

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФРУГЛЮМИН А И ФРУГЛЮМИН Б В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

УЗ «9-я городская клиническая больница» ¹,
РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС» ²,
УЗ «2-я городская клиническая больница» ³, г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Провести оценку эффективности применения иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б в комплексной терапии пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей.

Материал и методы. В зависимости от проводимого лечения пациенты с нарушениями иммунного статуса на фоне неспецифической острой хирургической инфекции мягких тканей были разделены на 3 группы. В 1-й группе (n=10; возраст (Me) – 45 (25-56)) в дополнение к антибактериальной и противовоспалительной терапии применялось 5-кратное внутримышечное введение Фруглюмина А; во 2-й группе (n=11; возраст (Me) – 54 (22-62)) Фруглюмина Б; в 3-й группе (n=12; возраст (Me) – 53 (25-62)) – препарата плацебо (раствор натрия хлорида 0,9%). Эффективность препаратов оценивалась по динамике показателей иммунного статуса пациентов и клинических проявлений острой хирургической инфекции мягких тканей.

Результаты. У пациентов, получавших Фруглюмин А и Фруглюмин Б, регистрировалось уменьшение местных и общих клинических проявлений воспалительного процесса при наличии гнойных ран раннее появление полноценных грануляций, а также положительная динамика лабораторных показателей. Установлено, что Фруглюмин А и Фруглюмин Б обеспечивают нормализацию общего количества лейкоцитов и лимфоцитов за счет положительной регуляции Т-клеточного звена (процентное содержание Т-хелперов к 6-7 суткам возрастает до 45,0 (44,0-46,0 % по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии – 28,0 (22,0-31,0) % (p=0,0033)) и снижают концентрацию циркулирующих иммунных комплексов с 48,0 (44,0-52,0) до 18,0 (17,0-20,0) (p = 0,0033).

Заключение. Применение Фруглюмина А и Фруглюмина Б у пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей нормализует функционирование иммунной системы и повышает эффективность комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии в целом.

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуносупрессия, гнойно-септические заболевания кожи и мягких тканей, Фруглюмин, антибактериальная терапия, плацебо, эффективность, Т-хелперы

Objectives. To evaluate the efficacy of immunomodulatory drugs Fruglumium A and Fruglumium B in the complex therapy of nonspecific acute surgical soft tissue infections.

Methods. Depending on the types of treatment patients with an impaired immune status on the background of nonspecific acute surgical soft tissue infections were divided into 3 groups. In the 1st group (n=10; age (Me) – 45 (25-56 yrs) in addition to the antibacterial and anti-inflammatory therapy the quintuple intramuscular injections of Fruglumium A were given; in the 2nd group (n=11; age (Me) – 54 (22-62 yrs) – Fruglumium B; in the 3rd group (n=12; age (Me) – 53 (25-62 yrs) – a placebo drug (sodium chloride 0,9%) received. Efficacy assessment was made according to the dynamics of the immune status indices of patients and clinical manifestations of acute surgical soft tissue infections.

Results. In the patients treated with Fruglumium A and Fruglumium B a reduction of local and systemic clinical manifestation of the inflammatory process was registered; in a case of purulent wounds the early development of complete granulation as well as positive results of laboratory parameters have been noticed. It was found out that Fruglumium A and Fruglumium B provide normalization of the total number of leukocytes and lymphocytes through a positive regulation of T-cell level (percentage of T-helper cells increases 6-7 days up to 45,0 (44,0-46,0%) compared to the analogous index prior treatment – 28,0 (22,0-31,0)% (p=0,0033) and reduces the concentration of circulating immune complexes from 48,0 (44,0-52,0) to 18,0 (17,0-20,0) (p=0,0033).

Conclusion. Application of Fruglumium A and Fruglumium B in patients with acute nonspecific surgical soft tissue infections normalizes functioning of the immune system and improves the efficiency of the complex antibiotic and anti-inflammatory therapy in general.

Keywords: immunotherapy, immunosuppression, purulent-septic diseases of the skin and soft tissues, Fruglyumin, complex antibacterial therapy, placebo, efficiency, T-helper cells

Введение

Инфекции мягких тканей являются самостоятельными заболеваниями или возникают вторично на фоне хирургической инфекции другой локализации, а также повреждения мягких тканей экзогенными физическими, химическими или биологическими факторами, и обусловлены инвазией широкого спектра микробных агентов. С этиологической точки зрения они носят преимущественно бактериальный характер, имея во многих случаях полимикробную природу. В качестве этиологических факторов чаще всего выступают *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes* и, в меньшей степени – стрептококки групп В, С и G), энтеробактерии и анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides* группы *fragilis* и *Clostridium* spp.). *S. aureus* является наиболее часто встречаемым возбудителем хирургической инфекции мягких тканей [1].

Вероятность развития инфекционных осложнений, их тяжесть, особенности клинического течения и прогноз в значительной мере зависят от факторов, определяющих условия взаимодействия организма пациента и микрофлоры [2]. Далеко не всегда агрессивность возбудителя выступает в качестве решающего момента. Чаще возникновение гнойно-воспалительного процесса в большей степени обусловлено наличием у пациентов различных состояний, приводящих к общему и местному снижению уровня противомикробной резистентности, в том числе нарушения нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы [3, 4].

Установлено, что большинство гнойно-септических хирургических осложнений развивается и протекает на фоне иммунодефицита, обусловленного преимущественно нарушениями со стороны фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, наиболее выраженных в терминальной стадии заболевания. Именно поэтому возможность выведения пациента из состояния иммунодефицита в значительной степени определяет успех лечения и позволяет предотвратить развитие полиорганной недостаточности у пациентов с гнойно-септическими хирургическими заболеваниями [5].

С целью увеличения линейки ЛС, обладающих иммуномодулирующими свойствами, прежде всего полученными по полному циклу,

начиная от выделения активной фармакологической субстанции, в ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (РНПЦ ТиМБ) на основе отечественного биологического сырья животного происхождения разработаны готовые лекарственные формы иммуномодулирующих препаратов Фруглюмин А (Фр А) и Фруглюмин Б (Фр Б). Их активными фармацевтическими ингредиентами являются группоспецифические полисахариды А (ПА) и группоспецифические полисахариды Б (ПБ), которые характеризуются способностью специфически связывать изомагглюлины α и β плазмы крови человека. Фр А и Фр Б повышают неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов посредством положительной регуляции экспрессии молекул адгезии (CD18) и рецепторов ИЛ-8 преимущественно II типа (CXCR2) [6], регулирует пролиферативную активность субпопуляций Т-лимфоцитов и усиливают цитотоксическую активность НК-клеток [7]. Описанные иммуномодулирующие эффекты данных лекарственных средств позволили предположить, включения Фр А и Фр Б в комплексную терапию заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных бактериальными инфекциями.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности применения иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б в комплексной терапии неспецифической острой хирургической инфекции мягких тканей.

Материал и методы

Было проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное в 3-х группах исследование эффективности лекарственных средств Фр А и Фр Б у пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей. Конечными точками исследования выбраны показатели иммунного статуса и балльная оценка общего состояния пациентов.

В исследование было включено 33 пациента, находившихся на стационарном лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска в рамках проведения I-II фазы клинических испытаний лекарственных средств иммуномодулирующего действия Фр А и Фр

Б. Настоящее исследование проводилось с полным и точным соблюдением Хельсинской Декларации (1964 г.) и ее дополнений в Токио (1975 г.), Венеции (1983 г.) и Гонконге (1989 г.), международного этического и научного стандарта качества планирования и проведения исследований на людях (правила GCP) и было одобрено комитетом по этике УЗ «2-я городская клиническая больница».

Диагноз неспецифической острой хирургической инфекции (гнойный бурсит, гнойный артрит, фурункулез, лимфаденит, рожистое воспаление, флегмона, нагноившаяся резаная рана) устанавливали на основании анализа данных анамнеза (давность и особенности начала заболевания, характер клинических проявлений, наличие предшествующих инфекций, травм и хирургических вмешательств, предшествующая антибиотикотерапия, наличие фоновых заболеваний и способы их лечения, аллергологический и фармакологический анамнез), оценки местных (эритема, абсцедирование, отслоение эпидермиса, высыпания, изменение цвета и структуры кожных покровов, крепитация, неприятный запах, болезненность, перифокальные и регионарные осложнения со стороны лимфатической и венозной системы и пр.) и общих клинических проявлений инфекции (гипертермия, клинические и лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, метаболические нарушения), а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (по показаниям).

Критериями включения в исследование выбраны следующие изменения в иммунном статусе у пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей: уровень общего содержания иммуноглобулинов (IgG+IgM+IgA) менее 200 мг%, либо уровень CD3+ лимфоцитов менее 500/мкл, либо отношение CD4/CD8 лимфоцитов менее 1,0; содержание лимфоцитов в общем анализе крови менее 15%, либо более 40%.

Критериями исключения являлись беременность и участие в иных клинических исследованиях менее чем за 10 дней до включения в настоящее исследование.

Базисная терапия пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей включала ежедневное на протяжении 7-10 дней назначение: 1-2 антибактериальных ЛС (с учетом чувствительности патогенной микрофлоры — цефазолин 4 г в/мышечно; амиоцилин 0,5 г в/мышечно; гентамицин 1 г в/мышечно; ципрофлоксацин 1 г внутрь; метронидазол 1 г внутрь в сутки), а также раствора

анальгина 50% 4 мл в/мышечно и раствора димедрола 1% 2 мл в/мышечно.

Группа А (пациенты, получавшие Фр А) состояла из 8 мужчин и 2 женщин (медиана возраста — 45 (25-56)). Группа В (пациенты, получавшие Фр Б) включала 9 мужчин и 2 женщины (медиана возраста — 54 (22-62)). В группу С (пациенты, получавшие препарат плацебо — 0,9% раствор натрия хлорида) вошли 5 мужчин и 7 женщин (медиана возраста — 53 (25-62)).

Программой проведения I-II фазы клинических испытаний ЛС Фр А и Фр Б было предусмотрено их внутримышечное 5-кратное введение пациентам групп А и В, начиная с дозы 1/4 мл 1% раствора с повторным введением каждые 3 дня дозы, вдвое превышающей предыдущую (1/4 мл 1% → 1/2 мл 1% → 1 мл 1% → 1 мл 2% → 2 мл 2% раствора исследуемого ЛС, соответственно).

В работе использованы опытно-промышленные серии Фр А (с. 010206) и Фр Б (с. 010206), наработанные в условиях РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Динамика клинических симптомов учитывалась и анализировалась при проведении балльной оценки общего состояния пациентов в группах, получавших исследуемые ЛС и плацебо (субъективная оценка пациентом и объективная оценка врачом по 7-балльной системе).

Переносимость препаратов оценивали по наличию общих и местных отрицательных реакций при однократном и курсовом введении исследуемых ЛС, а также по результатам лабораторных исследований. В соответствии с дизайном исследования контроль клинического состояния пациентов и динамики лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови) проводили до начала исследования и затем через каждые 2-3 дня в течение 14 дней. Контроль иммунологических показателей выполняли исходно, на 6-7 день и на 14 день.

Гематологические исследования крови пациентов выполняли с помощью анализатора крови “Coulter®ACTdiff™ Analyzer” (“Beckman”, США). Биохимические параметры крови изучали с помощью автоматического биохимического анализатора “EOS Bravo” (“Hospitex Diagnostics”, Италия). Определение субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD56,) проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (“Becton Dickinson”, США), уровни иммуноглобулинов (IgA, Ig M, Ig G) и циркулирующих иммунных комплексов — методом иммуноферментного анализа с использованием фотометрического микроплащечного анализатора со светофильтрами 405-492 нм типа «Мультискан».

Статистическая обработка результатов проведена с помощью непараметрических методов статистического анализа. Так как полученные количественные данные биохимического, гематологического и иммунологического анализов не подчинялись закону нормального распределения, для определения статистической значимости различий между сравниваемыми величинами для зависимых и независимых групп использовали Т-критерий Уилкоксона и U-критерий Манна-Уитни, соответственно. Средние величины представлены в виде значений медианы и диапазона (25-75 процентиля). Данные о ранговой оценке динамики клинической симптоматики также представлены в виде Me ((LQ-UQ)), где Me – медиана, LQ-UQ – нижний и верхний процентиля. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении исходных показателей общего и биохимического анализов крови, а также данных иммунологических исследований (таблица 1) у пациентов группы А и группы В с аналогичными показателями пациентов группы С статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$ по основным изученным параметрам в начале исследования), что свидетельствует о сопоставимости указанных групп.

В ходе оценки переносимости исследуемых лекарственных средств при их однократном и многократном внутримышечном введении в соответствии с задачами исследования, помимо регистрации возможного развития местных и общих реакций, проводился анализ изменений показателей общего и биохимического анализов крови в группах пациентов, получавших Фр А либо Фр Б, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы плацебо (группа С).

Было установлено, что введение лекарственных средств Фр А либо Фр Б как однократно, так и при 5-кратном введении не вызывало отрицательных реакций местного и общего характера, а также статистически значимых изменений показателей общего (за исключением показателей содержания лейкоцитов и лимфоцитов) и биохимического анализов крови по сравнению с группой плацебо, что также свидетельствует о хорошей переносимости Фр А и Фр Б (таблица 2).

Оценка динамики иммунологических показателей в группе пациентов, получавших в комплексной терапии исследуемое ЛС (Фр А или Фр Б) проводилась по сравнению с анало-

гичными показателями у пациентов, получавших плацебо, а также оценивалась динамика показателей иммунного статуса внутри каждой из групп по сравнению с их исходными значениями до начала терапии.

Оказалось, что у пациентов, получавших Фр А 5-кратно, уже к 6-7 суткам отмечалась положительная динамика ряда показателей, свидетельствующая об ограничении воспалительного процесса: нормализовалась концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (20,0 (18,0–21,0) усл. ед. и 48,0 (46,0–51,0) усл. ед., соответственно; $p=0,0051$), а также уменьшались проявления лейкоцитоза и лимфопении. Указанные изменения сопровождались восстановлением нормального уровня ряда иммунологических показателей, характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы. Так регистрировалось увеличение концентрации Т-лимфоцитов (1170,0 (691,0–1296,0) CD3+/мкл и 575,0 (435,0–755,0) CD3+/мкл, соответственно; $p=0,0093$) с относительным преобладанием субпопуляции Т-хелперов – процентное содержание CD4+ лимфоцитов возрастало до 43,0 (40,0–50,0)% по сравнению с 24,0 (23,0–30,0)% до начала терапии ($p=0,0051$). К 10-14 суткам в этой группе пациентов полностью нормализовались показатели количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Сходные изменения иммунологических показателей наблюдались и у пациентов, получавших в комплексной противовоспалительной и антибактериальной терапии Фр Б по той же схеме. Так к 6-7 суткам регистрировалась нормализация концентрации ЦИК (18,0 (17,0–20,0) и 48,0 (44,0–52,0), соответственно; $p=0,0033$) и процентного содержания Т-хелперов (45,0 (44,0–46,0) % по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии – 28,0 (22,0–31,0) %; $p=0,0033$). Кроме того, уменьшалась выраженность лейкоцитоза и лимфопении. К 10-14 суткам содержание лейкоцитов и лимфоцитов полностью нормализовалось.

При оценке динамики иммунного статуса у пациентов группы С, 5-кратно получавших препарат плацебо, в процессе терапии к 6-7 суткам регистрировалась лишь положительная динамика процентного содержания лимфоцитов до 18,0 (15,0–20,0)% по сравнению с исходным показателем – 13 (10,0–14,0)% ($p = 0,0076$). Данная тенденция нарастала к 10-14 суткам, однако указанный показатель оставался ниже референтных значений физиологической нормы. Изменений других иммунологических показателей в процессе терапии по сравнению с их исходными значениями у пациентов группы плацебо не выявлено.

Таблица 1
Динамика иммунологических показателей у пациентов с гнойно-септическими воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей на фоне терапии лекарственными средствами Фруглюмин А и Фруглюмин Б (Me (LQ-UQ))

Показатель	Лейкоциты, ×10 ⁹		Лимфоциты, %		Лимфоциты, ×10 ⁹		CD3, %					
	6-7	10-14	6-7	10-14	6-7	10-14	6-7	10-14				
наблюдения												
Фруглюмин А	15,1 (13,2-21,6)	9,2* (8,2-12,3)	8,0* (7,4-9)	12,0 (11,0-13,0)	19,1* (17,0-28,0)	29,0* (25,0-31,0)	1,8 (1,3-2,1)	2,2 (1,9-2,6)	2,3* (2,2-2,8)	41,0 (33,0-45,0)	54,0* (51,0-62,0)	69,0* (68,0-71,0)
Фруглюмин Б	18,2 (15,8-21,6)	10,8* (6,8-11,4)	7,6* (6,6-10,1)	12,0 (9,0-14,0)	19,0* (19,0-24,0)	28,0* (23,0-28,0)	2,38 (1,34-2,53)	2,08 (2,02-2,23)	2,13 (1,72-2,91)	37,0 (32,0-46,0)	42,0 (36,0-44,0)	62,0* (62,0-70,0)
Контроль (плацебо)	15,7 (13,2-19,0)	16,0 (10,1-18,4)	16,5 (8,0-17,7)	13,0 (10,0-14,0)	18,0* (15,0-20,0)	19,0* (14,0-21,0)	2,19 (1,46-2,45)	2,23 (1,69-3,35)	3,02 (1,37-3,58)	36,0 (31,0-40,0)	41,0 (35,0-44,0)	38,0 (37,0-45,0)
Показатель												
наблюдения												
Фруглюмин А	575,0 (435,0-755,0)	1170,0* (691,0-1296,0)	1563,0* (1465,0-1775,0)	24,0 (23,0-30,0)	43,0* (40,0-50,0)	52,0* (40,0-59,0)	17,0 (13,0-30,0)	18,0 (12,0-30,0)	16,0 (16,0-21,0)	1,39 (1,07-1,86)	2,83* (1,40-4,20)	3,29* (2,38-3,38)
Фруглюмин Б	712,0 (377,0-942,0)	869,0 (685,0-987,0)	1325,0* (1201,0-1805,0)	28,0 (22,0-31,0)	45,0* (44,0-46,0)	42,0* (40,0-52,0)	25,0 (14,0-28,0)	16,0 (10,0-23,0)	21,0 (18,0-22,0)	1,24 (0,94-1,43)	3,75* (1,96-4,40)	1,92* (1,82-2,89)
Контроль (плацебо)	707,0 (529,0-823,0)	933,0 (573,0-1350,0)	1106,0 (487,0-1488,0)	26,0 (21,0-30,0)	23,0 (22,0-30,0)	26,0 (20,0-28,0)	21,0 (14,0-34,0)	16,0 (13,0-20,0)	19,0 (16,0-23,0)	1,41 (0,88-1,55)	1,38 (1,10-2,04)	1,17 (1,08-1,65)
Показатель												
наблюдения												
Фруглюмин А	8,0 (5,0-10,0)	7,0 (5,0-8,0)	8,0 (5,0-9,0)	2,7 (2,4-3,6)	3,8 (2,8-4,0)	3,4 (2,8-3,8)	13,4 (11,8-14,7)	13,9 (13,0-16,1)	13,4 (12,7-14,0)	1,6 (1,2-2,1)	1,7 (1,3-2,0)	1,9 (1,5-2,3)
Фруглюмин Б	10,0 (6,0-10,0)	7,0 (5,0-8,0)	6,0 (4,0-6,0)	2,6 (2,5-2,8)	2,8 (2,7-3,9)	2,8 (2,6-2,8)	14,0 (13,2-14,1)	15,0 (13,8-15,2)	13,3 (12,2-13,4)	3,5 (1,4-3,8)	1,9 (1,7-2,0)	2,1 (1,5-2,4)
Контроль (плацебо)	8,0 (7,0-11,0)	8,0 (6,0-11,0)	7,0 (7,0-8,0)	3,1 (2,6-3,2)	3,5 (2,9-3,8)	2,9 (2,7-3,4)	12,5 (11,5-14,5)	12,5 (12,0-16,0)	14,4 (12,9-16,7)	1,2 (1,1-2,1)	1,4 (1,3-1,6)	1,5 (1,3-2,2)
Показатель												
наблюдения												
Фруглюмин А	48,0 (46,0-51,0)	20,0* (18,0-21,0)	20,0* (18,0-28,0)	20,0* (18,0-28,0)	20,0* (16,0* 16,0* 16,0* 16,0*)	20,0* (12,0-24,0)	43,0 (29,0-49,0)	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0
Фруглюмин Б	48,0 (44,0-52,0)	18,0* (17,0-20,0)	16,0* (12,0-24,0)	16,0* (12,0-24,0)	16,0* (12,0-24,0)	16,0* (12,0-24,0)	43,0 (29,0-49,0)	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0	27,0-48,0
Контроль (плацебо)	47,0 (29,0-49,0)	41,0 (27,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)	43,0 (32,0-48,0)

Примечание: * - p < 0,05 относительно группы контроля (плацебо); # - p < 0,05 относительно показателей до начала терапии.

Динамика показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с гнойно-септическими воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей на фоне терапии лекарственными средствами Фруглюмин А и Фруглюмин Б ((Me (LQ-UQ))

Препарат	Фруглюмин А		Фруглюмин Б		Плацебо (контроль)	
	Дни наблюдений					
Показатель	0	10-14	0	10-14	0	10-14
Гемоглобин, г/л	126 (113-133)	117 (109-140)	133 (122-145)	135 (124-144)	129 (112-145)	131 (116-139)
Эритроциты, $\times 10^{12}$	3,9 (3,3-4,2)	3,9 (3,5-4,3)	3,9 (3,7-4,7)	4,1 (3,8-4,3)	4,1 (3,7-4,3)	4,0 (3,8-4,2)
СОЭ, мм/ч	32 (17-46)	23 (11-43)	25 (16-29)	21 (15-22)	35 (25-54)	29 (17-40)
Лейкоциты, $\times 10^9$	15,1 (13,2-21,6)	8,0* (7,4-9,3)	18,2 (15,8-21,6)	7,6* (6,6-10,1)	15,7 (13,2-19,0)	16,5 (8,0-17,7)
Моноциты, %	5 (3-7)	7 (5-7)	3 (3-4)	5 (5-8)	5 (4-7)	7 (5-9)
Лимфоциты, %	12 (11-13)	29* (25-31)	12 (9-14)	28* (23-28)	13 (10-14)	19 (14-21)
Общий белок, г/л	70 (60-74)	73 (66-76)	74 (65-76)	72 (68-76)	72 (67-76)	75 (71-79)
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,6-6,7)	5,8 (5,5-6,0)	4,8 (4,5-5,2)	5,2 (4,7-5,8)	5,7 (5,5-6,2)	5,6 (5,1-5,8)
Мочевина, ммоль/л	6,8 (5,7-9,7)	6,2 (5,4-7,0)	6,0 (5,5-7,8)	7,0 (6,5-7,5)	6,3 (5,3-10,2)	6,3 (5,5-7,3)
Креатинин, мкмоль/л	80 (76-96)	70 (65-84)	74 (70-85)	84 (72-85)	90 (69-112)	73 (68-79)
Общий билирубин, мкмоль/л	12,5 (7,2-24,0)	8,8 (8,0-18,0)	7,2 (7,1-7,8)	9,2 (8,3-19,0)	9,2 (8,2-14,9)	8,2 (7,5-9,1)
АСТ, Ед/л	53 (26-71)	28 (23-35)	27 (18-66)	29 (28-30)	28 (23-46)	28 (25-34)
АЛТ, Ед/л	42 (25-74)	19 (17-26)	22 (16-71)	21 (19-21)	22 (17-33)	21 (17-24)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно группы контроля (плацебо)

При сравнении с группой плацебо установлено, что применение Фр А и Фр Б в комплексной антибактериальной терапии у пациентов с гнойно-септическими заболеваниями кожи и мягких тканей обеспечивало к 10-14 суткам нормализацию общего количества лейкоцитов, концентрации ЦИК и процентного содержания лимфоцитов. При этом наблюдалось полное восстановление численности по-

пуляции Т-лимфоцитов, исходно сниженной преимущественно вследствие недостаточности субпопуляции Т-хелперов.

При проведении балльной оценки общего состояния пациентов, характеризующей эффективность проводимой комплексной терапии в целом, было выявлено достоверное улучшение этого показателя в группах А и В (таблица 3).

Динамика балльной оценки общего состояния пациентов с гнойно-септическими заболеваниями кожи и мягких тканей, получавших в комплексной терапии Фруглюмин А и Фруглюмин Б ((Me (LQ-UQ))

№ исследования	Оценка состояния пациентом (субъективная, С) и врачом (объективная, О), баллы											
	1 (0 сутки)		2 (3 сутки)		3 (6-7 сутки)		4 (9 сутки)		5 (12 сутки)		6 (14 сутки)	
Препарат	С	О	С	О	С	О	С	О	С	О	С	О
Определение средней эффективной и максимальной переносимой дозы (5-кратная схема введения препарата)												
Фруглюмин А	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)*	1 (1-2)*	1 (1-2)*	1 (1-2)*	1,5 (1-2)*	1,5 (1-2)*	2 (2-2)*	2 (2-2)*
Фруглюмин Б	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-1)*	0 (0-1)	1 (1-1)*	1 (0-1)*	1 (1-2)*	1 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (2-2)*	2 (2-2)*	2 (2-2)*
Контроль	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-1)

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно группы контроля (плацебо); 0 – общее состояние пациентов без перемен; 1 – незначительное улучшение; 2 – улучшение.

У пациентов, получавших в комплексной терапии иммуномодулирующие лекарственные средства Фр А и Фр Б, в течение периода наблюдения регистрировалось уменьшение местных и общих клинических проявлений гнойно-септического воспалительного процесса, при наличии гнойных ран раннее появление полноценных грануляций, а также положительная динамика лабораторных показателей. У пациентов группы С (группа плацебо) в течение того же периода не было выявлено достоверного улучшения общего состояния.

Обсуждение

Использование иммуностропных лекарственных средств (ЛС) с преимущественной направленностью действия на макрофагальное звено иммунного ответа считается наиболее целесообразным у пациентов с гнойно-септическими хирургическими осложнениями [3, 8, 9]. По мнению М.И. Карсоновой и с соавт. [10], это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных и патогенных внеклеточных бактерий. Во-вторых, активация фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения вызывает естественную активацию других звеньев иммунной системы, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа. Учитывая сложность возникающих иммунных нарушений, целесообразным является применение иммуномодулирующих ЛС, фармакотерапевтическое действие которых направлено на ослабление иммуносупрессорного влияния эндогенных противовоспалительных медиаторов и дозированное увеличение продукции цитокинов с иммуностимулирующей активностью [8, 11, 12].

Для Фр А и Фр Б при проведении медико-биологических исследований было установлено, что указанные ЛС повышают неспецифическую защиту организма за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов [6].

У пациентов, получавших Фр А и Фр Б в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний кожи и мягких тканей, к окончанию курса терапии нормализовалось количество CD3⁺-лимфоцитов за счет увеличения субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов. Указанные изменения свидетельствуют о положительном иммуномодулирующем влиянии Фр А и Фр Б преимущественно на клеточное звено иммунитета, сопровождающимся увеличением субпопуляции Т-хелперов, которые играют важную роль в запуске реакций фагоцитоза, обеспечивающих элиминацию бактерий. Кос-

венным подтверждением иммунологической коррекции фагоцитарного и, возможно, гуморального звеньев иммунной системы является нормализация в ответ на введение Фр А и Фр Б концентрации ЦИК, исходное повышение которой связано с тем, что в организме вследствие проникновения и размножения инфекционного агента идет накопление антигена при недостаточности выработки антител либо при функциональном дефекте фагоцитарной системы.

Несмотря на то, что для возникновения гнойно-септического воспалительного процесса наиболее значимыми являются нарушения фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, по мере прогрессирования заболевания патологические изменения затрагивают и клеточное звено иммунной системы. Подтверждением этому служит тот факт, что все пациенты, включенные в данное исследование, имели существенные отклонения показателей клеточного иммунитета. Поэтому достигнутая при применении Фр А и Фр Б коррекция клеточного звена, по-видимому, оказала положительное влияние на течение заболевания в целом и способствовала повышению эффективности комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии, что нашло свое отражение в полученных результатах балльной оценки общего состояния пациентов, приведенных выше.

Заключение

Полученные в ходе проведения I-II фазы клинических испытаний новых отечественных иммуномодулирующих ЛС Фр А и Фр Б результаты свидетельствуют об их фармакотерапевтической эффективности в комплексной терапии пациентов с неспецифической острой хирургической инфекцией мягких тканей.

Применение данных ЛС обеспечивает нормализацию общего количества лейкоцитов и общего количества лимфоцитов за счет положительной регуляции числа Т-лимфоцитов (преимущественно Т-хелперов), а также приводит к снижению концентрации ЦИК, что, в свою очередь, способствует стимуляции фагоцитоза, повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным агентам и способствует противомикробной защите и предотвращает развитие патологического процесса.

Фр А и Фр Б хорошо переносятся пациентами и не вызывает в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов побочных эффектов и осложнений.

Проведенное клиническое исследование позволяет рекомендовать применение Фр А и Фр Б у пациентов с неспецифическими острыми хирургическими инфекциями мягких тканей для нормализации функционирования иммунной системы и повышения эффективности комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии в целом. Полученные данные вошли в инструкцию по применению оригинального лекарственного средства Фруглюмин А, зарегистрированного Министерством здравоохранения Республики Беларусь в Реестре лекарственных средств (регистрационное удостоверение № 14/12/2319 от 23.12.2014).

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Общая хирургия / В. К. Гостищев. — 4-е изд., перераб. и доп. — М., 2010. — 848 с.
2. Ерюхин И. Н. Хирургические инфекции / И. Н. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпникова. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.
3. Гришина Т. И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы) / Т. И. Гришина // Андрология и генит. хирургия. — 2000. — № 2. — С. 35–38.
4. Weber G. F. Immunopathogenesis of abdominal sepsis. *Langenbecks / G. F. Weber, F. K. Swirski // Arch Surg.* — 2014 Jan. — Vol. 399, N 1. — P. 1–9.
5. Boomer J. S. The changing immune system in sepsis: is individualized immunomodulatory therapy the answer? / J. S. Boomer, J. M. Green, R. S. Hotchkiss // *Virulence.* — 2014 Jan 1. — Vol. 5, N 1. — P. 45–56. doi: 10.4161/viru.26516.
6. Кривенко С. И. Регуляция экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 нейтрофильных лейкоцитов периферической крови человека под действием иммуномодулирующих препаратов на основе полисахаридов животного происхождения / С. И. Кривенко, М. В. Белевцев, В. Н. Гапанович // *Изв. НАНБ. Сер. мед. наук.* — 2007. — № 3. — С. 49–51.
7. Влияние группоспецифических полисахаридов животного происхождения на цитотоксическую активность естественных киллерных клеток крови человека / В. Н. Гапанович [и др.] // *Мед. журн.* — 2005. — № 4 — С. 37–38.
8. Добрица В. П. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: рук. для врачей / В. П. Добрица, Н. М. Ботерашвили, Е. В. Добрица. — СПб.: Политехника, 2001. — 251 с.
9. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике / Л. И. Коробкова [и др.] // *Рос. биотерапевт. журн.* — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 87–92.
10. Карсонова М. И. Иммунокорректирующая терапия при хирургической инфекции / М. И. Карсонова, Б. В. Пинегин, Р. М. Хайтов // *Анналы хирург. гепатологии.* — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 88–96.
11. Новый отечественный иммуномодулятор Диасплен® / В. Л. Пленина [и др.] // *Рецепт.* — 2008. — № 1. — С. 105–107.
12. Иммунокорректирующая терапия у больных распространенным перитонитом / Ю. С. Винник [и др.]. — Красноярск: Знак, 2007. — 35 с.

Адрес для корреспонденции

210045, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
УЗ «9-я городская клиническая больница»,
тел. раб.: +375 172 71-33-63,
e-mail: svtl_kr@tut.by,
Кривенко Светлана Ивановна

Сведения об авторах

Кривенко С.И., к.м.н., доцент, заместитель главного врача по научной работе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минск.
Гапанович В.Н., д.м.н., профессор, директор РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Прусевич С.Н., главный врач УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минск.
Смольникова В.В., старший научный сотрудник научного отдела УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минск.

Поступила 29.01.2015 г.