

## 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 острого 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 бромиды.

### 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 дегградации 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-

возрастающего 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 бромида 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).

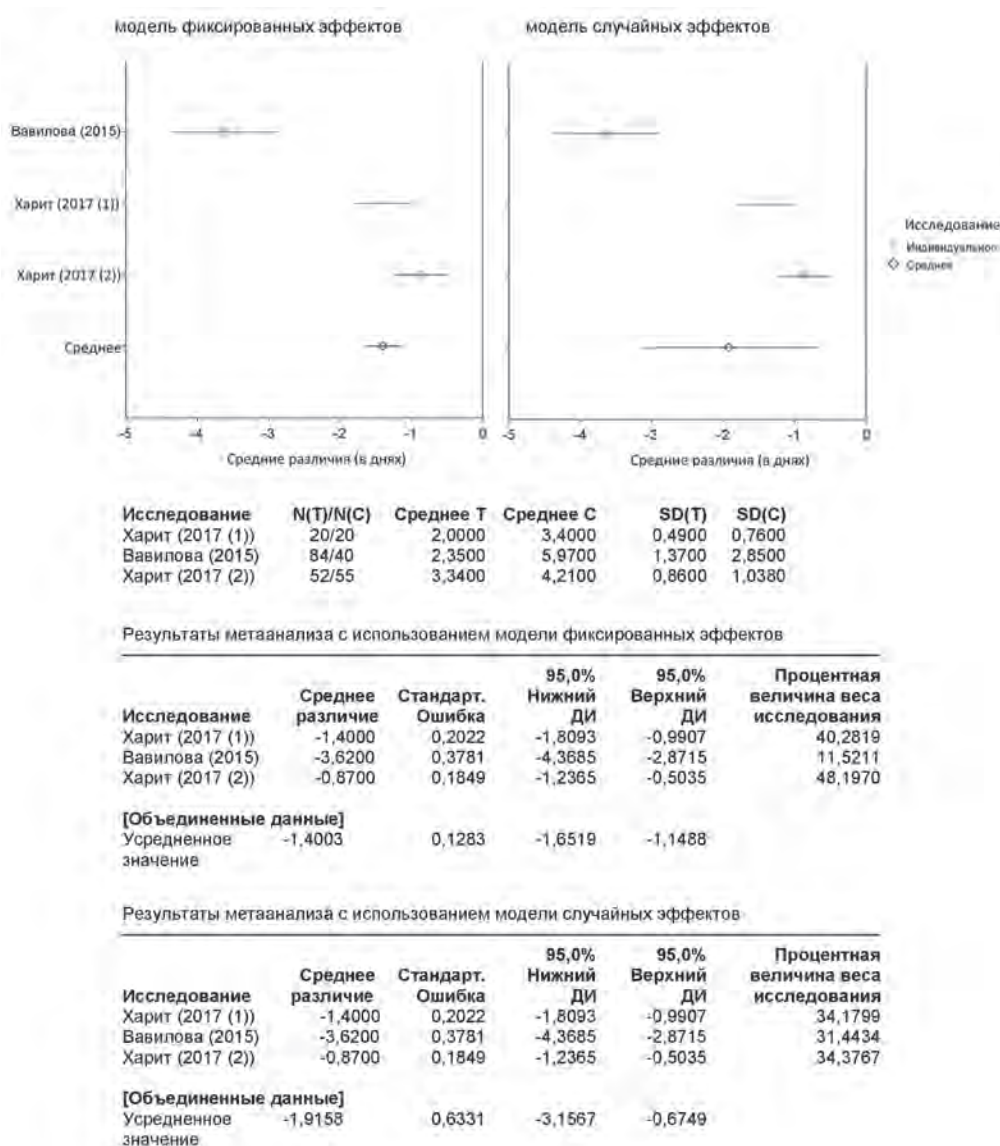


Рис. 1. Средние сроки нормализации температуры тела: Т – группа препарата азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

**Анализ вторичных показателей эффективности**

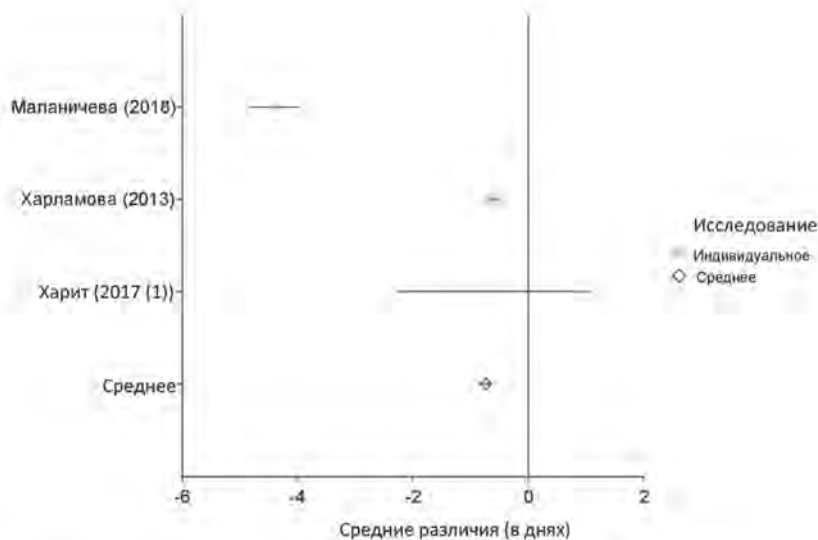
*Вторичный показатель – длительность лихорадки и интоксикации*

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).



| Исследование      | N(T)/N(C) | Среднее Т | Среднее С | SD(T)  | SD(C)  |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--------|
| Харламова (2013)  | 52/46     | 2,6000    | 3,2000    | 0,2000 | 0,2000 |
| Харит (2017 (1))  | 20/20     | 6,2000    | 6,8000    | 2,6400 | 2,6400 |
| Маланичева (2018) | 30/25     | 5,1000    | 9,5000    | 0,5500 | 1,0000 |

Результаты метаанализа с использованием модели фиксированных эффектов

| Исследование                 | Среднее различие | Стандарт. Ошибка | 95,0% Нижний ДИ | 95,0% Верхний ДИ | Процентная величина веса исследования |
|------------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|---------------------------------------|
| Харламова (2013)             | -0,6000          | 0,0405           | -0,6804         | -0,5196          | 96,2935                               |
| Харит (2017 (1))             | -0,6000          | 0,8348           | -2,2900         | 1,0900           | 0,2264                                |
| Маланичева (2018)            | -4,4000          | 0,2129           | -4,8271         | -3,9729          | 3,4801                                |
| <b>[Объединенные данные]</b> |                  |                  |                 |                  |                                       |
| Усредненное значение         | -0,7322          | 0,0397           | -0,8101         | -0,6544          |                                       |

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

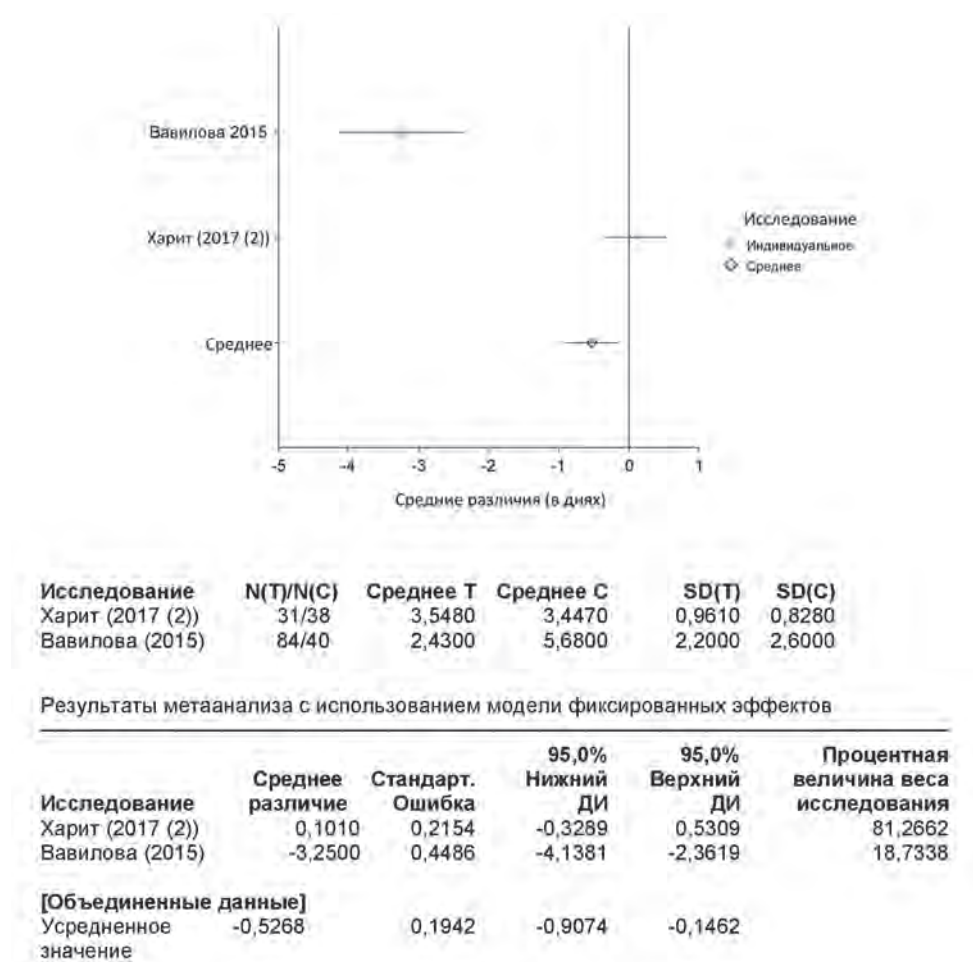


Рис. 3. Длительность головной боли: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

*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 бромида 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 бромида 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 бромида 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 бромида 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 Е2. Длительность лихорадки при инфек-

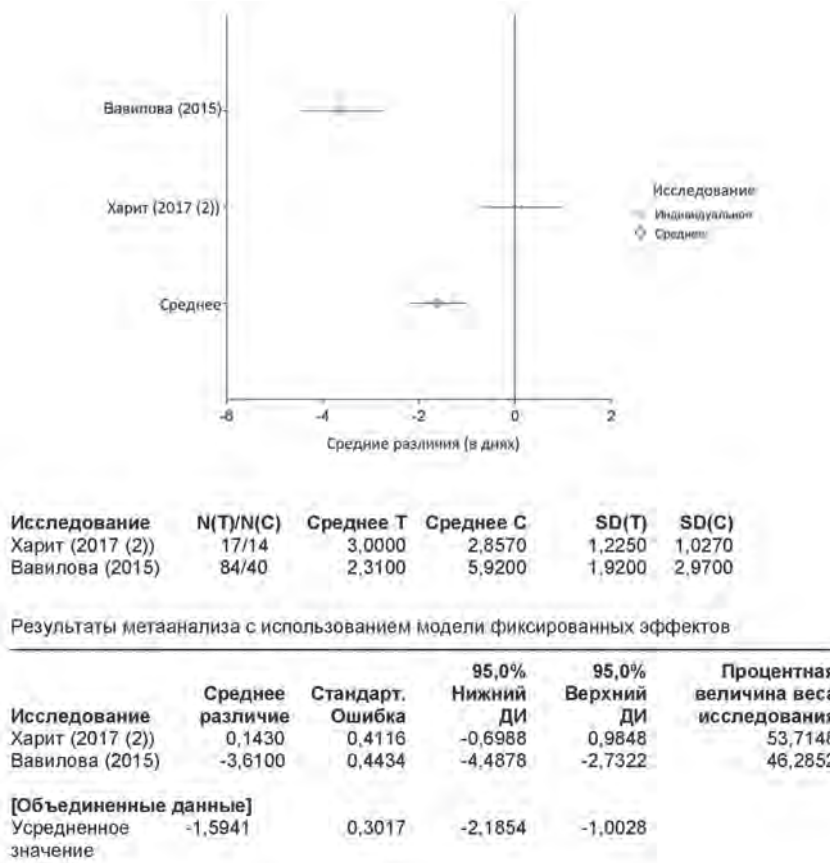


Рис. 4. Длительность боли в суставах и мышцах: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал

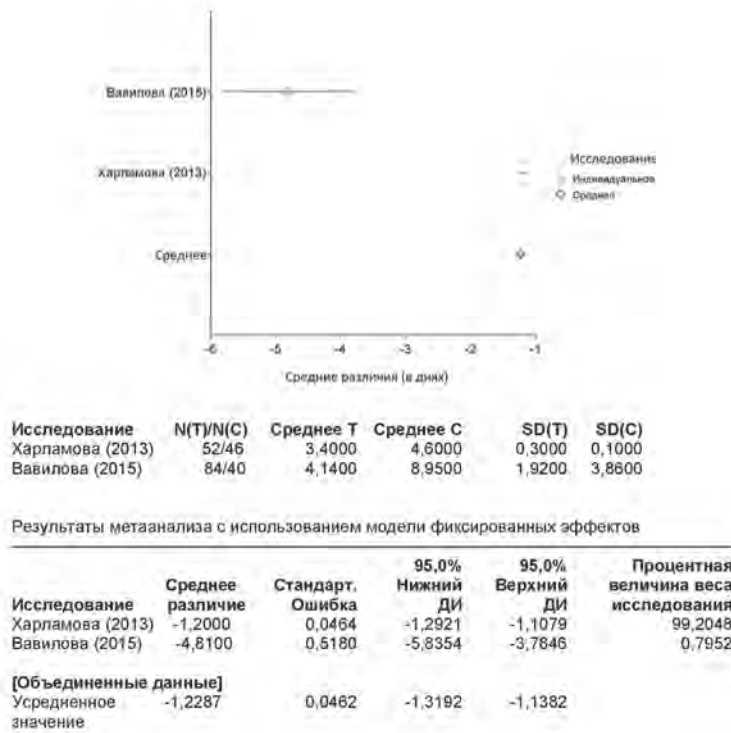


Рис. 5. Продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей: Т – группа азоксимера бромида, С – контрольная группа, SD – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал



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 $\alpha$ , 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/gosudarstvennyu-doklad-o-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyu-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 ОРИ 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., Sizyagina 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