

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ: СОСТОЯНИЕ ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

© 2018 г. Е. В. Чигаева^{1,3}, Н. Ю. Пшеничная^{2,3*}, А. О. Бусленко^{2,3},
А. В. Алешукина², А. В. Усаткин^{1,3}, А. С. Журавлев⁴, Г. В. Гопаца³

*E-mail: crane@aaanet.ru

¹МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону», Ростов на Дону, Россия;

²ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов на Дону, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, РостовнаДону, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Дана динамическая оценка состояния интестинальных цитокинов при острых кишечных инфекциях (ОКИ) на фоне терапии аминодигидрофалазиндиомом натрия (АДФНа), выполнен сравнительный фармакоэкономический данной терапии. Выявлено позитивное влияние АДФНа на снижение интестинального ИЛ-6 и повышение ИЛ-10 в динамике болезни, что сопровождалось сокращением длительности диареи. Показана целесообразность использования АДФНа с позиции фармакоэкономики.

Ключевые слова: цитокины, острые кишечные инфекции, иммуномодулятор, фармакоэкономика

DOI: 10.31857/S102872210002676-8

Адрес: 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС. Пшеничная Наталья Юрьевна.

Тел: +7863 2320817, 89185535306 (моб.). E-mail: crane@aaanet.ru

Авторы:

Чигаева Е. В., к.м.н., заместитель главного врача по терапевтической работе МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону»; с.н.с. НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

Пшеничная Н. Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ»; врач клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>, eLibrary SPIN: 5633-7265;

Бусленко А. О., аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; м.н.с. бактериологической лаборатории Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Алешукина А. В., д.м.н., с.н.с., заведующая бактериологической лабораторией ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Усаткин А. В., к.м.н., заведующий инфекционным отделением № 5 МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону»; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

Журавлев А. С., студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Гопаца Г. В., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Введение. Среди острых кишечных инфекций (ОКИ) установленной этиологии все реже фигурируют сальмонеллы, и шигеллы, уступая свое место вирусам и условно-патогенным энтеробактериям. Необоснованное широкое использование антибактериальных препаратов при терапии ОКИ способствует пролонгированию сроков реконвалесценции, росту антимикробной резистентности, повышает стоимость лечения [1]. В связи с этим актуально применение препаратов, способных оказать иммуномодулирующий, противовоспалительный эффект на патологический процесс в кишечнике и одновременно снизить затраты на терапию. Ранее проведенные клинические исследования, продемонстрировав-

шие позитивное влияние аминокислоты глутамата (АДФНа, Галавит®) на общий цитокиновый профиль, функционально-метаболическую активность макрофагов, состояние микробиоты кишечника и повышение ее чувствительности к различным антибактериальным препаратам [2, 3]. В эксперименте установлено позитивное влияние АДФНа на состояние местного цитокинового профиля кишечника [4]. Применение в последнее время фармакоэкономического анализа все чаще позволяет сделать оптимальный выбор в отношении выбора схемы терапии при инфекционной патологии [1, 5]

Цель работы: оценка состояния цитокинового профиля кишечника и фармакоэкономической целесообразности терапии ОКИ, дополненной АДФНа.

Материалы и методы. Сравнительное исследование местного цитокинового профиля в динамике болезни выполнено в двух рандомизированных группах больных (по 30 человек в каждой группе), сопоставимых по основным демографическим и клинико-лабораторным признакам в разгаре болезни. 1-я группа получала общепринятую патогенетическую терапию (энтеросорбенты, спазмолитики и с 4–5 дня болезни – пробиотики), 2-я – терапию, дополненную АДФНа по стандартной схеме. В качестве материала для оценки интестинальных цитокинов использовались копрофильтраты, полученные в разгаре болезни и периоде реконвалесценции. Уровень цитокинов (интерферон- γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) определяли в копрофильтратах методом ИФА. Для фармакоэкономической оценки эффективности использованы: 1) анализ общей (полной) стоимости болезни – СОИ (cost of illnesses), определяемый по совокупности прямых – ДС (direct costs) и непрямых – ИС (indirect costs) затрат и 2) анализ «затраты-эффективность» (СЕА – cost-effectiveness analysis). В основу расчетов брались тарифы ОМС на стационарное лечение, актуальные на 01.01.2018 г.

Результаты. Длительность стационарного лечения в 1-й группе, составила $5,1 \pm 0,5$ койко-дней, в то время как во 2-й – $3,9 \pm 0,3$ койко-дня ($p < 0,05$). У 100% больных в разгаре заболевания, наблюдался сдвиг цитокинового профиля в провоспалительную сторону (ИФ- γ , ИЛ-6), отражающий острый инфекционный процесс. Уровень же противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в обеих группах при поступлении находился на равнозначном уровне, не превышающим значения здоровых лиц. При выписке из стационара во 2-й группе отмечалось досто-

верное снижение ИЛ-6 (с $16,2 \pm 0,9$ до $12,2 \pm 0,9$; $p < 0,05$) и повышение ИЛ-10 (с $24,3 \pm 1,9$ до $36,0 \pm 1,4$; $p < 0,01$), что отражало стихание воспалительного процесса. В 1-й группе отмечалась лишь недостоверная тенденция к аналогичным изменениям ИЛ-6 (с $14,9 \pm 0,6$ до $13,8 \pm 0,9$; $p > 0,05$) и ИЛ-10 (с $23,5 \pm 1,8$ до $28,1 \pm 2,6$; $p > 0,05$).

ДС в 1-й группе составили 10948,1 (в том числе – 8751,1 руб. – стоимость пребывания больного в стационаре за вычетом заложенных в этот тариф медикаментов (СПБСВМ) и 2197,0 руб. – реальные затраты на медикаменты (РЗМ), а во 2-й группе – 8426,5 руб. (в том числе 7029,6 руб. – СПБСВМ – и 1597,0 руб. – РЗМ. Такое различие в ДС было связано, главным образом, с уменьшением прямых затрат за счет сокращения сроков стационарного лечения во 2-й группе пациентов. ИС в 1-й и во 2-й группах отличались незначительно. В 1-й группе они составили $4967,7 \pm 777,6$ руб., во 2-й – $3990,4 \pm 580,6$ руб., что объяснялось непродолжительным пребыванием в стационаре.

В итоге, СОИ в 1-й группе составила $15915,8 \pm 927,28$ руб. и оказалась достоверно выше таковой (на 20,7%) во 2-й группе пациентов ($12616,9 \pm 855,7$ руб.).

За единицу эффективности была принята величина, обратная продолжительности диареи (ПД). В 1-й группе ПД составила в среднем 4,5 дня, а во 2-й – 3,4 дня. С учетом этого, показатель СЕА в 1-й группе составил 72344,5, а во 2-й – 43506,5.

Обсуждение/выводы. При сопоставимых показателях клинико-лабораторных параметров и интестинальных цитокинов в разгаре болезни в обеих группах, сроки реконвалесценции были существенно короче во 2-й группе, где также отмечалась существенная позитивная динамика местного цитокинового профиля. Снижение показателя СЕА на 39,9% на фоне приема АДФНа, несомненно, подтверждает и экономическую эффективность данной схемы терапии.

Использование АДФНа способствует нормализации цитокинового профиля кишечника и сокращает общие затраты на терапию ОКИ, что позволяет считать его применение при данной группе инфекций патогенетически обоснованным и экономически целесообразным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Суладзе А. Г. Клинико-экономический анализ и лечение острых кишечных инфекций: автореф. дисс... канд. мед. наук - Ростов-на-Дону, 2009. – 25 с. [Su-ladze A. G. Clinical and economic analysis and treatment of acute intestinal infections. Author's abstract. diss. Rostov-on-Don 2009].

2. Латышева Т. В., Щербакова О. В. Клинические аспекты использования отечественного иммуномодулятора Галавита. Фарматека 2004, 85(7), 5–6. [Latysheva T. V., Scherbakova O. V. Clinical aspects of the use of the domestic immunomodulator Galavit. Pharmateca 2004, No85 (7), 5–6].
3. Бусленко О. А., Пшеничная Н. Ю., Алешукина А. В., Усаткин А. В., Костенко О. Д., Хуказова С. А., Диденко И. В., Усаткина Т. В. Острые кишечные инфекции у взрослых: оценка состояния интестинальной микрофлоры и эффективности аминодигидрофта-лазинидона натрия в составе их комплексной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2016, № 4, 57–64. [Buslenko A. O., Pshenichnaya N. Yu., Aleshkina A. V., Usatkin A. V., Gukasova S. A., Kostenko O. D., Didenko I. V., Usatkina T. V. Acute intestinal infection in adults: assessment of intestinal microflora and the efficiency of aminodihydrophthalasindione sodium in its combined therapy. Epidemiology and infectious diseases. Topical issues 2016, No4, 57–64].
4. Бусленко А. О., Алешукина А. В., Пшеничная Н. Ю., Алешукина И. С., Костенко О. Д. Цитокиновый профиль кишечника при экспериментальной клебсиеллезной инфекции и на фоне ее терапии различными иммуномодулирующими препаратами. Современные проблемы науки и образования 2015, № 5, 245–245. [Buslenko A. O., Aleshkina A. V., Pshenichnaya N. Yu., Aleshkina I. S., Kostenko O. D. The cytokine profile of experimental intestinal infection caused by Klebsiella and on the background of the therapy with various immunomodulatory drugs. Modern problems of science and education 2015, No5, 245–245].
5. Пшеничная Н. Ю. Рожь: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ: автореф. дис... д-ра мед. наук. – Ростов на Дону, 2005–36 с. [Pshenichnaya N. Yu. Erysipelas: program of optimization of diagnosis and treatment, pharmacoeconomical analysis. [Author's abstract. diss. Rostov-on-Don 2005].

IMMUNOMODULATORY THERAPY IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS: THE STATUS OF INTESTINAL CYTOKINES AND PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS

©2018 E. V. Chigaeva^{1,3}, N. Y. Pshenichnaya^{2,3*}, A. O. Buslenko^{2,3},
A. V. Aleshkina², A. V. Usatkin^{1,3}, A. S. Zhuravlev⁴, G. V. Gopatsa³

*E-mail: crane@aaanet.ru

¹N. A. Semashko City hospital № 1 of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov Research Scientific Institute of Microbiology and Parasitology,

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁴I. M. Sechenov First Moscow state medical University, Moscow Russia

Dynamic assessment of intestinal cytokines in acute intestinal infections (AII) using therapy with aminodihydrophthalazinedione sodium (ADFNa) and comparative pharmacoeconomic assessment of this therapy have done. The positive effect of ADFNa in the decrease of intestinal IL-6 and increase IL-10 in the dynamics of the disease was revealed, which was accompanied by a reduction in the duration of diarrhea. Feasibility of use ADFNa from the position of pharmacoeconomics are shown.

Key words: cytokines, acute intestinal infections, immunomodulators, pharmacoeconomics

Authors:

Chigaeva E. V., PhD, deputy chief physician for therapeutic work of N. A. Semashko City hospital No1 of Rostov-on-Don; Senior researcher of Research Institute of clinical immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

Pshenichnaya N. Yu., DrSci, professor, head of infectious diseases department of the postgraduate faculty of physicians, Rostov State Medical University; infectious diseases physician, clinic of infectious diseases and parasitology, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>, eLibrary SPIN: 5633–7265; 344022, Rostov-on-Don, Nakhchevansky lane, 29. Phone: 8(863)2320817; E-mail: crane@aaanet.ru;

Buslenko A. O., postgraduate student of infectious diseases department of the postgraduate faculty of physicians, Rostov State Medical University; junior researcher of bacteriological laboratory, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

Aleshkina A. V., DrSci, senior researcher, head of bacteriological laboratory, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

Usankin A. V., PhD, head of infectious diseases department No5, N. A. Semashko City hospital No1 of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia; assistant professor in the infectious diseases department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

Zhuravlev A. S., student of the medical faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Gopatsa G. V., PhD, associate professor of infectious diseases department of the postgraduate faculty of physicians, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.