

Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии

Д.м.н. О.И. Летяева^{1,2}, профессор О.Р. Зиганшин¹, Д.А. Маркеева², Ю.В. Блохина³, к.м.н. Н.Ю. Алексеева⁴, д.б.н. Н.И. Баранова⁴, профессор О.В. Калюжин⁵

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

² Многопрофильная профессорская клиника «СитиМед» центра ООО «Экология здоровья», Челябинск

³ ГБУЗ «ЧОККВД», Челябинск

⁴ ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Недостаточность противоинфекционной защиты является одной из причин возникновения и рецидивирующего течения пиодермии. Поэтому в комплексном лечении хронических форм этого заболевания целесообразно использовать иммуномодуляторы. Особого внимания заслуживают низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточной стенки бактерий — мурамилпептиды.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность стандартизированной композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты (Полимурамил), и влияние этого иммуномодулятора на отсроченную динамику концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов у больных с хронической рецидивирующей пиодермией.

Материал и методы: в исследование включены 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с обострением хронической рецидивирующей пиодермии (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез). Больные рандомизированы в две группы: в 1-й (n=17) пациенты получали стандартное лечение по поводу обострения заболевания (группа сравнения), во 2-й (n=18), помимо того, Полимурамил внутримышечно по 200 мг ежедневно с 1-го по 5-й день исследования (основная группа). Клинические симптомы пиодермии оценивали ежедневно с 0-го по 7-й день, затем на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования. Уровень цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на 0-й и 14-й день, затем через 6 мес. наблюдения.

Результаты исследования: включение Полимурамила в комплексное лечение обострения хронической рецидивирующей пиодермии у мужчин ускорило регрессию основных клинических проявлений заболевания и способствовало индукции стойкой ремиссии. Клиническая эффективность Полимурамила коррелировала со снижением уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови на 14-й день и через 6 мес. наблюдения. Нежелательных явлений, связанных с лечением, и случаев непереносимости иммуномодулятора не зарегистрировано.

Заключение: подтверждены эффективность и безопасность Полимурамила в лечении обострений хронической рецидивирующей пиодермии, выявлена его способность индуцировать стойкую ремиссию этого заболевания.

Ключевые слова: хроническая пиодермия, инфекция кожи, мурамилпептиды, мезо-диаминопимелиновая кислота, Полимурамил, иммуномодулятор, регрессия симптомов, индукция ремиссии, цитокины.

Для цитирования: Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Маркеева Д.А. и др. Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 9–13.

ABSTRACT

Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyoderma

O.I. Letyaeva^{1,2}, O.R. Ziganshin¹, D.A. Markeeva², Yu.V. Blokhina³, N.Yu. Alekseeva⁴, N.I. Baranova⁴, O.V. Kalyuzhin⁵

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk

² Multidisciplinary Professorial Clinic CityMed of the Center of "Ecology of Health", Chelyabinsk

³ Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary

⁴ Penza Physicians' Continuing Education Institute — Branch of "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education"

⁵ Sechenov University, Moscow

Insufficiency of anti-infectious defense is one of the main causes of onset and recurrences of skin infections. In this regard, immunomodulators can be a useful option for complex treatment of chronic forms of these diseases. Special attention should be paid to low molecular weight fragments of peptidoglycan of bacterial cell wall, muramylpeptides.

Aim: to evaluate the clinical efficacy of a standardized composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue (Polymuramyl) and the effect of this immunomodulator on the delayed dynamics of the concentration of proinflammatory and regulatory cytokines in patients with chronic recurrent pyoderma.

Patients and Methods: 35 men aged 23-55 years with recurrence of chronic pyoderma (ostiofolliculitis, folliculitis, sycosis, furunculosis) were included in the study. Patients were randomized into two groups: the patients in the group of comparison ($n=17$) received standard treatment for recurrence of the disease; the patients in the main group ($n=18$), in addition to the standard treatment, received intramuscular injections of Polymuramyl at a dose of 200 mg daily from day 1 to 5 of the study. Clinical symptoms of pyoderma were assessed on days 0-7, 14, and then after 1 and 6 months of the study. The level of cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10) in blood plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on days 0 and 14, and then after 6 months of follow-up.

Results: the inclusion of Polymuramyl in the complex treatment of recurrence of chronic pyoderma in men accelerated the regression of the main clinical manifestations of the disease and provided the induction of persistent remission. Clinical efficacy of Polymuramyl correlated with a decrease in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood plasma on the day 14 and at 6 months of follow-up. The adverse effects associated with the treatment and cases of intolerance to the immunomodulator have not been recorded.

Conclusion: the effectiveness and safety of Polymuramyl in the treatment of recurrence of chronic pyoderma have been confirmed. The ability of this immunomodulator to induce persistent remission of this disease has been revealed.

Key words: chronic pyoderma, skin infection, muramylpeptides, meso-diaminopimelic acid, Polymuramyl, immunomodulator, symptom regression, remission induction, cytokines.

For citation: Letyaeva O.I., Ziganshin O.R., Markeeva D.A. et al. Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyoderma // RMJ. 2018. № 8(1). P. 9–13.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность противoinфекционной защиты является одной из причин возникновения и рецидивирующего течения пиодермии [1]. В этой связи выкристаллизовывается целесообразность включения иммунокоррекции в комплексное лечение хронических форм этого заболевания [2].

Среди различных иммуностропных средств, эффективность которых изучалась у больных пиодермией, особого внимания заслуживают низкомолекулярные фрагменты пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий — мурамилпептиды. Эти соединения, действуя через цитозольные NOD-подобные рецепторы, не только прямо и опосредованно стимулируют соответственно врожденные и адаптивные составляющие противoinфекционного ответа, но и способны снижать избыточные воспалительные реакции [3].

В 2013 г. в России зарегистрирован и разрешен к клиническому применению, в т. ч. при различных формах пиодермии и вторичных иммунодефицитных состояниях, проявляющихся в виде инфекционно-воспалительных хронических и рецидивирующих процессов кожи, природный иммуномодулятор **Полимурамил** — стандартизованная и полностью охарактеризованная композиция трех мурамилпептидных фрагментов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Компоненты препарата содержат остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, из-за наличия которой Полимурамил является не только агонистом внутриклеточных рецепторов NOD2, но и лигандом цитозольных рецепторов NOD1 [4].

Несмотря на то, что действенность Полимурамила в лечении пиодермии в целом доказана и отражена в инструкции по медицинскому применению, степень клинической эффективности, в частности способность индуцировать стойкую ремиссию заболевания, и характер иммуномодулирующего действия этого препарата у больных с хронической рецидивирующей пиодермией требуют уточнения.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность Полимурамила и его влияние на отсроченную динамику концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов у больных с хронической рецидивирующей пиодермией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как открытое рандомизированное испытание. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании до начала лечения и выполнения каких-либо процедур.

Клинической базой исследования была многопрофильная профессорская клиника «СитиМед» центра ООО «Экология здоровья» (г. Челябинск). Иммунологические исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

Полимурамил предоставлен для исследования разработчиком/производителем — ООО «Корус Фарм» — в виде ампул по 0,5 мл, содержащих 200 мкг стандартизованной композиции трех мурамилпептидов, полученных из пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Критерии включения: больные с обострением хронической рецидивирующей пиодермии; информированное согласие пациента; мужской пол; возраст от 23 до 55 лет.

Критерии невключения: участие в любом другом исследовании; прием иммуностропных препаратов (иммуностимуляторов, иммуномодуляторов, иммунодепрессантов, цитостатиков) менее чем за 3 мес. до начала исследования; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; верифицированные сифилис, ВИЧ/СПИД-инфекция, гепатиты С и В или положительные результаты лабораторных исследований на наличие возбудителей этих инфекций или специфических антител к ним; пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могли повлиять на проведение исследования (органические поражения центральной нервной системы, декомпенсированная патология сердечно-

сосудистой системы, больные с любыми проявлениями почечной или острой печеночной недостаточности, онкологические заболевания); аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, ревматоидный артрит, системная красная волчанка).

Критерии исключения: невозможность или нежелание продолжать участие в исследовании; возникновение серьезных нежелательных явлений, которые могли быть расценены как связанные с приемом Полимурамила; несоблюдение пациентом режима лечения и обследования; индивидуальная непереносимость Полимурамила.

В исследование включены 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с обострением хронической рецидивирующей пиодермии (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез).

За 1 день до начала лечения (0-й день) проведено обследование всех включенных в исследование больных: собран полный медицинский анамнез, осуществлены физикальный осмотр с фотофиксацией и дерматоскопией, клинический анализ крови, определение цитокинов в плазме крови, посев из фурункула (при возможности взятия материала).

Распределение пациентов по группам проводилось случайным образом:

1-я группа — основная (18 человек), в которой больные получали внутримышечно Полимурамил по 200 мг ежедневно в течение 5 сут (1–5-й дни исследования) в сочетании со стандартной терапией, включающей топические антисептические (фукорцин наружно на область высыпаний 3–4 р./сут в течение 7–14 дней) и антибактериальные средства (фузидовая кислота (крем или мазь 2%) наружно на область высыпаний 3–4 р./сут в течение 7–14 дней), а при необходимости (при поражении лица и/или распространенном процессе) — системно действующие антибактериальные средства (доксициклина моногидрат 100 мг перорально 2 р./сут в течение 10 дней);

2-я группа — сравнения (17 человек), в которой пациенты получали только стандартную терапию, как описано выше.

Клинические симптомы пиодермии оценивали ежедневно с 0-го по 7-й день, затем на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования.

Критерии клинической эффективности: во время каждого визита в течение всего исследования подсчитывали общее число пустул/фурункулов у больных. Через 6 мес. исследования сравнивалось количество больных в группах с наличием/отсутствием морфологических элементов пиодермии.

При оценке клинического эффекта на 14-й день, через 1 и 6 мес. исследования использовались следующие градации: значительное улучшение, улучшение, без эффекта.

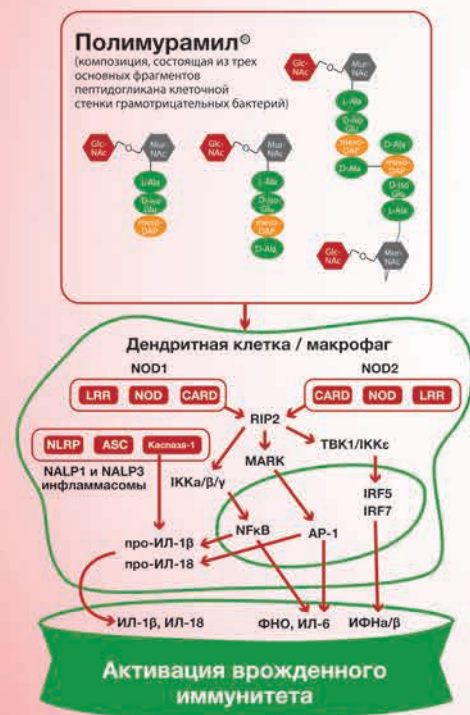
Значительным улучшением считали: на 14-й день — полное разрешение патологического процесса (отсутствие пустул, отека, гиперемии), отсутствие новых элементов в течение 14 дней, легкая поствоспалительная гиперпигментация; через 1 мес. — сохранение полной клинической ремиссии заболевания, отсутствие новых элементов, отсутствие поствоспалительной гиперпигментации; через 6 мес. — сохранение полной клинической ремиссии заболевания, отсутствие новых элементов, отсутствие поствоспалительной гиперпигментации.

Улучшением считали: на 14-й день — разрешение патологического процесса, единичные (не более 2 элементов в одной анатомической зоне) высыпания, выраженная поствоспалительная гиперпигментация, отсутствие появления новых элементов; через 1 мес. — сохранение клинической ремиссии заболевания, появление единичных (не более 2 в одной анатомической зоне) новых элементов, невыраженная поствоспалительная гиперпигментация; через 6 мес. — сохранение клинической ремиссии заболевания, появление новых единичных (не более 2 в одной анатомической зоне) элементов, сохранение невыраженной гиперпигментации.

Отсутствием эффекта считали: на 14-й день — сохраняющиеся признаки воспалительного процесса в уже существовавших элементах (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне), присутствие выраженной поствоспалительной гиперпигментации; через 1 мес. — отсутствие клинической ремиссии, сохранение признаков воспалительного процесса (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне); через 6 мес. — отсутствие клинической ремиссии, сохранение признаков воспалительного процесса (умеренная гиперемия, болезненность, инфильтрация), появление новых пустул (более 2 в одной анатомической зоне), более 2 обострений заболевания за 6 мес.



**ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ
ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ИММУНОМОДУЛЯТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ –
стимулятор внутриклеточных
рецепторов NOD1 и NOD2**



Показания к применению:

Полимурамил® применяется у взрослых, в том числе одновременно с антибактериальными препаратами, в комплексной терапии:

- вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов кожи, мягких тканей;
- острых и хронических пиодермий, остеофолликулита, сикоза, глубокого фолликулита, карбункула, гидраденита, фурункулеза, абсцессов, импетиго;
- для лечения и профилактики хирургических инфекций, в т.ч. послеоперационных гнойно-септических осложнений.

ООО КОРУС ФАРМ

www.coruspharma.ru, www.polimuramil.ru

8 (495) 440-17-57 E-mail: coruspharm@gmail.com

Москва, ул. Ватутина, 18.

Концентрацию цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) в плазме крови определяли на 0-й, 14-й дни и через 6 мес. исследования с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) в соответствии с приложенными инструкциями.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Значимость отличий количественных показателей независимых выборок определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни, зависимых выборок – критерия Уилкоксона. Значимость отличий независимых выборок по качественным признакам оценивали с помощью точного критерия Фишера, зависимых выборок – критерия МакНемара. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, завершили его согласно протоколу.

Анализ результатов первичного обследования больных, проведенного до начала лечения, не выявил межгрупповых отличий по анамнестическим, клиническим и лабораторным признакам и возрасту. Таким образом, рандомизация привела к формированию вполне сопоставимых групп больных. В обеих группах преобладали пациенты с 2–3 рецидивами пиодермии в течение предыдущего года.

Не зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений у включенных в исследование больных и непереносимости Полимурамила.

Выраженность основных симптомов пиодермии снижалась в течение 1-го мес. наблюдения в обеих группах, но к 6–7-му дню проявлялись клинические преимущества лечения, включающего внутримышечные инъекции Полимурамила; эти преимущества становились еще более заметными на 14-й день и через 1 мес. от начала исследования и сохранялись в течение полугода.

Добавление Полимурамила к стандартному лечению обострения пиодермии вызывало выраженную тенденцию к увеличению доли больных, у которых зарегистрировано значительное улучшение, и к снижению числа пациен-

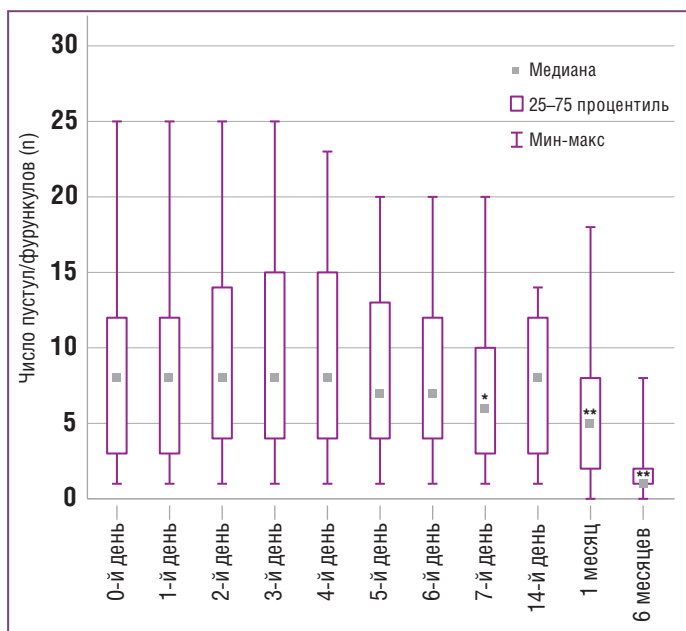


Рис. 1. Число пустул/фурункулов у больных, получавших стандартное лечение.

Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * – $p = 0,024$, ** – $p < 0,01$

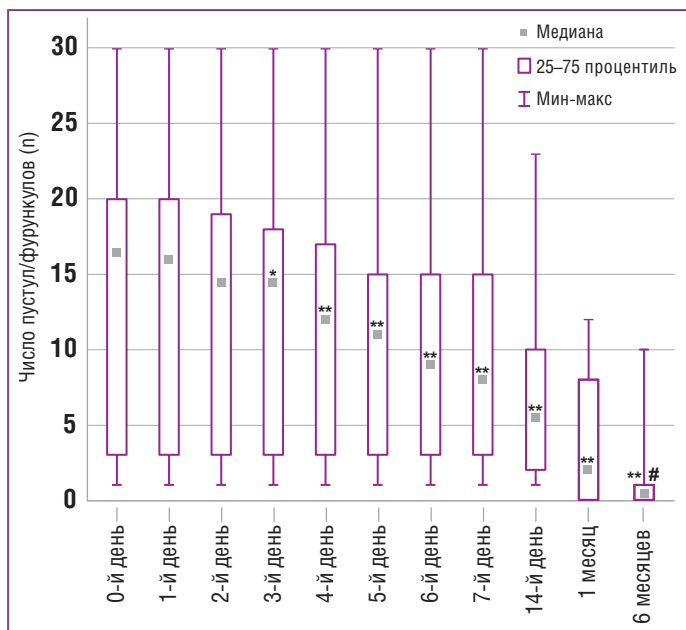


Рис. 2. Число пустул/фурункулов у больных, получавших Полимурамил в дополнение к стандартному лечению.

Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): * – $p = 0,028$, ** – $p < 0,01$; значимость отличий от показателей больных, получавших стандартное лечение (см. рис. 1) (критерий Манна – Уитни): # – $p = 0,048$

Таблица 1. Общая оценка клинической эффективности лечения пиодермии

Оценка эффекта		Стандартное лечение + Полимурамил (n)	Стандартное лечение (n)
14-й день	значительное улучшение	8	5
	улучшение	9	7
	без эффекта	1	5
Через 1 мес.	значительное улучшение	9	4
	улучшение	7	8
	без эффекта	2	5
Через 6 мес.	значительное улучшение	6	4
	улучшение	10	8
	без эффекта	2	5

тов без эффекта на 14-й день, а также через 1 и 6 мес. исследования (табл. 1).

Полимурамил существенно изменял динамику числа пустул/фурункулов. Если у больных группы сравнения математически подтвержденное снижение количества морфологических элементов пиодермии наблюдалось только с 7-го дня исследования (рис. 1), то у пациентов, получавших в комплексном лечении Полимурамил, статистически значимое падение числа пустул/фурункулов отмечали уже с 3-го дня исследования (рис. 2).

Через 6 мес. от начала исследования количество морфологических элементов пиодермии у пациентов основной группы было значительно ниже, чем у больных группы сравнения (рис. 1 и 2).

У половины пациентов, получавших Полимурамил, через полгода пустулы/фурункулы отсутствовали. При этом доля больных с отсутствием основных морфологических элементов пиодермии через 6 мес. от начала исследования в основной группе была заметно выше, чем таковая в группе сравнения (рис. 3). Статистическая значимость этого отличия ($p=0,075$) была близка к уровню, при котором нулевая гипотеза в медико-биологических исследованиях традиционно отклоняется.

Выявлены различия между группами в отсроченной динамике концентрации ряда цитокинов в плазме крови после проведенного лечения (табл. 2). В основной группе уровни провоспалительного цитокина ФНО- α и хемоаттрактанта нейтрофилов ИЛ-8 имели заметный нисходящий тренд на 14-й день исследования, а через полгода были существенно ниже, чем до лечения. У больных, получавших Полимурамил, обнаружено значительное снижение содержания еще одного провоспалительного медиатора ИЛ-1 β через 6 мес., тогда как в группе сравнения к этому сроку отмечена лишь тенденция к падению исходного уровня указанного цитокина.

У пациентов основной группы концентрации интерферона- γ и ИЛ-4 начинали существенно снижаться уже с 14-го дня наблюдения, а через полгода уровень ИЛ-4 был в математически подтвержденной степени ниже, чем в группе сравнения.

Через 6 мес. установлено значительное падение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в основной группе, тогда как у пациентов группы сравнения наблюдалась лишь тенденция к снижению этого показателя.

Вышеуказанные сдвиги концентрации цитокинов в плазме крови, связанные с применением Полимурамила, в целом можно трактовать как результат индукции клинической ремиссии заболевания и снижения числа участков и выраженности инфекционного воспаления в коже. При этом регрессия уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10, стимуляторов клеточного и гуморального ответа интерферона- γ и ИЛ-4, а также хемокина для нейтрофилов ИЛ-8 может отражать вполне закономерное падение вы-



Рис. 3. Число пациентов с наличием или отсутствием пустул/фурункулов через 6 месяцев от начала исследования. Статистическая значимость отличий от показателей больных группы сравнения, получавших стандартное лечение (точный критерий Фишера): * — $p=0,075$

раженности компенсаторных и ответных реакций на фоне снижения выработки эндогенных флогогенных факторов и степени колонизации/поражения кожи патогенными бактериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение 5-дневного курса внутримышечных инъекций Полимурамила по 200 мкг ежедневно в комплексное лечение обострений хронической рецидивирующей пиодермии у мужчин ускоряет регрессию основных клинических проявлений этого заболевания и способствует индукции стойкой ремиссии. Клиническая эффективность этого иммуномодулятора коррелировала со снижением уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови на 14-й день и через 6 мес. наблюдения. Нежелательных явлений, связанных с лечением, и случаев непереносимости Полимурамила в период исследования не зарегистрировано.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Влияние Полимурамила на уровень цитокинов (пг/мл) в плазме крови больных пиодермией

Цитокин	Референсные значения	Стандартное лечение			Стандартное лечение + Полимурамил		
		0-й день	14-й день	6 месяцев	0-й день	14-й день	6 месяцев
ФНО- α	0–5	2,04 [1,71–2,18; 1,46–2,82]	1,99 [1,33–3,39; 1,08–4,37]	1,42 [1,12–1,63; 0,82–2,66] ¹	2,29 [2,01–2,48; 1,49–3,26]	1,84 [0,89–2,56; 0,73–2,91] ¹	1,12 [0,93–1,54; 0,63–2,12] ²
Интерферон- γ	0–15	7,35 [6,84–8,55; 6,33–15,9]	7,69 [7,35–10,94; 5,3–16,07]	6,33 [5,3–6,84; 4,27–13,85]	8,03 [7,27–8,63; 6,33–16,07]	7,27 [5,21–8,46; 4,1–10,09] ²	5,47 [4,36–6,92; 3,59–10,6] ³
ИЛ-1 β	0–11	1,37 [0,86–1,68; 0,66–21,17]	1,25 [1,13–1,52; 0,51–1,88]	1,21 [1,02–1,41; 0,55–1,84]	1,33 [1,19–1,76; 0,47–2,62]	1,19 [0,76–1,7; 0,35–4,22]	1,0 [0,61–1,33; 0,12–2,03]
ИЛ-4	0–4	0,92 [0,83–0,95; 0,69–1,26]	0,91 [0,79–1,14; 0,58–1,37]	0,92 [0,78–1,08; 0,62–1,37]	0,91 [0,77–1,03; 0,63–1,12]	0,79 [0,66–0,9; 0,52–1,09] ²	0,76 [0,62–0,86; 0,43–0,91] ^{3,4}
ИЛ-8	0–10	5,3 [4,57–12,31; 4,26–525,85]	5,82 [4,57–11,42; 3,19–15,45]	4,47 [3,62–4,68; 3,19–17,53]	8,81 [5,75–12,7; 4,57–50,99]	8,5 [4,84–12,99; 3,94–125,51]	5,15 [4,15–6,49; 3,09–13,96] ³
ИЛ-10	0–31	3,72 [3,18–4,8; 1,62–20,64]	4,09 [3,11–7,17; 1,62–14,28]	3,04 [2,03–4,26; 1,69–9,93]	4,36 [2,97–4,66; 2,5–25,75]	3,58 [2,23–4,43; 1,69–7,17]	2,6 [2,33–3,07; 1,76–4,87] ³

Данные в таблицы представлены в виде медианы [нижний квартиль–верхний квартиль; мин–макс]. Статистическая значимость отличий от показателей в 0-й день исследования (критерий Уилкоксона): ¹ — $0,05 < p < 0,1$; ² — $0,01 < p < 0,05$; ³ — $p < 0,01$. Значимость отличий от показателей больных, получавших стандартное лечение (критерий Манна — Уитни): ⁴ — $p=0,027$.