doi: 10.17116/terarkh2015871151-55

© А.А. Зайцев, О.И. Клочков, 2015

Комбинированные препараты в терапии ОРВИ у взрослых: анализ клинико-экономической эффективности

А.А. ЗАЙЦЕВ[1], О.И. КЛОЧКОВ[2]

[1]ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГБУЗ «Вороновская больница» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Combination drugs in the therapy of acute respiratory viral infections: Evaluation of clinical and economic effectiveness

A.A. ZAITSEV[1], O.I. KLOCHKOV[2]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Voronovo Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения комбинированного препарата Инфлюнет в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Материалы и методы. Изучены 103 амбулаторные карты пациентов с ОРВИ легкой и средней степени тяжести, с неосложненным течением заболевания. Сформированы 3 группы: 1-я — 35 пациентов, которым назначена терапия с использованием лекарственного средства (ЛС) Инфлюнет, 2-я — 31 больной, который получал препарат Ринза, 3-я — 34 пациента, которым назначено лечение без использования комбинированного ЛС.

Результаты. При анализе сравнительной клинической эффективности отмечено, что применение Инфлюнета сопровождалось более быстрым купированием лихорадки, других симптомов ОРВИ и меньшими сроками лечения (4,5±0,5 сут) по сравнению с терапией препаратом Ринза (5,5±1,4 сут) и использованием монокомпонентных ЛС (5,6±1,2 сут). Экономический анализ показал, что с учетом косвенных затрат, связанных с меньшим периодом временной нетрудоспособности больных ОРВИ, лечение с использование ЛС Инфлюнет является более экономически выгодным для больного.

Заключение. Результаты демонстрируют более высокую клинико-экономическую целесообразность терапии ОРВИ с использованием препарата Инфлюнет по сравнению с альтернативным лечением. Применение комбинированных ЛС сопровождается меньшим числом нежелательных явлений, чем использование «набора» монокомпонентных препаратов для лечения ОРВИ и экономически более рентабельно для пациента.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, комбинированные препараты, клинико-экономический анализ.

Aim. To make a comparative clinical and economic evaluation of the use of the combination drug Influnet in the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI).

Subjects and methods. A total of 103 medical records of outpatients with uncomplicated mild and moderate ARVI were studied. There were three groups: 1) 35 patients who received therapy with Influnet; 2) 31 patients who took Rinza; 3) 34 patients who were on treatment without the combination drug.

Results. Analysis of comparative clinical effectiveness of the drugs revealed that the use of Influnet was accompanied by the rapider alleviation of fever and other ARVI symptoms and by its shorter treatment duration (4.5±0.5 days) versus that of Rinza (5.5±1.4 days) and monocomponent drugs (5.6±1.2 days). Economic analysis showed that in terms of indirect costs associated with shorter temporary disability in patients with ARVI, Influnet therapy was more economically sound for them.

Conclusion. The results demonstrate the higher clinical and economic feasibility of Influnet therapy for ARVI versus its alternative therapy. Combination drugs cause fewer adverse reactions than a combination of monocomponent drugs used to treat ARVI and are more cost- effective for the patient.

Keywords: acute respiratory viral infections, combination drugs, clinical and economic analysis.

ЛС — лекарственные средства
НЯ — нежелательные явления
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в настоящее время являются, пожалуй, самыми распространенными и социально значимыми заболеваниями. Считается, что едва ли не каждый человек ежегодно переносит 2—3 эпизода ОРВИ в год [1—3]. Столь высокая заболеваемость ассоциируется со значительными экономическими потерями, прежде всего за счет большого числа нетрудоспособных пациентов [3, 4].

Сведения об авторах:

Клочков Олег Иванович — д.м.н., зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ «Вороновская больница»; e-mail: _klochkov@mail.ru

Контактная информация:

Зайцев Андрей Алексеевич — д.м.н., проф. каф. гематологии и гериатрии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; тел.: +7(499)263-1047; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Под термином ОРВИ понимают гетерогенную группу заболеваний, этиологическими факторами которых являются различные респираторные вирусы, преимущественно поражающие эпителий верхних дыхательных путей, и сопровождающиеся ринореей, общим недомоганием, гипертермией, першением и болью в горле, кашлем [3, 5]. Вариабельность клинических проявлений ОРВИ обусловлена многообразием этиологических агентов данного заболевания. Однако стоит отметить, что наиболее актуальная сезонная заболеваемость, ассоциированная со значительным числом заболевших, обусловлена либо риновирусной инфекцией, либо вирусами гриппа. Так, развернутая клиническая картина при поражении риновирусом наблюдается спустя 10—12 ч от заражения. Напротив, при гриппе инкубационный период может достигать 7 дней (в среднем 2 дня). Характерной чертой риновирусной инфекции является поражение эпителия носовой полости (клинически — насморк, чихание, ринорея). Лихорадка чаще всего отсутствует, наблюдается лишь небольшой субфебрилитет. Напротив, гриппозная инфекция манифестирует чаще всего с резкого подъема температуры тела до 38—40 °С, сопровождающегося ознобом, болями в мышцах, головной болью и выраженной общей слабостью. Вирусы гриппа способны поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей с возможным развитием острого трахеобронхита (клинически проявляется сухим, надсадным кашлем), бронхиолита с синдромом обструкции. Общий спектр клинических проявлений ОРВИ включает общетоксические симптомы — повышение температуры тела, головную боль, слабость, вялость, боли в мышцах, суставах и др., а также местные реакции — насморк, боль в горле, кашель и др. Для их купирования используют лекарственные препараты нескольких групп: в первую очередь,жаропонижающие средства и анальгетики; для уменьшения проявлений насморка применяют деконгестанты — местные либо системные, антигистаминные препараты; противокашлевые средства, муколитические препараты и т.д. Очевидно, что данный перечень был бы неполным без полосканий, орошений горла антисептическими растворами, различных пастилок/леденцов, уменьшающих болезненные проявления в горле, и многое другое.

Такое количество лекарственных средств (ЛС) из разных фармакологических групп, наличие множества аналогов неудобно для любой категории больных как с точки зрения удобства приема и дозирования препаратов (высокий риск развития нежелательных явлений (НЯ), низкая мотивация пациентов), так и экономической стороны. Напротив, при использовании комбинированных форм имеется возможность одновременно воздействовать на ряд основных симптомов простуды, что является удобным для пациента [6—11]. Кроме того, считается, что применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем отдельная симптоматическая терапия, и низким риском возникновения НЯ вследствие подобранной рецептуры, однако подобного рода отечественный клинико-экономический анализ не проводился.

Рецептура большинства комбинированных препаратов стандартная, позволяющая за счет наличия анальгетика-антипиретика купировать гипертермию, болевой синдром, посредством системного деконгестанта нередко в сочетании с антигистаминным препаратом справляться с насморком, функции патогенетического средства чаще всего выполняет аскорбиновая кислота. Основными требованиями, предъявляемыми к комбинированному средству, являются [6] наличие в структуре не более 3 активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы, применяемых для купирования симптомов ОРВИ. Каждый активный ингредиент должен содержаться в эффективной и безопасной концентрации; препарат должен использоваться только при наличии нескольких симптомов одновременно; выбор препарата основывается на соответствии конкретных симптомов инфекции наличию активных веществ в его составе.

В числе современных требований к эффективной и безопасной концентрации ЛС, входящих в рецептуру комбинированного препарата, сто́ит выделить наличие безопасной суточной дозировки парацетамола, которая не должна превышать 1,0—1,5 г (высокий риск лекарственного поражения печени при использовании более высоких доз), суточная доза фенилэфрина не должна превышать 50—60 мг (риск развития нежелательных реакций сердечно-сосудистой системы у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца), наличие эффективной дозировки аскорбиновой кислоты (суточная потребность здорового человека составляет 60—100 мг в зависимости от возраста, а при простуде возрастает до 500—1500 мг). Сто́ит заметить, что при анализе соответствия указанным «правилам» представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации комбинированных средств круг потенциально эффективных и безопасных препаратов значительно сужается. В этой связи интерес вызывает относительно недавно зарегистрированный для лечения простуды и гриппа комбинированный препарат Инфлюнет, доступный в различных лекарственных формах (саше, капсулы) и созданный с учетом современных требований безопасности. В рецептуру препарата входят парацетамол 350 мг, фенилэфрина гидрохлорид в дозе 5 мг, аскорбиновая кислота 300 мг, рутозид 20 мг и янтарная кислота 120 мг [12]. Обращает внимание, что содержание парацетамола соответствует современным требованиям безопасности, а разовая доза фенилэфрина уменьшена до 5 мг по сравнению со стандартной дозой 10 мг, реализованной во всех других комбинированных средствах. Инновационным моментом, реализованным в препарате Инфлюнет, является наличие в рецептуре мощного антиоксидантного комплекса, препятствующего образованию свободных радикалов и оказывающего стабилизирующее действие на проницаемость сосудистой стенки. Входящая в состав янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы, оказывает иммуномодулирующее действие, способствует активизации энергетических процессов, помогает нормализовать проницаемость клеточных мембран. В сочетании с другими ЛС янтарная кислота может усиливать их действие и одновременно уменьшать токсические эффекты. Янтарная кислота в сочетании с аскорбиновой кислотой оказывает оптимизирующее влияние на метаболические процессы, что позволяет снижать дозировки парацетамола и фенилэфрина без потери их эффективности. Теоретически это

означает, что риск развития побочных эффектов также существенно снижается.

С учетом потенциальной эффективности и безопасности применения Инфлюнета в купировании симптомов простуды нами проведен сравнительный клинико-экономический анализ его использования в реальной клинической практике в сравнении с другим широко используемым комбинированным ЛС Ринза и лечением без использования комбинированных препаратов.

Материалы и методы

Для определения эффективности купирования симптомов простуды и безопасности лечения нами проанализированы более 130 карт амбулаторных больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу ОРВИ, для анализа отобрано 103 амбулаторные карты пациентов с ОРВИ легкой и средней степени тяжести, с неосложненным течением и длительностью заболевания не более 48 ч. Из них отдельные группы сформировали 35 пациентов, которым назначена терапия с использованием Инфлюнета (1-я группа), 31 больной, который получал препарат Ринза (2-я группа), и 34 пациента, которым по данным амбулаторных карт назначалось лечение без использования комбинированного лекарственного средства (3-я группа).

Клиническую эффективность симптоматической терапии оценивали по следующим критериям: сроки купирования лихорадки, длительность сохранения других симптомов заболевания, продолжительность периода временной нетрудоспособности пациента. Для оценки переносимости фармакотерапии анализировали все жалобы пациентов, связанные с проводимым лечением.

В ходе экономического анализа рассчитывали среднюю стоимость терапии с использованием препаратов Инфлюнет, Ринза и монокомпонентных ЛС, применявшихся при симптоматическом лечении ОРВИ. В экономическом анализе учитывали прямые (расходы на лекарственные препараты) и косвенные (потери больного вследствие временной нетрудоспособности) затраты. При оценке ценовых параметров использовали усредненные данные о стоимости лекарственных препаратов в аптеках Москвы [16].

Средний возраст включенных в анализ 103 больных с диагнозом ОРВИ по типу ринофарингита составил 23,2±7,2 года, из них 91 мужчина и 12 женщин. У всех больных заболевание начиналось остро, и все пациенты обратились за медицинской помощью в период до 48 ч от начала заболевания. Анализ клинико-лабораторной картины заболевания не выявил существенных различий между группами. Чаще всего больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела (100%), общую слабость и недомогание (84,5%), заложенность носа (74,8%), головную боль (72,8%), сухой кашель (63%), боли в мышцах (45,6%). При анализе лабораторных данных отмечено, что количество лейкоцитов в среднем составляло $6,2\pm2,4\cdot10^9$/л, скорость оседания эритроцитов достигала 10,3±5,1 мм.

Результаты

Согласно полученным из амбулаторных карт данным на фоне применения препарата Инфлюнет (1-я группа) уже на 2-е сутки терапии отмечалось существенно снижение выраженности таких симптомов ОРВИ, как повышение температуры тела, заложенность носа, головная боль, ломящие боли в суставах, общая слабость и недомогание. Сроки купирования лихорадки составляли 2,6±1,1 сут. В 77% случаев к 5-м суткам терапии наблюдалось купирование основных симптомов заболевания. У 3 пациентов сохранялись жалобы на редкий сухой кашель, у 5 — остаточные явления в виде общей слабости. В среднем купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через 4,5±0,5 сут, длительность лечения препаратом Инфлюнет составила в среднем 4,5±0,5 сут.

Согласно изученным данным у 3 (8,5%) пациентов, составивших 1-ю группу, наблюдались нежелательные реакции желудочно-кишечного тракта (боли, тяжесть в животе, возможно, связанные с приемом препарата).

В группе больных, которым назначали комбинированный препарат Ринза, сроки купирования лихорадки составили 3,4±0,7 сут. Большинство пациентов отмечали существенное снижение выраженности таких симптомов ОРВИ, как заложенность носа, головная боль, ломящие боли в суставах, общая слабость и недомогание к 3-м суткам от начала лечения. В среднем купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через 5,4±1,5 сут. Длительность лечения препаратом Ринза составила в среднем 5,5±1,4 сут.

Анализ жалоб больных, возникших на фоне лечения, позволил оценить наличие НЯ, которые наблюдались у 4 пациентов: у 3 боли, тяжесть в животе, возможно, связанные с приемом препарата, у одного пациента тахикардия выше 120 уд/мин, которую он связывал с проводимой терапией.

В группе пациентов с ОРВИ, которым назначалось симптоматическое лечение без использования комбинированных ЛС, а применялись монокомпонентные препараты (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, бромгексин, амброксол, аскорбиновая кислота либо поливитаминные комплексы, антигистаминные препараты, местные деконгестанты — нафазолина нитрат, ксилометазолин) существенное уменьшение выраженности таких симптомов ОРВИ, как повышение температуры тела, заложенность носа, головная боль, ломящие боли в суставах, общая слабость и недомогание, наблюдалось на 3-и сутки лечения. Сроки купирования лихорадки на фоне терапии составили 3,5±1,2 сут. В среднем купирование основных симптомов заболевания наблюдалось через 5,4±1,3 сут. Длительность лечения в 3-й группе составила в среднем 5,6±1,2 сут. Анализ отмеченных пациентами НЯ, возможно, связанных с лечением, показал, что у 6 больных наблюдались нежелательные реакции желудочно-кишечного тракта (боли, тяжесть в животе), в одном случае — аллергическая реакция по типу крапивницы, обусловившая необходимость назначения антигистаминных препаратов (супрастин).

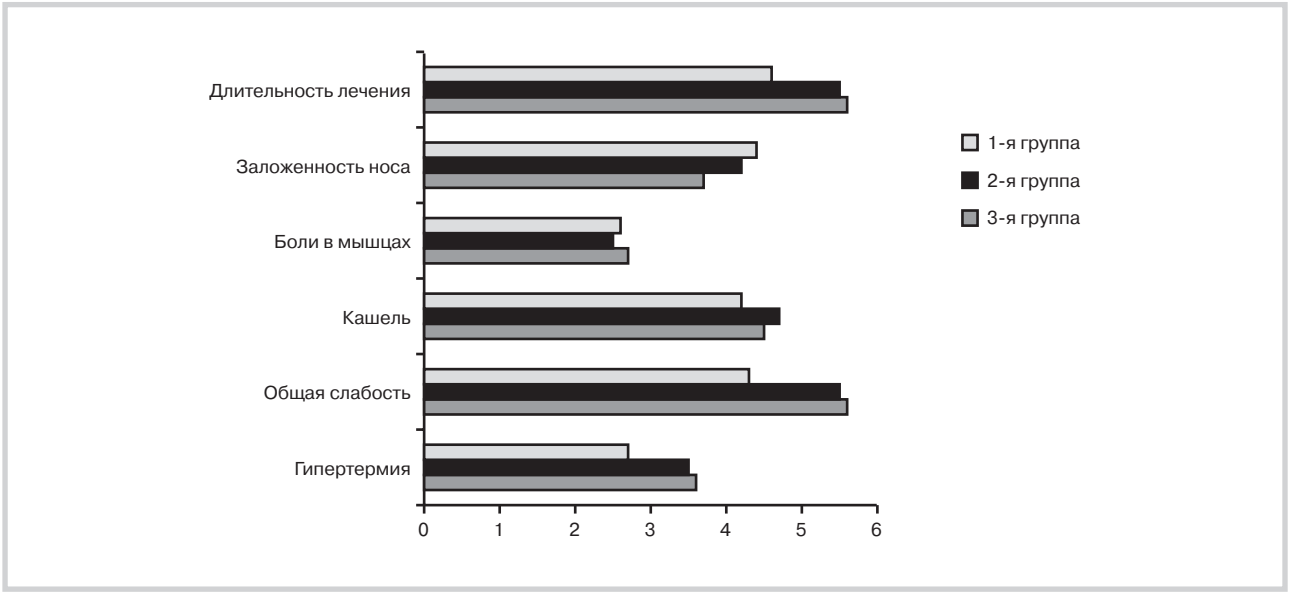
При анализе сравнительной клинической эффективности (сроки купирования лихорадки, основных симптомов заболевания, длительность терапии) выявлено, что применение комбинированного препарата Инфлюнет сопровождалось более быстрым купированием лихорадки, других симптомов ОРВИ по сравнению с терапией препаратом Ринза и использованием монокомпонентных ЛС **(см. рисунок)**. В 3-й группе отмечено более быстрое купирование такого симптома, как насморк, что, вероятно, связано с применением местных деконгестантов. При этом остальные исследованные показатели, включая динамику показателей периферической крови на фоне лечения, оказались сопоставимыми.

Применение у больных ОРВИ комбинированного препарата Инфлюнет позволяет сократить сроки лечения до 4,5±0,5 сут против 5,5±1,4 сут во 2-й группе (Ринза) и 5,6±1,2 сут в 3-й группе **(см. таблицу)**. Препараты Инфлюнет и Ринза продемонстрировали хорошую переносимость, тогда как симптоматическая фармакотерапия в 3-й группе (без использования комбинированных ЛС) харак-

Сравнительный анализ эффективности и безопасности режимов симптоматической фармакотерапии ОРВИ

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Срок купирования лихорадки, сут	2,6±1,1	3,4±0,7	3,5±1,2
Срок купирования основных симптомов заболевания, сут	4,6±0,9*	5,4±1,5	5,4±1,3
Длительность лечения, сут	4,5±0,9*	5,5±1,4	5,6±1,2
Частота НЯ, %	8,5*	12,9*	20,6

Примечание. * — различия статистически значимы ($p<0,05$).



Средние сроки купирования симптомов ОРВИ по группам, сутки.

теризовалась значительно более высокой частотой развития НЯ (8,5, 12,9 и 20,6% в 1, 2 и 3-й группах соответственно).

Клинико-экономический анализ показал, что стоимость терапии с применением препарата Инфлюнет составляет в среднем 450,1±55 руб. При использовании препарата Ринза средняя стоимость расходов, связанных с лечением, составляет 147±55 руб., в случае симптоматической терапии без использования комбинированных ЛС затраты на покупку препаратов составляют в среднем 169,9±39,9 руб. В то же время с учетом меньших сроков купирования основных симптомов заболевания и меньшей длительности лечения в 1-й группе в среднем на одни сутки, т.е. за счет более короткого срока временной нетрудоспособности, лечение препаратом Инфлюнет является экономически более рентабельным для больного. Например, при заработной плате в 50 тыс. руб. в месяц средний дневной заработок составляет (21 рабочий день) 2380,9 руб. В то же время за один день временной нетрудоспособности (при общей продолжительности временной нетрудоспособности более 3 сут) максимальная компенсация по больничному листу для больного составит 1632,88 руб. (т.е. пациент недополучит разницу в 747,12 руб.). Таким образом, материальные потери пациента, получающего лечение с применением препарата Ринза, составят 894,12 руб., а в случае симптоматической терапии без использования комбинированных ЛС — 917 руб.

Обсуждение

ОРВИ до настоящего времени являются одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости. Так, в России каждый год регистрируется 27,3—41,2 млн случаев респираторных инфекций, на которые в структуре общей заболеваемости приходится до 40% дней нетрудоспособности [13]. Столь высокая заболеваемость ОРВИ напрямую ассоциируется с обременительными экономическими потерями, в первую очередь за счет косвенных издержек, связанных с потерей больными трудоспособности. В частности, в США косвенные потери только от гриппа составляют 10—15 млрд долларов в год [3]. Немаловажны и материальные расходы пациентов, вынужденных покупать целый ряд лекарственных препаратов. Например, в Москве ежегодно на лечение ОРВИ тратится до 20 млн руб. [14].

Важной проблемой также является чрезмерная насыщенность рынка фармацевтической продукции для симптоматического лечения ОРВИ. Не секрет, что огромное разнообразие ЛС, их форм и путей введения, различная

стоимость могут поставить в тупик не только пациента, но и врача. Не стоит забывать и о потенциальной опасности многих препаратов, а тем более их сочетаний [15]. Отдельной строкой и перспективной альтернативой необходимо выделить возможность применения комбинированных препаратов для лечения ОРВИ [9—11, 16].

Стоит заметить, что комбинированные средства широко используются на практике. Объем рынка данных препаратов характеризуется неуклонным ростом (на 10—15% ежегодно), занимая до 90% объема сегмента средств для симптоматической терапии ОРВИ в денежном отношении и более 60% в упаковках. На фармацевтическом рынке Российской Федерации присутствует более 50 различных комбинированных форм, в том числе для безрецептурного отпуска, поэтому проблема выбора препарата для конкретного случая заболевания представляется нелегкой задачей. С учетом современных требований, предъявляемых к комбинированным ЛС, перспективным препаратом является Инфлюнет, рецептура которого помимо «стандартного» набора (парацетамол, фенилэфрин, аскорбиновая кислота) содержит еще рутозид и янтарную кислоту. Последний элемент является мощным антиоксидантом, препятствующим образованию свободных радикалов, оказывает стабилизирующее действие на проницаемость сосудистой стенки и в сочетании с другими ЛС может усиливать их действие, и одновременно уменьшать токсические эффекты, что позволило уменьшить дозировки парацетамола и фенилэфрина.

Заключение

Российских данных по оценке клинико-экономической эффективности современных комбинированных ЛС для симптоматической терапии ОРВИ, в доступной литературе не найдено, что определило потребность в проведении подобного рода анализа. Нам представлялось актуальным проанализировать рентабельность применения комбинированного препарата Инфлюнет в сравнении с ЛС Ринза и лечением ОРВИ без использования комбинированных препаратов. В результате оценки выявлено, что по сравнению с альтернативной тактикой терапия ОРВИ с использованием препарата Инфлюнет имеет более высокую клинико-экономическую целесообразность, несмотря на более высокую стоимость. Применение комбинированных ЛС сопровождается меньшим числом НЯ, чем использование «набора» монокомпонентных препаратов для лечения ОРВИ, и экономически более рентабельно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gwalthey J. The common gold. In: GL Mandell, JF Bennet, R Dolin (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000
2. Allen P, Simenson S. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion. *Postgrad Med*. 2013;125(1):73-81.
3. Бартлетт Дж. *Инфекции дыхательных путей*. Пер. с англ. М.: Бином; 2000.
4. Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Терапевтический архив*. 2013;3:102-106.
5. Синопальников А.И. Простуда. В книге «*Внебольничные инфекции дыхательных путей*». М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
6. Lowenstein S, Parrino T. Management of the Common Cold. *Advances Int Med*. 1987;32:207-234.
7. Mizoguchi H, Wilson A, Jerdack G, Hull J, Goodale M, Grender J, Tyler B. Efficacy of a single evening dose of syrup containing paracetamol, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate and ephedrine sulfate in subjects with multiple common cold symptoms. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(4):230-236.
8. De Sutter A, van Driel M, Kumar A, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004976.
   doi:10.1002/14651858.CD004976.
9. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *Русский медицинский журнал*. 2007;22:1636-1639.
10. Кузнецова О.Ю., Плешанова Ж.В. Место современных комбинированных препаратов в лечении острых респираторно-вирусных инфекций в амбулаторной практике. *Consilium Medicum*. 2010;3(12):74-83.
11. Зайцев А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов. *Лечащий врач*. 2008;2:78-79.
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инфлюнет. Доступно по: http://www.anvilab.ru/node/138
13. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Доступно по: http://www.fcgsen.ru/
14. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Леонова М.В. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. Доступно по: http://medi.ru/doc/g0430305.htm
15. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе. *Русский медицинский журнал*. 2004;2:80-82.
16. Пчелинцев М.В. Новые клинико-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа. *Русский медицинский журнал*. 2009;14(17):924-928.

Поступила 09.04.2015