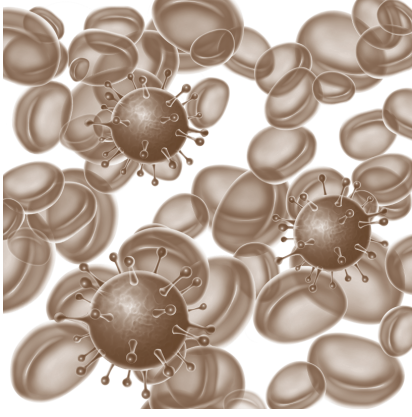
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Лечение острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей: результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Лобзин Ю.В.[1], Горелов А.В.[2], Усенко Д.В.[2], Мелехина Е.В.[2], Анохин В.А.[3], Самодова О.В.[4], Сабитов А.У.[5], Ситников И.Г.[6], Тимченко В.Н.[7], Мусабаев Э.И.[8], Ловердо Р.Г.[9], Кощавцева М.Ю.[10], Прусс В.Ф.[11], Грекова А.И.[12]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

[2] Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, Российская Федерация

[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, г. Архангельск, Российская Федерация

[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, Российская Федерация

[6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, г. Ярославль, Российская Федерация

[7] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

[8] Научно-исследовательский институт вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100194, Ташкент, Республика Узбекистан

[9] Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко города Ростов-на-Дону», 344003, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

[10] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 22», 196657, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

[11] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, г. Оренбург, Российская Федерация

[12] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, г. Смоленск, Российская Федерация

Ключевые слова: острая вирусная кишечная инфекция, плацебо-контролируемое исследование, диарея, Эргоферон®

Введение. Острые кишечные инфекции (ОКИ) вирусной этиологии занимают одно из ведущих мест в структуре детской инфекционной патологии. Разнообразие энтеропатогенов и отсутствие универсальных противовирусных средств терапии обосновывают использование препаратов с иммуноопосредованным действием на вирус. Препарат Эргоферон®, созданный на основе технологически обработанных антител к интерферону γ, CD4 и гистамину, оказывает влияние на различные звенья противовирусного иммунного ответа.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в лечении ОКИ вирусной этиологии у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) в параллельных группах (IV фаза).

Материал и методы. В РКИ включены 259 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет, госпитализированных в инфекционные отделения медицинских центров Российской Федерации и Республики Узбекистан в течение первых 2 сут от начала ОКИ. РКИ проводили с разрешения Минздрава России и Минздрава Республики Узбекистан, оно одобрено национальными и локальными советами по этике, зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov (id: NCT03039699).

Рандомизация участников проведена с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы с веб-доступом в соотношении 1:1. Пациенты основной группы (n=127) в дополнение к базовой терапии ОКИ получали препарат Эргоферон® по лечебной схеме в течение 5 дней, пациенты группы сравнения (n=132) – плацебо по схеме приема Эргоферона. Первичная конечная точка – средняя длительность диареи, вторичные – длительность основных симптомов заболевания, доли пациентов без диареи и с клиническим выздоровлением через 48 и 72 ч от начала лечения. Оценка безопасности терапии включала контроль жизненно важных функций, лабораторных показателей, нежелательных явлений. В Intention-to-treat (ITT) анализ вошли данные 202 пациентов (n=105, группа Эргоферона; n=97, группа плацебо), в Per Protocol (PP) анализ – данные 152 пациентов с верифицированной вирусной этиологией ОКИ. Методы статистического анализа: точный критерий Фишера, модификация Cochran–Mantel–Haenszel критерия χ^2 для множественных сравнений; критерий Вилкоксона, t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для повторных измерений.

Результаты и обсуждение. Длительность диареи в группе Эргоферона составила 43,4±28,2 (43,0±27,3) ч, что на 11,3±28,3 (14,6±26,5) ч меньше, чем в группе плацебо [54,7±28,3 (57,6±25,5) ч, p=0,004 (p=0,0009)]. Длительность периода рвоты в группе Эргоферона была на 13,4±28,7 (15,0±25,5) ч [p=0,0044 (p=0,0032)], а длительность заболевания на 12,2±28,3 (14,9±27,2) ч короче по сравнению с группой плацебо [p=0,0039 (p=0,0016)]. Доли пациентов без диареи через 48 и 72 ч лечения в группе Эргоферона составили 60,2 (60,5%) и 83,5% (85,2%) против 43,2% (36,6%) [p=0,0675 (p=0,0111)] и 69,5% (67,6%) [p=0,0675 (p=0,0246)] в группе плацебо; количество клинически выздоровевших детей – 64,1% (63,0%) и 85,4% (86,4%) против 48,4% (42,3%) [p=0,0696 (p=0,0432)] и 71,6% (70,4%) [p=0,0696 (p=0,0432)] соответственно.

Пациенты хорошо переносили препарат Эргоферон®, он не оказывал влияния на жизненно важные функции и лабораторные показатели. Обе группы не имели различий по числу пациентов с нежелательными явлениями (p=0,190).

Заключение. Препарат Эргоферон® является эффективным и безопасным средством в лечении ОКИ вирусной этиологии у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Применение препарата в дополнение к базовой терапии приводит к значимому сокращению длительности диареи и более быстрому выздоровлению пациентов.

Финансирование. Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» (Москва, Россия). ID clinicaltrials.gov – NCT03039699. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг».

Конфликт интересов. Эргоферон® – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг». Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Усенко Д.В., Мелехина Е.В., Анохин В.А., Самодова О.В., Сабитов А.У., Ситников И.Г., Тимченко В.Н., Мусабаев Э.И., Ловердо Р.Г., Кощавцева М.Ю., Прусс В.Ф., Грекова А.И. получили грант исследователя от ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» на проведение клинического исследования.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Участие в проведении исследования – Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Усенко Д.В., Мелехина Е.В., Анохин В.А., Самодова О.В., Сабитов А.У., Ситников И.Г., Тимченко В.Н., Мусабаев Э.И. Ловердо Р.Г., Кощавцева М.Ю., Прусс В.Ф., Грекова А.И.; написание текста и редактирование – Лобзин Ю.В.

Для цитирования: Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Усенко Д.В., Мелехина Е.В., Анохин В.А., Самодова О.В., Сабитов А.У., Ситников И.Г., Тимченко В.Н., Мусабаев Э.И., Ловердо Р.Г., Кощавцева М.Ю., Прусс В.Ф., Грекова А.И. Лечение острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей: результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 49–60. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-49-60

Статья поступила в редакцию 02.07.2020. **Принята в печать** 02.09.2020.

Treatment of the acute intestinal viral infections in children: results of the international multicenter double-blind placebo-controlled randomized clinical trial

Lobzin Yu.V.[1], Gorelov A.V.[2], Usenko D.V.[2], Melekhina E.V.[2], Anokhin V.A.[3], Samodova O.V.[4], Sabitov A.U.[5], Sitnikov I.G.[6], Timchenko V.N.[7], Musabaev E.I.[8], Loverdo R.G.[9], Koshchavtseva M.Yu.[10], Pruss V.F.[11], Grekova A.I.[12]

[1] Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 111123, Moscow, Russian Federation
[3] Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 420012, Kazan, Russian Federation
[4] North State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Russian Federation
[5] Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Russian Federation
[6] Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russian Federation
[7] St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, Saint Petersburg, Russian Federation
[8] Scientific-Research Institute of Virology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, 100194, Tashkent, Republic of Uzbekistan
[9] Hospital No. 1 named after N.A. Semashko, 344003, Rostov-on-Don, Russian Federation
[10] Children's City Hospital No. 22, 196657, Saint Petersburg, Russian Federation
[11] Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 460000, Orenburg, Russian Federation
[12] Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 214019, Smolensk, Russian Federation

Keywords:
acute intestinal viral infection, placebo-controlled trial, diarrhea, Ergoferon

Introduction. Acute intestinal viral infections (AIVI) are one of the leading causes of childhood morbidity. A variety of enteropathogenic viruses and lack of the drugs with multipurpose antiviral activity justify the use of immune-mediated medicines for therapy. The drug Ergoferon is based on antibodies to interferon gamma, CD4, and histamine. The drug enhances regulatory effects of target molecules involved in antiviral immune response.

The aim – to evaluate the effectiveness and safety of Ergoferon in the treatment of AIVI in children aged 6 months to 6 years in an international multicenter double blind placebo-controlled randomized clinical trial (RCT) in parallel groups (phase IV).

Material and methods. RCT enrolled 259 children (from 6 months to 6 years old) hospitalized in the infectious diseases departments of the medical research centers in the Russian Federation and the Republic of Uzbekistan within two days after onset of AIVI. RCT was approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, and national and local ethics councils; RCT was registered in the ClinicalTrials.gov (id: NCT03039699).

Randomization was carried out using interactive voice/web response system in 1:1 ratio. Patients of the testing group (n=127) received Ergoferon according to the dosage scheme for 5 days in addition to the basic therapy of AIVI, patients of the comparison group (n=132) received placebo according to Ergoferon dosage scheme. The average duration of diarrhea was evaluated as a primary endpoint of efficacy. The disease main symptoms duration, the percentage of patients without diarrhea, and the percentage of patients with clinical recovery after 48 and 72 hours from the start of treatment were evaluated as secondary endpoints. Vital signs monitoring, laboratory tests assessment, and adverse events (AEs) recording were used to evaluate therapy safety.

Intention-to-treat (ITT) analysis included 202 patients (n=105, Ergoferon group; n=97, Placebo group); Per Protocol (PP) analysis included 152 patients with verified intestinal viruses (n=81 and n=71, respectively).

Results and discussion. The average duration of diarrhea in Ergoferon group was 43.4±28.2 (43.0±27.3) hours, and it was 11.3±28.3 (14.6±26.5) hours shorter compared to Placebo group [54.7±28.3 (57.6±25.5), p=0.004 (p=0.0009)]. The duration of vomiting period in Ergoferon group was 13.4±28.7 (15.0±25.5) hours

shorter [*p*=0.0044 (*p*=0.0032)], and disease duration was 12.2±28.3 (14.9±27.2) hours shorter compared to Placebo group [*p*=0.0039 (*p*=0.0016)]. The proportions of patients without diarrhea after 48 and 72 hours of treatment in Ergoferon group were 60.2% (60.5%) and 83.5% (85.2%) vs 43.2% (36.6%) [p=0.0675 (*p*=0.0111)] and 69.5% (67.6%) [*p*=0.0675 (*p*=0.0246)] in placebo group; the percentage of children with clinical recovery was 64.1% (63.0%) and 85.4% (86.4%) vs 48.4% (42.3%) [*p*=0.0696 (*p*=0.0432)] and 71.6% (70.4%) [*p*=0.0696 (*p*=0.0432)], respectively.

Ergoferon was well tolerated by patients; it did not affect vital signs and laboratory tests. The number of patients with AEs did not differ in both groups (*p*=0.190).

Conclusion. Ergoferon is effective and safe drug for the treatment of AIVI in children aged 6 months to 6 years. Ergoferon add-on to basic therapy significantly reduces diarrhea duration and accelerates the recovery of patients.

Funding. The study was funded by LLC «NPF «Materia Medica Holding» (Moscow, Russia). The study registered in clinicaltrials.gov (NCT03039699). Statistical analysis and current expenses for the processing of article were provided by LLC «NPF «Materia Medica Holding».
Conflict of interest. Ergoferon is produced by LLC «NPF «Materia Medica Holding». Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Usenko D.V., Melekhina E.V., Anohin V.A., Samodova O.V., Sabitov A.U., Sitnikov I.G., Timchenko V.N., Musabaev E.I., Loverdo R.G., Koshchavtseva M.Yu., Pruss V.F., Grekova A.I. were granted from LLC «NPF «Materia Medica Holding» to conduct clinical trial.
The authors of this article confirmed no other conflict of interest, which should be reported.
Contribution. Performing clinical trial in the research centers – Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Usenko D.V., Melekhina E.V., Anokhin V.A., Samodova O.V., Sabitov A.U., Sitnikov I.G., Timchenko V.N., Musabaev E.I., Loverdo R.G., Koshchavtseva M.Yu., Pruss V.F., Grekova A.I.; text writing and editing – Lobzin Yu.V.

For citation: Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Usenko D.V., Melekhina E.V., Anokhin V.A., Samodova O.V., Sabitov A.U., Sitnikov I.G., Timchenko V.N., Musabaev E.I., Loverdo R.G., Koshchavtseva M.Yu., Pruss V.F., Grekova A.I. Treatment of the acute intestinal viral infections in children: results of the international multicenter double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 49–60. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-49-60 (in Russian)
Received 02.07.2020. **Accepted** 02.09.2020.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре детских инфекционных болезней [1–3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОКИ являются второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет [2]. Ежегодно регистрируют около 1,7 млрд случаев ОКИ во всем мире [2]. В Российской Федерации за 5-летний период (2013–2018) отмечен рост распространенности ОКИ с установленной этиологией как среди всего населения – с 153,7 до 179,24 случая на 100 тыс. населения, так и среди детей – с 679,7 до 710,86 случая на 100 тыс. населения [3].

Основными этиологическими агентами ОКИ являются вирусы: рота-, норо-, астро-, аденовирусы и др. [4–6].

В 2009 г. ВОЗ рекомендовала плановую иммунизацию детей младенческого возраста для предотвращения ротавирусной инфекции (РВИ) как наиболее распространенной причины тяжелого гастроэнтерита во всем мире [7]. Лицензировано несколько вакцин против РВИ, в том числе пятивалентная вакцина RotaTeq (RV5; Merck, США) и моновалентная вакцина Rotarix (RV1; GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия). Крупные систематические обзоры и метаанализы подтверждают профилактическую эффективность обоих типов вакцин [8–12]. В странах с эффективными программами антиротавирусной вакцинации в последние годы растет число случаев ОКИ норовирусной этиологии [13]. В России заболеваемость норовирусной инфекцией за 2017 г. увеличилась на 36,6% [14].

Терапия ОКИ вирусной этиологии направлена в первую очередь на поддержание водно-электролитного баланса, для чего применяют оральные регидратационные растворы [15, 16]. Доказана эффективность энтеросорбентов, пробиотиков, диетотерапии [17–19], обсуждается целесообразность применения противодиарейных препаратов [16].

Большое разнообразие энтеропатогенных вирусов и отсутствие лекарственных средств с универсальной противовирусной активностью обусловливают необходимость использования препаратов, влияющих на различные звенья противовирусной защиты. К таким препаратам отнесен Эргоферон®, созданный на основе технологически обработанных антител к таргетным биологически активным молекулам [интерферону γ (ИФН-γ), CD4-рецептору и гистамину], которые оказывают регулирующее воздействие на эндогенный ИФН-γ и его рецептор, $CD4^+$-клетки, а также снижают активность воспаления [20].

Ранее продемонстрирована эффективность Эргоферона в лечении РВИ у детей с атопическим дерматитом [21].

Цель – оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в лечении ОКИ вирусной этиологии у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) в параллельных группах (IV фаза).

Материал и методы

На базе 12 исследовательских центров РФ и Республики Узбекистан (РУ) в течение 2016–2019 гг. проведено международное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Протокол исследования одобрен Советом по этике при Минздраве России (протокол № 118 от 02.02.2016), Этическим комитетом Минздрава РУ

и локальными этическими комитетами. Номера и даты разрешения на проведение РКИ: № 121 от 19.02.2016 (Минздрав России), № 29/09-038 от 07.01.2016 (Минздрав РУ). РКИ зарегистрировано в международной базе (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03039699).

РКИ выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н, Государственным стандартом РУ, международным руководством Good Clinical Practice, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

До включения в исследование родители/усыновители участников были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 6 мес до 6 лет, госпитализированные в инфекционное отделение с симптомами, типичными для вирусного гастроэнтерита/энтерита (диарея в виде водянистого стула без видимых патологических примесей кратностью 3 раза в сутки и более, длительностью не более 48 ч), с симптомами дегидратации по Клинической шкале дегидратации для детей (Clinical Dehydration Scale for children, CDS) ≥1 балла [22]. Этиологию ОКИ уточняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» с помощью тест-системы для выявления и дифференциации ДНК/РНК аденовирусов группы F (*Adenovirus* F), ротавирусов группы А (*Rotavirus* A), норовирусов 2-го генотипа (*Norovirus* 2-й генотип), астровирусов (*Astrovirus*), микроорганизмов рода шигеллы (*Shigella* spp.), энтероинвазивных *E. coli* (EIEC), сальмонелла (*Salmonella* spp.) и термофильных кампилобактерий (*Campylobacter* spp.).

При выявлении у пациента ОКИ бактериальной этиологии его данные не включали в анализ эффективности Intention-to-treat (ITT) – анализ данных всех рандомизированных пациентов. При отрицательном результате определения ДНК/РНК вируса методом ПЦР данные пациента не включали в анализ эффективности Per Protocol (PP) – анализ данных пациентов, закончивших исследование.

В исследование не включали пациентов с подозрением на бактериальную кишечную инфекцию или инфекционное заболевание другой этиологии и локализации; с тяжелой формой кишечной инфекции, тяжелой степенью дегидратации (≥7 баллов по шкале CDS), анурией; при наличии в анамнезе (диагностированных ранее) тяжелых заболеваний (иммунодефицит, онкологические заболевания, сахарный диабет, муковисцидоз и т.д.); при обострении или декомпенсации хронических заболеваний (в том числе болезней органов пищеварения), синдроме мальабсорбции, аллергии/повышенной чувствительности к любому компоненту лекарственных препаратов, используемых в лечении.

После окончания скрининга и включения пациента в исследование на 1-м визите с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы (с веб-доступом), основанной на генераторе случайных цифр, проводили рандомизацию пациентов на 2 группы (группа Эргоферона и группа плацебо) в соотношении 1:1. Использовали метод блоковой рандомизации с размером блока, кратного 4.

Эргоферон® или плацебо назначали в течение первых 12 ч от начала базовой терапии ОКИ в стационаре по следующей схеме: 1-е сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 ч по 1 таблетке каждые 30 мин, затем еще 3 раза через равные промежутки); со 2-х по 5-е сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Таблетки Эргоферона и плацебо имели одинаковые вид и органолептические свойства. Исследуемый препарат поставляли в коробках и упаковках, не несущих информации о действующем веществе или его отсутствии. Пациенты, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора проекта не были информированы о назначенной терапии (Эргоферон® или плацебо) до завершения исследования и закрытия базы данных.

В течение исследования все пациенты с учетом возраста получали патогенетическую терапию ОКИ (препараты Гидровит®, Смекта®, Линекс®). По показаниям и/или в случае развития осложнений врач назначал посиндромную терапию – парентеральное введение лекарственных средств с целью регидратации и дезинтоксикации, противорвотный препарат (домперидон/метоклопрамид), жаропонижающие средства (парацетамол/ибупрофен, метамизол натрия). За 2 нед до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования пациенты не принимали антибактериальных, кишечных противовоспалительных, кишечных адсорбирующих (за исключением диосмектита), слабительных, ферментных препаратов, пробиотиков (за исключением Линекса), иммунных сывороток и иммуноглобулинов, вакцин, иммунодепрессантов, противоопухолевых препаратов, глюкокортикоидов системного действия, а также других, кроме разрешенных противорвотных, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков и антипиретиков, противовирусных препаратов, иммуностимуляторов, индукторов интерферона.

Пациентов наблюдали в течение 10 дней: 1–5-й дни (1–5-й визиты) – лечение, 6–10-й дни (6-й и 7-й визиты) – наблюдение. Ежедневно врач-исследователь проводил сбор жалоб, объективный осмотр (с оценкой симптомов заболевания и характеристик стула), контроль и оценку терапии. Исследование образцов стула методом ПЦР проводили на 1, 3, 4, 6 и 10-й дни.

Протоколом исследования была предусмотрена возможность исключения пациентов из исследования при их желании или родителей/усыновителей досрочно завершить исследование по любой причине; невозможности или отказе родителей/усыновителей следовать требованиям протокола; необходимости назначения препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования, а также при возникновении нежелательного явления (НЯ), требующего отмены исследуемого препарата.

В качестве первичной конечной точки оценивали среднюю длительность диареи (время от приема 1-й дозы исследуемого препарата/плацебо и до восстановления исходных, до начала диареи, характеристик стула) [23]. Вторичными конечными точками были следующие показатели: длительность периода рвоты (при наличии) и длительность заболевания, суммарный балл дегидратации CDS через 24, 48 и 72 ч от начала лечения, доля пациентов без диареи

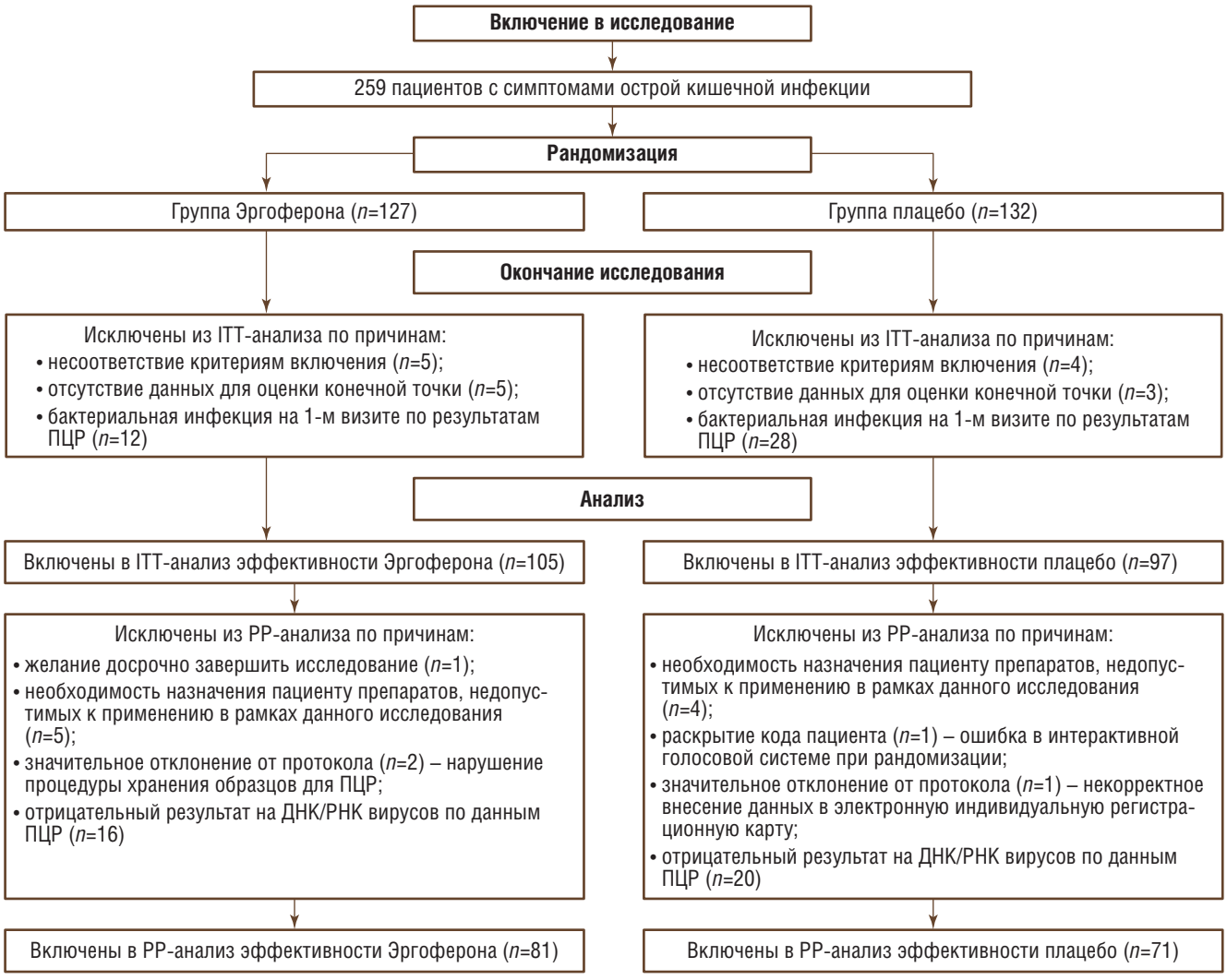


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

и с клиническим выздоровлением через 48 и 72 ч, доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР-диагностики на 3, 4, 6 и 10-й дни наблюдения, число пациентов с ухудшением течения заболевания и/или развитием нозокомиальной инфекции.

Безопасность терапии оценивали на основании мониторинга показателей жизненно важных функций (ЖВФ), общеклинических и биохимических анализов крови и мочи, числа и характеристик НЯ.

При расчете размера выборки учитывали следующие правила и допущения: мощность статистических критериев равна 80%, вероятность ошибки первого рода – менее 5%, используемые статистические критерии являются двусторонними. Расчет размера выборки проведен исходя из предположения, что разница между эффектом препарата Эргоферон® (уменьшение средней длительности диареи) и эффектом плацебо составит не менее 12 ч при стандартном отклонении в группе не менее 36 ч. На основании данных статистических положений размер каждой группы на этапе промежуточного анализа составил по 72 пациента; на этапе финального анализа – по 143 пациента (выборка для PP-анализа). С учетом отрицательных результатов ПЦР-диагностики (которые были известны после включения и рандомизации пациента), а также выбывания пациентов в процессе скрининга и в ходе исследования размер выборки был увеличен вдвое и составил 572 пациента (по 286 пациентов в каждой группе).

В исследовании были предусмотрены промежуточный анализ, на основании которого была возможность остановки исследования как в связи с принятием, так и в связи с отвержением нулевой гипотезы; распределение ошибки первого рода в соответствии с функцией траты ошибки О'Брайена-Флеминга (O'Brien-Fleming boundary), с учетом более консервативных критериев, существенно завышающих планку требований к эффектам исследуемого препарата, по сравнению со стандартными критериями; граница принятия нулевой гипотезы (p=0,0054); соответствующее критическое значение – 2,782.

В связи с тем что полученный на этапе промежуточного анализа терапевтический эффект исследуемого препарата

соответствовал запланированному (разница в средней длительности диареи между группами Эргоферона и плацебо составила более 12 ч при p=0,0009), был сделан вывод о возможности остановки исследования.

Для обработки данных применяли точный критерий Фишера, модификация Cochran–Mantel–Haenszel критерия χ^2 для множественных сравнений (CMH χ^2), критерий Вилкоксона, t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED). В качестве поправки на множественность использовали метод Хольма (PROC MULTTEST). Для обработки данных и статистических расчетов использовали статистический пакет SAS-9.4.

Результаты и обсуждение

Всего включены в исследование и рандомизированы 259 пациентов (в группе Эргоферона 127 человек, в группе плацебо – 132). До закрытия базы данных пациентов было установлено, что у 40 больных (n=12, группа Эргоферона; n=28, группа плацебо) по результатам ПЦР выявлена инфекция бактериальной этиологии; 9 пациентов (n=5, группа Эргоферона; n=4, группа плацебо) включены в исследование ошибочно; у 8 пациентов (n=5, группа Эргоферона; n=3, группа плацебо) отсутствовали данные для оценки конечной точки исследования. Таким образом, выборку для ITT-анализа составили 202 пациента (n=105, группа Эргоферона; n=97, группа плацебо). В выборку для PP-анализа (в тексте результаты даны в скобках) включены 152 пациента с верифицированным диагнозом вирусной ОКИ, завершивших участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола (n=81, группа Эргоферона; n=71, группа плацебо). Движение пациентов в ходе исследования представлено на рис. 1.

Средний возраст пациентов, данные которых вошли в ITT- и PP-анализ, составил в группе Эргоферона 2,4±1,5 и 2,4±1,5 года соответственно, а в группе плацебо – 2,2±1,5 и 2,3±1,5 года соответственно. Мальчиков было 61% (56,8%), девочек – 39% (43,2%) соответственно в группе Эргоферона и 55,7% (57,8%) и 44,3% (42,2%) в группе плацебо. Обе группы не различались по возрасту [p=0,68 (p=0,58)] и полу [p=0,48 (p=1,00)] пациентов, а также антропометрическим показателям – массе тела и росту. Детей младшего возраста (6 мес – 3 года) в группе Эргоферона было 83,8% (84,0%), в том числе до 1 года – 17,1% (14,8%); в группе плацебо – 86,6% (84,5%) и 16,5% (18,3%) соответственно.

У всех пациентов при включении в исследование была водянистая диарея в сочетании с другими симптомами, типичными для ОКИ вирусной этиологии. Исходная частота стула составила 5,7±2,4 (5,7±2,5) эпизода в сутки в группе Эргоферона и 5,9±1,9 (5,8±1,9) в группе плацебо [p=0,12 (p=0,15)]. Рвота отмечалась в среднем 4–5 раз в сутки [4,8±3,3 (5,2±3,5) и 4,0±3,0 (4,1±2,9) соответственно; p=0,11 (p=0,09)]. Суммарный балл дегидратации составил 3,6±1,5 (3,5±1,5) в группе Эргоферона и 3,7±1,4 (3,6±1,4) в группе плацебо [p=0,84 (p=0,82)]. Частота выявления ДНК/РНК энтеропатогенных вирусов у больных представлена на рис. 2.

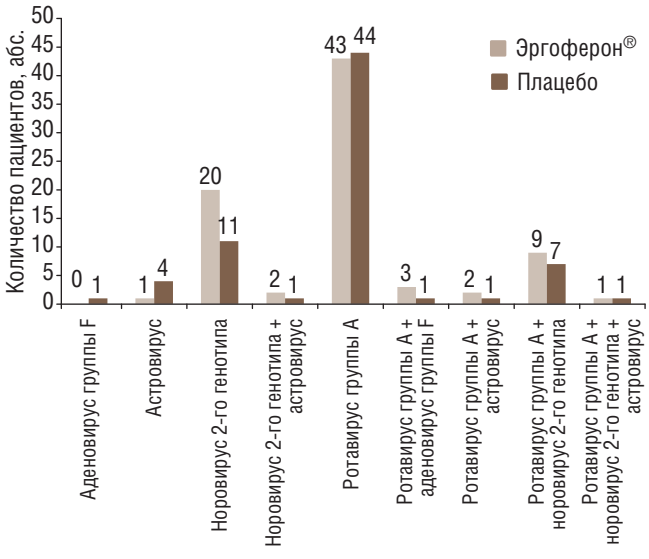


Рис. 2. Частота выявления ДНК/РНК вирусов у пациентов в группах наблюдения (данные PP-анализа, n=152)

По данным PP-анализа, наиболее частой причиной ОКИ был ротавирус группы А (как моноинфекция выявлен у 44,3% пациентов группы Эргоферона и 48,4% пациентов группы плацебо, в комбинациях с другими вирусами – у 19,2 и 10,2% пациентов соответственно). Норовирус 2-го генотипа был причиной ОКИ у 20,6% пациентов группы Эргоферона и у 12,1% группы плацебо. Частота выявления ДНК/РНК различных вирусов в образцах пациентов не имела различий в группах Эргоферона и плацебо (p=0,79).

Из общего числа всех включенных и рандомизированных пациентов ДНК/РНК вирусов не обнаружены у 64 человек [у 28 (22,1%) в группе Эргоферона и у 36 (27,3%) в группе плацебо]. У 40 больных была выявлена бактериальная инфекция [у 12 (9,4%) в группе Эргоферона и у 28 (21,2%) в группе плацебо]. У пациентов, исключенных из анализа эффективности, ДНК/РНК вирусов не выявлено, их демографические, антропометрические и исходные клинические характеристики находились в пределах значений пациентов ITT (PP) выборок и не различались между группами.

Сопутствующие заболевания имели 39,0% (37,0%) пациентов группы Эргоферона и 40,2% (38,0%) группы плацебо. У большинства из них отмечали по 1–2 сопутствующих болезни, у единичных пациентов – 3–4. Из сопутствующих состояний выявлены анемия I–III степени, задержка физического развития, атопический дерматит, аденоидит, болезни нервной системы.

Разрешенную терапию сопутствующих заболеваний получали 7,6% (4,9%) детей группы Эргоферона и 6,2% (4,2%) детей группы плацебо [p=1,00 (p=0,06)].

Средняя продолжительность диареи была 43,4±28,2 (43,0±27,3) ч в группе Эргоферона и 54,7±28,3 (57,6±25,5) ч в группе плацебо. Значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1–Q_3) для групп Эргоферона и плацебо составили: Me 43,5; Q_1–Q_3 20,8–60,6 (43,5; 23,0–55,3) и 53,0; 28,4–77,4 (55,2; 33,3–77,5) соответственно (табл. 1). Раз-

Таблица 1. Средняя продолжительность диареи

Показатель	ITT-выборка (*n*=198)*		PP-выборка (*n*=152)	
	Эргоферон® (*n*=103)	плацебо (*n*=95)	Эргоферон® (*n*=81)	плацебо (*n*=71)
Длительность диареи, ч:				
Mean±SD	43,4±28,2	54,7±28,3	43,0±27,3	57,6±25,5
Me	43,5	53,0	43,5	55,2
Q_1–Q_3	20,8–60,6	28,4–77,4	23,0–55,3	33,3–77,5
Min–Max	0,3–123,1	4,0–139,8	0,3–122,5	8,7–124,3
95% ДИ	37,9–49,0	49,0–60,5	36,9–49,0	51,6–63,6
Δ (между группами Эргоферона и плацебо):				
Mean±SD	11,3±28,3		14,6±26,5	
95% ДИ	3,4–19,2		6,1–23,1	
Статистика**	*Z*=2,89, *p*=0,004		*t*=3,4, *p*=0,0009	

Примечание. ** – у 4 пациентов выборки ITT отсутствуют данные по длительности диареи; ** – анализ с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: для выборки ITT Эргоферон – p=0,0022, плацебо – p=0,0098; для выборки PP Эргоферон – p=0,0334, плацебо – p=0,2217. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение; Me – медиана; Q_1–Q_3 – нижний и верхний квартили; Min–Max – минимум и максимум; ДИ – доверительный интервал.*

ница между наблюдаемыми группами составила 11,3±28,3 (14,6±26,5) ч (критерий Вилкоксона: Z=2,89; *p*=0,004 (критерий Стьюдента: *t*=3,4; *p*=0,0009).

Рвоту исходно отмечали у 64,8% (66,7%) детей группы Эргоферона и у 71,1% (73,2%) детей группы плацебо. Применение Эргоферона привело к сокращению длительности периода рвоты на 13,4±28,7 (15,0±25,5) ч по сравнению с плацебо-терапией (критерий Вилкоксона: *Z*=2,85; *p*=0,0044 (критерий Стьюдента: *t*=3,02; *p*=0,0032, табл. 2).

Общая продолжительность заболевания в группе Эргоферона была короче на 12,2±28,3 (14,9±27,2) ч по сравнению с группой плацебо [критерий Вилкоксона: *Z*=2,89; *p*=0,0039 (критерий Стьюдента: *t*=3,15; *p*=0,0016), табл. 3].

Доля детей без диареи в группе Эргоферона через 48 ч составила 60,2% (60,5%), через 72 ч – 83,5% (85,2%) [против 43,2% (36,6%) и 69,5% (67,6%) в группе плацебо соответственно].

Доля пациентов с клиническим выздоровлением (отсутствием диареи, рвоты, симптомов дегидратации, повышенной температуры тела) через 48 ч от начала лечения составила 64,1% (63,0%) пациентов группы Эргоферона [против 48,4% (42,3%) в группе плацебо, *p*=0,0696 (*p*=0,0432)]; через 72 ч – 85,4% (86,4%) пациентов против 71,6% (70,4%) в группе плацебо, *p*=0,0696 (*p*=0,0432).

Пациенты обеих групп получали адекватную пероральную (реже парентеральную) регидратацию. Через 24, 48 и 72 ч суммарный балл дегидратации по шкале CDS в обеих группах снизился до 1,5; 0,3 и 0,1 соответственно [*p*=0,43 (*p*=0,57)].

Результаты исследования методом ПЦР не выявили статистически значимых различий по динамике вирусовыделения в процессе лечения пациентов обеих групп с исходно верифицированной вирусной ОКИ.

Среди пациентов, получивших полный курс лечения Эргофероном и завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом, не зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания или нозокомиальной инфекции (против 2 эпизодов в группе плацебо). Лечение Эргофероном не оказывало влияния на показатели ЖВФ пациентов. Выявлено 18 НЯ у 10 пациентов группы Эргоферона и 7 НЯ у 5 пациентов группы плацебо. Число пациентов с НЯ (*p*=0,190) и число пациентов с НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activitie), не различались в двух группах.

4 случая НЯ в группе Эргоферона представляли инфекционные заболевания: острое респираторное заболевание (*n*=1), везикулярный фарингит (*n*=1), кандидозная инфекция (*n*=1), инфекция мочевой системы (*n*=1). В группе плацебо отмечено 6 случаев инфекций у 4 пациентов, включая острый средний отит (*n*=1), острый назофарингит (*n*=2), фарингит (*n*=1), кандидозную инфекцию (*n*=1), РВИ (*n*=1). У 1 пациента группы Эргоферона отмечали нарушение сна.

В группе Эргоферона 17 (94,4%) НЯ были легкой степени, 1 (5,6%) – средней степени, 13 (72,2%) НЯ не имели связи с назначением Эргоферона, в 5 (27,8%) случаях связь отмечена как маловероятная. В группе исследуемого препарата 2 случая НЯ были описаны как серьезные (СНЯ): 4-кратная рвота через 3 дня после окончания курса лечения у ребенка 1 года и острое респираторное заболевание легкой степени после окончания приема Эргоферона у пациента 2 лет. В обоих случаях потребовалось продление госпитализации и исключение пациентов из исследования, оба СНЯ не имели связи с исследуемой терапией.

В ходе исследования не выявлено случаев взаимодействия препарата Эргоферон® с лекарственными средствами, применявшимися для патогенетической терапии ОКИ, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, антисептиками. НЯ, требующих отмены исследуемого препарата, отмечено не было, лечение хорошо переносилось пациентами и имело высокий процент комплаентности.

Проведенное РКИ продемонстрировало клиническую эффективность препарата Эргоферон®, которая опосредована его модифицирующим влиянием на эндогенные молекулы-регуляторы, участвующие в противовирусном иммунном ответе и системной воспалительной реакции [20].

Таблица 2. Средняя продолжительность рвоты

Показатель	ITT-выборка (*n*=137)		PP-выборка (*n*=106)	
	Эргоферон® (*n*=68)	плацебо (*n*=69)	Эргоферон® (*n*=54)	плацебо (*n*=52)
Длительность рвоты, ч:				
Mean±SD	44,6±39,9	57,9±39,7	40,8±26,8	55,8±24,2
Me	35,4	51,3	38,6	52,8
Q_1–Q_3	20,3–59,2	30,0–76,0	19,8–59,2	32,8–76,2
95% ДИ	35,1–54,1	48,4–67,5	33,5–48,1	49,1–62,5
Δ (между группами Эргоферона и плацебо):				
Mean±S	13,4±28,7		15,0±25,5	
95% ДИ	3,7–23,1		5,1–24,8	
Статистика*	*Z*=2,85, *p*=0,0044		*t*=3,02, *p*=0,0032	

Примечание. ** – анализ с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: для выборки ITT Эргоферон – p<0,0001, плацебо – p<0,0001; для выборки PP Эргоферон – p=0,1065, плацебо – p=0,0534. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение; Me – медиана; Q_1–Q_3 – нижний и верхний квартили; ДИ – доверительный интервал.*

Установлено, что технологически обработанные антитела в высоких разведениях имеют проантигенное действие. Один из компонентов препарата способствует связыванию ИФН-γ с рецептором и запускает экспрессию специфических противовирусных белков, вследствие чего блокируется транскрипция вирусной РНК и синтез белков вирусной оболочки [20, 24, 25].

Второй компонент (технологически обработанные антитела к $CD4^+$-рецептору) влияет на корецептор $CD4^+$, за счет чего повышается функциональная активность $CD4^+$ клеток, поддерживаются соотношение CD4/CD8 и продукция цитокинов, необходимых для реализации противовирусного иммунного ответа [26].

Третий компонент препарата (технологически обработанные антитела к гистамину) обладают антигистаминным и противовоспалительным эффектом [27].

Таким образом, комбинация активных ингредиентов Эргоферона оказывает позитивное влияние на различные стадии вирус-индуцированного воспаления [28] и способствует более быстрому выздоровлению детей с ОКИ.

В ходе РКИ показано, что препарат Эргоферон® не оказывает отрицательного влияния на показатели ЖВФ, хорошо переносится пациентами и сочетается с высоким уровнем приверженности терапии. Не выявлено случаев негативного взаимодействия Эргоферона с нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, антисептиками. Число НЯ в процессе лечения Эргофероном не отличается от такового на фоне плацебо-терапии. Не зафиксировано НЯ, достоверно связанных с применением Эргоферона.

Из ограничений исследования можно отметить отсутствие сведений о наличии вакцинации у пациентов против РВИ, которые не были уточнены в связи с тем, что вакцинация против РВИ не представлена в Национальном календаре профилактических прививок РФ.

Заключение

Итоги международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования доказали эффективность и безопасность препарата Эрго-

Таблица 3. Средняя продолжительность заболевания

Показатель	ITT выборка (*n*=198)*		PP выборка (*n*=152)	
	Эргоферон® (*n*=103)	плацебо (*n*=95)	Эргоферон® (*n*=81)	плацебо (*n*=71)
Длительность заболевания, ч:				
Mean±SD	40,8±28,1	53,0±28,6	40,9±28,4	55,8±25,8
Me	42,9	50,3	43,5	53,5
Q_1–Q_3	20,7–55,2	24,8–75,2	21,0–55,2	33,0–75,5
95% ДИ	35,3–46,3	47,2–58,9	34,7–47,2	49,7–61,9
Δ (между группами Эргоферона и плацебо):				
Mean±SD	12,2±28,3		14,9±27,2	
95% ДИ	4,3–20,2		6,2–23,6	
Статистика**	*Z*=2,89, *p*=0,0039		*Z*=3,15, *p*=0,0016	

Примечание. ** – у 5 пациентов выборки ITT отсутствуют данные по длительности заболевания; ** – анализ с использованием критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка, подтверждающий ненормальное распределение данных: для выборки ITT Эргоферон – p=0,0047, плацебо – p=0,0016; для выборки PP Эргоферон – p=0,0228, плацебо – p=0,0497. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение; Me – медиана; Q_1–Q_3 – нижний и верхний квартили; ДИ – доверительный интервал.*

ферон® в лечении ОКИ вирусной этиологии у детей от 6 мес до 6 лет. Полученные результаты позволяют утверждать, что применение Эргоферона в дополнение к базовой терапии ОКИ вирусной этиологии приводит к значимому сокращению длительности заболевания и способствует более быстрому выздоровлению пациентов. Безопасность препарата подтверждена отсутствием отрицательного влияния на показатели ЖВФ пациентов и отсутствием НЯ, которые могли бы иметь достоверную связь с его приемом. Не выявлено случаев негативного взаимодействия препарата Эргоферон® с лекарственными средствами различных классов, в том числе с препаратами патогенетической терапии ОКИ, нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, антипиретиками. Пациенты хорошо переносили лечение Эргофероном, оно сопровождалось высоким уровнем приверженности терапии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лобзин Юрий Владимирович (Yuriy V. Lobzin) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: niidiniidi.ru
https://orcid.org/0000-0002-6934-2223
Горелов Александр Васильевич (Aleksandr V. Gorelov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: crie@pcr.ru,
https://orcid.org/0000-0001-9257-0171
Усенко Денис Валерьевич (Denis V. Usenko) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения инфекционной патологии, профессор образовательного центра ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: dusenko@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0001-5232-7337
Мелехина Елена Валериевна (Elena V. Melekhina) – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: e.melekhina@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9238-9302
Анохин Владимир Алексеевич (Vladimir A. Anokhin) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация
E-mail: anokhin56@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1050-9081
Самодова Ольга Викторовна (Ol'ga V. Samodova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация
E-mail: ovsamodova@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-6730-6843
Сабитов Алебай Усманович (Aleby U. Sabitov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация
E-mail: postdiplom@usma.ru
https://orcid.org/0000-0002-3882-4334
Ситников Иван Германович (Ivan G. Sitnikov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
E-mail: sitnikov@ysmu.ru
https://orcid.org/0000-0002-2821-433X
Тимченко Владимир Николаевич (Vladimir N. Timchenko) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: timchenko22081953@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-6046-2640
Мусабаев Эркин Исакович (Erkin I. Musabaev) – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан
https://orcid.org/0000-0001-5124-4353
Ловердо Роксана Георгиевна (Roksana G. Loverdo) – кандидат медицинских наук, заведующая детским инфекционным отделением МБУЗ «ГБ № 1 им. Н.А. Семашко», Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: loverdo@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-8345-2963
Кощавцева Марина Юрьевна (Marina Yu. Koshchavtseva) – заведующая инфекционно-боксированным отделением СПб ГБУЗ «ДГБ № 22», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: mdspb@yandex.ru

Прусс Виктор Федорович (Viktor F. Pruss) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Российская Федерация
E-mail: k_epidem@orgma.ru
Грекова Антонина Ивановна (Antonina I. Grekova) – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Российская Федерация
E-mail: sgma-kafedra@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-4760-0826

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 430–440.
2. Диарея. Основные факты. 2017 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease (дата обращения 20.01.2020)
3. Статистические материалы «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» – 2013–2018 [Электронный ресурс]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/?PAGEN_1=4 (дата обращения 20.03.2020)
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. 2012 [Electronic resource]. URL: http://www.worldgastroenterology.org/ (date of access January 24, 2020)
5. Oude Munnink B., van der Hoek L. Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond // Viruses. 2016. Vol. 8, N 2. P. 42.
6. Nguyen G., Phan K., Teng I. et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 40. Article ID e8139.
7. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. WHO. 2009 [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241598415/en/index.html (date of access January 21, 2020)
8. Leshem E., Lopman B., Glass R. et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. 2014. Vol. 14, N 9. P. 847–856.
9. Oliveira L., Camacho L., Coutinho E. et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: a systematic review and meta-analysis // Vaccine. 2015. Vol. 33, N 1. P. 48–54.
10. Lamberti L., Ashraf S., Walker C. et al. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years // Pediatr. Infect. Dis. J. 2016. Vol. 35, N 9. P. 992–998.
11. Kassim P., Eslick G. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: an evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies // Vaccine. 2017. Vol. 35, N 33. P. 4276–4286.
12. Lu H., Ding Y., Goyal H. et al. Association between rotavirus vaccination and risk of intussusception among neonates and infants: a systematic review and meta-analysis // JAMA Netw. Open. 2019. Vol. 2, N 10. Article ID e1912458.
13. Хохлова Н.И., Капустин Д.В., Краснова Е.И. и др. Норовирусная инфекция (обзор литературы) // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 1. С. 5–14.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.
15. Thielman N., Guerrant R. Clinical practice. Acute infectious diarrhea // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350, N 1. P. 38–47.
16. Stuempfig N., Seroy J. Viral Gastroenteritis. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2019 [Electronic resource]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995/ (date of access January 24, 2020)
17. Allen S., Martinez E., Gregorio G. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 11. CD003048.
18. Dupont C., Foo J.L.K., Garnier P. et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7, N 4. P. 456–462.
19. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Раздьяконова И.В. и др. Вирусные диареи у детей: особенности клинической картины и тактика диетической коррекции // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 1. С. 98–103.
20. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis // Symmetry. 2018. Vol. 10, N 4. P. 103.
21. Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № 1. С. 80–85.
22. Parkin P., Macarthur C., Khambalia A. et al. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis // Clin. Pediatr. (Phila.). 2010. Vol. 49. P. 235–239.
23. Karas J., Ashkenazi S., Guarino A. et al. A core outcome set for clinical trials in acute diarrhoea // Arch. Dis. Child. 2015. Vol. 100. P. 359–363.
24. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation // Immunol. Rev. 2014. Vol. 260, N 1. P. 145–167.
25. Lin F., Young H. Interferons: success in anti-viral immunotherapy // Cytokine Growth Factor Rev. 2014. Vol. 25, N 4. P. 369–376.
26. Емельянова А.Г., Греченко В.В., Петрова Н.В. и др. Влияние релиз-активных антител к рецептору CD4 на уровень lck-киназы в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 9. С. 304–307.
27. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований // Детские инфекции. 2014. № 1. С. 40–43.
28. Azim T., Zaki M., Podder G. et al. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhea // J. Med. Virol. 2003. Vol. 69, N 2. P. 286–295.

REFERENCES

1. Liu L., Oza S., Hogan D., et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet. 2015; 385: 430–40.
2. Diarrhoeal disease. World Health Organization [Electronic resource]. Geneva, February 2012. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease (date of access January 20, 2020)
3. Information on infectious and parasitic diseases for January-December 2013–2018 [Electronic resource]. Russia, January-December 2013–2018. URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/?PAGEN_1=4 (date of access March 20, 2020) (in Russian)
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. 2012 [Electronic resource]. URL: http://www.worldgastroenterology.org/ (date of access January 24, 2020)
5. Oude Munnink B., van der Hoek L. Viruses causing gastroenteritis: the known, the new and those beyond. Viruses. 2016; 8 (2): 42.
6. Nguyen G., Phan K., Teng I., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (40): e8139.
7. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. WHO. 2009 [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/maternal_child_ado-

lescent/documents/9789241598415/en/index.html (date of access January 21, 2020)

8. Leshem E., Lopman B., Glass R., et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14 (9): 847–56.

9. Oliveira L., Camacho L., Coutinho E., et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015; 33 (1): 48–54.

10. Lamberti L., Ashraf S., Walker C., et al. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years. Pediatr Infect Dis J. 2016; 35 (9): 992–8.

11. Kassim P., Eslick G. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: an evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. Vaccine. 2017; 35 (33): 4276–86.

12. Lu H., Ding Y., Goyal H., et al. Association between rotavirus vaccination and risk of intussusception among neonates and infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019; 2 (10): e1912458.

13. Khokhlova N.I., Kapustin D.V., Krasnova E.I., et al. Norovirus infection (literature review). Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. 2018; 10 (1): 5–14. (in Russian)

14. On the state of the sanitary-epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2017: State report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2018: 268 p. (in Russian)

15. Thielman N., Guerrant R. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004; 350 (1): 38–47.

16. Stuempfig N., Seroy J. Viral Gastroenteritis. Treasure Island, FL) StatPearls Publishing, 2019 [Electronic resource]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995/ (date of access January 24, 2020)

17. Allen S., Martinez E., Gregorio G., et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 11: CD003048.

18. Dupont C., Foo J.L.K., Garnier P., et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. Gastroenterol Hepatol. 2009; 7 (4): 456–62.

19. Tikhomirova O.V., Bekhtereva M.K., Razd'yakonova I.V., et al. Viral diarrhea in children: clinical features and dietary correction. Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]. 2009: 8 (1): 98–103. (in Russian)

20. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. Symmetry. 2018; 10 (4): 103.

21. Gorelova E.A., Olisova O.Yu., Usenko D.V. Outcomes and ways to optimize the treatment of rotavirus infection in children with atopic dermatitis. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]. 2016; 14 (1): 80–5. (in Russian)

22. Parkin P., Macarthur C., Khambalia A., et al. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. Clin Pediatr (Phila). 2010; 49: 235–9.

23. Karas J., Ashkenazi S., Guarino A., et al. A core outcome set for clinical trials in acute diarrhea. Arch Dis Child. 2015; 100: 359–63.

24. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. Immunol Rev. 2014; 260 (1): 145–67.

25. Lin F., Young H. Interferons: success in anti-viral immunotherapy. Cytokine Growth Factor Rev. 2014; 25 (4): 369–76.

26. Emel'yanova A.G., Grechenko V.V., Petrova N.V., et al. The effect of release active antibodies to the CD4 receptor on the level of lck-kinase in a culture of mononuclear cells in human peripheral blood. Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016; 162 (9): 304–7. (in Russian)

27. Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epshteyn O.I. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of antibodies to histamine in a release-active form: a review of experimental and clinical studies. Detskie infektsii [Children's Infections]. 2014; (1): 40–3. (in Russian)

28. Azim T., Zaki M., Podder G., et al. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhea. J Med Virol. 2003; 69 (2): 286–95.