

Л.В. Кузнецова, д.м.н., профессор, О.В. Назар, к.м.н., Л.С. Осипова, к.м.н., А.В. Юркина, НМАПО ім. П.Л. Шупика; Т.В. Машенская; В.В. Скиба, д.м.н., профессор, Київський медичний університет УАНМ; С.О. Трепет, к.м.н., С.Е. Бондарь, Київська городська клінічна лікарня № 1

# Эффективность современной комплексной терапии хронического рецидивирующего фурункулеза с применением рекомбинантного интерлейкина-2

**Бактериальные инфекции кожи являются серьезной клинической проблемой ввиду их распространенности во всем мире и недостаточной эффективности терапии.**

В настоящее время отмечается тенденция к росту распространенности хронических бактериальных и вирусных заболеваний, для которых характерны непрерывно рецидивирующее течение и малая эффективность антибактериальной и симптоматической терапии. Одним из заболеваний, влияющих на качество жизни, является фурункулез. Несмотря на раннюю диагностику и применение современных антибактериальных препаратов, заболеваемость указанной патологией не снижается.

Развитие рецидивирующего фурункулеза, при котором больной в течение длительного времени не в состоянии справиться с инфекцией, связывают

с нарушением нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы. Факторами предрасположенности к возникновению заболевания могут быть инфицированные раны, нарушение правил гигиены, диабет, общая ослабленность организма, потертости, перегрев, неадекватное лечение с использованием гормонов. Микробными возбудителями являются коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* и стрептококк группы А. Наличие на коже или на слизистой носа патогенного штамма *S. aureus* считается важным фактором развития заболевания, при этом у 30% здоровых людей высевается из носа патогенный штамм *S. aureus*, тем не

менее фурункулы у них развиваются крайне редко. В то же время не у всех пациентов удается выявить патогенный штамм *S. aureus*. Некоторые авторы также отмечают наличие аллергического компонента в воспалении при фурункулезе у лиц старшего возраста, что сопровождается повышением общего IgE.

Следует помнить, что фурункулез может формироваться при ряде иммунозависимых патологий, таких как синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джебба), синдром Вискотта-Олдрича. Возбудителями заболевания в этом случае являются золотистый стафилококк и β-гемолитический стрептококк. Описана вспышка заболеваемости фурункулезом нижних конечностей у 110 пациентов, являвшихся клиентами одного и того же педикюрного салона. Возбудителем являлся *Mycobacterium fortuitum*; этот микроорганизм был выявлен в ванночках для ног, используемых в салоне.

По данным микробиологических исследований, *S. aureus* в 89,5% случаев резистентен к пенициллину и ампициллину, в 18,7% – к эритромицину; в 93% случаев чувствителен к клоксацилину, цефалексину и ко-тримоксазолу. В последние годы отмечается достаточно широкое распространение метициллин-резистентных штаммов этого микроорганизма (до 25% случаев).

Фурункул развивается в результате острого гнойно-некротического воспаления волосяного фолликула и окружающих его тканей. Как правило, фурункул является осложнением остеофолликулита стафилококковой этиологии. В дальнейшем заболевание прогрессирует, глубокий фолликулит в течение 24-48 ч трансформируется в болезненный воспалительный узел (стадия инфильтрации). Через несколько дней наблюдается выпячивание участка кожи над узлом, появляются симптомы флюктуации (стадия созревания). Далее узел вскрывается с выделением определенного количества гноя и отхождением некротического стержня – участков омертвевшей кожи. Затем образуется гранулирующая кратерообразная язва, которая достаточно быстро рубцуется (стадия язвы и рубцевания). Указанные процессы происходят приблизительно в течение 2 нед. Фурункулы могут возникать как одиночно, так и множественно (фурункулез). Следует отметить, что у лиц с ослабленным иммунным статусом лимфогенное распространение инфекции на прилегающие ткани может вызвать возникновение флегмоны, остеомиелита, язвенной пиодермии. При возникновении фурункула в области носогубного треугольника назначение тепловых процедур, механическое выдавливание могут спровоцировать тромбоз пещеристого синуса, гнойный менингит.

В случае рецидивирования фурункулов диагностируется хронический рецидивирующий фурункулез. Как правило, заболевание характеризуется частыми

длительными вялотекущими обострениями, толерантными к проводимой антибактериальной терапии. Хронический рецидивирующий фурункулез классифицируется в зависимости от количества фурункулов, распространенности и выраженности воспалительного процесса (Л.Н. Савицкая, 1987).

Тяжелая степень – диссеминированные, множественные, непрерывно рецидивирующие небольшие очаги со слабой местной воспалительной реакцией, не пальпируемыми или слегка определяющимися регионарными лимфатическими узлами. Тяжелое течение фурункулеза сопровождается симптомами общей интоксикации: слабостью, головной болью, снижением работоспособности, повышением температуры тела, потливостью.

Средняя степень тяжести – одиночные или множественные фурункулы больших размеров, протекающие с бурной воспалительной реакцией, с рецидивами от 1 до 3 раз в год. Иногда сопровождается увеличением регионарных лимфатических узлов, лимфангоитом, кратковременным повышением температуры тела и незначительными признаками интоксикации.

Легкая степень тяжести – одиночные фурункулы, сопровождающиеся умеренной воспалительной реакцией, с рецидивами от 1 до 2 раз в год, хорошо пальпируемыми регионарными лимфатическими узлами, без явлений интоксикации.

Чаще всего пациенты, страдающие фурункулезом, получают лечение у хирургов. В лучшем случае на амбулаторном этапе им проводится исследование крови на сахар, аутогемотерапия, некоторым назначают иммуномодулирующие препараты без предварительно проведенного обследования. В большинстве случаев пациенты не получают положительного результата от проведенной терапии. Хронический рецидивирующий фурункулез имеет сложный и до сих пор недостаточно изученный патогенез. Установлено, что дебют и дальнейшее рецидивирование заболевания обусловлены целым рядом эндо- и экзогенных факторов, среди которых наиболее значимыми считаются нарушение барьерной функции кожных покровов, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной и мочевыделительной систем, наличие очагов хронической инфекции различной локализации, сопровождающихся иммуносупрессией. По данным проведенных исследований, очаги хронической инфекции различной локализации выявляются у 75-99,7% пациентов с хроническим фурункулезом. Наиболее часто встречаются очаги хронической инфекции ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический гайморит, хронический фарингит), дисбактериоз кишечника с увеличением

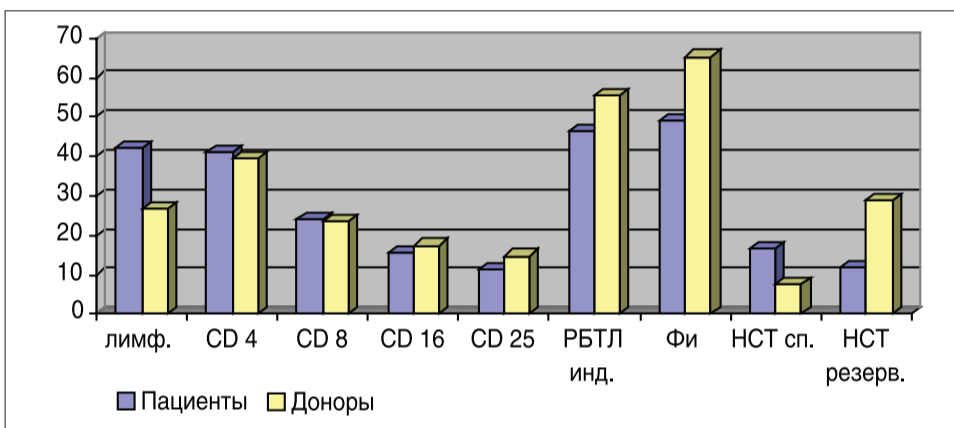


Рис. 1. Активность клеточных иммунных реакций до лечения

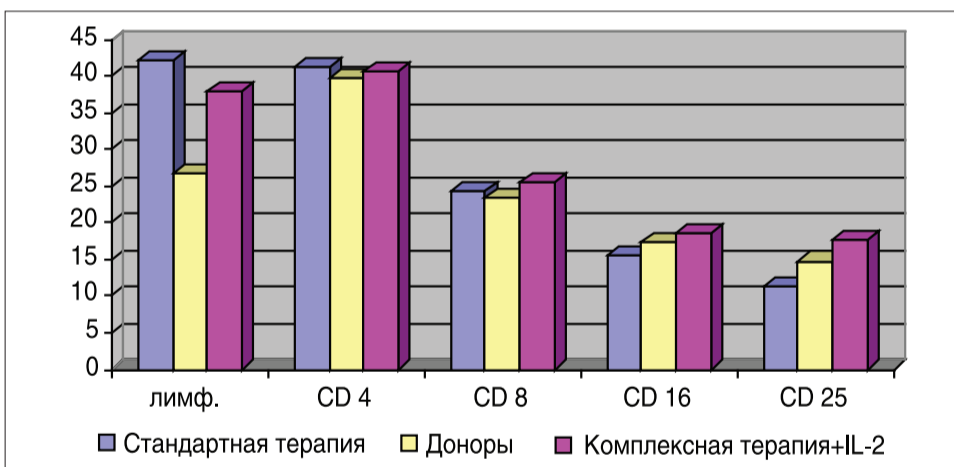


Рис. 2. Показатели иммунитета после проведенного лечения

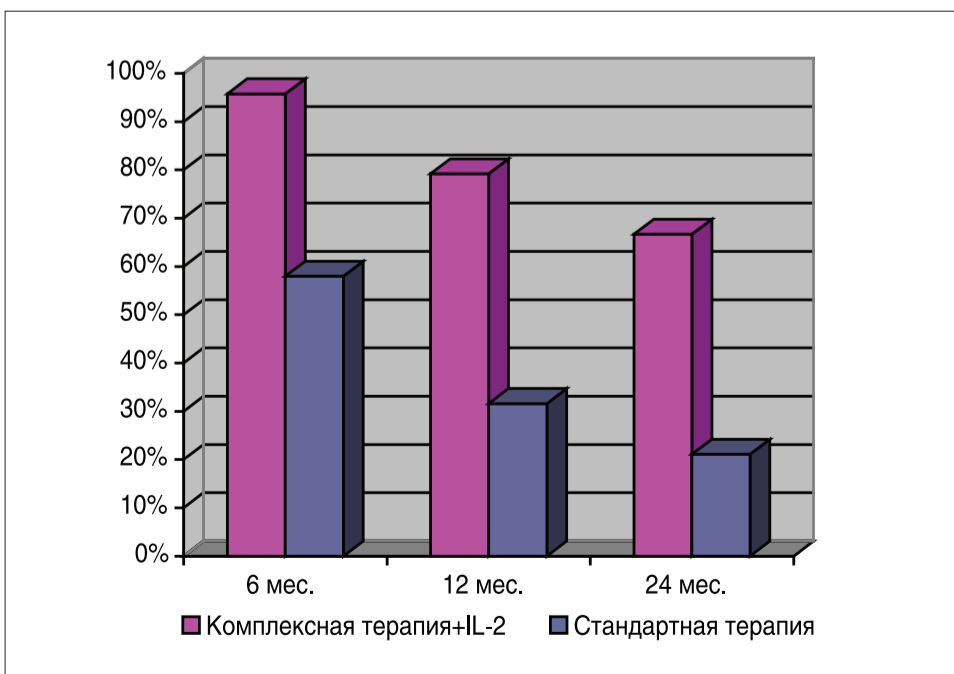


Рис. 3. Иммунокорректирующее действие комплексной терапии + r-ИЛ-2 в сравнении со стандартной терапией

содержания кокковых форм. У больных хроническим фурункулезом патология ЖКТ (хронический гастроэнтерит, эрозивный бульбит, хронический холецистит) определяется в 48-91,7% случаев. У 39,7% пациентов диагностируется патология эндокринной системы: нарушения обмена углеводов, гормонпродуцирующей функции щитовидной и половых желез. У 39,2% больных с упорно текущим фурункулезом имеет место латентная сенсibilизация.

У 99,7% пациентов выявлены хронические очаги инфекции различной локализации. В 39,2% случаев определялась латентная сенсibilизация к различным аллергенам.

В возникновении и развитии хронического фурункулеза наряду с особенностями возбудителя, его патогенными, вирулентными и инвазивными свойствами, наличием сопутствующей патологии большое значение имеют нарушения нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы. В силу разных причин в работе иммунной системы, призванной обеспечить биологическую индивидуальность организма и, как следствие, выполняющей защитную функцию при контакте с инфекционными, генетически чужеродными агентами, могут возникать нарушения, что ведет к ослаблению защиты организма от микробов и проявляется в повышенной инфекционной заболеваемости.

Иммунная защита от бактерий-патогенов включает два взаимосвязанных компонента: врожденный (носящий преимущественно неспецифический характер) и адаптивный (характеризующийся высокой специфичностью к чужеродным антигенам) иммунитет. Возбудитель хронического фурункулеза при попадании на кожные покровы вызывает каскад защитных реакций.

Целью нашей работы стала оценка иммунологических нарушений и эффективности их коррекции цитокинориентированной терапией рекомбинантным интерлейкином (ИЛ) 2 (Биолейкин, Arterium).

#### Материалы и методы

Было проведено обследование 43 пациентов хирургического стационара с диагнозом фурункулеза: 19 мужчин и 24 женщины в возрасте от 16 до 79 лет ( $41 \pm 2,0$  года). Длительность заболевания составила от 1,4 до 5 лет. Обследование (иммунограмма) выполнялось до и после лечения.

Иммунограмма включала определение следующих показателей:

- клеточного звена — количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8); их активность — выраженность рецепторов ИЛ-2 (CD25), способность к пролиферации в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с митогенной нагрузкой (ФГА) и без нее; количество натуральных киллеров (CD16);
  - гуморального звена — количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), В-лимфоцитов (CD22), иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgG, IgM);
  - неспецифических факторов резистентности — фагоцитарную активность нейтрофилов (поглощительную — Фч, Фи, бактерицидную — НСТ-тест), гемолитическую активность системы комплемента (СН50).
- Участники были разделены на две группы: основную (n=24, 11 (45,8%)

мужчин и 13 (54,2%) женщин), в которой проводилась комплексная цитокинориентированная терапия с применением Биолейкина, и контрольную (n=19, 8 (42,1%) мужчин и 11 (57,9%) женщин), пациенты которой получали стандартную комплексную терапию. Средняя длительность заболевания составила в основной группе 2,9 года, в контрольной — 2,8 года. Частота обострений в год — от 2,4 до 5 (средние значения в основной группе — 3,7, в контрольной — 3,5).

Что касается локализации фурункулов, то в 25% случаев была поражена поясничная область, в 20% — ягодицы, в 18% — бедра, в 15% — предплечья, в 12% — лицо; в единичных случаях — шея и кисти рук; также имели место случаи локализации фурункулов в нескольких областях.

#### Результаты и обсуждение

У всех больных был выполнен посев с определением чувствительности к антибиотикам. *S. aureus* высеян в 22 случаях в основной группе и 9 — в контрольной, *S. epidermidis* — соответственно в 2 и 3 случаях. Наибольшая чувствительность флоры отмечалась к ципрофлоксацину (41%), гентамицину (14%), клиндамицину (13%) случаев.

Иммунный статус пациентов до лечения характеризовался выраженными изменениями со стороны как неспецифических факторов защиты, так и специфических иммунных реакций (по сравнению с иммунограммой здоровых лиц). Несмотря на выраженный лимфоцитоз, у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом определялась иммуносупрессия, характеризующаяся изменением уровня цитотоксических лимфоцитов (повышением уровня CD8 при нормальном содержании CD16), сниженной функциональной активностью Т-лимфоцитов (снижением экспрессии рецепторов ИЛ-2 (CD25). Помимо этого, отмечались депрессия способности к пролиферации под воздействием ФГА (РБТЛ<sub>инд</sub>), признаки дисрегуляции фагоцитарной активности нейтрофилов (снижение поглощительной активности (Фи), функционального резерва кислородзависимого механизма бактерицидности (НСТ<sub>резерв</sub>) на фоне повышенной спонтанной бактерицидности — НСТ<sub>сп</sub>) (рис. 1).

В обеих группах проводилось стандартное комплексное лечение, включающее антибактериальную терапию, витаминотерапию; местно применялись чистый ихтиол, сухое тепло, УВЧ-терапия. На вскрывшиеся фурункулы накладывались повязки с гипертоническим раствором, после удаления гноя — антибактериальные мази.

Учитывая нарушения преимущественно в системе клеточного звена иммунной системы, в традиционную схему лечения в основной группе пациентов был включен рекомбинантный ИЛ-2 Биолейкин. Цитокинотерапию проводили после санации выявленных очагов инфекции. Препарат назначался в дозе 500 000 МЕ п/к 1 раз в 3 дня (всего на курс 5 инъекций). Биолейкин является полным структурным аналогом пептидного компонента ИЛ-2, поэтому в подавляющем большинстве случаев не вызывает побочных реакций, характерных для других цитокинов.

В качестве основного критерия эффективности Биолейкина использовали отсутствие рецидива заболевания

в течение 6; 12 и 24 мес после окончания лечения.

После проведенной терапии у пациентов основной группы наблюдалась нормализация активности клеточных иммунных реакций:

- Т-лимфоциты — повышались экспрессия рецепторов ИЛ-2 (CD25), ответ на индукцию ФГА пролиферацией (РБТЛ<sub>инд</sub>); сохранялась тенденция к повышению количества цитотоксических лимфоцитов (CD8), — естественных киллеров (CD16) (рис. 2);

- несмотря на несколько повышенные показатели НСТ<sub>сп</sub>, на фоне терапии отмечалось восстановление НСТ<sub>резерв</sub> и поглощительной активности нейтрофилов.

Положительная динамика иммунологических показателей коррелировала с улучшением общего состояния пациентов (повышением работоспособности, снижением интенсивности головных болей, лихорадки).

Применение Биолейкина способствовало клиническому улучшению и оказало иммунокорригирующее действие в 95,8% случаев через 6 мес наблюдения, в 79,2% — через 12 мес и в 66,7% случаев через 24 мес наблюдения, что значительно отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе (57, 97; 31,6 и 21,1% соответственно) (рис. 3).

Было также отмечено, что местная и общая комплексная противовоспалительная и антибактериальная терапия без адекватного воздействия на иммунную систему не предупреждает рецидива фурункулеза. Особенно четко иммунокорригирующий эффект цитокинотерапии Биолейкином

регистрировался при сравнении больных через 6 мес наблюдения: 8 рецидивов (42,1%) в контрольной и 1 (4,2%) в основной группе.

У пациентов с фурункулезом эффект использования Биолейкина проявлялся в форме полного купирования воспалительных реакций в очагах высыпания и предотвращения образования новых элементов.

#### Выводы

Таким образом, из вышеизложенного следует, что хронический фурункулез протекает под воздействием сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов и его нельзя рассматривать только как местное воспаление. Больным хроническим фурункулезом необходимо проводить всестороннее обследование с целью выявления возможных очагов хронической инфекции, которые являются источником септицемии и при нарушении элиминации микробов в крови в результате снижения иммунологической реактивности организма приводят к возникновению фурункулов. Лечение рецидивирующего фурункулеза путем комплексной цитокинориентированной терапии с применением рекомбинантного ИЛ-2 Биолейкина (Arterium, Украина) позволило достичь полного купирования воспалительных реакций в очагах высыпания и устойчивого длительного иммунокорригирующего эффекта, предотвращало образование новых элементов, что привело к 10-кратному снижению риска рецидивирования заболевания и улучшило качество жизни пациентов.

3



## БИОЛЕЙКИН. Когда иммунитет разрушен. БОРЬБА ЗА ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ!

Компенсация иммунодефицитных состояний при различной патологии\*

Сепсис — различной этиологии (абсолютная и/или относительная лимфопения)\*\*

Почечноклеточный рак: диссеминированные и местнораспространенные формы\*



P. C. № UA / 9535/01/02 от 02.02.2009 г.

БИОЛЕЙКИН Корпорации «Артериум»  
рекомбинантный Интерлейкин-2 человека,  
абсолютно идентичный оригинальному препарату!\*\*\*

\* Согласно инструкции.

\*\* По данным исследования GCP (2003-2005г.) использования p-IL-2 в комплексном лечении сепсиса. ТОВ «Биотек» Санкт-Петербург, отчет о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

\*\*\* Сайт: «Государственная служба лекарственных средств» www.dstz.gov.ua



Дополнительная информация по продукту  
0 800 307 000\*

\* звонок со стационарных телефонов в пределах Украины бесплатен

Ближе к людям

ARTERIUM