

УДК 616.322-002.2-022.7 : 579.862.1

Поступила 18.03.2015

Я. А. СОЦКАЯ¹, А. Л. КОВАЛЕНКО², Н. А. ПЕРЕСАДИН¹,
В. А. ЗАПЛУТАНОВ³, Т. В. ДЬЯЧЕНКО², И. А. КУЗОВЛЕВА¹

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЧЕТАНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА® И ЦИТОФЛАВИНА® В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ

¹Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. – проф. Я. А. Соцкая) ГУ «Луганский государственный медицинский университет»; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург, Россия); ³Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия (Россия) <sotckaya@mail.ru>

Исследована клиничко-иммунологическая эффективность сочетания Циклоферона® и Цитофлавина® у больных острым тонзиллитом (ОТ) тяжёлого течения. Установлено, что сочетанное использование Циклоферона® и Цитофлавина® в комплексе терапии этих больных способствует относительно быстрой оптимизации общего состояния и самочувствия больных, устранению общетоксических и локальных патологических проявлений, достижению клиничко-иммунологической и биохимической ремиссии. Включение современного иммуностропного препарата Циклоферона® и полимодалного антиоксиданта Цитофлавина® в комплекс лечения больных ОТ тяжёлого течения способствует восстановлению нарушенного цитокинового профиля крови больных, восстановлению интерфероногенеза, позитивно влияет на устранение синдрома «эндогенной метаболической интоксикации» и ликвидацию клинических проявлений астенизации.

Ключевые слова: острый тонзиллит, Циклоферон®, Цитофлавин®, лечение.

Данные многочисленных медико-статистических и эпидемиологических исследований последнего времени позволяют утверждать, что проблема острого тонзиллита (ОТ) остаётся актуальной из-за неуклонного увеличения не только случаев ОТ и связанных с ним заболеваний, но и существенного повышения тяжёлого течения ОТ у лиц разных категорий, особенно трудоспособного возраста. Несмотря на постепенно накапливающийся опыт в изучении сложной проблемы ОТ, возрастающую модальность терапевтических подходов и расширяющийся арсенал применяемых лекарственных средств, заболеваемость ОТ, его частота и тяжесть клинической картины у взрослых и детей не имеют тенденции к стабилизации [3, 6, 15, 17, 19]. Будучи частой причиной госпитализации и манифестации

различных процессов, ОТ и связанная с ним патология являются важной медицинской и социально-экономической проблемой для многих стран [19, 22, 23].

В связи с этим разработку путей совершенствования терапии и повышение качества медицинской реабилитации больных ОТ и другими стрептококкозами являются одной из приоритетных задач современной клинической медицинской науки и практики. Ранее нами исследованы особенности изменений иммунологического и биохимического статуса у больных ОТ тяжёлого течения [15, 19], а также проведена комплексная оценка клинико-патогенетической эффективности сочетания Реамберина® и Циклоферона® у больных ОТ тяжёлого течения [19]. Тем не менее недостаточно исследованы вопросы устранения клинических проявлений астенизации больных ОТ, обусловленной общетоксическим синдромом и состоянием иммунологических дисфункций у лиц с тяжёлым течением заболевания. Поэтому мы полагали целесообразным изучить возможность применения в комплексной терапии больных с тяжёлым течением ОТ комбинации хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике индуктора синтеза эндогенного интерферона с выраженными иммуностимулирующими свойствами Циклоферона® и корректора метаболизма, дезинтоксиканта и антиоксиданта Цитофлавина®.

Циклоферон® является современным иммуноактивным лекарственным препаратом, относящимся к гетероароматичным соединениям химического класса акридионов с чётко зарегистрированными интерферониндуцирующими характеристиками [9, 10, 12, 15]. При многих патологических состояниях выявлена способность препарата регулировать процесс образования антител, естественную киллерную активность тимусзависимых лимфоцитов и процессы фагоцитоза в сочетании с выраженным противовоспалительным воздействием Циклоферона® [8, 12, 15]. Иммунокорригирующее влияние Циклоферона® можно объяснить позитивным изменением иммунобиологического гомеостаза организма при иммунологической недостаточности различного происхождения; при этом в зависимости от варианта и характера иммунных расстройств происходит необходимая модуляция тех или иных звеньев иммунной системы конкретного пациента [9, 10].

Низкомолекулярный индуктор интерферона Циклоферон® обладает широким спектром действия, включающим также противоопухолевое и противовирусное, он малотоксичен и лишён мутагенных, канцерогенных, эмбриотоксических влияний на организм человека [10]. Опубликованные ранее данные наших сотрудников содержат клиническую информацию об эффективности препарата у больных ангиной, о позитивном влиянии Циклоферона® на состояние локальных иммунобиологических процессов на слизистой оболочке глотки при повторной ангине, а также о купировании синдрома местной интоксикации оптимизации деятельности макрофагально-фагоцитирующей системы у больных ОТ тяжёлого течения. Цитофлавин® является комплексным фармацевтическим препаратом полимодального действия, имеющим в составе янтарную кислоту, рибоксин, рибофлавина мононуклеотид и никотинамид. Установлено, что Цитофлавин® стимулирует процессы клеточного дыхания и цитозенергообразования, оптимизирует процессы утилизации кислорода тканевыми структурами, восстанавливает активность ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [2, 13, 18, 20]. Кроме того, выявлено, что Цитофлавин® существенно оптимизирует внутриклеточное образование протеиновых комплексов, способствует улучшению утилизации глюкозы, жирных кислот, оптимизирует ресинтез гаммааминомасляной кислоты. В клинических исследованиях отмечается, что препарат благотворно воздействует на церебральную и коронарную микроциркуляцию крови, активизирует обменные процессы в центральной нервной системе, восстанавливает рефлекторные расстройства, ликвидирует нарушения чувствительности и интеллектуально-мнестические дисфункции, нивелируя дисфункции и в эмоционально-волевом регистре личности пациента, что существенно повышает качество жизни человека [13]. В современных условиях важно также, что Цитофлавин® не оказывает отрицательного воздействия на управление человеком транспортными средствами, компьютерной техникой и сложными механическими устройствами. В практическом отношении важно и то, что использование

препарата возможно в период беременности и во время лактации (при отсутствии аллергических реакций на компоненты Цитофлавина®).

Цель исследования – изучение эффективности воздействия в комплексной терапии Циклоферона® и Цитофлавина® на клинические, биохимические и иммунологические показатели (продукция интерферона мононуклеарами периферической крови, цитокиновый профиль крови) у больных ОТ тяжёлого течения с проявлениями неврастенического характера.

Материалы и методы. Обследовано две группы больных ОТ тяжёлого течения в возрасте от 22 до 58 лет, находившихся на стационарном лечении в специализированном (ангинозном) инфекционном отделении многопрофильной клинической больницы. Основная группа включала 48 больных и группа сопоставления – 44 больных; мужчин было 42 и женщин – 50. Обе группы были рандомизированы по полу, возрасту, а также клиническим проявлениям ОТ. Диагностика тяжело протекающей двусторонней лакунарной ангины проведена у 74 (80,4 %), язвенно-некротического тонзиллита – у 18 (19,6 %). Терапия лиц обеих групп основывалась на соблюдении щадящего лечебно-охранительного режима, употреблении нераздражающей, преимущественно молочно-растительной пищи, применении антибактериальных препаратов пенициллинового ряда или цефалоспоринов (при благоприятном аллергологическом анамнезе), лекарственных средств фторхинолоновой группы; кроме того, использовали противовоспалительные средства (амизон), противогистаминные препараты (фенкарол, цетрин, лорано, телфаст, эриус, лоратадин, дезлоратадин и др.), а также витамины – аскорбиновую кислоту и аскорутин [17]. Для детоксикации применяли глюкозо-солевые растворы, обильное питье, а также реополиглюкин в виде раствора (пациенты группы сопоставления). Больные основной группы дополнительно к общепринятому лечению получали Циклоферон® и Цитофлавин®.

Циклоферон® назначали по 2 мл 12,5 % раствора в виде внутримышечных инъекций 1 раз в сутки на протяжении 5 дней, при необходимости применяли ещё от 3 до 5 инъекций.

Цитофлавин® использовали по 10 мл (1 ампула) в 400 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида внутривенно медленно капельно на протяжении 7–10 дней. Критериями отмены препаратов считали существенную оптимизацию клинического статуса больного (нормализация температуры тела, значительное улучшение общего состояния и самочувствия, ликвидация повышенной психической и физической утомляемости, повышение работоспособности, нормализация сна, исчезновение соматовегетативных нарушений, положительная динамика со стороны местного ангинозного очага с элиминацией гнойного отделяемого из лакун и др.).

Для достижения цели исследования в сыворотке крови обследованных изучали концентрацию молекул средней массы (МСМ) согласно методу [1, 4, 5, 11], а также применяли общепринятые тесты. Для определения интерферониндуцированной способности мононуклеаров периферической крови больных после выделения в стандартном градиенте плотности фикал-верографа мононуклеары трижды отмывали в среде 199 и ресуспендировали в культуральной среде RPMI-1640 [1, 7]. Для получения супернатантов со спонтанной продукцией интерферонов мононуклеары в количестве $1,5 \cdot 10^6$ клеток/мл инкубировали без добавления индукторов на протяжении суток в CO_2 -инкубаторе при 37°C , индуцирующей активностью процесс инкубации осуществляли при наличии митогена фитогеммагглютинаина для оценки стимулированной секреции в соответствии с рекомендациями Г. Н. Дранника и В. Е. Дриянской [8]. После инкубации клетки осаждали при помощи центрифугирования, осуществляли сбор супернатантов, их замораживание и сохранение для дальнейшего тестирования при температуре -20°C .

Исследование иммунологических тестов проводили дважды: до начала терапии с использованием Циклоферона® и Цитофлавина® (у лиц основной группы) и после окончания лечения. Результаты исследования у больных обеих групп сопоставляли с показателями, полученными при обследовании 30 практически здоровых.

Параллельно для достижения цели исследовали у больных основной группы и сопоставления цитокиновый профиль крови (ЦПК) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на лабораторном оборудовании фирмы «Sanofi Diagnostics Pasteur» (Франция), а также иммуноферментного анализатора PR 2100 на базе иммунологической лаборатории Луганского центра по борьбе и профилактике СПИДа. Концентрацию провоспалительных (IL-1 β , IL-2, TNF α , IL-6) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов определяли при помощи сертифицированных в Украине реагентов производства компании «Протеиновый контур» (Pro Con, Санкт-Петербург): Pro Con IL-1 β , Pro Con TNF α , Pro Con IL-2, Pro Con IL-6.

Статистическую обработку полученного материала проводили на персональном компьютере АД Атлон 64 3200+ методом одно- и мультифакторного дисперсионного анализа (использовали пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2005, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5) [21]. При этом клиническое испытание лекарственных препаратов осуществляли согласно этическим принципам Хельсинкской декларации, учитывали также основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных средств [16, 21].

Результаты и их обсуждение. До начала терапии у всех больных, находившихся под нашим наблюдением, отмечали типичную клиническую картину симптомокомплекса ОТ тяжёлого течения.

У всех больных регистрировали высокую температуру тела (лихорадка 38,7–39,4°C), отмечали выраженную слабость и адинамию, сильную головную боль разлитого характера, отсутствие или резкое снижение аппетита и другие признаки общеинтоксикационного синдрома [14].

Локальный очаг воспаления в миндалинах был детерминирован довольно яркой гиперемией, заметной отёчностью тканей с гнойным отделяемым из лакун (при лакунарном процессе), а также поражением в виде язв в области нёбных миндалин с гнойным содержимым (при гнойно-некротической ангине), кроме того, отмечали болезненность и увеличение в размерах при пальпаторном исследовании подчелюстных лимфатических узлов.

При бактериологическом исследовании мазков с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки получены следующие выделения возбудителей: *Str. pyogenes* – 47 штаммов, *Str. anginosus* – 26 культур, *Str. viridans* – 19 штаммов.

В основной группе и группе сопоставления исследованы объективные и субъективные клинические признаки ОТ тяжёлого течения и их эволюция в результате применения методов лечения. Следует обратить внимание на то, что у лиц основной группы, получавших комбинированную терапию с применением Циклоферона® и Цитофлавина®, устранение синдрома токсикоза и астенизации происходило намного быстрее, чем у больных группы сопоставления. Например, продолжительность лихорадочных проявлений у лиц основной группы была в среднем на $(3,3 \pm 0,4)$ дня меньше ($P < 0,05$), чем в группе сопоставления; общей слабости – на $(4,2 \pm 0,4)$ дня ($P < 0,05$), недомогания – на $(3,8 \pm 0,3)$ дня ($P < 0,05$), головной боли диффузного характера – на $(2,4 \pm 0,4)$ дня ($P < 0,05$), снижения аппетита или его отсутствия – на $(3,9 \pm 0,5)$ дня ($P < 0,05$), снижения интеллектуальной и физической работоспособности – на $(4,4 \pm 0,8)$ дня ($P < 0,05$), повышенной усталости – на $(4,8 \pm 0,4)$ дня ($P < 0,05$), гиперемии миндалин – на $(4,2 \pm 0,5)$ дня ($P < 0,05$), увеличение подчелюстных лимфатических узлов – на $(4,5 \pm 0,3)$ дня ($P < 0,05$), болезненности при ощупывании подчелюстных лимфатических узлов – на $(3,8 \pm 0,4)$ дня ($P < 0,05$).

При обследовании больных до начала комплексной терапии выявлены изменения биохимических тестов, свидетельствовавшие о развитии у лиц обеих групп синдрома ЭМИ [4, 5]. Отметим, что у лиц основной группы уровень «средних молекул» в сыворотке крови был выше нормы в 3,89 раза ($P < 0,001$) и составлял $(2,04 \pm 0,11)$ г/л, тогда как в группе сопоставления – в 3,76 раза ($P < 0,001$) и составлял $(2,00 \pm 0,12)$ г/л.

Исследована также концентрация МДА в сыворотке крови, которая превышала норму в обеих группах: в основной группе – в среднем в 2,08 раза ($P < 0,001$),

составив $(6,6 \pm 0,18)$ мкмоль/л, а в группе сопоставления – соответственно в 1,96 раза ($P < 0,001$) и $(6,2 \pm 0,14)$ мкмоль/л. В результате проведенного исследования до лечения выявлено, что у всех больных наблюдали нарушения интерферонового статуса (табл. 1).

Таблица 1. Тесты, отражающие спонтанную и индуцированную продукцию интерферона мононуклеарами у больных острым тонзиллитом тяжёлого течения до начала комплексной терапии, пг/мл ($M \pm m$)

Показатель ИФН в супернатантах культур мононуклеаров периферической крови	Норма	Группа		P
		основная ($n = 48$)	сопоставления ($n = 44$)	
<i>До лечения</i>				
α-ИФН				
спонтанный	$18,5 \pm 0,9$	$12,1 \pm 0,2^{**}$	$12,5 \pm 0,22^{**}$	$> 0,05$
индуцированный митогеном	$53,6 \pm 1,6$	$25,1 \pm 0,8^{***}$	$25,4 \pm 0,9^{***}$	$> 0,05$
γ-ИФН				
спонтанный	$26,2 \pm 1,3$	$13,7 \pm 0,5^{***}$	$14,3 \pm 0,5^{***}$	$> 0,1$
индуцированный	$67,9 \pm 1,8$	$28,6 \pm 2,1^{***}$	$29,2 \pm 2,4^{***}$	$> 0,05$
<i>После лечения</i>				
α-ИФН				
спонтанный	$18,5 \pm 0,9$	$18,3 \pm 0,6$	$14,4 \pm 0,3^*$	$< 0,05$
индуцированный митогеном	$53,6 \pm 1,6$	$51,8 \pm 1,5$	$35,6 \pm 1,5^{**}$	$< 0,01$
γ-ИФН				
спонтанный	$26,2 \pm 1,3$	$25,9 \pm 0,8$	$16,8 \pm 0,8^*$	$< 0,05$
индуцированный	$67,9 \pm 1,8$	$65,6 \pm 1,9$	$39,9 \pm 1,5^{**}$	$< 0,01$

Достоверность различий относительно нормы при: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$; P – достоверность различий (уровень достоверности) между показателями основной группы и группы сопоставления.

Согласно данным табл. 1, в основной группе больных ОТ тяжёлого течения спонтанная продукция альфа-интерферона (α -ИФН) мононуклеарными клетками периферической крови составила в среднем $(12,1 \pm 0,2)$ пг/мл, что в 1,53 раза меньше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$); у лиц группы сопоставления – соответственно $(12,50 \pm 0,22)$ пг/мл и в 1,48 раза ($P < 0,01$). Индуцированная митогеном (ФГА) продукция α -ИФН мононуклеарами периферической крови у лиц основной группы составила $(25,1 \pm 0,8)$ пг/мл, что в 2,13 раза ниже нормы ($P < 0,001$); больных группы сопоставления – соответственно $(25,4 \pm 0,9)$ пг/мл и в 2,1 раза ($P < 0,001$). Спонтанная продукция γ -ИФН (гамма-интерферон) у лиц основной группы в среднем составила $(13,7 \pm 0,5)$ пг/мл, что в 1,9 раза ниже, чем в контроле ($P < 0,001$); в группе сопоставления – соответственно $(14,3 \pm 0,5)$ пг/мл и в 1,84 раза ($P < 0,001$). Индуцированная митогеном продукция γ -ИФН иммунокомпетентными клетками у больных ОТ тяжёлого течения составила в среднем $(28,6 \pm 2,1)$ пг/мл, что в 2,39 раза меньше, чем у практически здоровых ($P < 0,001$); у лиц группы сопоставления – соответственно $(29,2 \pm 2,4)$ пг/мл и в 2,31 раза ($P < 0,001$).

Как видно из табл. 1, до начала терапии у больных ОТ тяжёлого течения наблюдалось достоверное угнетение как спонтанной, так и индуцированной митогеном продукции α -ИФН и γ -ИФН мононуклеарами в обеих группах.

При исследовании цитокинового профиля крови (ЦПК) у лиц основной группы и сопоставления отмечали повышение уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) сыворотки крови, что проявлялось увеличением коэффициентов, отражающих соотношение провоспалительных и противовоспалительных ЦК. Так, у больных основной группы уровень ИЛ-1 β (IL-1 β) составил $(50,5 \pm 2,2)$ пг/мл, что в среднем в 2,68 раза выше нормы ($P < 0,001$); содержание ИЛ-2 (IL-2) – $(40,2 \pm$

1,8) пг/мл, что выше нормы в среднем в 1,92 раза; уровень TNF α – (97,3 \pm 2,2) пг/мл, что выше нормы в 2,46 раза ($P < 0,001$); концентрация ИЛ-6 (IL-6) – (48,4 \pm 2,4) пг/мл, что выше нормы в 1,98 раза ($P < 0,001$). Концентрация ЦК ИЛ-4 (IL-4) повышалась незначительно и составила в среднем (61,4 \pm 3,3) пг/мл, что в 1,29 раза выше нормы ($P < 0,05$).

Учитывая, что коэффициент соотношения ЦК с провоспалительным и противовоспалительным действием существенно увеличился, мы получили следующие данные: индекс IL-1 β /IL-4 выше в 2,05 раза относительно нормы ($P < 0,001$), коэффициент IL-2/IL-4 – в среднем в 1,48 раза ($P < 0,01$), соотношение TNF α /IL-4 – в среднем в 1,52 раза ($P < 0,01$). Увеличение данных индексов свидетельствовало о превалирующей роли в сыворотке крови больных провоспалительных ЦК по сравнению с противовоспалительными, что соответствовало тяжести клинической картины ОТ. Схожие результаты получены и в группе сопоставления. Так, содержание IL-1 β у них превышало норму в 2,67 раза, составляя в среднем (40,4 \pm 1,4); концентрация TNF – соответственно в 2,2 раза и (91,2 \pm 2,1) пг/мл ($P < 0,001$); уровень IL-6 – соответственно в 1,86 раза ($P < 0,001$) и (45,5 \pm 2,1) пг/мл; концентрация IL-4 – соответственно в 1,31 раза и (62,1 \pm 3,0) пг/мл ($P < 0,05$). Также изменялись и коэффициенты. Индекс IL-1 β /IL-4 превышал норму в среднем в 2,02 раза ($P < 0,001$); коэффициент IL-2/IL-4 – в 1,47 раза ($P < 0,001$), индекс IL-6/IL-4 – в 1,39 раза ($P < 0,01$). Приведенные данные показали существенное преобладание провоспалительных ЦК над противовоспалительными, что, как и в основной группе, свидетельствовало о выраженной тяжести клинических проявлений ОТ.

Повторное мониторинговое исследование больных обеих групп осуществляли в фазе ранней реконвалесценции ОТ и после завершения полного курса комплексной терапии. Отмечено, что у лиц, получавших дополнительно Цитофлавин® и Циклоферон® в комплексе лечения ОТ, происходило существенное снижение исследованных биохимических показателей по сравнению с исходным более высоким их уровнем. Так, уровень СМ под влиянием терапии у лиц основной группы уменьшился в среднем в 3,55 раза, составив в фазе ранней реконвалесценции (0,58 \pm 0,04) г/л, что соответствовало верхнему уровню нормы ($P < 0,05$). После окончания курса терапии данный показатель соответствовал норме, что позволило считать использование комплексной терапии с применением Циклоферона® и Цитофлавина® эффективным в отношении синдрома ЭМИ и его проявлений в лабораторных показателях.

У лиц группы сопоставления позитивная динамика исследованных тестов была менее выраженной. Так, уровень СМ в сыворотке крови в процессе общепринятой терапии уменьшился только в 2,11 раза, составив уже после окончания лечения (0,94 \pm 0,05) г/л, что в 1,82 раза выше нормы ($P < 0,01$) и в 1,63 выше концентрации СМ у лиц основной группы ($P < 0,05$).

Положительные изменения отмечены и в показателях спонтанной и индуцированной продукции ИФН мононуклеарами периферической крови у больных (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных основной группы, получавших дополнительно Циклоферон® и Цитофлавин®, изучаемые показатели достигали нижних пределов нормы ($P < 0,05$), тогда как в группе сопоставления, несмотря на определенные позитивные изменения, показатели интерфероногенеза оставались достоверно ниже нормы ($P < 0,05$ – $0,01$). Итак, включение Циклоферона® и Цитофлавина® в комплекс терапии больных ОТ тяжёлого течения способствует восстановлению интерферонсинтезирующей способности мононуклеаров периферической крови, существенно оптимизируя процессы полноценного иммунобиологического ответа организма и ускоряя саногенез. Аналогичная позитивная динамика наблюдалась и в отношении ЦПК, в частности положительное влияние комплекса Цитофлавина® и Циклоферона® при лечении больных ОТ тяжёлого течения. У лиц основной группы установлено снижение до верхней границы нормы уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и нормализацию

соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК. У больных группы сопоставления, получавших только общепринятое лечение, выраженной положительной динамики не наблюдалось.

Цитокиновый профиль крови лиц с ОТ тяжёлого течения приведен в табл. 2.

Таблица 2. Цитокиновый профиль крови больных острым тонзиллитом тяжёлого течения после завершения курса терапии, пг/мл ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		P
		основная (n = 48)	сопоставления (n = 44)	
IL-1 β	18,8 \pm 1,3	20,4 \pm 1,3	31,2 \pm 1,4*	< 0,05
IL-2	20,8 \pm 1,4	22,1 \pm 1,2	26,1 \pm 1,3*	= 0,05
TNF α	39,6 \pm 1,6	40,8 \pm 1,1	52,2 \pm 1,1*	< 0,05
IL-6	24,4 \pm 2,1	26,5 \pm 1,5	36,4 \pm 1,4**	< 0,05
IL-4	47,2 \pm 1,8	49,1 \pm 1,6	53,3 \pm 1,3	< 0,05
IL-1 β /IL-4	0,40 \pm 0,03	0,41 \pm 0,04	0,57 \pm 0,03*	< 0,05
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,45 \pm 0,03	0,50 \pm 0,02	< 0,05
TNF α /IL-4	0,84 \pm 0,04	0,86 \pm 0,04	0,98 \pm 0,03**	< 0,05
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,54 \pm 0,03	0,70 \pm 0,02**	< 0,05

Достоверность различий относительно нормы при *P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001; P – достоверность различий (уровень достоверности) между показателями основной группы и группы сопоставления.

Как видно из табл. 2, положительная динамика показателей, характеризующих ЦПК, несмотря на проводившееся общепринятое лечение, была менее выраженной и не достигала даже нижних границ нормы, оставаясь практически во всех случаях ниже её (P < 0,05). Таким образом, использование Циклоферона® и Цитофлавина® в комплексе терапии больных ОТ тяжёлого течения не просто целесообразно, но и клинически оправдано, поскольку данное сочетание позитивно влияет на уровень СМ и устранение синдрома ЭМИ, оптимизирует продукцию интерферонов (спонтанную и индуцированную), улучшает показатели, характеризующие цитокиновый профиль крови больных ОТ тяжёлого течения. Полученные данные свидетельствуют, что применение Циклоферона® и Цитофлавина® наряду с позитивным влиянием на клиническую картину и процесс саногенеза способствует нормализации изученных биохимических и иммунологических показателей, что позволяет считать их использование патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

Выводы. У больных ОТ тяжёлого течения отмечена типичная клиническая картина болезни, которая проявлялась синдромом общей интоксикации и локальными воспалительными изменениями, наблюдавшимися в ротовом отделе глотки. При изучении биохимических показателей до начала терапии у больных отмечены существенные изменения тестов, подтвердивших развитие у больных выраженных симптомов местной интоксикации, а также астенизации. У лиц основной группы устранение интоксикационного синдрома и астенизации происходило значительно быстрее, чем у пациентов, не получавших Циклоферона® и Цитофлавина®. Так, длительность лихорадки у больных основной группы была в среднем на (3,3 \pm 0,4) дня меньше (P < 0,05), чем в группе сопоставления. Подобную позитивную тенденцию наблюдали и в отношении общей слабости, недомогания, головной боли разлитого характера, снижения аппетита или его отсутствия, изменений умственной и физической работоспособности, а также локального ЛОР-статуса (гиперемия и отёчность миндалин, налёт на миндалинах), увеличения и болезненности при пальпации регионарных лимфатических узлов. Что касается уровня СМ, то у больных основной группы до начала лечения он был выше нормы в 3,89 раза (P < 0,001), в группе сопоставления – в 3,76 раза (P < 0,001). Концентрация МДА также превышала норму у лиц основной группы в среднем

в 2,08 раза ($P < 0,001$), у больных группы сопоставления – в среднем в 1,96 раза ($P < 0,001$). У всех обследованных выявлены нарушения интерфероногенеза: уменьшение продукции α -ИФН иммунокомпетентными клетками (спонтанной и индуцированной митогеном) и γ -ИФН (спонтанной и индуцированной) примерно в аналогичных трендах. Изучение цитокинового профиля крови свидетельствовало, что у больных обеих групп провоспалительная активность цитокинов существенно превалировала над противовоспалительной, что соответствовало тяжести патологического процесса до начала лечения. Применение в терапии больных ОТ тяжёлого течения сочетания препарата с иммунотропной активностью Циклоферона® и энергопротектора и антигипоксанта Цитофлавина® позволяет нормализовать общее состояние, оптимизировать самочувствие больных, устраняя как общетоксический и астенический синдромы, так и местные воспалительные изменения в ротовом отделе глотки, способствуя нормализации изученных биохимических и иммунологических показателей.

Комплексное использование Циклоферона® и Цитофлавина® приводит к снижению концентрации СМ и МДА до верхних значений нормы, устраняя симптомокомплекс местной интоксикации, способствует нормализации изученных тестов, характеризующих систему интерферона и цитокиновый профиль крови больных. Исходя из полученных клинических и лабораторных данных, можем считать патогенетически обоснованным, целесообразным и перспективным использование Циклоферона® и Цитофлавина®, что дает основание рекомендовать применение данного сочетания при ОТ тяжёлого течения в условиях инфекционных стационаров.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Андреев Л. И., Кожемякин Л. А. Методика определения малонового диальдегида // Лаб. дело. – 1998. – № 11. – С. 41–43.
2. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб, 2005. – 36 с.
3. Брико Н. И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние, проблемы и перспективы контроля: Материалы II ежегодного Всерос. конгр. по инфекц. болезням (Москва, 29–31 марта 2010 г.) // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – С. 47–48.
4. Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
5. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Там же. – 2006. – Вып. 35, № 1. – С. 3–13.
6. Гуров А. В., Мужичкова А. В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики антибактериальной терапии инфекций ЛОР-органов // Вестн. отоларингологии. – 2013. – № 1. – С. 77–80.
7. Дзюблик И. В., Кривохатская Л. Д., Трофименко Е. П., Ковалюк Е. В. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови // Лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 34–37.
8. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
9. Ершов Ф. И., Киселёв О. И. Интерфероны и их индукторы. – М: Гэотар-Медиа, 2005. – 356 с.
10. Заплутанов В. А., Терёшин В. А., Соцкая Я. А. и др. Циклоферон: Реферативный сборник (база данных госслужбы интеллектуальной собственности). – Санкт-Петербург; Луганск: Тактик-Студио, 2014. – 160 с.
11. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В. Способ определения «средних молекул» // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
12. Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция Циклофероном®. – СПб, 1998. – 86 с.
13. Суслина З. А., Румянцева С. А., Федин А. И. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2005. – № 3. – С. 7–14.
14. Суслина З. А., Танащан М. М., Ключева Е. Г. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) // Поликлиника. – 2007. – № 1. – С. 31–33.

15. Терёшин В. А. Влияние циклоферона на динамику ФНО- α и показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных острым тонзиллитом смешанной вирусно-бактериальной этиологии // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 131–133.
16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л. Л. Громашевской. – К: Минздрав Украины, 1990. – 64 с.
17. Фролов В. М., Волянский Ю. Л., Заболотный К. Г. Патогенез и терапия тяжёлых форм ангин (клинико-биохимические и иммунологические исследования). – Харьков; Луганск: Изд-во ЛГМУ, 2007. – 236 с.
18. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Зелёный И. И., Круглова О. В. Современные подходы к лечению осложнённых и рецидивирующих форм рожи. – СПб, 2012. – 68 с.
19. Фролов В. М., Терёшин В. А., Соцкая Я. А. и др. Оценка клинико-патогенетической эффективности комбинации Реамберина® и Циклоферона® у больных острым тонзиллитом тяжёлого течения // Лік. справа = Врачеб. дело. – 2013. – № 2. – С. 124–129.
20. Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. – 2006. – № 5. – С. 67–70.
21. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб: Воен.-мед. академия, 2005. – 292 с.
22. Guay D. Short – cours antimicrobial therapy of acute tonsillitis // Drugs. – 2003. – Vol. 63. – P. 2169–2184.
23. Low D. E., Desroisers M., Mc Sherry I. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute tonsillitis // Can. Med. Assoc. I. – 2007. – Vol. 156. – P. 1–14.
24. Tamashiro E., Antitunes M. B., Palmer I. N. Implications of bacterial biofilms in tonsillary pathology // Brar. I. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. 233–235.

**МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ПОЄДНАННЯ
ЦИКЛОФЕРОНУ® І ЦИТОФЛАВІНУ® В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ТОНЗИЛІТ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ**

*Я. А. Соцка, О. Л. Коваленко, М. О. Пересадин, В. А. Заплутанов, Т. В. Дьяченко,
І. О. Кузовлева (Луганськ, Україна, Санкт-Петербург, Росія)*

Досліджено клініко-імунологічну ефективність поєднання Циклоферону® та Цитофлавіну® у хворих на гострий тонзиліт (ГТ) тяжкого перебігу. Встановлено, що використання Циклоферону® та Цитофлавіну® в комплексній терапії хворих на ГТ сприяє швидкій оптимізації загального стану і самопочуття хворих, усуненню загальнотоксичних і локальних патологічних проявів, досягненню клініко-імунологічної та біохімічної ремісії. Включення сучасного імунотропного препарату Циклоферону® і полімодального антиоксиданту Цитофлавіну® в комплекс лікування хворих на ГТ тяжкого перебігу сприяє відновленню порушеного цитокінового профілю крові хворих, відновленню інтерфероногенезу, позитивно впливає на усунення синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації і ліквідацію клінічних проявів астенизації.

Ключові слова: гострий тонзиліт, Циклоферон®, Цитофлавін®, лікування.

**ALTERNATIVES AND PERSPECTIVES OF USE CYCLOPHERONY®
AND CYTOFLAVINY® COMBINATION IN TREATMENT PATIENTS WHO ARE ILL
WITH TONSILLITIS ACUTE HEAVY COURSE**

*Ya. A. Soetskaya¹, A. L. Kovalenko², N. A. Peresadin¹, W. A. Zaplutanov³,
T. W. Diyathenko³, I. A. Kuzovleva¹ (Lugansk, Ukraine; St. Petersburg, Russia)*

¹Kafedra infectious disease epidemiology SE «Lugansk State Medical University»;

²Institute of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency (St. Petersburg, Russia);

³St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy (Russia)

Clinical and immunological efficiency of Cyclopheron® and Cytoflaviny® combination in treatment of patients who are ill with acute heavy tonsillitis was studied. It was documented(/noticed), that combine use of Cyclopheron® and Cytoflaviny® as mixed treatment of category of patients helps to optimize quickly patient's condition and state, to remove general toxic and local pathological symptoms; approaches clinical, immunological and biochemical remission. The modern immunotropic medication Cyclopheron® and polymodal antioxidant Cytoflaviny® including insert in the complex treatment of patients with tonsillitis acute heavy course favor blood cytokine profile of patients restoration of disturbed, restoration of interferonogenesis, positively affecting the elimination syndrome «endogenous metabolic intoxication» and the elimination of clinical symptoms asthenia.

Key words: tonsillitis acute, Cyclopheron®, Cytoflaviny®, treatment.