 1 до 12 лет с ОРВИ.

Включение лекарственного средства Полиоксидоний® как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения ОРВИ у детей дает возможность:

1. Лучше контролировать симптомы интоксикации.
2. Облегчить симптомы ОРВИ со стороны носа:

- уменьшить выраженность симптомов «Выделения из носа» и «Заложенность носа» к 5-му дню терапии (по сравнению с плацебо);

- увеличить в 2 раза число пациентов с отсутствием симптома «Выделения из носа» к 3 и 5-му дню терапии (по сравнению с плацебо).

3. Снизить тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, что подтверждается данными осмотров пациентов, а также более низкими общими оценками по шкале симптомов у пациентов группы препарата Полиоксидоний® на 3 и 5-й день заболевания по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, местное применение препарата Полиоксидоний® в комплексном лечении ОРВИ у детей от 1 до 12 лет является клинически эффективным и безопасным. Достижения в исследовании иммунных механизмов воспаления, обнаружение роли различных субпопуляций хелперных лимфоцитов (Th1- и Th2-типов), гиперпродукции иммуноглобулина Е, установление роли многочисленных про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12 и др.), молекул адгезии, хемокинов и прочих медиаторов в патологии ЛОР-органов дают основание надеяться на эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении воспалительных и инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Последнее крайне важно, поскольку воспаление слизистой оболочки в значительной мере обусловлено накоплением именно провоспалительных цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. Журн. инфектологии. 2019; 11 (4): 31–41.

- [Karaulov A.V., Gorelov A.V. Primenenie azoksimera bromida v terapii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy organov dykhanii u detei: meta-analiz kontrolirovemykh klinicheskikh issledovaniy. Zhurn. infektologii. 2019; 11 (4): 31–41 (in Russian).]
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Children's otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR-Media, 2001 (in Russian).]
 - Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. Клини. лаб. диагностика. 2016; 61 (12). [Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Antimikrobnye strategii neitrofilov pri infektsionnoi patologii. Klin. lab. diagnostika (Russian clinical laboratory diagnostics). 2016; 61 (12) (in Russian).]
 - Val S, Poley M, Brown K et al. Proteomic Characterization of Middle Ear Fluid Confirms Neutrophil Extracellular Traps as a Predominant Innate Immune Response in Chronic Otitis Media. PLoS ONE 2016; 11 (4).
 - Novel concepts in nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation. FEMS Microbiol Lett 2013; 346 (2): 81–9.
 - Toussaint M et al Host DNA released by NETosis promotes rhinovirus-induced type-2 allergic asthma exacerbation. Nat Med 2017; 23 (6): 681–91.
 - Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2015; 3: 76–81.
 - [Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Possibilities of modern therapy for acute respiratory viral infections in children. Pediatrics. Consilium Medicum. 2015; 3: 76–81 (in Russian).]
 - Пинегин Б.В. и др. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. РМЖ. 2019; 1 (II): 42–6. [Pinegin B.V. et al. Vlianie azoksimera bromida na formirovanie vnekletочnykh neitrofil'nykh lovushek. RMZh. 2019; 1 (II): 42–6 (in Russian).]
 - Исаева Е.И. и др. Изучение противовирусной активности Полиоксидония на экспериментальной модели in vitro. Журн. инфектологии. 2019 (Прил. 1). [Isaeva E.I. et al. Izuchenie protivovirusnoi aktivnosti Polioksidoniia na eksperimental'noi modeli in vitro. Zhurn. infektologii. 2019 (Pril. 1) (in Russian).]
 - Харит С.М., Галустьян А.Н. 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. Педиатрия. Consilium Medicum. 2017; 2: 55–61. 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. Pediatrics Consilium Medicum. 2017; 2: 55–61

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гарашченко Татьяна Ильинична – д-р мед. наук, проф., ученый секретарь ФГБУ НКЦО, проф. каф. оториноларингологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 9040100@mail.ru

Карнеева Ольга Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. дир. по научной и учебной работе ФГБУ НКЦО

Тарасова Галина Дмитриевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ НКЦО. E-mail: gtarasova@yandex.ru

Ким Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. управления науки и образования ФГБУ НКЦО

Ханферьян Роман Авакович – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО РУДН, ФГБУ НКЦО

Tatiana I. Garashchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 9040100@mail.ru

Olga V. Karneeva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

Galina D. Tarasova – D. Sci. (Med.), Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology. E-mail: gtarasova@yandex.ru

Irina A. Kim – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

Roman A. Hanferian – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia, Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020