https://doi.org/10.17116/profmed201821051113

Новые возможности повышения эффективности терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций

Л.И. ТКАЧЕНКО[1], Л.В. РТИЩЕВА[1], М.Б. ДОХОВ[1], В.А. КУЧЕРОВ[2], А.В. КИСЕЛЕВ[3], С.В. СТОВБУН[4]

[1]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия; [2]ООО «Лихвинские воды», Тульская область, пос. Рождествено, Россия; [3]ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Ул. Косыгина 4, Москва РФ, 119991; [4]ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Ул. Косыгина 4, Москва РФ, 119991

К развитию респираторных инфекций предрасполагает снижение иммунитета (в том числе местного), и в частности, секреторного иммуноглобулина А (sIgA), поэтому оптимальным лечением является комплексное воздействие как на вирусы, так и на иммунную систему. Одним из таких препаратов является спрей «Панавир Инлайт», обладающий активностью в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность спрея «Панавир Инлайт» при комплексном лечении гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов инфекционного стационара.

Материал и методы. В клиническом исследовании сезона 2017—2018 гг. принимали участие 66 больных гриппом и ОРВИ в возрасте от 18 до 56 лет, не получавших противовирусную терапию до госпитализации. Пациенты были рандомизированы на две группы по 33 человека. Больные из группы А получали стандартную противовирусную терапию и спрей «Панавир Инлайт» 2—5 раз в день. Пациенты группы В получали монотерапию противовирусными препаратами. Помимо традиционных методов обследования, определяли уровень sIgA в слюне до начала комплексной терапии и по окончании применения противовирусной терапии.

Результаты. Использование спрея «Панавир Инлайт» увеличивало шансы купирования катаральных проявлений: боли в горле (ОШ 41,1; 95% ДИ 4,5—379,6), першения в горле (ОШ 23,8; 95% ДИ 5,6—100,8) и гиперемии ротоглотки (ОШ 19,6; 95% ДИ 2,3—164,1). Показатели sIgA до лечения не отличались в обеих группах (p>0,05). В группе А после комплексной терапии отмечали повышение sIgA (p<0,001). В группе В на фоне монотерапии противовирусными препаратами sIgA, напротив, снижался (p<0,001) и был ниже показателей в группе А после лечения (p<0,001). Средняя продолжительность госпитализации в группе А составляла 10,2±1,2 сут, в группе В — 11,8±1,1 сут (p<0,01).

Заключение. Учитывая эффективность и безопасность целесообразно включение спрея «Панавир Инлайт» в комплексную терапию ОРВИ и гриппа у взрослых.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, Панавир Инлайт, секреторный иммуноглобулин А.

New opportunities to improve the efficiency of therapy for influenza and acute respiratory viral infections

L.I. TKACHENKO[1], L.V. RTISHCHEVA[1], M.B. DOKHOV[1], V.A. KUCHEROV[2], A.V. KISELEV[3], S.V. STOVBUN[4]

[1]Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Stavropol, Russia; [2]3OOO "Likhvinskie Vody", Rozhdestveno Settlement, Tula Region, Russia; [3]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [4]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The decrease in immunity (including local immunity), and in secretory immunoglobulin (sIgA) in particular, predisposes to respiratory infections, so the best treatment is to exert complex effects on both viruses and the immune system. One of such agents is Panavir Inlight spray that has activity against various DNA- or RNA-containing viruses.

Objective — to investigate the clinical efficacy of Panavir Insight spray in the combination treatment of influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) in the adult patients of an infectious disease hospital.

Subject and methods. The clinical trial during the 2017—2018 season covered 66 patients aged 18 to 56 years with influenza and ARVI who did not receive antiviral therapy prior to hospitalization. The patients were randomized into two groups (33 in each group). Group A patients received standard antiviral therapy and Panavir Inlight spray 2—5 times a day. Group B patients had monotherapy with antiviral drugs. In addition to traditional examinations, salivary sIgA levels were determined before starting combination therapy and after completing antiviral therapy.

Results. The use of Panavir Inlight spray increased the chances of relieving catarrhal manifestations: sore throat (OR = 41.1; 95% CI 4.5—379.6); itchy throat (OR = 23.8; 95% CI 5.6—100.8), and oropharyngeal hyperemia (OR = 19.6; 95% CI 2.3—164.1). Pretreatment SIgA values were not different in both groups (p>0.05). After combination therapy, Group A showed an increase in sIgA levels (p<0.001). During monotherapy with antiviral drugs, the levels of sIgA in Group B was, on the contrary, decreased (p<0.001) and lower than that in Group A after treatment (p<0.001). In Groups A and B, the mean length of hospital stay was 10.2±1.2 and 11.8±1.1 days, respectively (p<0.01).

Conclusion. Taking into account the efficiency and safety of treatment, it is advisable to incorporate Panavir Inlight spray in the combination therapy of ARVI and influenza in adults.

Keywords: influenza, acute respiratory infections, Panavir Inlight, secretory immunoglobulin A.

Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в Российской Федерации — первоочередная задача здравоохранения в связи с их лидирующим местом в структуре инфекционных заболеваний (90—95% от всех случаев), ежегодным экономическим ущербом до 40 млрд руб., связанным с временной нетрудоспособностью заболевших, затратами на лечение и решение социальных вопросов [1, 2].

© Коллектив авторов, 2018

В настоящее время известно более 200 видов вирусов, вызывающих ОРВИ. Независимо от возбудителя, ОРВИ индуцируют клинически и морфологически схожие острые воспалительные заболевания органов дыхательной системы, патофизиологические изменения в которой зависят не столько от самого патогена, сколько от ответа организма человека на возбудитель, внедрившийся в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей (ВДП).

Предрасполагающим фактором к развитию заболевания практически всегда является снижение иммунитета, в том числе и местного [3]. Иммунная система слизистых оболочек состоит из клеток лимфоидной ткани, включающей лимфоидные ткани кишечника, бронхов и носоглотки, а также молочной, слезных и слюнных желез.

Неспецифические факторы защиты полости рта от бактерий включают антимикробные свойства слюны и барьерную функцию клеток слизистой оболочки и подслизистого слоя [4]. Слюна содержит большое количество веществ, обладающих антимикробным действием: лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, антимикробные пептиды и другие активные вещества. Содержащиеся в слюне иммуноглобулины, в особенности секреторный иммуноглобулин А (sIgA), препятствуют адгезии бактерий, лизоцим разрушает их стенки, а лактоферрин снижает содержание железа [5].

Секреторный IgA обладает выраженной бактерицидностью, антивирусными и антитоксическими свойствами, активирует комплемент, стимулирует фагоцитоз, играет решающую роль в реализации резистентности к инфекции [6, 7]. Повышение sIgA наблюдают при острых бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях, аутоиммунных и гематологических заболеваниях, хронических гепатитах и циррозах печени. В то же время снижение sIgA характерно для врожденной и физиологической гипо- или гаммаглобулинемии, новообразований иммунной системы, после удаления селезенки, острых вирусных и хронических бактериальных инфекций. Поэтому оптимальным является комплексное воздействие на респираторные вирусы и на иммунную систему организма-хозяина.

Большинство препаратов для лечения и профилактики ОРВИ выпускаются в твердой лекарственной форме (таблетки или капсулы), не обладают тропностью к эпителиальным клеткам слизистой оболочки ВДП, и соответственно не могут защитить «фарингеальные ворота» от вирусной инфекции на этапе проникновения вируса.

Одним из препаратов, действующих на пораженную и поврежденную слизистую оболочку, является отечественный лекарственный препарат спрей «Панавир Инлайт», активный в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Помимо выраженного противовирусного действия, спрей «Панавир Инлайт» обладает противовоспалительным, бактерицидным и иммуномодулирующим действием. Активным биологическим компонентом «Панавира» является гетерогликозид, полученный из растительного экстракта *Solanum tuberosum*.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность спрея «Панавир Инлайт» при комплексном лечении гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов инфекционного стационара.

Материал и методы

В клиническом исследование принимали участие 66 больных гриппом и ОРВИ (45 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 18 до 56 лет, проходивших лечение на базе ГБУЗ СК «Краевой специализированной клинической инфекционной больницы» в сезон 2017—2018 гг. Пациенты до госпитализации не получали противовирусную терапию (ПВТ). Методом случайной выборки пациенты были рандоминизированы на две группы по 33 человека, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания и преморбидному фону. В группу А были включены больные, получавшие, помимо стандартной ПВТ, спрей «Панавир Инлайт» 2—5 раз в день. Пациенты группы В получали монотерапию противовирусными препаратами: имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (90 мг 1 раз в день в течение 5 дней) или осельтамивира фосфатом (75 мг 2 раза в день курсом 5 дней).

Бактериальные осложнения (бронхит или пневмония) были выявлены у 60 (90,9%) пациентов обеих групп. Эти больные получали противомикробные средства для системного использования (группа J по кодам АТХ).

Наблюдение осуществляли с момента поступления в стационар и в течение всего периода госпитализации.

Критерием исключения было наличие хронических почечных, эндокринных, гематологических, иммунных, неврологических, сердечно-сосудистых, психиатрических или других заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования, а также получение ПВТ за 1 мес до поступления в стационар.

Помимо традиционных методов обследования, определяли уровень sIgA в слюне до начала комплексной ПВТ и на 5-й день пребывания в стационаре (по окончании применения ПВТ). Референсные значения sIgA в слюне (согласно инструкции производителя) составляли 57—260 мкг/мл. Вирусы гриппа идентифицированы методом ПЦР. Инструментальное обследование (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух) проводили по показаниям.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы SPSS 17.0 и с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса для малых групп.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что с 1-х суток от появления симптомов ОРВИ и гриппа больные обратились за медицинской помощью. При поступлении у всех пациентов было повышение температуры тела, причем температура от 38,5 до 39 °С зарегистрирована у 22,7% больных, высокая температура (39—40 °С) — у 68,2%, выше 40 °С — у 9,1% пациентов. Вирус гриппа был идентифицирован у 18 (27,3%) пациентов в равной степени в группах А и В. Никто из больных гриппом не был привит от данной инфекции. Проявления интоксикационного синдрома в виде головной боли отмечали подавляющее число пациентов (90,9%), боли в суставах — 59,1%, в мышцах — 54,5%. Увеличения периферических лимфатических узлов не зафиксировано ни в одной группе. У всех больных при аускультации выявляли жесткое дыхание, у 18 человек сухие хрипы. Проявления катарального синдрома в наблюдаемых группах пациентов представлены в **табл. 1.** Следует отметить, что группы А и В были сопоставимы по клинической симптоматике. Больным группам А и В было назначено соответствующее лечение. Исходные показатели и их динамика на фоне лечения представлены в **табл. 1**.

***Таблица 1*. Симптомы поражения верхних дыхательных путей у больных гриппом и ОРВИ на фоне лечения**
***Table 1*. Symptoms of upper respiratory tract lesion in patients with influenza and ARVI during treatment**

Симптом	Группа			
	А, абс. (%)		В, абс. (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	1	2	3	4
Заложенность носа	24 (72,7)	2 (6,1)••	12 (36,4)^	4 (12,1)
Ринорея	18 (54,5)	3 (9,1)••	0^^	0
Кашель	33 (100)	7 (21,2)••	27 (81,8)	8 (24,2)••
Першение в горле	33 (100)	3 (9,1)••	27 (81,8)	19 (57,6)◆◆
Боль в горле	12 (36,4)	1 (3,0)••	16 (48,5)	9 (27,3)◆◆
Гиперемия ротоглотки	33 (100)	1 (3,0)••	29 (87,9)	11 (33,3)••◆◆
Гиперплазия лимфоидных фолликулов глотки	3 (9,1)	0	9 (27,3)	6 (18,2)◆

Примечание. Здесь и в табл. 2: для расчета достоверности использован χ^2 с поправкой Йейтса. • — $p<0,05$ в группах до и после лечения; •• — $p<0,01$ в группах до и после лечения; ^ — $p<0,05$ в группах 1—3; ^^ — $p<0,01$ в группах 1—3; ◆ — $p<0,05$ в группах 2—4; ◆◆ — $p<0,01$ в группах 2—4.
Note. Here and in Table.2: yates' chi-square test was used to calculate significance. • — $p<0.05$ in the groups before and after treatment; •• — $p<0.01$ in the groups before and after treatment; ^ — $p< 0.05$ in Groups 1—3; ^^ — $p<0.01$ in Groups 1—3; ◆ — $p<0.05$ in Groups 2—4; ◆◆ — $p<0.01$ in Groups 2—4.

***Таблица 2*. Факторы сопряженности уровня sIgA с лечением**
***Table 2*. Factors for coupling sIgA levels with treatment**

Показатель sIgA, мкг/мл	Группа				*p*	*p*
	А, абс. (%)		В, абс. (%)			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	1	2	3	4	1—3	2—4
Менее 57	27 (81,8)	12 (36,4)••	17 (51,5)	28 (84,8)•	<0,01	<0,01
Более 260	16 (48,5)	3 (9,1)••	3 (9,1)	2 (6,1)	<0,01	>0,05

В обеих группах после лечения больные достоверно реже жаловались на кашель и достоверно реже у них выявляли гиперемию ротоглотки при осмотре. На фоне использования спрея «Панавир Инлайт», помимо указанных симптомов, у подавляющего числа больных проходила боль и першение в горле, заложенность носа и ринорея, причем эти данные достоверно отличались от таковых в группе В после лечения. Использование спрея «Панавир Инлайт» значительно увеличивало относительные шансы (ОШ) купирования катаральных проявлений, соответственно: боли в горле (ОШ 41,1; 95% ДИ 4,5—379,6); першения в горле (ОШ 23,8; 95% ДИ 5,6—100,8) и гиперемии ротоглотки (ОШ 19,6; 95% ДИ 2,3—164,1). Применение спрея «Панавир Инлайт» в комплексной терапии гриппа и ОРВИ не влияло на длительность интоксикационного синдрома: продолжительность лихорадки в обеих группах была соответственно 4,6±1,1 (группа А) и 4,8±1,2 сут (группа В), боли в мышцах 3,3±0,5 и 3,7±1,0 сут, в суставах 3,0±1,1 и 3,2±1,2 сут.

Показатели sIgA до лечения достоверно не отличались в обеих группах и составляли 79,8±11,3 мкг/мл в группе А и 83,5±10,6 мкг/мл в группе В ($p>0,05$). После комплексной терапии sIgA в группе А составлял 118,9±10,5 мкг/мл и был достоверно выше показателей до лечения ($p<0,001$). В группе В на фоне монотерапии противовирусными препаратами sIgA, напротив, достоверно снижался и составлял 55,8±4,8 мкг/мл ($p<0,001$) и также был достоверно ниже показателей в группе А после лечения ($p<0,001$).

При анализе факторов сопряженности уровня sIgA с лечением спреем «Панавир Инлайт» выявлено, что до лечения в группе А было достоверно больше пациентов с дефицитом sIgA **(табл. 2)**.

После комбинированной ПВТ количество больных с низким уровнем sIgA достоверно уменьшалось, в то время как на фоне монотерапии противовирусными препаратами увеличивалось.

При анализе продолжительности катаральных проявлений подтверждена эффективность спрея «Панавир Инлайт» — уменьшение длительности боли и першения в горле, а также гиперемии ротоглотки **(табл. 3)**.

Средняя продолжительность госпитализации на фоне использования спрея «Панавир Инлайт» составляла 10,2±1,2 сут, на фоне основной терапии — 11,8±1,1 сут ($p<0,01$). При оценке безопасности и переносимости спрея «Панавир Инлайт» выявлена хорошая переносимость препарата, побочных эффектов на фоне лечения не отмечали.

Таким образом, в ходе проведенного исследования показана целесообразность использования спрея «Панавир Инлайт» в комплексном лечении больных гриппом и ОРВИ. Комплексная терапия не только сокращала продолжительность катарального синдрома на 1,0—1,5 сут (и продолжительности пребывания в стационаре), но и повышала уровень sIgA. Результаты последних исследований показали, что уровень sIgA может иметь и прогностическую значимость в оценке состояния здоровья населения при массовых обследованиях [8]. Так, установлено, что снижение *sIgA* может указывать на недостаточность функции местного иммунитета, а его повышенное количество — на дисбаланс в иммунной системе. Повышение уровня sIgA к выписке из стационара свидетельствовало о нормализации показателей местного иммунитета, что было хорошей профилактикой рецидива заболевания и реинфекции, а уменьшение количества больных с гиперсекрецией sIgA снижало риск острых бактериальных инфекций.

Таким образом, на фоне лечения спреем «Панавир Инлайт» отмечено статистически достоверное укорочение длительности большинства катаральных симптомов по срав-

***Таблица 3*. Продолжительность симптомов поражения верхних дыхательных путей у больных гриппом и ОРВИ на фоне лечения**
***Table 3*. Duration of symptoms of upper respiratory tract lesion in patients with influenza and ARVI during treatment**

Симптом	Группа	
	A	B
Заложенность носа	4,7±1,2	5,2±1,3
Кашель	4,5±1,1	4,9±1,5
Першение в горле	3,7±1,1	5,2±1, 4••
Боль в горле	4,4±1,2	5,6±1,3••
Гиперемия ротоглотки	4,7±1,1	5,8±1,4••
Гиперплазия лимфоидных фолликулов глотки	5,8±1,2	6,3±1,4

Примечание. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения. Для расчета достоверности использован критерий Стьюдента. • — $p<0,05$; •• — $p<0,01$.
Note. The data are presented as mean and standard deviation. Student's test was used to calculate significance. • — $p<0.05$; •• — $p<0.01$.

нению с группой пациентов, получавших только базисную терапию. Включение спрея «Панавир Инлайт» в комплекс лечебных мероприятий при гриппе и ОРВИ сокращало время пребывания больных в стационаре. Достоверное увеличение sIgA на фоне лечения спреем «Панавир Инлайт» не только способствовало укорочению проявлений катарального синдрома, но и являлось профилактикой рецидива заболевания и реинфекции за счет повышения защитного барьера слизистой оболочки. Отмечена также хорошая переносимость спрея «Панавир Инлайт»: не выявлено побочных эффектов, не было преждевременной отмены.

Заключение

Доказанная эффективность и безопасность спрея «Панавир Инлайт» подтверждает целесообразно его включения в комплексную терапию ОРВИ и гриппа у взрослых.

Участие авторов:

Концепция и дизайн, статистическая обработка данных, написание текста – Л.Т.

Сбор и обработка материала — М.Д.

Редактирование — Л.Р.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. 2014 [Nacional'noe nauchnoe obshhestvo infekcionistov: Klinicheskie rekomendacii: ostrye respiratornye virusnye zabolevanija u vzroslyh. 2014 (In Russ.)].
2. Киселев О.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;2:92-96. [Kiselev OI, Sologub TV, Romantsov MG. Etiopathogenetic pharmacotherapy of acute respiratory viral infection and influenza. *Lechaschii vrach*. 2011;2:92-96. (In Russ.)].
3. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent*. 2009;22:241-248.
4. Хаитов РМ. *Иммунология структура и функции иммунной системы: учебное пособие*. М. 2013;280. [Khaitov RM. *Immunologiya struktura i funkcii immunnoi sistemi: uchebnoe posobie*. M. 2013;280. (In Russ.)].
5. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестник оториноларингологии*. 2000;3:60-64. [Ryazantsev SV, Khmelnitskaya NM, Tyrnova EV. The role of mucous membrane in ENT defense from potentially pathogenic antigenic factors *Vestnik otorinolaringol*. 2000;3:60-64 (In Russ.)].
6. Wines BD, Hogarth PM. IgA receptors in health and disease. *Tissue Antigens*. 2006;68(2):103-114. https://doi.org/10.1111 j.1399-0039.2006.00613.x
7. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*. 2005;208(2):270-282. https://doi.org/10.1002 path.1877
8. Иванов ВД, Маковецкая АК. Возможности использования неинвазивных иммунологических методов в оценке здоровья населения. *Неинвазивные методы в оценке здоровья населения*. Под ред. акад. РАМН Рахманина Ю.А. М. 2006;112-125. [Ivanov VD, Makovetskaya AK. Vozmozhnosti ispol'zovaniya neinvazivnykh immunologicheskikh metodov v otsenke zdorov'ya naseleniya. *Neinvazivnye metody v otsenke zdorov'ya naseleniya*. Pod red. Akademika RAMN Rakhmanina YuA. M. 2006;112-125. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
***Ткаченко Лариса Ивановна** — д.м.н., проф. [Larisa I. Tkachenko, MD, PhD]; адрес: 355003, Россия, г. Ставрополь, ул. Дзержинского, 211 [address: 211 Dzerzhinsky street, Stavropol, 355003 Russia]; https://orcid.org/0000-0002-9343-4005; eLibrary SPIN:2550-7662; e-mail: larisa208@mail.ru
Ртищева Людмила Викторовна — к.м.н., доц. [Ludmila V.A. Rtischeva, PhD, associate Professor]; eLibrary SPIN: 9661-8244; e-mail: luda_doctor@mail.ru
Дохов Мурат Борисович — ассистент [Murat B. Dokhov, assist.]; mail: m.dokhov@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ:
Рукопись получена: 19.09.18. Принята к публикации: 24.09.18.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ткаченко Л.И., Ртищева Л.В., Дохов М.Б., , Кучеров В.А., Киселев А.В., Стовбун С.В. Новые возможности повышения эффективности терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):113-116. https://doi.org/10.17116/profmed201821051113

TO CITE THIS ARTICLE:
Tkachenko LI, Rtishcheva LV, Dokhov MB., Kucherov V.A., Kiselev A.V., Stovbun S.V. New opportunities to improve the efficiency of therapy for influenza and acute respiratory viral infections. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):113-116. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed201821051113