

Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в практике участкового терапевта

А. П. Бабкин, д.м.н., проф.¹

А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

О. Н. Красноруцкая, к.м.н. доцент¹

Ю. А. Котова, к.м.н. доцент¹

Д. Ю. Бугримов, к.м.н. доцент¹

О. В. Кашаева, к.м.н. доцент²

Н. М. Сизова, врач-ординатор³

¹Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²Кафедра патологической физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Evaluation of clinical efficacy of Derinat® in form of spray in practice of district therapist

A. P. Babkin, A. A. Zuykova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, D. Yu. Bugrimov, O. V. Kashaeva, N. M. Sizova

Voronezh State Medical University n.a. Burdenko, Voronezh; Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Russia

Резюме

Широкое распространение во всем мире острых респираторных заболеваний является актуальной проблемой в здравоохранении. Выраженная полиэтиологичность респираторных заболеваний не позволяет ограничиться применением только специфических вакцинных препаратов и диктует необходимость использования для борьбы с ними различных неспецифических средств, стимулирующих естественную резистентность организма человека. Главным фармакологическим действием натрия дезоксирибонуклеата является стимуляция фагоцитирующей активности Т-хелперов и Т-киллеров, повышения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, обеспечивающих процессы регенерации и репарации в эпителиальном компоненте противовирусной защиты организма. На основании вышеизложенного изучение клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в терапии ОРВИ представляется актуальным.

Ключевые слова. ОРВИ, деринат, спрей, натрия дезоксирибонуклеат.

Summary

The widespread worldwide spread of acute respiratory diseases is an urgent problem in health care. Expressed polyetiology of respiratory diseases does not allow to limit the use of specific vaccine preparations and dictates the need to use to combat them a variety of non-specific means that stimulate the natural resistance of the human body. The main pharmacological action of sodium deoxyribonucleate is the stimulation of phagocytic activity of T-helpers and T-killers, increasing the functional activity of neutrophils and monocytes/macrophages, providing regeneration and repair processes in the epithelial component of antiviral protection of the body. Based on the above, the study of the clinical efficacy of Derinat® in the form of spray in the treatment of acute respiratory viral infections is relevant.

Key words: acute respiratory viral infections, Derinat®, spray, sodium deoxyribonucleate.

Широкое распространение во всем мире острых респираторных заболеваний (ОРЗ) является актуальной проблемой в здравоохранении, которое оказывает не только физические неудобства для человека, но и вызывает экономический ущерб как отдельным лицам, так и обществу в целом [1, 7]. Ведущее место в клинической практике специалиста первичного амбулаторно-поликлинического звена занимает лечение острой респираторной инфекционной патологии, являющейся одной из самых распространенных нозологий во всех возрастных группах [4, 9, 11]. В последние десятилетия наблюдаются тенденции, способствующие

росту и распространенности заболеваний верхних отделов дыхательных путей, охватывающие все большее количество работоспособного населения и проявляющиеся в увеличении числа листов временной нетрудоспособности. Вовремя не диагностированные, запущенные и неадекватно пролеченные респираторные инфекции становятся причиной увеличения частоты заболеваемости больного, способствуют хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, охватывающей до 7% всего взрослого населения России [3, 7, 10]. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний нередко

вызывают определенные затруднения у специалистов, поэтому ОРЗ до сих пор остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Данное обстоятельство во многом определено отсутствием возможности установления возбудителя заболевания, лабораторная диагностика дорогостоящая и, как правило, проводится при возникновении эпидемически неблагополучной ситуации, в инфекционных стационарах [4, 5]. Большинство (до 90%) ОРЗ вызывают респираторные вирусы и вирус гриппа. В амбулаторно-поликлинических условиях крайне тяжело провести экспресс-диагностику иден-

тификации вируса, вызвавшего заболевание, поэтому вполне оправданно использование термина «острая респираторно-вирусная инфекция» (ОРВИ) в качестве диагноза, поскольку он указывает на небактериальную этиологию заболевания и делает нецелесообразным назначение антибактериальных средств [3, 7, 8]. В среднем взрослые люди болеют ОРВИ 2–3 раза за год.

В настоящее время в качестве этиологии ОРВИ выявлено уже более 180 вирусов и их серотипов. Спектр вирусных возбудителей ОРЗ представляют вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, адено-, рино-, корона-, энтеровирусы [12].

Выраженная полиэтиологичность респираторных заболеваний не позволяет ограничиться применением только специфических вакцинных препаратов [6, 10] и диктует необходимость использования для борьбы с ними различных неспецифических средств [10, 13, 14], стимулирующих естественную резистентность организма человека. Кроме того, иммуномодуляторы широко представлены на фармацевтическом рынке, и оценить реальную заявленную эффективность крайне сложно, вдобавок нередко эффективность клинически неразличима между препаратами. Во многих исследованиях [4, 6, 8, 11, 15, 16] показано, что максимальный клинический эффект иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении ОРВИ может быть получен при сочетании иммуностропного действия и репаративного эффекта препаратов, что в комплексе формируют выраженную клиническую эффективность [13].

В настоящее время определенный интерес в качестве терапии ОРВИ представляет препарат Деринат®, раствор 0,25 % во флаконе по 10 мл с насадкой — распылителем, который вводится в виде спрея, и содержит активное действующее вещество — натрия дезоксирибонуклеат. Главным фармакологическим действием препаратов этой группы является стимуляция фагоцитирующей активности Т-хелперов и Т-киллеров, повышение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов / макрофагов, обеспечивающих за счет гиперсекреции

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора процессы регенерации и репарации в эпителиальном компоненте противовирусной защиты организма [13, 17]. На основании вышеизложенного изучение клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в терапии ОРВИ представляется актуальным.

Цель исследования: выявить степень эффективности препарата Деринат® в форме спрея в лечении больных острыми респираторными вирусными инфекциями на амбулаторно-поликлиническом приеме.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Бурденко и кафедры патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова и Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова. Проведенное исследование инициировалось держателем регистрационного удостоверения препарата Деринат® (ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) и соответствовало структуре пострегистрационного исследования эффективности по однородности выборок групп, возрасту пациентов, полу, частоте заболеваний за период исследования, фоновой патологии.

В основную исследовательскую группу пациентов были включены 112 человек в возрасте от 18 до 73 лет с установленным диагнозом ОРВИ, продолжительность симптомов у которых не превышала 48 часов, не подвергавшихся противовирусной и иммуномодулирующей терапией один месяц до текущего обращения к врачу. К критериям исключения пациентов из исследования относились: индивидуальная непереносимость применяемой терапии; наличие заболеваний, требующих назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии и (или) хронических заболеваний верхних

и нижних дыхательных путей; участие в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего месяца и (или) отказ пациента принимать участие в исследовании. Все больные, включенные в исследование, получали лечение в условиях терапевтических отделений № 3, 4 и 5 Воронежской городской клинической поликлиники № 4. На первом визите к участковому терапевту производились сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, общий анализ крови, мочи, иммунофлюоресцентное исследование (ПИФ) соскобов из нижних носовых ходов на вирусные антигены, уровень содержания sIgA и динамику цитоторм плоских клеток поверхностного слоя эпителия. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Равнозначные по клиническому диагнозу пациенты были распределены на две группы.

Исследовательские группы представлены: группа 1 (основная) — 54 пациента, которые ежедневно получали дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор для наружного и местного применения 0,25 %, флакон с насадкой-распылителем 10 мл, производитель ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) по две дозы в каждый носовой ход через каждые час-полтора в течение первых суток, далее по два распыления в каждый носовой ход три раза в день параллельно симптоматической терапии. Симптоматическая терапия включала обильное теплое питье, деконгестанты, местные комбинированные препараты для лечения боли в горле, жаропонижающие препараты, муколитические, отхаркивающие, противокашлевые средства (по показаниям). Группа 2 (сравнения) — 58 пациентов, получавших только симптоматическую терапию.

Врачебный осмотр производился ежедневно (в течение пяти дней), его результаты регистрировались в мультипараметрической таблице (МПТ) (табл. 3). Степень выраженности симптома оценивалась в баллах (0 — полное отсутствие, 1 — легкая выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — высокая выраженность симптома), что в дальнейшем позволило оценить динамику регресса каждого патоло-

гического признака в отдельности. На 6-й день, по окончании курса лечения, проводили регистрацию жалоб, тщательное физикальное и лабораторное обследование. Для определения итогового балла врач подсчитывал сумму баллов по каждому симптому в отдельности и вносил полученные данные в МПТ, регистрировал все случаи развития побочных реакций, наблюдавшихся в процессе применения препарата, а также оценивал приверженность больного к соблюдению терапии. Через 30 дней после начала лечения врач по телефону опрашивал пациентов о случаях болезни в период, прошедший с момента окончания приема исследуемого препарата. Безопасность и переносимость исследуемых препаратов оценивали на основании анализа частоты возникновения неблагоприятных явлений у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата Деринат® в форме спрея. Эффективность терапии оценивали согласно полученным данным о частоте элиминации возбудителя, регрессе клинических проявлений ОРВИ, наличии осложнений и повторных обращений к врачу, причиной которых служили повторные эпизоды респираторной инфекции. Регрессом симптома считали достижение 0 баллов по МПТ (то есть полное его отсутствие).

Лабораторные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории Воронежской городской клинической поликлиники № 4»: общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (Япония, сертификат соответствия по РФ: 360074895–2014), ПИФ соскобов из нижних носовых ходов на люминесцентном микроскопе МИКМЕД-2 — вариант 11, (Россия), оценку уровня содержания sIgA на ИФА-анализаторе Immulite 2000 XPI (ФРГ, сертификат соответствия по РФ: 360001019–2011), динамику цитоформ плоских клеток поверхностного слоя эпителия на прямом световом микроскопе Nikon ECLIPS Ni+ (ФРГ).

Определение концентрации в носовых смывах (вращательным движением ватного зонда, смоченного в 0,9-процентном растворе NaCl, собирают в одну пробирку выделения из обеих ноздрей исследуемого) секре-

торного иммуноглобулина А осуществлялось методом иммуноферментного анализа (тест-система для ИФ-анализа, производитель Immundiagnostik, поставщик ООО «БиоХимМак», каталожный № К8870).

Для оценки состояния цитологических форм плоского эпителия слизистой носа применяли метод мазков-отпечатков [8]. Манипуляцию проводили ватным тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе, на уровне нижних носовых раковин.

Вращательными движениями без надавливания наносили мазки на обезжиренные стекла, высушивали, фиксировали и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Микроскопию проводили под иммерсией при увеличении (ок. $7\times$ об. 9.0). Подсчитывали 200 клеток на предметном стекле. В лейкоцитограммах определяли количество и цитоформы плоского эпителия с оценкой характера расположения клеток в микропрепарате, вакуолизации цитоплазмы и ядер, дисхромии цитоплазмы и ядер, формы и размера клеток и ядер, наличия многоядерных клеток. Для оценки деструктивных процессов согласно методике, предложенной Л. А. Матвеевой [8], в слизистой носа определяли пять классов деструкции (0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й), индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК).

Характеристика исследуемого препарата

В исследовании оценивали клиническую эффективность препарата Деринат® в форме спрея в комплексной терапии ОРВИ у пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Препарат относится к фармакотерапевтической группе иммуномодулирующих средств, регенерантов, репаративных. Согласно литературным данным Деринат® обладает свойствами агониста толл-подобных рецепторов 9 (Toll-like receptors 9, TLR 9, CD289) [13, 17]. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата (цитозин-гуанин [CG]) с патоген-распознающими рецепторами (TLR 9) на иммунокомпетентных клетках, что

приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов. Прежде всего стимуляция толл-подобных рецепторов в дендритных клетках повышает их способность влиять на дифференцировку Т-хелперов в сторону образования Т-хелперов 2-го типа (Th2). Под влиянием Th 2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG2, IgG4, Ig M. А стимулируемые Деринатом через TLR 9 эпителиальные клетки усиливают секрецию sIgA, выполняющего как барьерную функцию, так и функцию опсонина для взаимодействия с клеточным звеном местного иммунного ответа: макрофагами и NK [17]. Таким образом, стимуляция TLR 9 макрофагов, а также их IFN γ приводит к активации трех уровней противовирусного макрофагального ответа.

При интерпретации результатов использовали стандартные методы вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS for Windows с использованием параметрических или непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна-Уитни и Вилкоксона соответственно). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных. Для оценки эффективности изучаемых схем терапии были обследованы 112 пациентов (49 мужчин и 63 женщины) с установленным диагнозом ОРВИ, у которых продолжительность симптомов до начала терапии не превышала 48 часов. Возраст участников составил от 18 до 73 лет ($43,6 \pm 12,1$).

При первичном обследовании клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1 и не имела существенных различий. В результате врачебного осмотра на первичном визите установлено, что у пациентов в обеих группах исследования при интоксикационном синдроме доминировали слабость и астения

(частота встречаемости в группе 1 составила 0,96 и 0,91, а в группе 2—0,95 и 0,88 соответственно).

Лихорадочный синдром максимально проявлялся температурой тела 37,0–38,0 °С проявлялся у 41 пациента группы 1 и у 46 пациентов группы 2 исследования. Ринорея, заложенность носа и гиперемия ротоглотки, как компоненты катарального синдрома, максимально проявлялись у пациентов группы 1: 44 / 0,82; 49 / 0,91 и 35 / 0,65 соответственно. Проявления катарального синдрома у обследуемых группы 2 имели схожую тенденцию встречаемости (табл. 1): ринорея выявлялась у 46 пациентов (встречаемость 0,78); заложенность носа у 52 пациентов (встречаемость 0,88) и визуализация патоморфологической гиперемии ротоглотки — у 38 пациентов группы (встречаемость 0,64).

Средний анализ выраженности клинических синдромов, рассчитанных по дням терапии, у пациентов, принявших участие в исследовании (группы 1 и 2), представлен в табл. 2.

При динамическом ежедневном наблюдении во время терапии

Таблица 1
Клиническая характеристика больных в первый день болезни

Клиническая симптоматика	1-я группа (n = 54): количество пациентов / частота встречаемости	2-я группа (n = 59): количество пациентов / частота встречаемости
Инттоксикационный синдром		
Слабость	52 / 0,96	56 / 0,95
Астения	49 / 0,91	52 / 0,88
Отсутствие аппетита	44 / 0,82	51 / 0,86
Головная боль	49 / 0,91	56 / 0,95
Головокружение	39 / 0,73	46 / 0,78
Миалгия	37 / 0,69	42 / 0,72
Озноб	35 / 0,65	41 / 0,69
Боль в глазных яблоках	18 / 0,33	21 / 0,36
Лихорадочный синдром		
Температура тела 37,0–38,0 °С	41 / 0,76	46 / 0,78
Температура тела 38,1–39,0 °С	10 / 0,19	11 / 0,19
Температура тела 39,1–40,0 °С	3 / 0,05	2 / 0,03
Катаральный синдром		
Ринорея	44 / 0,82	46 / 0,78
Заложенность носа	49 / 0,91	52 / 0,88
Гиперемия ротоглотки	35 / 0,65	38 / 0,64
Отечность миндалин	24 / 0,44	22 / 0,37
Мокрота	18 / 0,33	14 / 0,23
Кашель	37 / 0,69	21 / 0,36

Таблица 2
Мультипараметрическая таблица врачебного осмотра выраженности клинических синдромов в исследовании в средних баллах на группу

Клиническая симптоматика	1-я группа, день					2-я группа, день				
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Инттоксикационный синдром										
Слабость	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Астения	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Отсутствие аппетита	3	2	1	0	0	3	3	2	1	0
Головная боль	3	3	1	1	0	3	3	2	2	1
Головокружение	3	2	1	0	0	3	2	1	1	0
Миалгия	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0
Озноб	3	2	1	0	0	3	2	1	1	0
Боль в глазных яблоках	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0
Лихорадочный синдром										
Лихорадочный синдром	3	1	0	0	0	3	3	2	1	0
Катаральный синдром										
Ринорея	3	1	0	0	0	3	2	2	1	0
Заложенность носа	3	1	0	0	0	3	2	1	1	0
Гиперемия ротоглотки	3	1	0	0	0	3	3	2	2	1
Отечность миндалин	3	1	0	0	0	3	2	2	1	0
Мокрота	3	2	1	0	0	3	3	2	2	1
Кашель	3	2	1	0	0	3	2	2	1	0

Примечание: 0 — полное отсутствие, 1 — легкая выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — высокая выраженность симптома.

Таблица 3
Клиническая характеристика больных со 2-го по 6-й день болезни

Клиническая симптоматика	1-я группа: количество пациентов / частота встречаемости, день					2-я группа (n = 54): количество пациентов / частота встречаемости, день				
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Интоксикационный синдром										
Слабость	47 / 0,89	21 / 0,39	6 / 0,12	1 / 0,02	0	56 / 0,95	51 / 0,86	48 / 0,81	41 / 0,69	21 / 0,36
Астения	46 / 0,85	24 / 0,44	9 / 0,17	0	0	52 / 0,88	51 / 0,86	41 / 0,69	21 / 0,36	9 / 0,15
Отсутствие аппетита	39 / 0,73	18 / 0,33	7 / 0,13	2 / 0,03	0	51 / 0,86	38 / 0,64	21 / 0,36	9 / 0,15	0
Головная боль	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	52 / 0,88	21 / 0,36	18 / 0,33	9 / 0,15	3 / 0,05
Головокружение	24 / 0,44	9 / 0,17	0	0	0	48 / 0,81	22 / 0,37	9 / 0,15	3 / 0,05	0
Миалгия	35 / 0,65	12 / 0,22	4 / 0,07	0	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Озноб	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	31 / 0,52	22 / 0,38	13 / 0,22	6 / 0,11	0
Боль в глазных яблоках	14 / 0,26	7 / 0,13	2 / 0,03	0	0	19 / 0,32	13 / 0,22	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Лихорадочный синдром										
Температура тела 37–38 °С	40 / 0,74	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Температура тела 38,1–39 °С	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	0	11 / 0,19	11 / 0,19	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Температура тела 39,1–40 °С	3 / 0,05	3 / 0,05	1 / 0,02	0	0	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	1 / 0,01
Длительность температуры 1–3 суток	47 / 0,87					35 / 0,59				
Длительность температуры 4–6 суток	6 / 0,11					22 / 0,38				
Длительность температуры свыше 6 суток	1 / 0,02					2 / 0,03				
Катаральный синдром										
Ринорея	24 / 0,44	2 / 0,03	0	0	0	51 / 0,86	38 / 0,64	21 / 0,36	9 / 0,15	0
Заложенность носа	21 / 0,39	6 / 0,12	1 / 0,02	0	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Гиперемия ротоглотки	33 / 0,61	12 / 0,22	4 / 0,07	0	0	31 / 0,52	22 / 0,38	13 / 0,22	6 / 0,11	0
Отечность миндалин	21 / 0,39	12 / 0,22	1 / 0,02	0	0	19 / 0,32	13 / 0,22	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Мокрота	18 / 0,33	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	13 / 0,22	13 / 0,22	13 / 0,22	6 / 0,11	2 / 0,03
Кашель	32 / 0,59	9 / 0,17	2 / 0,03	0	0	22 / 0,38	13 / 0,22	9 / 0,15	6 / 0,11	2 / 0,03
Осложнения										
	4 / 0,07	2 / 0,04	0	0	0	11 / 0,19	7 / 0,12	6 / 0,11	3 / 0,05	2 / 0,03
Степень тяжести										
Легкое течение	40 / 0,74	24 / 0,44	9 / 0,17	2 / 0,03	0	41 / 0,69	31 / 0,52	22 / 0,38	14 / 0,24	6 / 0,11
Среднее течение	10 / 0,19	6 / 0,11	2 / 0,04	0	0	11 / 0,19	11 / 0,19	7 / 0,12	3 / 0,05	0
Тяжелое течение	3 / 0,05	3 / 0,05	1 / 0,02	0	0	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	2 / 0,03	1 / 0,01
Отсутствие синдромов заболевания										
	0	4 / 0,07	31 / 0,58	19 / 0,35	0	0	0	2 / 0,03	6 / 0,1	21 / 0,36
	100% отсутствия синдромов заболевания					49,5% отсутствия синдромов заболевания				

за пациентами обеих групп (табл. 3) установлено, что частота проявления признаков интоксикационного синдрома достоверно ($p < 0,05$) была ниже с третьего дня терапии в первой группе относительно второй: слабость и астения на третий день терапии проявлялась у пациентов группы 1 в количестве 21 / 0,39 и 24 / 0,44 соответственно, а в группе 2—51 / 0,86 (третий день терапии) и только на 5–6-й день терапии достигли значе-

ний встречаемости 21 / 0,36. У большинства больных (26 / 0,55) первой группы исследования температура тела нормализовалась уже на третий день лечения: средние показатели в основной группе составили 36,9 °С, а во второй группе — 36,8 °С на пятые сутки терапии ($p < 0,05$).

Катаральные явления в ротоглотке у пациентов группы 1 достоверно ($p < 0,05$) снижались уже на третий день терапии, и частота проявления

составила 0,22. Сопоставимая достоверная частота проявления у пациентов группы 2 была достигнута только на 5–6-е сутки терапии. После проведенного лечения ОРВИ с применением препарата Деринат® в форме спрея в большинстве случаев была очевидна отчетливая положительная динамика: заложенность носа практически полностью исчезала к концу первых суток терапии (на второй день частота выявления составила всего

0,12); кашель и симптомы фарингита полностью исчезали у пациентов на четвертые сутки терапии (на третий день лечения частота выявления составила всего 0,03). Во второй группе исследования вектор изменения клинических симптомов был схож с динамикой пациентов первой группы с той лишь разницей, что минимальная частота встречаемости симптомов была увеличена на 2–3 дня. Так, частота встречаемости заложенности носа составила 0,11 лишь к шестому дню терапии, а кашель не купировался с частотой встречаемости в 0,21 до седьмого дня; удалось достичь регресса отечности миндалин и признаков фарингита в 20 % случаев у пациентов второй группы лишь к шестому дню лечения. Различия в регрессе симптомов фарингита были статистически достоверными ($p < 0,05$). У больных, получавших препарат Деринат® в форме спрея, по сравнению с пациентами второй группы была зарегистрирована статистически более высокая частота наступления регресса симптомов ринореи к третьему дню терапии — в 83 и 50 % случаев соответственно ($p < 0,05$). У больных обеих групп в одинаковом проценте (3 %) случаев не было выявлено динамики выраженности ринореи. Сводная динамика купирования патологических проявлений синдромов ОРВИ представлена в табл. 3.

После завершения лечения температура тела у всех детей основной группы не превышала нормальных значений, в то время как в группе сравнения субфебрилитет сохранялся у одного больного (температура тела снизилась с 38,8 до 37,0 °C).

Элиминация возбудителя. В группе 1 исследования вирусные возбудители ОРВИ до начала лечения были выявлены у 44 пациентов, из них у 39 — один вирус (вирус гриппа А, аденовирус, риновирус, РС-вирус или вирус парагриппа), у 6 обследуемых определено сочетание РС-вируса и риновируса, у 2 — РС-вируса и аденовируса, у 1 — аденовируса и парагриппа. В группе 2 исследования вирусы выявлены у 51 больного, из них у 41 — один вид возбудителя (вирус гриппа А, аде-

Таблица 4
Значения секреторного иммуноглобулина А (пг / мл) в смывах носовых ходов у пациентов в исследовании

	Физиологическая норма показателя sIgA	Показатели sIgA у пациентов до лечения	Показатели sIgA у пациентов после лечения
1-я группа (n = 54)	1,25 ± 0,05	0,42 ± 0,03*	1,64 ± 0,02*
2-я группа (n = 59)		0,34 ± 0,07	0,79 ± 0,16*

Примечание: * — $p < 0,05$; n — количество исследуемых в группе.

Таблица 5
Характеристика цитологических показателей назальных мазков-отпечатков у пациентов в исследовании (M ± m)

Цитологический показатель	Физиологическая норма цитологического показателя	1-я группа (n = 54)		2-я группа (n = 59)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПЭ, %	24,50 ± 1,80	68,20 ± 9,50*	26,40 ± 2,10*	71,20 ± 8,50*	51,30 ± 4,50*
СПД	0,53 ± 0,04	0,81 ± 0,01	0,52 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*	0,69 ± 0,05*
ИЦК	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,02
ИДК	0,48 ± 0,08	0,83 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,79 ± 0,04*	0,64 ± 0,03
ИМК	0,41 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,39 ± 0,02*	0,68 ± 0,01*	0,64 ± 0,01*

Примечание: * — $p < 0,05$; n — количество исследуемых в группе, ПЭ — плоский эпителий, СПД — средний показатель деструкции плоского эпителия, ИЦК — индекс цитолиза клеток плоского эпителия, ИДК — индекс деструкции клеток плоского эпителия, ИМК — индекс модуляции клеток плоского эпителия.

новирус, риновирус, РС-вирус или вирус парагриппа) и у 7 — по два вида возбудителей (РС-вирус и парагрипп, РС-вирус и аденовирус, аденовирус и парагрипп). У остальных пациентов двух групп результаты ПИФ оказались отрицательными. После окончания лечения в группе 1 частота встречаемости вирусных агентов составила 0,23, что на 72 % меньше, чем до проводимой терапии; а в группе 2 частота составила 0,36, что на 58 % меньше, чем до начала терапии в исследовании. Стоит также отметить, что у 7 больных группы 1 возбудители продолжали выявляться (у 2 больных — РС + аденовирус, у 2 — риновирус, у 3 — вирус парагриппа); а в группе 2 у 9 пациентов элиминация вируса сохранялась несмотря на проведенную терапию.

Оценка уровня sIgA в исследовании. Анализ уровня sIgA у пациентов первой группы (табл. 4) показал, что до начала лечения значения иммуноглобулина были достоверно ($p < 0,05$) ниже физиологической нормы на 65 % и составили 0,42 ± 0,03 пг/мл. При оценке показателей sIgA у пациентов второй группы исследования установлена схожая тенденция

низкого уровня иммуноглобулина в сравнении с показателями физиологической нормы более чем в 3,5 раза (табл. 4).

После проведенной терапии у пациентов первой группы исследования достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с физиологической нормой возрос уровень секреторного иммуноглобулина А до 1,64 ± 0,02 пг/мл. При этом стоит отметить, что и у пациентов второй группы также наблюдалась достоверная тенденция повышения уровня sIgA (0,79 ± 0,16 пг/мл) более чем в два раза по сравнению с данными до начала терапии, но до уровня физиологической нормы этот рост не доходил, составляя лишь 70 % от базового показателя (табл. 4).

Назально-цитологическая характеристика мазков-отпечатков в исследовании. Анализ морфологической картины назальных отпечатков у пациентов обеих групп исследования до начала терапии показал достоверную схожую картину состояния эпителия слизистой (табл. 5): доля свободных плоских эпителиоцитов превышала физиологическую норму в три раза, индекс их деструкции был на 54 % выше, чем у обычных здоровых пациентов (физиологиче-

ская норма); при этом стоит отметить наличие в мазках высокой плотности пикноморфных клеток, клеток с пониженными тинкториальными характеристиками. Такое состояние слизистой носовых ходов полноценно отражало картину ОРВИ с доминирующими катаральными и интоксикационными синдромами.

После проведенного лечения были установлены следующие достоверные цитоморфологические изменения в мазках-отпечатках у пациентов (табл. 5): в группе 1 произошло достоверное снижение свободного плоского эпителия до значений физиологической нормы, цитоллиз и деструкция эпителиоцитов снижались, в популяции клеток перестали встречаться многоядерные клетки; в группе 2 индекс деструкции и цитоллиза эпителиоцитов практически не снижался по сравнению с данными до начала терапии, наблюдалось незначительное (не более 15 %) достоверное снижение свободного эпителия, но оно не достигало уровня физиологической нормы; в полях зрения свободно обнаруживались пикноморфные плоские эпителиоциты. Таким образом, можно заключить, что уже на пятый день терапии препаратом Деринат® в форме спрея наблюдались морфологическое восстановление эпителия слизистой носовых ходов и возвращение возможности местной защиты входных ворот вирусной инфекции.

Сроки регресса симптомов ОРВИ. Анализ данных объективного осмотра пациентов в исследовании позволяет сделать вывод о том, что добавление к симптоматической терапии препарата Деринат® в форме спрея (группа 1) способствовало достоверному ($p < 0,05$) регрессу патологических симптомов ОРВИ уже на 3–4-й день терапии, при этом подобная тенденция в группе 2 наблюдалась только на 6–7-е сутки терапии. Стоит особо отметить то, что в группе 1 уже на второй день терапии только у 2 / 0,03 пациентов оставалась умеренно выраженная ринорея в противовес пациентам группы 2, где этот же симптом был выявлен у 38 / 0,64 пациентов. На 2–3-й день лечения в группе 1 заложенность носа купи-

рована у 95 % больных группы и всего у 32 % пациентов группы 2 ($p < 0,05$). Отечность миндалин купирована в первой группе на второй день лечения у 87 % больных, а на третий день отсутствовала уже полностью у всех пациентов. Во второй группе к четвертому дню терапии этот же симптом купировался всего у 39 % пациентов группы ($p < 0,05$). К моменту окончания терапии купирование катарального синдрома было отмечено чаще у пациентов группы 1 на фоне комплексного применения препарата Деринат® в форме спрея. Кашель полностью купировался у пациентов первой группы к четвертому дню терапии, а у пациентов второй группы данный симптом продолжал отмечаться еще на 6–7-е сутки наблюдения (2 / 0,03). Интоксикационный синдром в группе 1 исследования полностью купировался на четвертый день терапии, а во второй группе продолжал отмечаться еще на 6–7-е сутки наблюдения. Стоит также отметить, что слабость и астения наблюдались у пациентов второй группы на шестой день терапии с частотой встречаемости 0,36 и 0,15 соответственно. Потребность в симптоматическом лечении больных в первой группе к моменту окончания лечения в целом исчезла у 96 % пациентов, а во второй группе — всего у 86 %. Несмотря на то что к шестому дню необходимость назначения симптоматической терапии в группах исследования была относительно одинаковой и достоверно сопоставимой, у больных, получавших спрей Деринат® (группа 1), уже на третий день лечения потребность в дополнительных лекарственных средствах была достоверно ниже на 60 % ($p < 0,05$).

Случаев возникновения нежелательных реакций или побочного действия, не предусмотренного ИМП препарата Деринат® (ПУ № 002916 от 18.08.2008), у пациентов в ходе проведенного исследования установлено не было.

Отдаленная оценка эффективности терапии. После завершения терапии ОРВИ у большинства пациентов обеих групп (группа 1—46 / 0,85 и группа 2—50 / 0,84) не наблюдалось каких-либо симптомов перенесенного

респираторного заболевания. Через 30 дней после начала лечения с целью выявления повторных эпизодов ОРВИ и оценки безопасности проводимого лечения все пациенты были опрошены по телефону. Повторные обращения по поводу симптомов острого респираторного заболевания в течение 30 дней с момента выписки были зафиксированы в первой группе у 4 / 0,08 пациентов и во второй группе — у 16 / 0,27 пациентов. При этом стоит отметить, что у 4 пациентов второй группы исследования развился острый бронхит, так как на момент завершения основной терапии ОРВИ сохранялись субфебрильная температура и катаральные явления в ротоглотке, а потом усилился кашель и возникла одышка, в связи с чем лечение ОРВИ было расценено как неэффективное. Острый бронхит был купирован в течение нескольких дней на фоне приема антибактериальных препаратов (цефиксим возрастной дозировке в течение пяти дней). Иных дополнительных данных по проявлению осложнений у пациентов обеих групп выявлены не были.

Обсуждение полученных результатов

Основным направлением проведенного исследования являлся анализ эффективности комплексной терапии ОРВИ у пациентов с применением препарата Деринат® в форме спрея (0,25-процентный раствор 10 мл, флакон с распылителем) в дозе 0,25 мг/мл по два распыления в каждый носовой ход три раза в день в течение пяти дней. Отсутствие каких-либо симптомов ОРВИ у пациентов первой группы исследования (с подключением препарата Деринат® в форме спрея) установлено уже на третьи сутки терапии, тогда как у пациентов группы 2 продолжали выявляться симптомы (умеренно выраженная ринорея, кашель, заложенность носа) к шестому и последующим дням терапии. У пациентов первой группы была достигнута элиминация вирусного агента к моменту завершения терапии, что не наблюдалось у пациентов второй группы исследования. Данные мультипараметрической

Деринат® спрей

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОРВИ



- 💧 **Сокращает** период заболевания
- 💧 **Снижает** риски развития осложнений
- 💧 **Восстанавливает** морфофункциональное состояние слизистых оболочек



ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

таблицы врачебного осмотра свидетельствуют о том, что уже после первого дня терапии ОРВИ с использованием препарата Деринат® в форме спрея степень выраженности отдельных симптомов ОРВИ (ринорея, кашель, заложенность носа) значительно уменьшалась. Применение препарата Деринат® в форме спрея не сопровождалось возникновением каких-либо побочных явлений. В ряде случаев у пациентов двух групп были зарегистрированы статистически достоверные различия в уровнях секреторного иммуноглобулина А, который довольно наглядно демонстрировал эффективность применения препарата Деринат® в форме спрея как иммуномодулятора и репаранта эпителия слизистой носа. Динамическое наблюдение за пациентами в исследовании позволило установить закономерность в сроках исчезновения отдельных симптомов. Так, к третьему дню лечения у больных первой группы регресс катаральных явлений в ротоглотке, заложенности носа и ринореи наступал достоверно чаще, кроме того, отечность миндалин у пациентов, получавших препарат Деринат® в форме спрея, имела выраженную тенденцию к более быстрому исчезновению. Начиная уже с третьего дня терапии, пациенты первой группы реже нуждались в назначении дополнительных лекарственных средств. Осложнения ОРВИ развились у незначительного процента пациентов обеих групп исследования, и выявленные состояния протекали в среднетяжелой форме и купировались стандартной антибактериальной терапией. Полученные участковыми терапевтами практические результаты терапии ОРВИ представляют убедительные данные способности Дерината формировать устойчивый иммунитет и вызывать рост местной иммунной защиты, восстанавливать морфофункциональное состояние слизистых оболочек, подавлять рост патогенной микрофлоры, повышать функциональные резервы иммунологической защиты. Клинически доказа-

но, что уже в течение первых 12 часов от начала применения препарата Деринат® в форме спрея у больных купируются такие отягощающие симптомы, как ринорея, першение и сухость в горле, а к концу первых суток — гиперемия слизистой и фолликулярный отек задней стенки глотки, существенно уменьшается площадь воспалительного поражения слизистой.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что комплексное лечение ОРВИ препаратом Деринат® в форме спрея (флакон с насадкой-распылителем 10 мл 2,5-процентного раствора) эффективно влияет на динамику течения симптомов ОРВИ в сравнении с пациентами ОРВИ, получавшими только симптоматическую терапию:

1. Деринат® с первого дня терапии позволяет устранить основные симптомы ОРВИ значительно быстрее и эффективнее, чем при стандартных схемах терапии без препарата Деринат®: что на 2–3 дня ускоряет выздоровление при ОРВИ по сравнению с применением только симптоматической терапии;
2. применение 0,25-процентного раствора препарата Деринат® в форме спрея вызывает трехкратный рост уровня секреторного иммуноглобулина А в слизистой носовых путей пациентов на пятые сутки терапии, что свидетельствует о выраженном иммуномодулирующем эффекте комплексной терапии, потенциальном снижении рисков развития осложнений и исключении повторных возникновений вирусных заболеваний у пациентов.

Список литературы

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы / Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия 2009, Том 11, № 2, С. 143–151.
2. Бартон Дж. Инфекции дыхательных путей. М.—СПб: ЗАО «Издательство БИ-НОМ» — «Невский диалект», 2000. 192 с.

3. Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? / РМЖ 2009, Том 17, № 18, С. 1–4.
4. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 22, С. 1636–1639.
5. Киселева Р.Ю. Современные методы оценки иммунного статуса для диагностики заболеваний зависимости на основе иммуноанализа / Киселева Р.Ю., Петрученко С.Н., Постоюк Н.А., Брюн Е.А., Мягкова М.А. // Материалы Конгресса «Человек и проблемы зависимости». — Архангельск: 28–29 апреля 2010.
6. Крюков А.И. Симптоматическая терапия при острых респираторных заболеваниях // Справочник поликлинического врача. 2005, т. 4, № 4, С. 123–126.
7. Липатова М.К. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 24, С. 1569–1574.
8. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. — 276 с.
9. Морозова С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей. // Русский медицинский журнал. 2005, т. 13, № 26, С. 1748–1751.
10. Печинцев М.В. Новые клинко-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа // Русский медицинский журнал. 2009, т. 17, № 14, С. 924–928.
11. Синопольников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Грипп // Лечащий Врач. 2007. № 8, С. 16–21.
12. Современные методы лабораторной диагностики. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. Справочное пособие для врачей. — Ростов-на-Дону: 2012. — С. 25–28.
13. Филатов О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. // Российский иммунологический журнал, 2013, том 7 (16), № 4.
14. Gonzales R., Bartlett J. G., Besser R. E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. / *Ann Intern Med* 2001, 134 (6): 479–86.
15. Gwaltney J. M. Jr., Druce H. M. Efficacy of brompheniramine maleate treatment for rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1188–1194.
16. Prymula R., Siegrist C. A., et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials / *Lancet*. 2009; 374: 1305–1306, 1339–1350.
17. Vollmer J., Weeratna R. D., Jurk M., Samulowitz U., Mccluskie M. J., Payette P., Davis H. L. et al. Oligodeoxynucleotides lacking CpG dinucleotides mediate Toll-like receptor 9 dependent T-helper type 2 biased immune stimulation. *Immunology* 2004, 113 (2).

Для цитирования. Бабкин А.П., Зуйкова А.А., Красноручская О.Н., Котова Ю.А., Бугримов Д.Ю., Кашаева О.В., Сизова Н.М. Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в практике участкового терапевта // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 38–46.

