

Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина

В. М. ФРОЛОВ, Н. А. ПЕРЕСАДИН, Р. Б. ЧХЕТИАНИ, О. В. КРУГЛОВА

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Increase of Antibacterial Therapy Efficacy in Chronic Sepsis with Cycloferon and Reamberin Combination

V. M. FROLOV, N. A. PERESADIN, R. B. CHKHETIANY, O. V. KRUGLOVA

Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

Изучена комбинация реамберина и циклоферона в качестве средства повышения эффективности антибактериальной терапии у больных хроническим сепсисом (ХС). Показано, что применение комбинации данных препаратов способствует ускорению ликвидации симптоматики обострения ХС, нормализации гематологических показателей, исчезновению бактериемии, а также восстановлению показателей цитокинового профиля крови — нормализации содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в сыворотке крови. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение комбинации реамберина и циклоферона в лечении больных ХС с целью повышения эффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: хронический сепсис, патогенез, антибактериальная терапия, цитокины, циклоферон, реамберин.

The use of reamberin and cycloferon combination for increasing the antibacterial therapy efficacy in patients with chronic sepsis (CS) was studied. It was shown that the combination provided more rapid elimination of the CS exacerbation symptoms, normalization of the hematologic indices, bacteremia eradication and reduction of the cytokine blood profile — normal serum levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-2, IL-6 and TNF- α) and antiinflammatory (IL-4) cytokines. The findings allowed to consider the use of the reamberin and cycloferon combination in the treatment of patients with CS pathogenetically reasonable and clinically perspective for increasing the antibacterial therapy efficacy.

Key words: chronic sepsis, pathogenesis, antibacterial therapy, cytokines, cycloferon, reamberin.

Введение

Хронический сепсис (ХС) — хроническая вялотекущая, постоянно или периодически рецидивирующая генерализованная бактериальная инфекция, патогенетической основой которой является длительная (без надлежащего лечения — практически пожизненная) персистенция возбудителя в организме [1]. При этом ХС в полной мере обладает характерной чертой, присущей любому сепсису вообще, а именно — отсутствием склонности к самовыздоровлению [2, 3]. ХС без надлежащего лечения — практически пожизненное заболевание, обычно значительно ухудшающее качество жизни больных, в связи с периодическими, нередко длительными обострениями, что существенно снижает трудоспособность [4]. Поэтому проблема своевременной диагностики и рационального

лечения больных ХС с их последующей медицинской реабилитацией имеет не только медицинское, но и социальное значение [5].

Весьма характерной и в значительной степени принципиальной особенностью ХС является недостаточная эффективность изолированной антибактериальной терапии при данной патологии, которая обеспечивает лишь временную эффективность, даже при использовании современных антибиотиков, подобранных с учётом чувствительности к ним выделенных из крови штаммов возбудителя [1, 4]. Проведённые за последние годы исследования показали, что в патогенезе ХС важное значение имеют нарушения со стороны иммунной системы организма, а также угнетение интерфероногенеза, что и обуславливает неэффективность антибактериальной терапии [6]. Исходя из этого, можно считать весьма перспективным изучение интимных особенностей иммунных сдвигов у больных ХС и разработку рациональных подходов к их коррекции.

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: E-mail: v_m_frolov@mail.ru

Ранее авторами данной работы установлена перспективность применения современного иммуномодулирующего и интерферониндуцирующего препарата циклоферона в коррекции показателей клеточного иммунитета у больных тонзиллогенным ХС [4, 7]. Исходя из данных современной литературы, посвященной патогенезу различных септических состояний [8, 9], в их патогенезе наиболее существенная роль принадлежит нарушению цитокинового профиля крови (ЦПК) с выраженным преобладанием провоспалительного иммунного ответа [10, 11]. Известно, что изменению уровней цитокинов (ЦК) в настоящее время придаётся важное значение в патогенезе многих патологических состояний [12, 13]. Исходя из этого, представляется перспективным изучение патогенетической роли нарушений ЦПК у больных ХС и оценка эффективности современных иммуноактивных препаратов, обладающих также противовоспалительным действием — циклоферона и реамберина при лечении больных с данной патологией с учётом возможного положительного действия на цитокиновый статус организма.

Реамберин — современный инфузионный препарат с детоксицирующим, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием [14]. Главный фармакологический эффект реамберина обусловлен наличием в его составе 1,5% соли янтарной кислоты — сукцината натрия, которая способна усилить компенсаторную активацию аэробного гликолиза, активировать метаболические процессы в цикле Кребса и вследствие этого увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений — АТФ и креатинфосфата [15]. Реамберин способен активировать антиоксидантную систему ферментов и тормозить процессы перекисного окисления липидов, проявляя тем самым мембраностабилизирующее действие [14, 15].

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона (ИФН), который определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой). Препарат индуцирует продукцию α -, β - и γ -ИФН в органах и тканях, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер [16]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона проявляется в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения. Установлена эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций а также как компонента иммунотерапии [17]. В патогенетическом плане очень важно, что циклоферон

уменьшает выраженность аутоиммунных реакций, которые считаются характерными для больных ХС [1, 4] и при этом обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектами [16, 17].

Цель настоящего исследования — оценка перспективности применения комбинации циклоферона и реамберина в повышении эффективности антибактериальной терапии больных ХС.

Материал и методы

Под наблюдением было 166 больных с установленным диагнозом ХС, в том числе 63 (38,0%) мужчины и 103 (62,0%) женщины в возрасте от 18 до 59 лет. Диагноз ХС был подтвержден повторным выделением гемокультуры возбудителя, исходя из существующих критериев, в частности положительной реакции агглютинации (РА) с аутоштаммом в диагностических титрах [18]. У 149 (89,8%) пациентов было диагностировано среднетяжёлое течение ХС, у 17 (10,2%) больных — тяжёлое течение заболевания, что обусловлено его частыми обострениями, существенно снижающими трудоспособность и качество жизни пациентов [4].

Критериями включения в исследование были повторное выделение возбудителя из крови и положительная РА с данным возбудителем в диагностическом титре при наличии типичной картины обострения ХС. Критериями исключения были возраст до 18 лет и более 59 лет.

По данным анамнеза и клинико-лабораторного обследования, тонзиллогенный ХС был диагностирован у 114 (68,7%) больных, одонтогенный — у 33 (19,9%) пациентов, отогенный — у 19 (11,4%) обследованных. У всех больных в динамике бактериологического исследования из крови и местных очагов (при обострении ХС) был выделен *Streptococcus pyogenes*, как правило, повторно, в том числе 120 (72,3%) культур с высоким уровнем резистентности к стандартным антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Полученные данные соответствуют современным взглядам на существенное повышение в настоящее время этиологической роли стрептококков в патогенезе хронических инфекций [19, 20]. Кроме того, у 96 (57,8%) пациентов 1-2 раза за период бактериологического обследования из крови выделялись штаммы *Staphylococcus epidermidis*, что соответствует общей концепции о возможной суперинфекции условно-патогенными микроорганизмами, преимущественно эпидермальных стафилококком [1, 2]. Чувствительность выделенных штаммов бактерий к антибактериальным препаратам определяли на плотной питательной среде диско-диффузионным методом и методом серийных разведений.

Из числа обследованных было сформировано две группы — основная (84 пациента) и сопоставления (82 больных), рандомизированные по полу, возрасту тяжести и характеру ХС. Обе группы лиц, страдающих ХС, в периоде обострения инфекционного процесса получали антибактериальную терапию с учётом чувствительности *in vitro* выделенных возбудителей: как правило, цефазолин внутримышечно по 0,75—1,0 г 3—4 раза в сутки или цефтриаксон по 1,0 г 3—4 раза в сутки на протяжении 10—14 дней в комбинации с макролидами (азитромицин по 500 мг перорально 1 раз в сутки на протяжении 10—14 дней) [21]. Антибактериальная терапия в основной группе и группе сопоставления была идентичной.

Кроме того, больные основной группы дополнительно получали комбинацию реамберина и циклоферона. Детоксицирующий и иммуноактивный препарат реамберин вводили внутривенно в виде инфузий по 400 мл 1 раз в день на протяжении 7—10 дней подряд при среднетяжёлом течении ХС, при тяжёлом течении заболевания препарат назначали по 400 мл 2 раза в день на протяжении 10—12 дней подряд [14]. Циклоферон назначали в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 5 дней подряд, в дальнейшем — через день еще 10

инъекций препарата [16]. Затем с целью закрепления полученного иммуноактивного эффекта переходили на таблетированный приём циклоферона, назначая его по 150 мг (1 таблетка) внутрь 2 раза в неделю, на курс — 50 таблеток препарата [17].

Эффект от лечения (хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный) оценивался при повторных осмотрах на 14-й и 21-й день терапии.

Кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований, у всех больных ХС, находившихся под наблюдением, изучали показатели ЦПК — концентрации провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) и противовоспалительного ЦК (IL-4) в сыворотке крови. Исследование ЦК осуществлялось методом ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon) (РФ, СПб).

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600 с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [22].

Результаты и обсуждение

В качестве критериев оценки эффективности лечения ориентировались на скорость ликвидации клинических проявлений обострения ХС, динамику показателей периферической крови (лейкоцитоз, нейтрофилёз, СОЭ) и результаты бактериологического исследования крови (снижение плотности бактериемии вплоть до её ликвидации).

До начала лечения у больных ХС, находившихся под наблюдением, отмечалось наличие общей слабости, недомогания, снижения аппетита, повышенной утомляемости, снижение как умственной, так и физической работоспособности, сонливости в дневное время, нередко в сочетании с расстройствами ночного сна (прерывистый, поверхностный сон, кошмарные сновидения), а также наличие тупых, ноющих головных болей диффузного характера, миалгий, артралгий, повышения температуры тела до 37,3–38,5°C. При объективном обследовании у всех больных ХС, находившихся под наблюдением, отмечалось увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова), спленомегалия. При проведении частотного анализа распределения выраженности клинических показателей были установлены следующие данные (табл. 1).

Как отображено в табл. 1, на момент начала лечения у 75 (89,3%) больных основной группы и 74 (90,2%) больных группы сопоставления отмечались умеренно выраженные слабость, недомогание, снижение аппетита, повышенная утомляемость, снижение умственной и физической работоспособности, в то же время у 9 (10,7%) пациентов основной группы и 8 (9,8%) больных группы сопоставления наблюдалась значитель-

ная выраженность данных симптомов. Незначительно выраженные головные боли отмечались у 25 (29,8%) обследованных основной группы и 24 (29,3%) пациентов группы сопоставления, умеренные головные боли — у 45 (53,6%) больных основной группы и 44 (53,7%) пациентов группы сопоставления. Наличие незначительно выраженных миалгий отмечали 18 (21,4%) пациентов основной группы и 16 (19,5%) пациентов группы сопоставления, умеренно выраженных миалгий — 40 (47,6%) пациентов основной группы и 40 (48,8%) пациентов группы сопоставления. Наличие незначительно выраженных артралгий отмечали 15 (17,9%) больных основной группы и 12 (14,6%) пациентов группы сопоставления; умеренных артралгий — 40 (47,6%) больных основной группы и также 40 (48,8%) пациентов группы сопоставления. Умеренное повышение температуры тела наблюдалось у 75 (89,3%) больных основной группы и 74 (90,2%) обследованных группы сопоставления, значительное повышение температуры тела — у 9 (10,7%) пациентов основной группы и 8 (9,8%) группы сопоставления. Умеренное увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова) до начала лечения отмечались у всех больных ХС, находившихся под наблюдением. При объективном обследовании у 18 (21,4%) больных ХС основной группы и 18 (21,9%) пациентов группы сопоставления была выявлена незначительная спленомегалия, у 66 (78,6%) обследованных основной группы и 64 (78,1%) лиц группы сопоставления — умеренная спленомегалия. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об однородности в клиническом плане сформированных групп до начала лечения.

Данные лабораторных исследований, полученные у больных ХС обеих групп до начала проведения терапии, свидетельствуют о наличии воспалительного процесса: лейкоцитоз (9,5–11,2 $\times 10^9$ /л), палочкоядерный сдвиг (6–12%), в ряде случаев — появление метамиелоцитов (1–3%), повышение СОЭ (23–38 мм/ч), при тяжёлом течении обострения ХС, как правило, выявлялась токсическая зернистость нейтрофилов. При сопоставлении полученных клинико-лабораторных данных в обеих группах больных до начала терапии статистически значимых отличий не выявлено.

При проведении иммунологического исследования было установлено, что до начала лечения в обеих группах больных ХС отмечалось существенное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне разнонаправленного изменения уровня противовоспалительного ЦК IL-4. Выявленные изменения ЦПК больных ХС в обеих группах в этот период обследования были однотипными, при этом не было установлено существенных различий между уровнем изученных

Таблица 1. Частотные характеристики клинических показателей у больных ХС до начала лечения (в %)

| Клинические показатели | Выраженность признака | Группы больных | |
|---|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) |
| Общая слабость | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Значительная | 10,7 | 9,8 |
| Недомогание | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Сильная | 10,7 | 9,8 |
| Снижение аппетита | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Сильная | 10,7 | 9,8 |
| Повышенная утомляемость | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Сильная | 10,7 | 9,8 |
| Снижение умственной работоспособности | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Сильная | 10,7 | 9,8 |
| Снижение физической работоспособности | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Сильная | 10,7 | 9,8 |
| Сонливость в дневное время | Отсутствует | 11,9 | 14,7 |
| | Незначительная | 16,7 | 15,8 |
| | Умеренная | 71,4 | 69,5 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Головные боли | Отсутствует | 16,6 | 17,0 |
| | Незначительная | 29,8 | 29,3 |
| | Умеренная | 53,6 | 53,7 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Миалгии | Отсутствует | 31,0 | 31,7 |
| | Незначительная | 21,4 | 19,5 |
| | Умеренная | 47,6 | 48,8 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Артралгии | Отсутствует | 34,5 | 36,6 |
| | Незначительная | 17,9 | 14,6 |
| | Умеренная | 47,6 | 48,8 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Повышение температуры тела | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 89,3 | 90,2 |
| | Значительная | 10,7 | 9,8 |
| Увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 0 | 0 |
| | Умеренная | 100 | 100 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Спленомегалия | Отсутствует | 0 | 0 |
| | Незначительная | 21,4 | 21,9 |
| | Умеренная | 78,6 | 78,1 |
| | Значительная | 0 | 0 |

показателей ЦПК в основной группе и группе сопоставления ($p>0,1$). При этом повышение провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6), а также коэффициентов, характеризующих соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, наблюдалось у всех пациентов, в то время как у 9 больных (10,7%) основной группы и 8 пациентов (9,8%) группы сопоставления отмечалось снижение противовоспалительных

показателей ЦК IL-4, а у 54 (64,3%) обследованных основной группы и 53 (64,6%) лиц группы сопоставления — повышение уровня данного ЦК в сыворотке крови (табл. 2).

Усредненные данные показателей ЦПК у больных ХС до начала лечения отображены в табл. 3.

Так, в основной группе концентрация IL-1 β была в этот период в среднем в 2,49 раза выше

Таблица 2. Частотные характеристики уровней ЦК в сыворотке крови больных ХС до начала лечения

| Показатели ЦПК | Выраженность признака | Группы больных | |
|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) |
| IL-1 β , пг/мл | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| IL-2, пг/мл | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| TNF α , пг/мл | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| IL-6, пг/мл | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| IL-4, пг/мл | Повышение | 64,3 | 64,6 |
| | Снижение | 10,7 | 9,8 |
| | Норма | 25,0 | 25,6 |
| IL-1 β /IL-4 | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| IL-2/IL-4 | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| TNF α /IL-4 | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |
| IL-6/IL-4 | Повышение | 100 | 100 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 0 | 0 |

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС до начала лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Норма | Группы больных | | p |
|----------------------|-----------------|-------------------|----------------------|------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) | |
| IL-1 β , пг/мл | 18,8 \pm 1,2 | 46,9 \pm 1,8*** | 46,3 \pm 1,8*** | >0,1 |
| IL-2, пг/мл | 20,8 \pm 2,1 | 40,4 \pm 1,5* | 40,1 \pm 1,5** | >0,1 |
| TNF α , пг/мл | 39,6 \pm 2,2 | 73,8 \pm 2,2*** | 73,2 \pm 2,1*** | >0,1 |
| IL-6, пг/мл | 24,4 \pm 2,3 | 47,3 \pm 1,6*** | 46,8 \pm 1,4*** | >0,1 |
| IL-4, пг/мл | 47,2 \pm 1,8 | 57,3 \pm 1,7* | 57,1 \pm 1,6* | >0,1 |
| IL-1 β /IL-4 | 0,4 \pm 0,03 | 0,82 \pm 0,04* | 0,81 \pm 0,03* | >0,1 |
| IL-2/IL-4 | 0,44 \pm 0,03 | 0,71 \pm 0,04* | 0,70 \pm 0,03* | >0,1 |
| TNF α /IL-4 | 0,84 \pm 0,04 | 1,29 \pm 0,05* | 1,28 \pm 0,04* | >0,1 |
| IL-6/IL-4 | 0,52 \pm 0,03 | 0,82 \pm 0,04* | 0,82 \pm 0,05* | >0,1 |

Примечание. Здесь и в табл. 6: достоверность разницы относительно нормы: * — при $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; p — достоверность расхождений между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления.

нормы ($p < 0,001$) и составляла $49,6 \pm 1,8$ пг/мл, уровень IL-2 составлял $40,4 \pm 1,5$ пг/мл, что было в 1,94 раза выше нормы ($p < 0,01$); содержание TNF α превышало значения нормы в 1,94 раза и достигало значений ($73,8 \pm 2,2$) пг/мл ($p < 0,001$); концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась $47,3 \pm 1,6$ пг/мл, что в 1,94 раза превышало норму ($p < 0,001$). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК — IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,21 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы ($p < 0,05$), составляя при этом $57,3 \pm 1,7$ пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в

крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 β /IL-4 — в среднем в 2,05 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 — в 1,61 раза ($p < 0,05$), TNF α /IL-4 — в 1,54 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 — в 1,58 раза ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о преобладании в сыворотке крови больных ХС основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация IL-1 β в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,46 раза ($46,3 \pm 1,8$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 — в 1,93 раза ($40,1 \pm 1,5$ пг/мл; $p < 0,01$), TNF α — в 1,85 раза ($73,2 \pm 2,3$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-6 — в 1,92

раза ($46,8 \pm 1,4$ пг/мл; $p < 0,001$). Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным — в среднем в 1,21 раза ($p < 0,05$) и составлял ($57,1 \pm 1,1$) пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент ИЛ-1 β /ИЛ-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 2,02 раза ($p < 0,001$), ИЛ-2/ИЛ-4 — в 1,59 раза ($p < 0,05$), TNF α /ИЛ-4 — в 1,52 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6/ИЛ-4 — в 1,58 раза ($p < 0,05$). Эти данные сви-

детельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными.

После завершения курса лечения было установлено, что у больных основной группы, которые в комплексе лечения получали комбинацию реамберина и циклоферона, отмечалось более выраженная позитивная динамика изученных показателей (табл. 4).

Таблица 4. Частотные характеристики клинических показателей у больных ХС после завершения лечения (в %)

| Показатели ЦПК | Выраженность признака | Группы больных | |
|---|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) |
| Общая слабость | Отсутствует | 90,5 | 52,5 |
| | Незначительная | 9,5 | 26,8 |
| | Умеренная | 0 | 20,7 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Недомогание | Отсутствует | 91,7 | 52,4 |
| | Незначительная | 8,3 | 29,3 |
| | Умеренная | 0 | 18,3 |
| | Сильная | 0 | 0 |
| Снижение аппетита | Отсутствует | 94,1 | 50,0 |
| | Незначительная | 5,9 | 29,3 |
| | Умеренная | 0 | 20,7 |
| | Сильная | 0 | 0 |
| Повышенная утомляемость | Отсутствует | 90,5 | 52,5 |
| | Незначительная | 9,5 | 26,8 |
| | Умеренная | 0 | 20,7 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Снижение умственной работоспособности | Отсутствует | 96,4 | 53,6 |
| | Незначительная | 3,6 | 30,5 |
| | Умеренная | 0 | 15,9 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Снижение физической работоспособности | Отсутствует | 96,4 | 53,6 |
| | Незначительная | 3,6 | 30,5 |
| | Умеренная | 0 | 15,9 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Сонливость в дневное время | Отсутствует | 94,1 | 53,6 |
| | Незначительная | 5,9 | 29,3 |
| | Умеренная | 0 | 17,1 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Головные боли | Отсутствует | 96,4 | 56,1 |
| | Незначительная | 3,6 | 29,3 |
| | Умеренная | 0 | 14,6 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Миалгии | Отсутствует | 100 | 81,7 |
| | Незначительная | 0 | 13,4 |
| | Умеренная | 0 | 4,9 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Артралгии | Отсутствует | 100 | 81,7 |
| | Незначительная | 0 | 13,4 |
| | Умеренная | 0 | 4,9 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Повышение температуры тела | Отсутствует | 100 | 82,9 |
| | Незначительная | 0 | 9,8 |
| | Умеренная | 0 | 7,3 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов | Отсутствует | 94,1 | 53,6 |
| | Незначительная | 5,9 | 29,3 |
| | Умеренная | 0 | 17,1 |
| | Значительная | 0 | 0 |
| Спленомегалия | Отсутствует | 97,7 | 61,0 |
| | Незначительная | 2,3 | 24,4 |
| | Умеренная | 0 | 14,6 |
| | Значительная | 0 | 0 |

Из табл. 4 следует, что на момент завершения лечения лишь у 8 (9,5%) обследованных основной группы сохранялась незначительно выраженная слабость, в то же время как у 22 (26,8%) больных группы сопоставления — незначительно выраженная и у 17 (20,7%) пациентов — умеренная слабость; наличие незначительного недомогания имело место у 7 (8,3%) больных основной группы, у пациентов группы сопоставления незначительное недомогание отмечалось у 24 (29,3%) обследованных, умеренно выраженное недомогание — у 15 (18,3%) лиц. Незначительное снижение аппетита отмечалось у 5 (5,9%) больных основной группы и у 24 (29,3%) пациентов группы сопоставления, умеренное снижение аппетита — у 17 (20,7%) лиц группы сопоставления. Незначительная повышенная утомляемость беспокоила 8 (9,5%) больных основной группы и 22 (26,8%) пациента группы сопоставления, умеренное — 17 (20,7%) больных группы сопоставления. Незначительное снижение как умственной, так и физической работоспособности отмечали 3 больных ХС основной группы (3,6%) и 25 пациентов (30,5%) группы сопоставления, умеренное снижение — 13 больных (15,9%) группы сопоставления. Сонливость в дневное время, незначительно выраженная, отмечалась у 5 больных (5,9%) основной группы и 24 пациентов (29,3%) группы сопоставления, умеренно выраженная — у 14 пациентов (17,1%) группы сопоставления. Незначительно выраженные головные боли отмечались у 3 обследованных (3,6%) основной группы и 24 пациентов (29,3%) группы сопоставления, умеренные головные боли — у 12 больных (14,6%) группы сопоставления. Наличие незначительных миалгий и артралгий отмечали 11 пациентов группы сопоставления (13,4%), умеренных миалгий — 4 пациента (4,9%) той же группы.

На момент завершения курса лечения у всех больных основной группы отмечалась нормализация температуры тела, в то время как у 8 обследованных (9,8%) группы сопоставления — незначительное повышение относительно нормы и у 6 пациентов (7,3%) — умеренное повышение температуры тела. При объективном обследовании у 5 больных (5,9%) ХС основной группы, находившихся под наблюдением, отмечалось незначительное увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника—Фролова), у 2 больных (2,4%) — незначительная спленомегалия. У лиц группы сопоставления незначительно выраженное увеличение и чувствительность заднешейных лимфоузлов отмечалось у 24 пациентов (29,3%), умеренное — у 14 больных (17,1%), незначительная спленомегалия — у 20 больных (24,4%), уме-

ренная спленомегалия — у 12 пациентов (14,6%), составивших группу сопоставления.

Клинические наблюдения показали, что у больных ХС основной группы, которая дополнительно получала комбинацию циклоферона и реамберина, отмечалась более быстрая ликвидация симптоматики обострения заболевания. Так, уменьшалась продолжительность сохранения общей слабости (в среднем на $5,4 \pm 0,2$ дня), недомогания (в среднем на $5,2 \pm 0,4$ дня), повышенной утомляемости (на $5,1 \pm 0,6$ дня), повышенной раздражительности (в среднем на $4,9 \pm 0,2$ дня), сонливости в дневное время (в среднем на $3,7 \pm 0,4$ дня), головных болей (на $4,6 \pm 0,3$ дня), миалгий (на $4,8 \pm 0,4$ дня), артралгий (на $3,1 \pm 0,4$ дня). Кроме того, у пациентов основной группы, получавших реамберин и циклоферон, отмечались более ранние сроки нормализации аппетита (в среднем на $4,6 \pm 0,5$ дня), восстановления умственной и физической работоспособности (в среднем на $4,2 \pm 0,3$ дня), нормализации температуры тела (в среднем на $4,8 \pm 0,5$ дня), исчезновения проявлений лимфоаденопатии (в среднем на $5,9 \pm 0,4$ дня) и спленомегалии (в среднем на $6,5 \pm 0,7$ дня).

В динамике лечения были изучены данные морфологического исследования крови. При этом было установлено, что у всех больных основной группы, получавших комбинацию реамберина и циклоферона, нормализация гематологических показателей — ликвидация лейкоцитоза и нейтрофилёза, исчезновение токсической зернистости нейтрофилов и снижение СОЭ отмечались в более ранние сроки (в среднем на $5,8 \pm 0,3$ дня).

При бактериологическом исследовании крови у больных основной группы были отмечены более ранние сроки снижения плотности бактериемии с последующей её ликвидацией (в среднем на $6,4 \pm 0,2$ дня).

При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения было выявлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов, отмечалась чётко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними (табл. 5).

Так, у 81 пациента (96,4%) основной группы и 43 больных (52,4%) группы сопоставления отмечалась нормализация уровня $IL-1\beta$; сохранение повышенного уровня данного ЦК в сыворотке крови наблюдалось у 3 больных (3,6%) основной группы и у 39 пациентов (47,6%) группы сопоставления. Снижение до границ нормы концентрации $IL-2$ наблюдалось у 82 больных (97,6%) основной группы и 45 пациентов (54,9%) группы сопоставления, повышенный уровень данного

Таблица 5. Частотные характеристики уровней ЦК у больных ХС после завершения лечения (в %)

| Показатели ЦПК | Выраженность признака | Группы больных | |
|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) |
| IL-1 β , пг/мл | Повышение | 3,6 | 47,6 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 96,4 | 52,4 |
| IL-2, пг/мл | Повышение | 2,4 | 45,1 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 97,6 | 54,9 |
| TNF α , пг/мл | Повышение | 2,4 | 45,1 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 97,6 | 54,9 |
| IL-6, пг/мл | Повышение | 1,2 | 42,7 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 98,8 | 57,3 |
| IL-4, пг/мл | Повышение | 2,4 | 48,8 |
| | Снижение | 1,2 | 2,4 |
| | Норма | 96,4 | 48,8 |
| IL-1 β /IL-4 | Повышение | 9,4 | 68,3 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 96,4 | 31,7 |
| IL-2/IL-4 | Повышение | 3,6 | 65,9 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 96,4 | 34,1 |
| TNF α /IL-4 | Повышение | 6,0 | 67,1 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 90,4 | 32,9 |
| IL-6/IL-4 | Повышение | 3,6 | 59,8 |
| | Снижение | 0 | 0 |
| | Норма | 96,4 | 40,2 |

ЦК в сыворотке крови сохранялся у 2 больных (2,4%) основной группы и 37 лиц (45,1%) группы сопоставления. Повышенный уровень TNF α в сыворотке крови на момент завершения терапии отмечался у 2 больных (2,4%) основной группы и 37 пациентов (45,1%) группы сопоставления; нормализация данного показателя отмечалась у 82 обследованных (97,6%) основной группы и 45 лиц (54,9%) группы сопоставления. Установлено, что у 83 больных (98,8%) основной группы и 47 лиц (57,3%) группы сопоставления на момент завершения лечения наблюдалась нормализация уровня IL-6, в то время как у 1 больного (1,2%) основной группы и 35 пациентов (42,7%) группы сопоставления сохранялось повышение концентрации данного показателя. У 2 больных (2,4%) основной группы отмечалось сохранение увеличенной концентрации IL-4 в сыворотке крови, у 1 больного (1,2%) — сниженной концентрации и у 81 пациента (96,4%) уровень данного ЦК был в границах нормы. В то же время у 40 пациентов (48,8%) группы сопоставления наблюдалось повышение уровня IL-4 в сыворотке крови, у 2 больных (2,4%) — снижение и у 40 лиц (48,8%) — в пределах нормы. Коэффициент IL-1 β /IL-4 у 81 больного (96,4%) основной группы и 26 больных (31,7%) группы сопоставления на момент завершения лечения был в пределах нормы, у 8 обследованных (9,4%) основной группы и 56 лиц (68,3%) группы сопоставления оставался повышенным. Коэффициент IL-2/IL-4 у 3 больных

(3,6%) основной группы и 54 пациентов (65,9%) группы сопоставления был повышенным, 81 пациента (96,4%) основной группы и 28 больных (34,1%) группы сопоставления — в границах нормы. Коэффициент TNF α /IL-4 нормализовался у 79 больных (90,4%) основной группы и 27 пациентов (32,9%) группы сопоставления, оставался повышенным — у 5 лиц (6,0%) основной группы и у 55 больных (67,1%) группы сопоставления. Сохранение повышения коэффициента IL-6/IL-4 на момент завершения терапии наблюдалось у 3 больных (3,6%) основной группы и 49 обследованных (59,8%) группы сопоставления, нормализация данного показателя отмечалась у 81 пациента (96,4%) основной группы и 33 больных (40,2%) группы сопоставления.

Так, в основной группе больных ХС концентрация IL-1 β снизилась относительно исходного уровня в 2,4 раза и составила $19,9 \pm 1,6$ пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($p > 0,1$). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,94 раза и достиг верхней границы нормы — $20,8 \pm 1,5$ пг/мл ($p > 0,1$). Содержание TNF α в сыворотке крови больных основной группы также снизилось в среднем в 1,82 раза по отношению к исходному уровню и составило $40,5 \pm 1,8$ пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы ($p > 0,1$) (табл. 6).

Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,78 раза и составила $26,5 \pm 1,5$ пг/мл, что соответствовало верхней

Таблица 6. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС на момент завершения лечения ($M \pm m$)

| Показатели | Норма | Группы больных | | p |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-------|
| | | основная (n=84) | сопоставления (n=82) | |
| IL-1 β , пг/мл | 18,8 \pm 1,2 | 19,9 \pm 1,6 | 34,8 \pm 1,8** | <0,01 |
| IL-2, пг/мл | 20,8 \pm 2,1 | 21,6 \pm 1,5 | 36,2 \pm 1,7* | <0,05 |
| TNF α , пг/мл | 39,6 \pm 2,2 | 40,5 \pm 1,8 | 57,6 \pm 1,9* | <0,05 |
| IL-6, пг/мл | 24,4 \pm 2,3 | 26,5 \pm 1,5 | 39,1 \pm 1,7** | <0,01 |
| IL-4, пг/мл | 47,2 \pm 1,8 | 48,0 \pm 1,5 | 55,4 \pm 2,0* | <0,05 |
| IL-1 β /IL-4 | 0,4 \pm 0,03 | 0,41 \pm 0,03 | 0,63 \pm 0,02* | <0,05 |
| IL-2/IL-4 | 0,44 \pm 0,03 | 0,44 \pm 0,02 | 0,65 \pm 0,03* | <0,05 |
| TNF α /IL-4 | 0,84 \pm 0,04 | 0,85 \pm 0,03 | 1,04 \pm 0,02* | <0,05 |
| IL-6/IL-4 | 0,52 \pm 0,03 | 0,55 \pm 0,02 | 0,71 \pm 0,03* | <0,05 |

границы нормы ($p > 0,1$). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,19 раза и достиг значений нормы — 48,0 \pm 1,5 пг/мл ($p > 0,1$). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, TNF α /IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались относительно исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались ($p > 0,1$).

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалась существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1 β на момент завершения лечения в среднем в 1,85 раза превышал соответствующий показатель нормы ($p < 0,01$), содержание IL-2 было в 1,74 раза выше нормы ($p < 0,05$), TNF α — в 1,45 раза ($p < 0,05$), IL-6 — в 1,6 раза выше нормы ($p < 0,01$), концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,17 раза выше нормы ($p < 0,05$). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения также были достоверно повышенными: IL-1 β /IL-4 — в 1,6 раза ($p < 0,05$), IL-2/IL-4 — в 1,48 раза ($p < 0,05$), TNF/IL-4 — в 1,2 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 — в 1,37 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что применение комбинации реамберина и циклоферона приводит к более выраженному потенцированию процессов нормализации показателей ЦПК и соответственно — к увеличению клинического эффекта. Отсутствие клинически значимых побочных эффектов и неблагоприятных изменений

лабораторных показателей у больных основной группы в динамике лечения свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности применения комбинации реамберина и циклоферона.

По данным диспансерного наблюдения в течение 1 года после завершения курса лечения, было установлено, что в основной группе, получавшей дополнительно к антибактериальной терапии комбинацию реамберина и циклоферона из 84 пациентов в течение ближайших 6 месяцев (на фоне продолжавшегося перорального приёма циклоферона) обострений ХС зарегистрировано не было; в последующие сроки (7—12 мес) имело место обострение ХС у 6 (7,1%) пациентов, что было связано с действием таких негативных факторов, как переохлаждение, перегревание, резкие смены температуры, эмоциональные стрессы и др. В группе сопоставления из 82 больных в ближайшие 6 месяцев после завершения лечения обострение ХС выявлено у 15 (18,3%) пациентов, в последующие 6 месяцев — еще у 12 (14,6%) больных. Таким образом, в течение 1 года диспансерного наблюдения кратность сокращения частоты обострений ХС у пациентов основной группы составила 4,6 раза ($p < 0,01$).

В целом, эффективность лечения в основной группе была оценена как хорошая у 80 (95,2%) больных, удовлетворительная — у 4 пациентов (4,8%), в группе сопоставления — как хорошая — у 26 (31,7%) больных, удовлетворительная — у 56 (68,3%) лиц. Таким образом, число пациентов с хорошими результатами лечения при применении комбинации реамберина и циклоферона в комплексе лечебных препаратов возрастало в 3,0 раза по отношению к группе сопоставления, которая получала только антибактериальные средства ($p < 0,05$). Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение данной комбинации препаратов в комплексной терапии больных ХС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочоришвили В. Г. Узловые моменты патогенеза сепсиса. Тбилиси: Сабчота Сакартвело 1996; 182—190.
2. Бочоришвили В. Г. Злободневные вопросы сепсисологии. Актуальные вопросы сепсисологии: Тезисы Всесоюзной конф. Тбилиси, 1990; 1: 18—30.
3. Венгеров Ю. Я. Сепсис. Анализ современных концепций: материалы IV ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 26—28 марта 2012 г.). Инфекционные болезни. 2012; 10: 84.
4. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Круглова О. В. Хронический сепсис: современная иммунопатогенетическая характеристика и перспективы терапии. Украинский медицинский альманах 2006; 9: 4: 201—204.

5. Богомолов Б. П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюмедиамед. 2007; 654.
6. Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Бабаджан В. Д. Клиническая и лабораторная иммунология. Киев. 2012; 990.
7. Чхетиани Р. Б. Влияние циклоферона на клинические показатели и состояние клеточного иммунитета у больных тонзиллогенным хроническим сепсисом. Украинский медицинский альманах 2004; 7: 1: 189—191.
8. Matsuda A., Jacob A., Wu R. Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. J Nihon Med Sch. 2012; 79: 1: 4—18.
9. Skirecki T., Borkowska-Zielińska U. Sepsis immunopathology: perspectives of monitoring and modulation of the immune disturbances. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2012; 60: 2: 123—135.
10. Fry D. E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. Am Surg. 2012; 78: 1: 1—8.
11. Delsesto D., Opal S. M. Future perspectives on regulating pro- and anti-inflammatory responses in sepsis. Contrib Microbiol. 2011; 17: 137—1356.
12. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбицев А. С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2: 3: 20—33.
13. Жданов А. В., Сухих Г. Т., Давидова М. П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2003; 9: 309—311.
14. Лавлинский А. Д. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999—2005 гг.). СПб.: Полисан, 2005; 28.
15. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина. СПб.: 2005; 44.
16. Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. СПб.: 1998; 86.
17. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы. М.: Гэотар-Медиа 2005; 356.
18. Определитель бактерий Берджи / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли. пер. с англ. М.: Мир, 1997; Т. 2: 541—542.
19. Брико Н. И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29—31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни. 2010; 8: 47.
20. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. [2-е изд]. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 430—457.
21. Бабак О. Я., Биловал О. И., Чекман И. С. Клиническая фармакология. Киев: Медицина, 2010; 556—588.
22. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА 2005; 292.