

## **ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННОЙ ЭКЗЕМОЙ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

<sup>1</sup>Дедкова А. В., <sup>2</sup>Юсупова Л. А., <sup>3</sup>Валеева Ю. В.

<sup>1</sup>ФГУ «354 Окружной военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации Казань, Россия (420015, г. Казань, ул. К.Маркса 76), avd1712@mail.ru

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедра дерматовенерологии, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Толстого 4)

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедра микробиологии Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Толстого 6)

Проведено клинико-иммунологическое обследование у 137 больных инфекционной экземой в возрасте от 19 до 45 лет. При изучении иммунного статуса у этих больных выявлены нарушения состояния функциональной активности моноцитов и адгезивных молекул сыворотки крови. Обосновано включение в схему лечения этих больных серамила, что позволило добиться улучшения клинического течения в дерматологическом статусе больных острой инфекционной экземой на 89,7 % и в период обострения хронической инфекционной экземы на 86,5 %. Механизм реализации этого свойства серамила у этих больных обусловлен как избирательным его действием на макрофагальное звено иммунитета, так и снижением количества патогенной грамположительной микрофлоры.

Ключевые слова: серамил, экзема, иммунитет.

## **STUDY OF THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF STATE FUNCTIONS OF MACROPHAGE INFECTION IN PATIENTS WITH ECZEMA AND ITS CORRECTION**

<sup>1</sup>Dedkova A. V., <sup>2</sup>Yusupova L. A., <sup>3</sup>Valeeva Y.V.

<sup>1</sup>FGU "354 The district military clinical hospital" of the Ministry of Defense of Russian Federation Kazan, Russia (420015, Kazan, K. Marx Str. 76), avd1712@mail.ru

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, department of Skin and Venereal Diseases Kazan, Russia (420012, Kazan, Tolstoy Str. 4)

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, department of Microbiology Kazan, Russia (420012, Kazan, Tolstoy Str. 6)

Conducted clinical and immunological study in 137 patients with infectious eczema at the age of 19 to 45 years. In the study of immune status in these patients revealed violations of the state of functional activity of monocyte adhesion molecules in blood serum. Warranted inclusion in the scheme of treatment of these patients Seramil, which resulted in improved clinical course in patients with dermatological status of acute infectious eczema in 89.7% and in exacerbation of chronic infection in eczema 86.5%. The mechanism for implementing this property Seramil in these patients is due to a selective effect on macrophage his immunity, and decrease the number of pathogenic gram-positive microorganisms.

Key words: seramil, eczema, immune system.

**Введение.** В Российской Федерации распространённость экземы с тяжелым рецидивирующим течением у лиц наиболее трудоспособного возраста в структуре кожной патологии встречается в 30–40 % случаев [3]. На долю экземы приходится от 15,0 до 46,8 % в структуре кожной патологии и до 36 % от всех трудопотерь при дерматозах [4]. Среди разнообразных клинических форм экземы инфекционная экзема обнаруживается у 12–27 % больных этой патологией [5]. Многими исследователями установлена роль иммунных нарушений в патогенезе экземы [6,1,1,8]. Очевидным является то, что у больных экземой в результате иммунных нарушений происходят соответствующие изменения эпидермиса [5,7]. При этом отмечается резистентность организма к проводимой традиционной терапии, наблюдаются многократные рецидивы у больных инфекционной экземой [5]. Одним из путей решения является углубленное изучение моноцитарно-макрофагального звена иммунитета.

**Целью исследования** явилось обоснование эффективности терапии больных инфекционной экземой серамилом с учётом нарушения рецепторного аппарата моноцитов.

Основу настоящего исследования составили наблюдения, основанные на изучении 137 больных инфекционной экземой (ИЭ), находившихся на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении №1 ГАУЗ «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер». В качестве единицы наблюдения были взяты случаи кожного заболевания ИЭ в амбулаторных условиях. Объектом данного исследования послужили больные ИЭ с включением лабораторных методов диагностики и совершенствования терапии. В качестве основного материала исследования использовалась медицинская документация (медицинская карта амбулаторного больного) на этих пациентов, которые были переведены на унифицированные карты, иммунологический метод исследования до и после лечения больных. Условием отбора контингента амбулаторных больных для включения в данное исследование было их соответствие диагностической оценке на основании клинических критериев и дефиниций Международной классификации болезней 10 пересмотра – раздел «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L.30.3). В ходе обследования больных ИЭ нами проводилось клинико-иммунологическое, бактериологическое исследование. Клинический метод был направлен на изучение дерматологического статуса у больных ИЭ. Тяжесть течения инфекционной экземы оценивали по шкале EASI (Eczema Area and Severity Index). Иммунологическое обследование проводилось методом проточной цитофлуориметрии. sE–селектин определялся методом иммуноферментного анализа. Материалом для бактериологического исследования послужило отделяемое с очагов поражения. Клинический материал засеивался в чашку с 5 % кровяным агаром.

Нами было проведено лечение 137 больных острой и периода обострения хронической ИЭ. Средний возраст пациентов составил  $37,43 \pm 0,52$  года. Больные были разделены на четыре группы. Первая группа, состоящая из 34 больных острой ИЭ, получала средства базисной терапии. Вторая группа (35 человек) с острой ИЭ дополнительно к базисной терапии получала внутримышечно серамил. Третья группа, состоящая из 33 больных в период обострения хронической ИЭ, получала только базисную терапию. Четвертая группа (35 человек) в период обострения хронической ИЭ получала серамил в сочетании со средствами базисной терапии. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, не имеющих кожных заболеваний. В качестве оценки эффективности лечения больных ИЭ использовались результаты иммунологического мониторинга, проведенного до и после лечения больных с включением отечественного препарата серамил по 0,5 мг через день в течение 10 дней, проводилось бактериологическое исследование кожи.

Распределение больных ИЭ показало, что наибольший процент обследованных приходился на возрастную группу от 31 до 45 лет (70,1 %), что в 2,8 раз оказалось больше, чем в возрастной группе 26–35 лет (24,8 %). Больных в возрасте 19–25 лет (5,1 %) оказалось в 13,7 раз меньше, чем в возрасте 36–45 лет. В структуре заболеваемости существенных отличий ИЭ в зависимости от пола не наблюдалось. Однако в возрасте 26–35 лет это заболевание встречалось чаще у женщин (28,0 % и 20,0 %, соответственно), а в возрасте 36–45 лет у мужчин (74,6 % и 67,1 %, соответственно). При изучении сезонности обращения выявлено, что наибольшее число больных мужчин регистрировалось в весеннее время (15,3 %), а женщин – в летнее (20,4 %). Мужчины обращались в 2,3 раза чаще весной, чем зимой (6,6 %), а женщины обращались в 4,6 раз чаще летом, чем зимой (4,4 %).

Изучение социального статуса больных показало, что большинство мужчин были заняты на промышленных предприятиях (49,1 %), а женщины значительно больше, чем мужчины были заняты в бюджетной сфере (62,2 %). В тоже время у 55,4 % обследованных подушевой доход не превышал прожиточного минимума. По нашим данным, при клиническом обследовании больных острой ИЭ индекс EASI составил  $8,28 \pm 0,53$  баллов, в период обострения хронической ИЭ –  $14,05 \pm 0,84$  баллов.

Результаты проведенного микробиологического исследования у больных ИЭ показали, что доминирующими видами микрофлоры кожи явились грамположительные кокки – при острой инфекционной экземе *Staphylococcus aureus* (53,6%) и *Staphylococcus epidermidis* (47,8 %); в период обострения хронической – *Staphylococcus aureus* (44,1 %) и *Staphylococcus epidermidis* (55,8 %). В контрольной группе доминирующим видом оказался *Staphylococcus epidermidis* (63,3 %). Характеристика состава микрофлоры кожи у больных при остром течении и в период обострения хронической инфекционной экземы представлен в таблице 1.

**Характеристика состава микрофлоры кожи у больных при остром течении и в период обострения хронической инфекционной экземы**

Микроорганизмы	Контрольная группа (n=30)		Больные острой инфекционной экземой (n=69)		Больные хронической инфекционной экземой (n=68)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,6	37	53,6	30	44,1
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	10	6	8,7	7	10,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	63,3	33	47,8	38	55,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	6,6	6	8,7	7	10,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	7	23,3	9	13,0	11	16,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	3,3	8	11,6	7	10,3
<i>Micrococcus luteus</i>	0	0	1	1,4	7	10,3
<i>Streptococcus pyogenis</i>	1	3,3	3	4,3	4	5,9
<i>Corynebacterium haemolyticus</i>	0	0	2	2,9	2	2,9
<i>Candida albicans</i>	1	3,3	4	5,8	7	10,3

Исследование микрофлоры очагов поражения у больных ИЭ выявило нарушение микробиоценоза кожи, как по количественному, так и по видовому составу. В результате нашего исследования у 29 больных с острой ИЭ (42,0 %) и у 32 больных в период обострения хронической инфекционной экземы (47,0 %) была выявлена повышенная обсемененность микрофлорой на интактной коже (от 21 до 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) на чашку, при норме 20 КОЕ на чашку). У 1 больного с острой ИЭ (1,4 %) и 5 больных в период обострения хронической ИЭ (7,3 %) был обнаружен очень высокий уровень обсемененности (сплошной рост колоний).

Интенсивность обсеменения микрофлоры в очагах поражения кожи при острой ИЭ составила  $76,78 \pm 2,09$  КОЕ на чашку; в период обострения хронической ИЭ –  $52,29 \pm 2,70$ ,  $p < 0,05$ . Исследование КОЕ на здоровых (интактных) участках кожи составило  $20,15 \pm 1,82$  КОЕ при острой ИЭ и в период обострения хронической ИЭ –  $25,79 \pm 3,05$  КОЕ, что существенно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у здоровых людей. В контрольной группе у 26 лиц отмечался нормальный уровень микрофлоры (до 20 КОЕ на чашку); только у 4 человек количество выросших колоний составило более 20 КОЕ на чашку. Уровень обсемененности микрофлоры у здоровых составил  $12,4 \pm 1,26$  КОЕ на чашку. В отличие от контрольной группы видовой состав микробиоценоза кожи больных ИЭ был представлен, в основном, грамположительной кокковой флорой: *Staphylococcus* spp., в меньших количествах – *Streptococcus* spp., грибы рода *Candida*.

В целях нормализации рецепторного аппарата моноцитов, следовательно, нормализации микробиоциноза кожи и клинического течения ИЭ проведено комплексное лечение этих больных с включением серамила.

Результатами исследования было выявлено, что проведённый курс лечения больных ИЭ серамилом приводил к достоверному снижению уровня обсеменения кожи патогенной микрофлорой при острой ИЭ в 6,0 раз по сравнению с показателями до лечения (76,8 КОЕ/см<sup>2</sup> и 12,7 КОЕ/см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). В период обострения хронической ИЭ уровень количества микрофлоры составил 52,3 КОЕ/см<sup>2</sup>, после лечения этот показатель снизился до 13,9 КОЕ/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), что на 18,7 % ниже по сравнению с группой, получавшей только базисную терапию ( $p < 0,001$ ).

Анализ результатов исследования показал, что клиническое течение ИЭ у больных в группе с острой и в период обострения хронической ИЭ сопровождалось нарушениями в иммунной системе: повышением концентрации лейкоцитарной молекулы адгезии растворимого человеческого sE–селектина, участвующего в развитии воспалительных и иммунопатологических реакций (220,16±15,98 мг/мл в период обострения хронической ИЭ и 341,60±28,33 мг/мл у больных острой ИЭ, при 186,42±9,92 мг/мл у здоровых).

Исследование уровня sE–селектина показало, что у больных в группе с острой и в период обострения хронической ИЭ до лечения этот показатель был достоверно повышен. После лечения базисными средствами терапии больных как при острой ИЭ (341,60±28,33 мг/мл; 308,4±28,15 мг/мл, до и после лечения и 186,42±9,92 мг/мл у здоровых), так и в период обострения хронической ИЭ (220,16±15,98 мг/мл; 213,44±12,81 мг/мл, до и после лечения и 186,42±9,92 мг/мл у здоровых), значения sE–селектина существенно не изменялись. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением серамила, концентрация sE–селектина в сыворотке крови достоверно снижалась и не отличалась от уровня здоровых. Серамил снижал концентрацию sE–селектина с 341,60±28,33 мг/мл (до начала лечения) до 201,2±15,64 мг/мл (в конце курса терапии препаратом) ( $p > 0,05$ ) в группе с острой ИЭ и в период обострения хронической ИЭ концентрация sE–селектина в сыворотке крови достоверно снижалась с 220,16±15,98 мг/мл (до начала лечения) до 194,77±21,51 мг/мл (в конце курса терапии препаратом) ( $p > 0,05$ ).

После проведённого лечения больных ИЭ наблюдалось уменьшение выраженности симптомов и сокращение площади поражения кожи как у пациентов острой, так и в период обострения хронической ИЭ. Однако после лечения больных острой ИЭ средствами базисной терапии индекс EASI снизился в 4 раза (на 75,5 %), а после лечения с включением серамила – в 9,7 раза (на 89,7 %).

В период обострения хронической ИЭ после лечения больных средствами базисной терапии индекс EASI снизился в 3,3 раза (на 69,8 %), а после лечения с включением серамила – в 7,4 раза (на 86,5 %) (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика показателей рецепторного аппарата моноцитов и индекса EASI тяжести течения острой и в период обострения хронической инфекционной экземы до и после лечения**

Показатели	Контрольная группа (M±m)	До и после лечения средствами базисной терапии	До и после лечения с включением серамила
Больные острой инфекционной экземой (n=69)			
EASI (баллы)	-	$\frac{8,28+0,53}{2,03\pm 0,17^*}$	$\frac{8,28+0,53}{0,85\pm 0,09^*}$
CD 14+ CD25+ (мон) (%)	7,7± 0,4	$\frac{14,90+1,00}{11,5\pm 0,9}$	$\frac{14,90+1,00}{5,0\pm 0,50^*}$
CD14+DR+ (мон) (%)	86,03±0,81	$\frac{90,32+0,96}{89,67\pm 1,08}$	$\frac{90,32+0,96}{86,08\pm 1,58^{**}}$
Больные в период обострения хронической инфекционной экземы (n=68)			
EASI (баллы)	-	$\frac{14,05+0,84}{4,24\pm 0,30^*}$	$\frac{14,05+0,84}{1,89\pm 0,15^*}$
CD 14+ CD 25+ (мон) (%)	7,7± 0,4	$\frac{15,9+0,92}{14,2\pm 1,07}$	$\frac{15,9+0,92}{6,3\pm 0,52^*}$
CD14+DR+ (мон) (%)	86,03±0,81	$\frac{77,85+1,08}{78,37\pm 1,30}$	$\frac{77,85+1,08}{86,66\pm 1,34^*}$

*Примечание:* в знаменателе показатели до лечения, в числителе – после лечения;

\* – достоверность различий по сравнению с больными до лечения, p<0,001;

\*\* – достоверность различий по сравнению с больными до лечения, p<0,05.

Лечение больных как острой ИЭ, так и в период обострения хронической ИЭ средствами базисной терапии не привело к нормализации количества CD14+CD25+ моноцитов. После завершения комплексного лечения пациентов острой ИЭ с применением серамила показатель CD14+CD25+моноцитов достоверно снизился в 3,0 раза с 14,9±1,00 % до 5,0±0,50 %, до и после лечения, соответственно, p<0,001, что свидетельствовало о снижении антигенной нагрузки на организм пациента. После завершения комплексного лечения пациентов в период обострения хронической ИЭ с применением серамила показатель CD14+CD25+моноцитов достоверно снизился в 2,5 раза с 15,9±0,92 % до 6,3±0,52, до и после лечения, соответственно, p<0,001.

У больных после лечения средствами базисной терапии как при острой ИЭ, так и в период обострения хронической ИЭ показатели CD14+DR+моноцитов существенно не изменялись. В группе пациентов, страдающих острой ИЭ, после комплексной терапии с применением серамила, было зарегистрировано достоверное понижение показателя CD14+DR+моноцитов до уровня здоровых лиц. У больных острой ИЭ этот показатель до

лечения был  $90,32 \pm 0,96$  % и составил  $86,08 \pm 1,58$  % после лечения, а у здоровых лиц –  $86,03 \pm 0,81$  %,  $p < 0,001$ . В группе пациентов, в период обострения хронической ИЭ, после комплексной терапии с применением серамила было зарегистрировано достоверное повышение показателя CD14+DR+ моноцитов до уровня здоровых лиц. У больных в период обострения хронической ИЭ этот показатель до лечения был  $77,85 \pm 1,08$  % и составил  $86,66 \pm 1,34$  % после лечения, а у здоровых лиц –  $86,03 \pm 0,81$  %,  $p < 0,001$ .

Следовательно, результатами нашего исследования обосновано включение в схему лечения больных ИЭ серамила. Больные ИЭ хорошо переносили лекарственную терапию. Развития нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата, не отмечено. Показано, что применение данного лекарственного средства позволяет добиться клинического улучшения в дерматологическом статусе у больных острой ИЭ на 89,7 % и в период обострения хронической ИЭ на 86,5 %, что обусловлено как избирательным его действием на макрофагальное звено иммунитета, так и снижением количества патогенной грамположительной микрофлоры.

### **Выводы**

1. Характер течения патологического процесса у больных инфекционной экземой зависит от состояния показателей функциональной активности моноцитов и адгезивных молекул сыворотки крови. При острой и в период обострения хронической инфекционной экземы происходит достоверное повышение концентрации sE-селектина, CD14+CD25+ клеток в сыворотке крови. У больных острой инфекционной экземой происходит повышение количества субпопуляций CD14+DR+, а у пациентов в период обострения хронической инфекционной экземы – снижение этого показателя.
2. Пациентам с инфекционной экземой, имеющим нарушения показателей функциональной активности моноцитов и адгезивных молекул сыворотки крови, целесообразно включать в комплексную терапию иммуномодулирующий препарат с антимикробной активностью – серамил в дозе по 0,5 мг через день в течение 10 дней, что повышает эффективность лечебных мероприятий и позволяет добиться клинического улучшения в дерматологическом статусе на 89,7 % больных острой инфекционной экземой и на 86,5 % в период обострения хронической инфекционной экземы.

### **Список литературы**

1. Барабанов А.Л., Панкратов В.Г. Взаимосвязь обменных и иммунных нарушений при экземе с особенностями клинического течения // Медицинская панорама: рецензируемый научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. ООО "Медицинская панорама". – 2006. – N 5. – С. 10.

2. Дегтяр Ю.С., Добродеева Л.К. Состояние иммунного статуса у больных экземой на Европейском Севере России // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – N 1 . – С. 44-46.
3. Дерматовенерология: клинические рекомендации / под ред. А. Л. Кубановой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006–2007. – 320 с.
4. Касымов О.И., Муниева С.Х. Микробиоценоз кожи и состояние сенсibilизации больных микробной экземой // Научно-практический профессиональный журнал. – 2007. – № 2. – С. 14.
5. Маркова О.Н. Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения // Военно-медицинский журнал. – 2007. – №7. – С. 23-25.
6. Павлова О.В. Экзема: Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: учебное пособие / О.В. Павлова. – М.: Либроком, 2010. – 64 с.
7. Павлова, О.В. Психо-нейроиммунные взаимодействия и кожа / О.В. Павлова. – М.: Издательство ЛКИ, 2007. – 56 с.
8. Парохонский А.П., Цыганок С.С. Иммунный ответ при экземе с повышенной чувствительностью к стафилококкам // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 3 – С. 87-87.

Сведения о рецензентах:

1. Закиев Р.З., профессор, доктор медицинских наук, главный дерматовенеролог г. Казани, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер».
2. Зубаирова Л.Д., профессор, доктор медицинских наук, кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. г. Казань.