

Е.А. Дондурей¹, Л.В. Осидак¹, В.Ф. Суховецкая¹, Е.Г. Головачева¹, В.В. Зарубаев¹,
В.П. Дриневский¹, Л.Н. Гладченко²

¹ Научно-исследовательский институт гриппа Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Иммуномодулирующая терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей в условиях стационара

Контактная информация:

Дондурей Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения РВИ у детей НИИ гриппа СЗО РАМН

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17, тел.: (812) 234-49-08

Статья поступила: 10.03.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

С целью совершенствования терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) необходим поиск препаратов, лишенных недостатков противовирусных средств. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании по изучению эффективности и безопасности применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) участвовали 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных по поводу гриппа или другой ОРИ. При использовании препарата сократилась продолжительность болезни вследствие более быстрой ликвидации симптомов интоксикации, лихорадки и катаральных явлений в носоглотке. Повысился уровень секреторного IgA в носовых смывах, нормализовались показатели систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, отмечены индукция синтеза интерферона и активизация бактерицидности нейтрофилов. Определены экономические преимущества и безопасность применения препарата.

Ключевые слова: дети, грипп, острые респираторные инфекции, дезоксирибонуклеат натрия, лечение, фармако-экономический анализ.

Грипп и другие острые респираторные инфекции (ОРИ), доминирующие в структуре инфекционных болезней, остаются основной причиной госпитализаций, особенно детей младшего возраста, нанося существенный экономический ущерб [1, 2]. Актуальность проблемы обуслов-

лена недостаточной эффективностью мер профилактики и терапии этих инфекций (из-за постоянной изменчивости вирусов гриппа и большого разнообразия возбудителей), а также появлением пандемического штамма вируса гриппа A/(H1N1)/California/04/09 [3].

Е.А. Dondurey¹, L.V. Osidak¹, V.F. Sukhovetskaya¹, E.G. Golovachyova¹, V.V. Zarubayev¹, V.P. Drinevskiy¹,
L.N. Gladchenko²

¹ Research Institute of Influenza, North-West Department of Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 5, St.-Petersburg

Immunomodulating therapy of influenza and acute respiratory infections in hospitals children

It is necessary to develop medications without antiviral drugs' shortcomings for the purpose of perfection of acute respiratory infections' (ARI) treatment. The article describes the results of double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial studying effectiveness and safety of sodium desoxyribonucleate (Derinat). The trial included 100 children 0–17 years old with influenza or other ARIs treated in hospitals. The medicine favored to the shortness of duration of illness owing to more rapid elimination of symptoms of intoxication, fever and catarrhal inflammation in nasopharynx. The level of secretory IgA was increased according to the analysis of nasal washouts, the systems of lipid peroxidation and antioxidant defence were normalized, and also an induction of interferone synthesis and an activation of neutrophils bactericidal action was showed. Authors evaluated economical advantages and safety of the drug.

Key words: children, influenza, acute respiratory infections, sodium desoxyribonucleate, treatment, pharmacoeconomical analysis.

Рекомендуемая экспертами ВОЗ группа препаратов (ингибиторы нейраминидазы) с доказанной эффективностью в лечении и профилактике гриппа (в том числе и нового штамма) отличается высокой стоимостью, возрастными ограничениями и полной неэффективностью при ОРИ негриппозной этиологии [4]. Кроме того, лишь в небольшом числе случаев респираторные заболевания протекают тяжело и требуют экстренной противовирусной и интенсивной терапии [5, 6]. Вместе с тем для повышения эффективности лечения ОРИ, а в ряде случаев в качестве самостоятельной терапии, используются средства, которые лишены недостатков противовирусных химиопрепаратов (специфичности, развития резистентности, токсичности, возрастных ограничений) [7]. К ним относятся препараты интерферона (ИФН), его индукторы, иммуномодуляторы, в том числе и отечественный препарат природного происхождения — дезоксирибонуклеат натрия (Деринат), зарегистрированный в РФ в 1996 г. На основании результатов исследований, проведенных в ведущих клиниках и институтах страны, дезоксирибонуклеат натрия разрешен к применению у детей с 1-го дня жизни, что зафиксировано в инструкции по применению препарата от 18.08.2008 г.

Дезоксирибонуклеат натрия способствует нормализации иммунного статуса организма благодаря активации макрофагов и дендритных клеток, регуляции продукции цитокинов и числа NK-клеток, что проявляется ингибированием апоптоза, противовоспалительным эффектом, уменьшением образования токсинов и повышением скорости восстановления морфологических повреждений в тканях [8]. Есть данные и об эффективности различных лекарственных форм препарата у взрослых и детей (в том числе часто болеющих) при хирургических, соматических и инфекционных заболеваниях [9].

Проведенное в НИИ гриппа СЗО РАМН В.В. Зарубаевым и соавт. (2009) доклиническое испытание противогриппозной активности дезоксирибонуклеата натрия на модели экспериментальной гриппозной пневмонии, вызванной у белых мышей пандемическим вирусом гриппа A/(H1N1)/California/07/09, выявило наличие у препарата протективной активности. Отмечены снижение смертности животных в опытных группах до 40% по сравнению с контрольной и увеличение средней продолжительности их жизни на 0,6–1,9 сут (в зависимости от дозы вируса). Кроме того, на фоне применения препарата у животных в опытных группах выявлено уменьшение инфекционной активности вируса в ткани легких. Полученные результаты позволили рассматривать дезоксирибонуклеат натрия как перспективное средство терапии, которое целесообразно использовать в сочетании с противогриппозными препаратами.

Целью настоящего исследования было изучение клинической и лабораторной эффективности, оценка безопасности дезоксирибонуклеата натрия при лечении гриппа и других ОРИ у детей, а также фармакоэкономический анализ его применения в условиях стационара.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных груп-

пах были включены 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированные в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) в 1–2-е сутки заболевания с диагнозом «грипп» или «острая респираторная инфекция» при условии отсутствия критериев исключения. К последним относились поливалентная аллергия в анамнезе, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, участие в каких-либо клинических испытаниях в течение предыдущего месяца. Исследование выполнено в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ и Европейскими Предписаниями по GCP [10].

После получения информированного согласия родителей на участие в исследовании и проведения рандомизации были сформированы 2 группы по 50 детей в каждой. В основной группе пациенты получали зашифрованный препарат — дезоксирибонуклеат натрия (Деринат, производитель ЗАО «ФП «Техномедсервис», Россия), в контрольной — плацебо (стерильный 0,1% раствор натрия хлорида в упаковке, идентичной препарату). По показаниям пациентам обеих групп назначали жаропонижающие и отхаркивающие средства, деконгестанты, антибиотики. Препарат и плацебо вводили в соответствии с инструкцией: по 2 капли в каждый носовой ход (в течение первых суток — через каждые 1–1,5 ч, затем — 3 раза в день). Первичными критериями эффективности изучаемого препарата были клинические проявления заболевания: сроки нормализации температуры тела, редукции симптомов интоксикации и катаральных явлений в носоглотке.

Этиологию заболевания устанавливали путем обнаружения вирусных антигенов в мазках из носовых ходов, взятых до назначения препаратов, с помощью иммунофлюоресцентного метода (наборы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» при НИИ гриппа СЗО РАМН) [11]. Последний использовали и при оценке длительности обнаружения антигенов возбудителя в носовых ходах пациентов — через 1–2, 4–5 и 7 дней после скрининга.

В динамике заболевания (первые и последние сутки исследования) методом иммуноферментного анализа определяли содержание общего IgE в сыворотке крови и секреторного иммуноглобулина A (sIgA) в носовых смывах (наборы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Третьи (до начала лечения, на 2–3-й день и в последние сутки) методом иммуноферментного анализа определяли содержание ИФН α и γ в сыворотке крови, а также уровень их спонтанной и индуцированной (ИФН_{инд}) продукции (для ИФН α — вирусом болезни Ньюкасла, штамм Канзас, для ИФН γ — фитогемагглютинином) *in vitro* (наборы ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Бактерицидную активность (спонтанную и РМА-индуцированную) нейтрофилов оценивали с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест; Lachema, Чехия). Активность процессов перекисного окисления липидов с определением спонтанного и индуцированного серноокислым железом уровней малонового диальдегида (МДА_{сп} и МДА_{инд}), а также компонентов антиоксидантной защиты — общего антиоксиданта (ОАО) в сыворотке крови и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах — определяли фотометрически (реактивы Randox Laboratories Ltd., США). Результаты

динамического лабораторного исследования служили дополнительными критериями лечебной эффективности препарата.

Безопасность применения препарата оценивали путем динамического исследования (в первый и последний дни наблюдения) клинических анализов крови и мочи, общего IgE, а также наличия нежелательных явлений и их характера.

По итогам исследования был выполнен фармакоэкономический анализ эффективности применения дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у детей в условиях стационара [12]. Вычисляли соотношение стоимость/эффективность, выраженное в форме денежной суммы, которую необходимо потратить или можно сэкономить для получения дополнительного преимущества (сокращения продолжительности заболевания) у одного пациента:

$$\text{Стоимость/эффективность} = \frac{\text{Общая стоимость 2} - \text{Общая стоимость 1}}{\text{Эффективность 2} - \text{Эффективность 1}}$$

При этом в расчете общей стоимости (1 — препарат, 2 — плацебо) вследствие сложности определения непрямых затрат учитывали только прямые затраты на лечение: общую стоимость пребывания ребенка в стационаре, расходы на медикаменты и лечебные процедуры. Среднюю цену на лекарственные препараты вычисляли по оптовым ценам дистрибьюторов, без учета наименьшей и наибольшей, на основании информации на Интернет-ресурсе: <http://www.pharmindex.ru>. За показатель эффективности принималась продолжительность лечения (в днях) у всех пациентов, завершивших исследование.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc., США). Исходные каче-

ственные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера (двусторонний тест), а их изменение — с применением критерия МакНемара. Количественные признаки с нормальным распределением (оценивалось с помощью критерия Шапиро–Уилка W) представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение, при непараметрическом распределении — в виде медианы (25; 75-й перцентиль). Гипотезу о равенстве средних и медианы проверяли, соответственно, с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп и *U*-критерия Манна–Уитни. Изменение количественных переменных в ходе исследования оценивали с помощью критерия Вилкоксона [13]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравниваемые группы были сопоставимы по всем основным признакам: возрасту, полу, клиническим особенностям заболевания и фоновой патологии (табл. 1, 2). Половиной пациентов в каждой группе были дети в возрасте от 2 до 7 лет: медиана возраста составила 44 (25; 88) и 47 (26; 75) мес, соответственно. В 1/3 случаев течение гриппа и других ОРВИ осложнялось бронхитом, в 7 (14%) и 5 (10%) — острым ларинготрахеитом. Фоновая патология в основном была представлена различными проявлениями аллергопатологии, хроническими инфекциями, частыми ОРВИ в анамнезе.

У всех детей, включенных в исследование, наблюдалось острое начало заболевания с повышением температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$, появлением катаральных симптомов в носоглотке и синдрома интоксикации различной степени выраженности (см. табл. 2).

В этиологии заболеваний отмечено преобладание гриппозной (A/H1N1, A/H2N3, реже B) моноинфекции —

Таблица 1. Общая характеристика детей с гриппом или другими ОРВИ в сравниваемых группах

Признак	Группа плацебо (n = 50)	Основная группа (n = 50)	p
Возраст, абс. (%)			
< 1 года	3 (6)	3 (6)	1,000
1–3 года	22 (44)	24 (48)	0,841
≥ 4 лет	25 (50)	23 (46)	0,842
Девочки, абс. (%)	20 (40)	20 (40)	1,000
При поступлении, абс. (%):			
острый ларинготрахеит	5 (10)	7 (14)	0,760
острый бронхит	14 (28)	15 (30)	1,000
ЛОР-патология	12 (24)	9 (18)	0,624
конъюнктивит	3 (6)	4 (8)	1,000
фебрильные судороги	5 (10)	5 (10)	1,000
Без осложнений, абс. (%)	24 (48)	16 (32)	0,153
В анамнезе, абс. (%):			
частые ОРВИ	14 (28)	10 (20)	0,483
хронические инфекции	12 (24)	5 (10)	0,108
рахит, гипотрофия, анемия	5 (10)	3 (6)	0,715
аллергопатология	18 (36)	16 (32)	0,833
Всего детей с патологией	40 (80)	34 (68)	0,254

Таблица 2. Начальная клиническая симптоматика у обследованных пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа плацебо (n = 50)	Основная группа (n = 50)	p
Повышение температуры, абс. (%)			
$37,5-38,5^\circ\text{C}$	50 (100)	50 (100)	1,000
$38,6-39,0^\circ\text{C}$	17 (34)	15 (30)	0,831
$> 39^\circ\text{C}$	12 (24)	14 (28)	0,820
Симптомы интоксикации, абс. (%):			
головная боль	50 (100)	50 (100)	1,000
адинамия	13 (26)	11 (22)	0,815
недомогание	24 (48)	30 (60)	0,316
снижение аппетита	49 (98)	50 (100)	1,000
беспокойство	41 (82)	45 (90)	0,388
Катаральные явления, абс. (%):			
ринит	18 (36)	15 (30)	0,671
кашель	50 (100)	50 (100)	1,000
гиперемия зева	47 (94)	45 (90)	0,719
осиплость голоса	36 (72)	40 (80)	0,483
Конъюнктивит, абс. (%)	50 (100)	50 (100)	1,000
	3 (6)	4 (8)	1,000

Таблица 3. Этиология ОРИ у детей, включенных в исследование

Этиология заболевания	Частота регистрации, абс. (%)		p
	Группа плацебо (n = 49)	Основная группа (n = 48)	
Не установлена	4 (8)	8 (17)	0,233
Моноинфекция			
Всего:	36 (73)	35 (73)	1,000
грипп А	20 (41)	20 (42)	1,000
грипп В	6 (12)	3 (6)	0,487
Ад	8 (16)	7 (15)	1,000
РС	2 (4)	1 (2)	1,000
ПГ	0	4 (10)	0,056
Микст-инфекция			
Всего:	9 (18)	5 (10)	0,387
грипп + Ад	6 (12)	2 (4)	0,268
грипп А + В	1 (2)	0	1,000
грипп + РС	1 (2)	1 (2)	1,000
Ад + другие вирусы	1 (2)	2 (4)	0,617

Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов в сравниваемых группах

Показатель	Продолжительность симптомов, дни		p
	Группа плацебо (n = 49)	Основная группа (n = 48)	
Лихорадка (> 37,0°C)	2,6 ± 1,2	2,1 ± 1,0	0,042
Интоксикация:			
адинамия	2,9 ± 1,0	2,4 ± 1,1	0,027
недомогание	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,4	0,394
снижение аппетита	2,3 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,043
	2,8 ± 1,1	2,1 ± 1,1	0,006
Катаральные явления:			
ринит	6,4 ± 1,4	5,5 ± 1,1	0,001
кашель	5,5 ± 1,7	4,6 ± 1,3	0,006
гиперемия зева	5,8 ± 1,8	4,8 ± 1,5	0,004
осиплость	5,9 ± 1,3	5,2 ± 1,1	0,006
	2 (1,5; 2)	2 (1; 2)	0,916
Конъюнктивит	3 (2; 4)	2 (1; 2)	0,022
Бронхит	4 (2; 6)	4 (2; 5)	0,926
Общая продолжительность заболевания	6,6 ± 1,4	5,5 ± 1,0	0,001

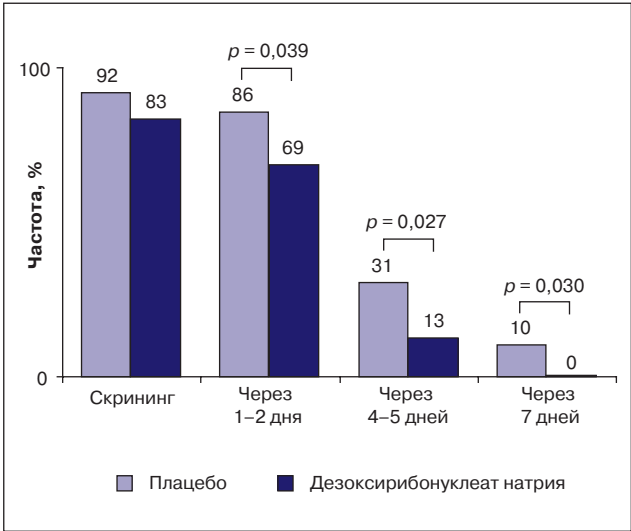
у 23 (48%) детей, получавших дезоксирибонуклеат натрия, и у 26 (53%) обследованных в группе плацебо ($p = 0,686$; табл. 3). Аденовирусная инфекция (Ад) была выявлена, соответственно, у 7 (14%) и 8 (16%) пациентов, относительно редко регистрировались случаи респираторно-синтициальной (РС) и парагриппозной (ПГ) инфекций. Частота случаев нерасшифрованной этиологии заболевания и микст-инфекции в сравниваемых группах также статистически не различалась.

При оценке критериев эффективности и безопасности были учтены данные 97 детей (48 — основной и 49 — группы плацебо); 3 пациента были исключены до завершения исследования в связи с ранней выпиской.

Включение дезоксирибонуклеата натрия в терапию детей с ОРИ способствовало более быстрой ликвидации основных проявлений инфекции: продолжительности лихорадочного периода, симптомов интоксикации, катаральных явлений в носоглотке и заболевания в целом (табл. 4). На фоне применения препарата также было отмечено статистически значимое сокращение продолжительности конъюнктивита.

Уменьшение числа пациентов с симптомами заболевания на фоне применения препарата отмечалось уже с первых дней наблюдения. Признаки интоксикации (недомогание и снижение аппетита) на 2-й день от начала лечения регистрировались лишь у половины пациентов основной группы, а в группе плацебо — у 37 (76%) и 35 (71%) больных, соответственно ($p = 0,021$ и $0,038$). Указанные симптомы у получавших дезоксирибонуклеат натрия полностью купировались уже к 5-му дню, в группе плацебо — к 8-му дню наблюдения. Статистически значимое сокращение числа пациентов с катаральными явлениями в носоглотке наблюдалось с 4-х суток применения препарата. Так, симптомы ринита среди получавших дезоксирибонуклеат натрия сохранялись к этому времени у 34 (71%), в группе плацебо — у 43 (88%) больных ($p = 0,047$). Значимое сокращение числа пациентов с кашлем отмечено с 6-го дня исследования, когда в основной группе кашель имел место только у 15 (31%) пациентов, а в группе плацебо — у 27 (55%); $p = 0,024$). Частота регистрации лихорадки и ее выраженность в первые несколько суток наблюдения у пациентов в сравниваемых группах были сходными, однако к 5-м суткам в основной группе оставалось 2 (4%) лихорадящих больных, тогда как в группе плацебо — 8 (16%); $p = 0,049$). Исследование мазков из носовых ходов показало, что статистически значимое сокращение (по сравнению с группой плацебо) числа выделенных антигенов происходило уже через 1–2 дня после начала терапии (рис. 1).

Рис. 1. Продолжительность обнаружения антигенов вирусов в мазках из носовых ходов в сравниваемых группах



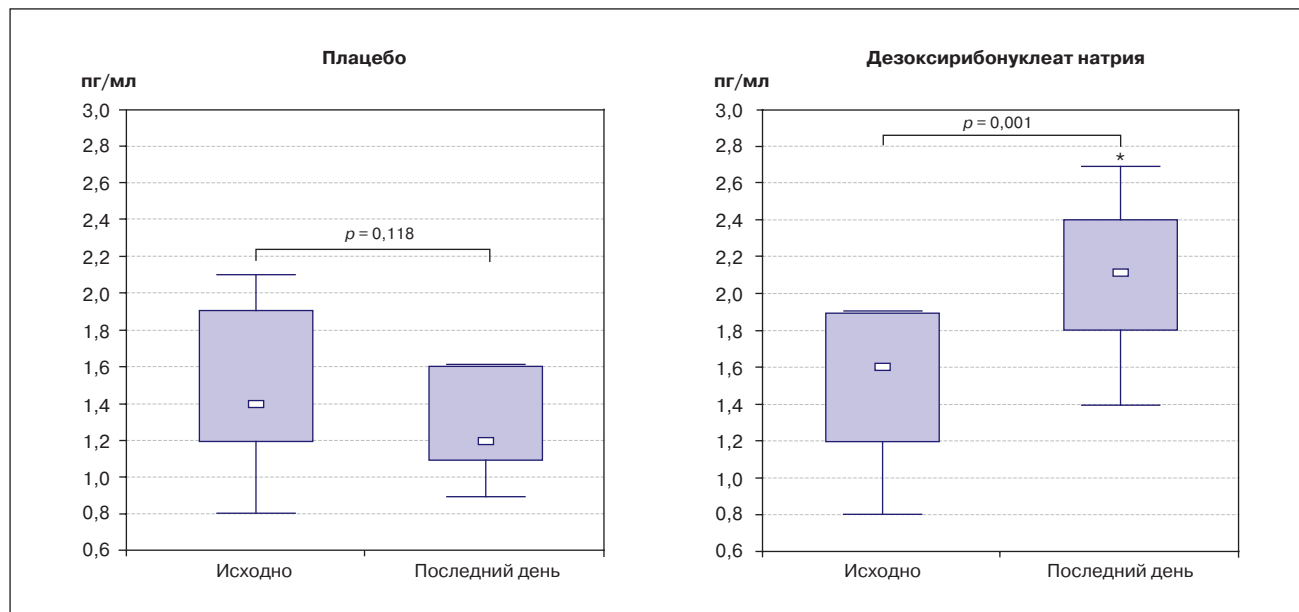
Подобная закономерность наблюдалась и в дальнейшем с полной санацией к моменту выписки у пациентов основной группы.

На фоне применения препарата, в отличие от плацебо, к моменту выписки отмечалось статистически значимое повышение в носовых смывах уровня slgA (рис. 2) — основного фактора защиты во входных воротах инфекции. Выявленная динамика slgA сопровождалась более

быстрой санацией носоглотки от вирусов и, соответственно, более быстрым выздоровлением.

Динамическое исследование иммунологического статуса позволило установить статистически значимое снижение (по сравнению с исходным) уровня общего IgE у пациентов, получивших дезоксирибонуклеат натрия, тогда как в группе плацебо, напротив, было отмечено увеличение этого показателя (рис. 3). В результате, при выписке

Рис. 2. Динамика уровня slgA в носовых смывах у детей в сравниваемых группах

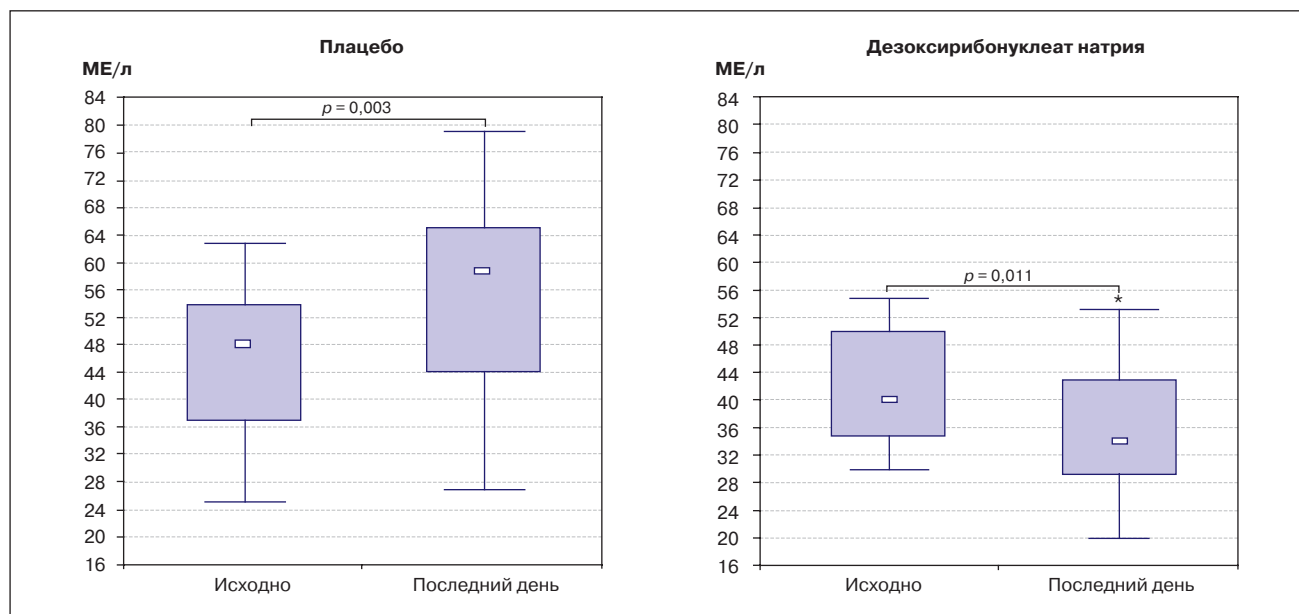


Примечание.

Здесь и в последующих рисунках «последний день» — в обеих группах это 7 (7; 8) сутки.

* $p < 0,001$ — по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо.

Рис. 3. Динамика уровня IgE в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах



Примечание.

* $p = 0,017$ — по сравнению с показателем в группе плацебо.

уровень IgE у детей в основной группе оказался ниже, чем в группе плацебо. Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения дезоксирибонуклеата натрия и отсутствии у него алергизирующих свойств.

Безопасность применения исследуемого препарата подтверждена и отсутствием в динамике патологических сдвигов в клинических анализах крови и мочи. Частота нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, в сравниваемых группах не различалась: в каждой отмечено по 2 случая аллергической сыпи (4,2 и 4,1%, соответственно, $p = 1,000$). При этом отмены препарата не потребовалось, только 2 детям (по 1 в каждой группе) была назначена сопутствующая десенсибилизирующая терапия.

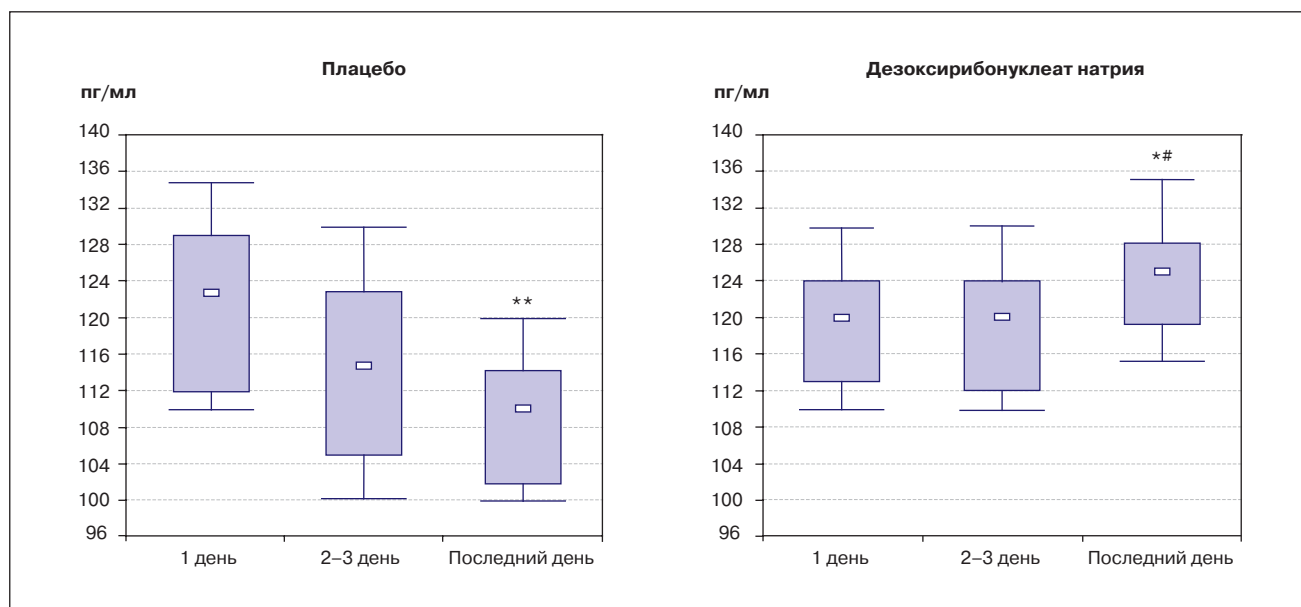
Изучение ИФН-статуса пациентов показало, что в начале заболевания на фоне выраженного снижения способности иммунокомпетентных клеток к продукции ИФН_{инд} α и γ регистрировался повышенный уровень циркулирующего (спонтанного) ИФН. В дальнейшем на фоне применения дезоксирибонуклеата натрия при исследовании на 2–3-и сут отмечено статистически значимое повышение уровня циркулирующего ИФН γ ($p = 0,014$), в то время как в контрольной группе значимых различий установлено не было. Кроме того, у пациентов основной группы было отмечено статистически значимое повышение уровня ИФН_{инд} α , тогда как уровень ИФН_{инд} γ к концу исследования не изменился (рис. 4, 5). Напротив, в группе плацебо индуцированный уровень ИФН α и ИФН γ в ходе исследования снижался. В результате, к моменту выписки уровень ИФН_{инд} γ у пациентов основной группы оказался статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Применение дезоксирибонуклеата натрия способствовало снижению интенсивности перекисного окисления

липидов (по уровню МДА) и повышению активности антиоксидантной защиты (по величине СОД и ОАО) (табл. 5), а также восстановлению исходно сниженной функциональной активности (бактерицидности) нейтрофилов. Если показатели спонтанного НСТ-теста в начале заболевания варьировали в основном в пределах нормальных величин, то реакция клеток на индукцию РМА в 25% случаев у детей наблюдаемых групп была ниже нормы (табл. 6). К выписке функциональная активность нейтрофилов, по данным спонтанного и РМА-индуцированного НСТ-тестов у детей, получавших дезоксирибонуклеат натрия, статистически значимо повышалась (в отличие от таковой в группе плацебо).

В ходе фармакоэкономического анализа стоимость одного койко-дня была принята за 1329,37 руб., согласно Закону о «Территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2009 год», за счет средств обязательного медицинского страхования. В результате, стоимость стационарного лечения в сравниваемых группах составила, соответственно, 412104,7 и 449327,1 руб. (табл. 7). Расчет соотношения стоимость/эффективность показал, что включение дезоксирибонуклеата натрия в комплексную терапию детей с гриппом и другими ОРИ не только не требует дополнительных затрат для сокращения продолжительности заболевания, но и позволяет при лечении каждого пациента сэкономить 1053,4 руб. при сокращении продолжительности заболевания на один день:

$$\text{Стоимость/эффективность} = \frac{462654,4 - 433331,7}{338 - 310} = \frac{29495}{28} = 1053,4 \text{ руб.}$$

Рис. 4. Динамика индуцированного уровня ИФН α у детей в сравниваемых группах

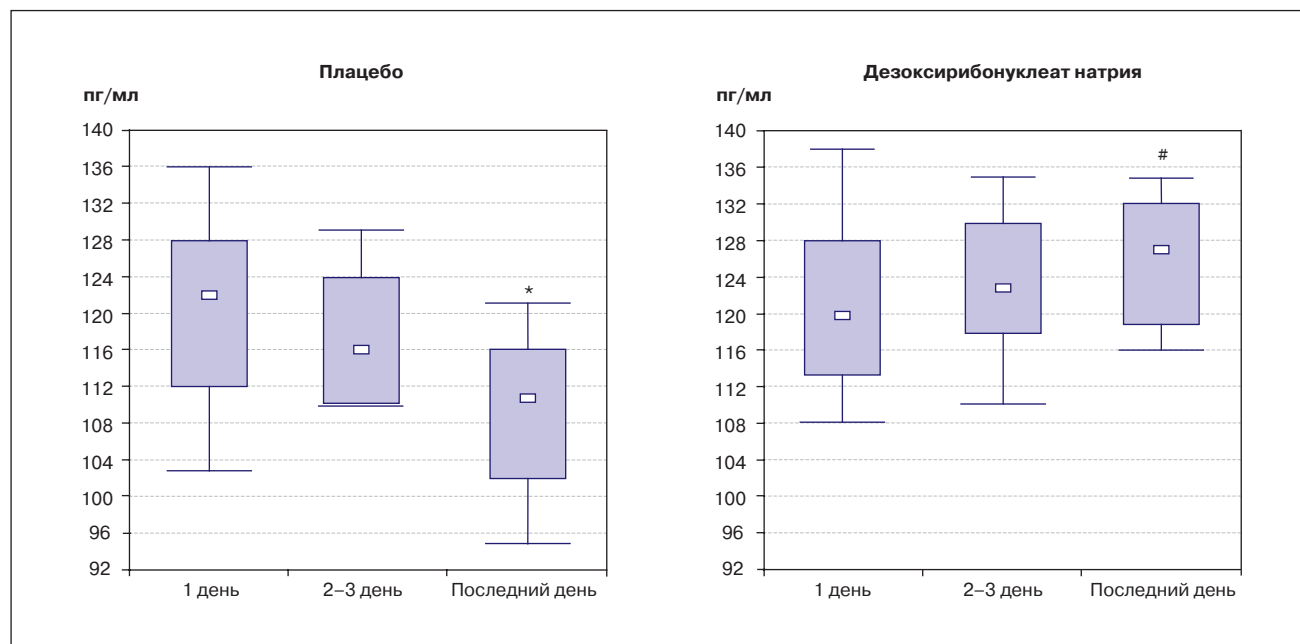


Примечание.

* $p = 0,029$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем (1 день) в группе;

$p = 0,002$ — по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо.

Рис. 5. Динамика индуцированного уровня ИФН γ у детей в сравниваемых группах



Примечание.

* $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем (в 1-й день) в группе;

$p = 0,002$ — по сравнению с показателем в группе плацебо.

Таблица 5. Динамика образования продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах

Показатель	Норма	Исходно		p	При выписке		p
		Группа плацебо ($n = 30$)	Основная группа ($n = 30$)		Группа плацебо ($n = 30$)	Основная группа ($n = 30$)	
ОАО, ммоль/л	1,28–1,83 [14]	1,45 (1,25; 1,57)	1,43 (1,25; 1,63)	0,668	1,41 (1,26; 1,54)	1,51 (1,39; 1,62)*	0,027
СОД, Ед/л	164–240 [15]	165 (152; 176)	164 (155; 173)	0,657	165 (157; 172)	176 (165; 185)**	0,001
МДА _{сп} , мкмоль/л	2,62–3,58 [16]	3,40 (2,84; 3,85)	3,02 (2,83; 3,74)	0,255	3,33 (2,87; 3,61)	2,84 (2,68; 2,98)**	0,001
МДА _{инд} , мкмоль/л [†]	0,58–2,40 [16]	1,45 (1,06; 1,69)	1,80 (1,34; 2,27)	0,039	1,59 (1,32; 1,96)	1,27 (1,04; 1,52)**	0,003

Примечание.

[†] МДА_{инд} — дополнительное, к спонтанному уровню, количество продуктов перекисного окисления липидов;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем в той же группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования доказана эффективность включения препарата Деринат в комплексную терапию детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных с диагнозом «грипп» или другая «острая респираторная инфекция», что проявлялось статистически значимым сокращением продолжительности

основных клинических симптомов заболевания (интоксикации, повышенной температуры тела, катаральных явлений в носоглотке), а также конъюнктивита, несмотря на интраназальный способ применения препарата. На фоне применения дезоксирибонуклеата натрия отмечены: более быстрая санация организма от вирусов, ликвидация дисбаланса иммунной системы, а также сни-

Таблица 6. Динамика бактерицидности нейтрофилов (по данным НСТ-теста) у пациентов сравниваемых групп

Показатель	Норма [17]	Исходно		p	При выписке		p
		Группа плацебо (n = 30)	Основная группа (n = 30)		Группа плацебо (n = 30)	Основная группа (n = 30)	
НСТ _{сп} , Ед/млн клеток	70–120	100 (87; 115)	100 (90; 107)	0,487	100 (92; 110)	102 (95; 110)*	0,635
НСТ _{инд} , Ед/млн клеток	150–200	167 (155; 175)	162 (146; 172)	0,549	161 (153; 174)	174 (164; 180)**	0,004
Индекс стимуляции	1,2–2,0	1,6 (1,5; 1,8)	1,7 (1,5; 1,8)	0,947	1,6 (1,5; 1,7)	1,6 (1,6; 1,8)	0,178

Примечание.
Индекс стимуляции — отношение значений НСТ_{инд} к НСТ_{сп};
* p < 0,05; ** p < 0,001 — по сравнению с исходным показателем в этой же группе.

Таблица 7. Расчет общей стоимости лечения детей в сравниваемых группах

Показатель	Продолжительность, дни		Стоимость, руб.	
	Группа плацебо	Основная группа	Группа плацебо	Основная группа
Стационарное лечение	338	310	449327,1	412104,7
Сопутствующая терапия:				
антибиотики	218	196	12196,9	12397,9
отхаркивающие	172	122	1049,2	817,4
сосудосуживающие капли в нос	173	131	81,2	77,1
всего	291	240	13327,3	13292,4
Дезоксирибонуклеат натрия	–	310	0	7934,6
Стоимость лечения 1 пациента	–	–	9441,9	9027,7
Общая стоимость лечения	–	–	462654,4	433331,7

жение интенсивности перекисного окисления липидов. Это способствовало более быстрому выздоровлению пациентов. Весьма важным свидетельством лечебного действия дезоксирибонуклеата натрия явилось влияние на тяжесть течения респираторных инфекций, что проявлялось более легким течением заболевания уже с первых суток после начала терапии. Отмечена также хорошая переносимость и безопасность дезоксирибонуклеата натрия даже у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом: ни в одном случае не выявлены патологические изменения в анализах крови и мочи, повышение уровня общего IgE, а, напротив, отмечено значимое его снижение. Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия в частоте развития нежелательных явлений в сравниваемых группах. Проведенное исследование продемонстрировало экономические преимущества применения препарата у детей с гриппом и другими ОРВИ в условиях стационара.

Включение препарата в комплексную терапию указанных инфекций не требовало дополнительных затрат для получения конечного положительного результата (сокращения продолжительности заболевания) за счет уменьшения расходов на сопутствующую терапию и стационарное лечение в целом. Кроме того, при уменьшении продолжительности заболевания на 1 день сокращались расходы на стационарное лечение 1 пациента более чем на 1 тыс. руб., а также, вероятно, и затраты на оплату больничных листов родителей, ухаживающих за детьми. За счет сокращения продолжительности лечения увеличивается оборот коечного фонда стационара. В целом, полученные данные свидетельствуют об иммунореабилитирующем действии изучаемого препарата, его лечебной эффективности и безопасности. В связи с этим, дезоксирибонуклеат натрия может быть рекомендован к использованию в комплексной терапии детей с острыми инфекциями респираторного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fendrick A., Monto A. Nightengale B. et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States // Arch. Intern Med. 2003. 163 (4). P. 487–494.
2. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. «Стандартные» величины экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. 5. С. 14–16.
3. Dawood F. et al. (collaborators 340). Emergence of a novel swine-origin influenza a (H1N1) virus in Humans (Novel Swine ORIGIN Influenza A (H1N1) // N. Engl. J. Med. 2009. 360 (25). P. 2605–2615.
4. Matheson N., Harnden A., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. 24. (1). CD002744.
5. Таточенко В.К. Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуностимуляция? // Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (2). С. 35–42.
6. Denny F. The clinical impact of human respiratory virus infections // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. 152. P. 4–12.
7. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.
8. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2007. 243 с.
9. Использование препарата Деринат в различных областях медицины: Материалы 1-й Всероссийской конференции. М., 2000. 47 с.
10. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». М.: Стандартинформ. 2005. 34 с.
11. Методические рекомендации по лабораторным методам диагностики гриппа и других ОРЗ / Приложение 4 к Приказу Минздрава РАМН № 101/46 от 19.04.93. 1995. С. 28–43.
12. Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. М.: Медицина, 2005. 352 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
14. Miller N., Rice-Evans C., Davies M. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates // Clinical Science. 1993. 84. P. 407–412.
15. Cass A. Superoxide dismutases // Top. Mol. Struct. Biol. 1985. 6. P. 121–156.
16. Janero D.R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury // Free Radical Biology & Medicine. 1990.9. P. 515–540.
17. Вискман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Методические рекомендации. Казань, 1979. 18 с.

НАДЕЖНОЙ ЗАЩИТЕ КАЖДЫЙ РАД:
У ЕЖИКА - ИГОЛКИ, У ВАС -


Деринат®



ЗАО ФП «ТЕХНОМЕДСЕРВИС»
www.derinat.ru

105318, г. Москва, ул. Мироновская, д. 33 тел. 8 (495) 739-50-52 факс 8 (495) 234-46-99