

**А.В. ДЕДКОВА, Л.А. ЮСУПОВА**

615.03:616.521

361 военный госпиталь Приволжско-Уральского военного округа Министерства обороны
Российской Федерации, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет

Антимикробная активность серамила (синтетического миелопептида) при терапии больных инфекционной экземой

Дедкова Анастасия Владимировна

соискатель кафедры дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета, врач-дерматовенеролог
420059, г. Казань, ул. Халева, д. 7, кв. 2, тел. 8-906-113-53-67, e-mail: avd1712@mail.ru

Проведено обследование 137 больных инфекционной экземой в возрасте от 19 до 45 лет. Установлено, что у больных инфекционной экземой серамил (синтетический аналог миелопептида-3) в отличие от средств базисной терапии проявлял антимикробную активность, оказывая нормализующее действие на показатели рецепторного аппарата моноцитов, нарушенных при инфекционной экземе, повышал сниженный уровень CD14+HLA-DR+, снижал повышенный уровень CD14+CD25+, способствовал достоверному снижению уровня грамположительной кокковой флоры и приводил к ускорению стабилизации патологического процесса.

Ключевые слова: инфекционная экзема, серамил.

A.V. DEDKOVA, L.A. YUSUPOVA

Military Hospital of the Volga-Urals Military District of the Ministry of Defence of the
Russian Federation, Kazan
Kazan State Medical University, Kazan

Antimicrobial activity of seramil (synthetic myelopeptides) in the treatment of patients with infectious eczema

Investigation of 137 patients with infectious eczema at the age of 19 to 45 years was conducted. It was established that in patients with infectious eczema Seramil (synthetic analogue of myelopeptide — 3) in contrast to the means of basic therapy showed antimicrobial activity, providing a normalizing effect on parameters of the receptor apparatus of monocytes impaired in infectious eczema: increased the reduced level of CD14 + HLA-DR +, reduced the elevated levels of CD14 + CD25 +, contributed to the significant decrease in the level of gram-positive coccal flora and leads to faster stabilization of the pathological process.

Key words: infectious eczema, seramil.

Инфекционная экзема — хроническое рецидивирующее заболевание кожи с частотой встречаемости среди разнообразных клинических форм экземы от 12 до 27%. **Инфекционная экзема** развивается как сенсibilизация к микробному антигену на фоне изменения, иммунной, нейроэндокринной систем, нарушения функции желудочно-кишечного тракта [1,2]. В последние годы **инфекционная экзема** имеет тенденцию к более тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса на коже, характеризуется резистентностью к общепринятым методам терапии [1, 3]. Для сокращения антигенной нагрузки на

организм у больных инфекционной экземой для усиления бактерицидной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, сокращения более тяжелых, хронических и трудно поддающихся стандартному лечению клинических проявлений целесообразно применение в комплексной терапии иммуномодуляторов с преимущественным воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы [4, 5, 6]. К таким высокоэффективным лечебным средствам последнего поколения с преимущественным воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы является фракция миелопептида-3. В рассматриваемом аспекте наше внимание

Таблица 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.	%
Staphylococcus aureus	2	6,6	37	53,6	30	44,1
Staphylococcus capitis	3	10	6	8,7	7	10,3
Staphylococcus epidermidis	19	63,3	33	47,8	38	55,8
Staphylococcus haemolyticus	2	6,6	6	8,7	7	10,3
Staphylococcus hominis	7	23,3	9	13,0	11	16,7
Staphylococcus saprophyticus	1	3,3	8	11,6	7	10,3
Micrococcus luteus	0	0	1	1,4	7	10,3
Streptococcus pyogenes	1	3,3	3	4,3	4	5,9
Corynebacterium haemolyticus	0	0	2	2,9	2	2,9
Candida albicans	1	3,3	4	5,8	7	10,3

обращено на отечественный препарат серамил (синтетический аналог миелопептида-3), разработанный в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и разрешенный к клиническому применению в 2005 году.

Серамил является препаратом, относящимся к группе иммуномодуляторов с антибактериальной активностью, представляет собой лиофилизированный порошок, содержащий по 0,5 мг синтетического пептида миелопептида-3. Серамил стимулирует захват и переработку чужеродного антигена, антигенпредставляющую функцию макрофагов, их цитотоксическую активность, обладает протективным противобактериальным действием. Зарубежных аналогов серамила не существует. В связи с этим и высокой частотой заболеваемости инфекционной экземы, нередко с хроническим, рецидивирующим течением, резистентностью к терапии, развитием бактериальных осложнений определяется актуальность проблемы и необходимость более углубленного изучения этого заболевания с целью совершенствования методов его терапии.

Цель работы: изучение антимикробной активности серамила при терапии больных инфекционной экземой.

Материал и методы

Для решения поставленных задач нами проведено клиническое, иммуноферментное, бактериологическое обследование 137 больных инфекционной экземой в возрасте от 19 до 45 лет, находившихся на лечении в поликлиническом отделении № 1 Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Условием отбора контингента амбулаторных больных для включения в данное исследование было их соответствие диагностическим критериям международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (L 30.3).

Больные были подразделены на четыре группы. В основной группе с острой инфекционной экземой (35 больных) и группе с обострением хронической инфекционной экземой (35 больных) на фоне базисной терапии (антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты) назначался серамил внутримышечно по 0,5 мг через день в течение 10 дней. Больные группы

сравнения с острой инфекционной экземой (34 человека) и с обострением хронической инфекционной экземой (33 человека) получали лишь базисную терапию. Для сравнения параметров иммунного статуса обследованных использовали контрольную группу (30 человек), состоящую из здоровых лиц без кожных заболеваний. Показатели иммунного статуса определяли до лечения и после него.

При оценке эффективности проведенного лечения больных инфекционной экземой с включением в базисную терапию отечественного препарата с антимикробным действием серамила учитывали динамику регресса клинических проявлений инфекционной экземы на основании визуализации типичных проявлений и характера клинического течения.

Для оценки влияния базисной терапии, ее сочетания с серамилем на показатели иммунной системы до и после лечения определяли количество иммунокомпетентных клеток с помощью унифицированных методов. Оценка показателей рецепторного аппарата моноцитов проводилась с использованием моноклональных антител к различным CD антигенам методом проточной цитометрии. В работе использовались следующие моноклональные антитела: CD14 (рецептор для комплексов бактериальных липополисахаридов со связывающими протеинами сыворотки, индикатор процесса поглощения), HLA-DR (рецептор, определяющий способность к антигенпредставлению моноцитами периферической крови, относящихся к главному комплексу гистосовместимости II класса), CD25 (маркер активации иммунокомпетентных клеток, экспрессирующийся на активированных моноцитах).

В ходе бактериологического исследования определяли спектр возбудителей. Изучение структуры микрофлоры очагов поражения проводили у всех больных путем посева отделяемого с очагов в желточно-солевой агар, кровяной агар с добавлением 5% дефибрированной крови кролика, среду Эндо и среду Сабуро. После 18–24-часовой инкубации посевов в термостате подсчитывали общее число выросших колоний на чашке Петри. Признаки патогенности выделенных микробных культур исследовали, выделяя патогенные (слабо выраженный гемолиз) и сапрофитные (отсутствие гемолиза), штаммы возбудителей. При микробиологическом исследовании у больных инфекционной экземой выявлялись различные виды микроор-

ганизмов, входящие в структуру бактериальных экологических систем по-разному взаимодействующих друг с другом. Для определения доли участия разных видов в структуре биоценоза использовали показатель постоянства на основе частоты встречаемости. Данный показатель позволял установить типологию доминант биоценоза. В зависимости от полученного значения, виды подразделяли на постоянные ($C > 50\%$), добавочные ($25\% < C < 50\%$) и случайные ($C < 25\%$) [7]. Используя данный индекс, определялась характеристика состава микрофлоры кожи при инфекционной экземе.

Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ, Statistica 6.0, BIOSAT, программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007. Для описания полученных данных вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратическое отклонение (σ), критерий Стьюдента, 95% доверительный интервал (95% ДИ), уровень статистической значимости (p).

Результаты и обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что гендерный состав больных инфекционной экземой определялся преимущественным преобладанием мужчин (72,3%), женщины составили 27,7%. Наибольший процент обследованных (37,9%) вошли в возрастную группу от 31 до 45 лет.

По нашим данным, при микробиологическом исследовании у больных инфекционной экземой доминирующими видами микробиоценоза кожи являлись грамположительные кокки — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* ($C=53,6\%$ и $C=47,8\%$ соответственно при острой инфекционной экземе; $C=44,1\%$ и $C=55,8\%$ соответственно при хронической). В контрольной группе в состав доминирующих видов входил *Staphylococcus epidermidis* ($C=63,3\%$). Характеристика состава микрофлоры кожи у больных при остром течении и в период обострения хронической инфекционной экземы представлена в таблице 1.

Исследование микрофлоры очагов поражения у больных инфекционной экземой выявило нарушение микробиоценоза кожи как по количественному, так и по видовому составу. По результатам нашего исследования у 29 больных с острой инфекционной экземой (42,0%) и 32 больных в период обострения хронической инфекционной экземы (47,0%) 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 инфекционной экземой (1,4%) и 5 больных в период обострения хронической инфекционной экземы (7,3%) — очень высокий уровень обсемененности (сплошной рост колоний). Интенсивность обсеменения микрофлоры в очагах поражения при острой инфекционной экземе и в период обострения хронической инфекционной экземы в среднем составила 76,78±2,09 и 52,29±2,70 КОЕ соответственно на чашку, на здоровых (интактных) участках — 20,15±1,82 КОЕ при острой и 25,79±3,05 КОЕ — в период обострения хронической инфекционной экземы, что значительно выше, чем у здоровых людей. В контрольной группе у 26 лиц отмечался нормальный уровень микрофлоры; только у 4 человек количество выросших колоний составило более 20 КОЕ на чашку. Уровень обсеменения у здоровых людей составил в среднем 12,4±1,26 КОЕ на чашку. Видовой состав микробиоценоза кожи больных инфекционной экземой был представлен в основном грамположительной кокковой флорой: *Staphylococcus spp.*, в меньших количествах — *Streptococcus spp.*, грибы рода *Candida*.

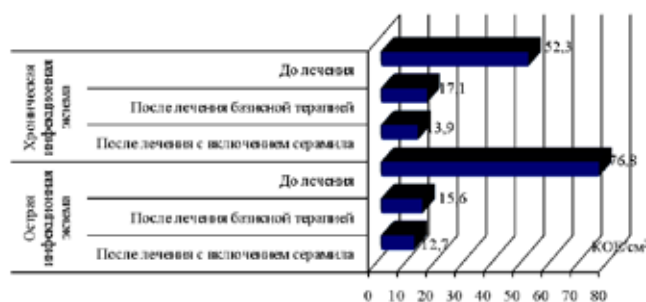
Курс терапии серамилом приводил к достоверному снижению уровня патогенной микрофлоры как при острой в 6,0 раз

(76,8 КОЕ/см² и 12,7 КОЕ/см², до и после лечения соответственно), так и в период обострения хронической инфекционной экземы в 3,8 раза (52,3 КОЕ/см² и 13,9 КОЕ/см², до и после лечения соответственно), что на 18,7% ниже по сравнению с группой получавших только базисную терапию.

Количественная оценка микрофлоры кожи в очагах поражения у больных при остром течении и в период обострения хронической инфекционной экземы до и после лечения с применением базисной терапии и с включением в терапию серамила (КОЕ/см²) показана на рисунке 1.

Рисунок 1.

Количественная оценка микрофлоры кожи в очагах поражения у больных при остром течении и в период обострения хронической инфекционной экземы до и после лечения с применением базисной терапии и с включением в терапию серамила (КОЕ/см²)



Результаты исследования крови, проведенные методом иммунофенотипирования у больных инфекционной экземой во всех группах до лечения и после него, показали достоверное снижение как при острой, так и в период обострения хронической инфекционной экземы количества клеток, несущих на себе рецептор CD14+HLA-DR+ по сравнению с группой контроля (86,0±0,82%, 86,9±1,01% при острой и в период обострения хронической инфекционной экземы, соответственно, и 89,7±1,08% у здоровых лиц, $p < 0,001$). На мембране макрофагов экспрессированы рецепторы для захвата микроорганизмов: рецепторы для бактериального липополисахарида — CD14+. Уменьшение у больных количества клеток несущих рецептор CD14+HLA-DR+ моноцитов свидетельствует о нарушении экспрессии костимулированных молекул и является индикатором антигенпрезентирующей функции моноцитов. Макрофаги принимают самое активное участие в неспецифической защите от патогенных микроорганизмов: в раннем воспалительном ответе на инфекцию, в «запуске» специфического иммунного ответа, в клеточно-опосредованном иммунном ответе. Макрофаги относятся к профессиональным антиген-презентирующим клеткам, способным взаимодействовать с Т-лимфоцитами [8]. Анализ результатов нашего исследования позволил выявить достоверное повышение абсолютного количества CD14+CD25+ (14,9±1,00%, 15,9±0,92% при острой и в период обострения хронической инфекционной экземы, соответственно, и 7,7±0,40% у здоровых лиц, $p < 0,001$). Лечение больных средствами базисной терапии как при острой, так и в период обострения хронической инфекционной экземы не привело к нормализации количества CD14+CD25+. После завершения комплексного лечения пациентов с применением серамила показатель CD14+CD25+ достоверно снизился в 3,0 раза в группе больных острой инфекционной экземой (14,9±1,00%, 5,0±0,50% до и после лечения, соответственно, $p < 0,001$) и в 2,5 раза — обостре-

Таблица 2.

Показатели рецепторного аппарата моноцитов у больных острой и в период обострения хронической инфекционной экземой при лечении с применением серамила ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица	Группа больных острой инфекционной экземой			Группа больных в период обострения хронической инфекционной экземой		
		До лечения	После лечения базисной терапией	После лечения с включением серамила	До лечения	После лечения базисной терапией	После лечения с включением серамила
CD14+ DR+ (мон/ %)	89,7 $\pm$ 1,08	86,0 $\pm$ 0,82 ^о	87,3 $\pm$ 1,61*	90,9 $\pm$ 1,39*	86,9 $\pm$ 1,01 ^о	86,7 $\pm$ 1,34	90,6 $\pm$ 1,35*
CD14+ CD25+ (мон /мкл)	7,7 $\pm$ 0,40	14,9 $\pm$ 1,00 ^о	11,5 $\pm$ 0,9*	5,0 $\pm$ 0,50*	15,9 $\pm$ 0,92 ^о	14,2 $\pm$ 1,07	6,3 $\pm$ 0,52*

Примечание: ^о — достоверность различий по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$, * — по сравнению с больными до лечения, $p < 0,001$

нием хронической (15,9 $\pm$ 0,92%, 6,3 $\pm$ 0,52% до и после лечения, соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствовало о снижении антигенной нагрузки на организм пациента. В группе пациентов, страдающих инфекционной экземой, после комплексной терапии с применением серамила было зарегистрировано достоверное повышение показателя CD14+DR+. У больных острой инфекционной экземой этот показатель до лечения был 86,0 $\pm$ 0,82% и составил 90,9 $\pm$ 1,39% после лечения, у больных в период обострения хронической инфекционной экземы показатели были, соответственно, 86,9 $\pm$ 1,01% и 90,6 $\pm$ 1,35%, а у здоровых лиц — 89,7 $\pm$ 1,08%, $p < 0,001$.

Показатели рецепторного аппарата моноцитов у больных острой и в период обострения хронической инфекционной экземой при лечении с применением серамила представлены в таблице 2.

Следовательно, использование серамила в комплексной терапии пациентов инфекционной экземой усиливало бактерицидную активность и обеспечивало коррекцию моноцитарно-макрофагальных показателей, приводило достоверному снижению уровня патогенной микрофлоры, способствовало более быстрому разрешению патологического процесса.

Больные инфекционной экземой хорошо переносили лекарственную терапию, не отмечали нежелательных лекарственных реакций при использовании нового отечественного антимикробного препарата серамила. В течение шести месяцев после проведенной терапии у обследуемых больных не было обнаружено обострения кожного процесса.

Таким образом, в результате исследования выявлена антимикробная активность серамила и была обоснована целесообразность использования нового отечественного препарата при терапии больных инфекционной экземой. Установлено, что серамил направленно действует на макрофагальное звено иммунитета и может быть показан при комплексной терапии больных инфекционной экземой, вызванных патогенными микроорганизмами.

Выводы:

1. У больных инфекционной экземой выявились признаки нарушения показателей рецепторного аппарата моноцитов, включающих снижение количества субпопуляций CD14+HLA-DR+ и повышение CD14+ CD25+ клеток.
2. У больных инфекционной экземой серамил проявил эффект стимуляции макрофагов в наибольшей степени при исходно сниженном CD14+HLA-DR+, приводил к нормализации измененного иммунного статуса, достоверному снижению уровня грамположительной кокковой флоры и ускорению стабилизации патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потекаев Н.С. Экзема: аспекты истории и современные представления. Клиническая дерматология и венерология. — 2006. — № 4. — С. 102-107.
2. Парахонский А.П., Цыганок С.С. Иммунный ответ при экземе с повышенной чувствительностью к стафилококкам. Современные наукоемкие технологии. — 2004. — № 3. — С. 102-103.
3. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Лечение больных экземой. Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 6. — С. 20-23.
4. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. — М.: Медлит, 2006. — 752 с.
5. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фониная Л.А. и др. Миелопептиды: Руководство. — М.: Наука, 2001. — 181 с.
6. Михайлова А.А. Миелопептиды и их роль в функционировании иммунной системы. — Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 16-17.
7. Домбровский А.М., Бодягина А.В. Особенности представленных микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae ассоциаций, выделенных из испражнений здоровых и больных сальмонеллезом детей. — Журнал микробиологии. — 1986. — Т. 12. — С. 38-43
8. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. — СПб, 1998. — 113 с.

WWW.PMARCHIVE.RU
САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»