

doi: 10.17116/klinderma2017161?-

Оценка влияния иммулотропных препаратов на микробиологическую обсемененность кожи при пиодермиях

А.В. ВИСЛОБОКОВ¹, Е.Ф. МЕЛЬНИКОВА¹, Р.А. ХМЕЛЬНИЦКИЙ²¹Медицинский институт Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева, Орел, Россия, 302026; ²ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия, 305000

Цель исследования — дать клиническое обоснование применения природных иммуномодуляторов для лечения больных с инфекциями кожи и мягких тканей. **Материал и методы.** Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе ($n=35$) была назначена антибактериальная терапия в сочетании с пептидом, содержащим сигнальные иммуноактивные молекулы; во 2-й группе ($n=36$) применяли комбинацию с иммуномодулятором, являющимся аналогом мурамилдипептида — пептидогликана клеточной стенки бактерий; пациенты 3-й группы ($n=36$) получали только антимикробную терапию. **Результаты.** Терапия с применением иммунных препаратов показала высокую клиническую эффективность. Использование иммунных препаратов сопровождалось значительным подавлением роста патогенной микрофлоры, уменьшением КОЕ/мл в 5 раз. **Заключение.** Глюкозаминилмурамилдипептид является наиболее эффективным средством иммунокоррекции в комплексной терапии хронических и осложненных форм пиодермий.

Ключевые слова: пиодермии, иммуномодулятор, лечение, микробиологическая обсемененность.

Assessing the effect of immunotropic agents on microbiological contamination of the skin in patients with pyoderma

A.V. VISLOBOKOV, E.F. MEL'NIKOVA, R.A. KHMEL'NITSKIY

Orel State University, Medical University, Orel, Russia, 302026; Kursk State Medical University, Kursk, Russia, 305000

Objective — the study was aimed at providing clinical rationale for the use of natural immunomodulators in treatment of patients with skin and soft tissue infections. **Material and methods.** Patients were divided into three groups: group 1 patients ($n=35$) were administered with antibiotic therapy in combination with the peptide, comprising immunoactive signaling molecules; group 2 patients ($n=36$) received a combination that included immunomodulator, which is an analogue of muramyl dipeptide, a peptidoglycan from the bacterial cell wall. Group 3 patients ($n=36$) received only antimicrobial therapy. **Results.** Treatment with immune agents showed high clinical efficacy. Administration of immunoactive drugs was associated with significant inhibition of pathogenic microflora growth and fivefold decrease in CFU/ml. **Conclusion.** Glucosaminylmuramyl dipeptide is the most effective immunomodulating agent in the complex treatment of chronic and complicated forms of pyoderma.

Keywords: pyoderma, immunomodulators, treatment, microbiological contamination.

Пиодермии относятся к группе инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), разнообразной по нозологиям, клинической картине, глубине поражения, распространенности и степени тяжести. В экономически развитых странах на их долю приходится до $\frac{1}{3}$ всех инфекционных заболеваний [1]. Пиодермии служат наиболее частыми причинами обращения к врачам, составляя 30–40% в структуре дерматологических заболеваний [2, 3]. Согласно сведениям других авторов [4, 5], удельный вес пиодермий среди дерматологической патологии колеблется от 17 до 60%.

В клинической практике пиодермии подразделяются на первичные и вторичные, на поверхностные и глубокие, острые и хронические, осложнен-

ные и неосложненные, а также на типичные и атипичные формы. По этиологии — на стафилодермии, стрептодермии и смешанные [5].

В развитии пиодермий ведущую роль играют стафилококки — *Staphylococcus aureus* (патогенный), *Staphylococcus epidermidis* (условно-патогенный), сапрофитный *Staphylococcus saprophyticus*; стрептококки — *Streptococcus pyogenes*; реже — протей, синегнойная палочка [5, 6].

В большинстве случаев выбор терапевтического подхода определяется этиологией и степенью тяжести. Поэтому, если при поверхностных нераспространенных формах терапия пиодермий может ограничиваться только местным применением антисеп-

тиков, то во всех остальных случаях требуется применение системной антибактериальной терапии [7].

В последние годы особую озабоченность вызывает рост резистентности основных возбудителей пиодермий к целому ряду антибактериальных препаратов, что во многом обусловлено их нерациональным и бесконтрольным применением [8, 9]. Между тем данные о чувствительности к антибиотикам основных возбудителей пиодермий крайне разнообразны и противоречивы, поэтому наряду с антибактериальными средствами в лечении пиодермий применяют биогенные стимуляторы, физиотерапию, витаминотерапию, а также различные способы специфической и неспецифической иммунотерапии. Анализ типов иммунокоррекции показывает их большое разнообразие. Клиницисты широко применяют в лечении ИКМТ комплекс растворимых антигенов (стафилококковый антифагин), для пассивной иммунизации применяют антистафилококковую гипериммунную плазму, лактотерапию [10, 11].

Также широко используют иммуномодулирующие вещества микробного происхождения, состоящие из цельных микробных клеток (анатоксины), бактериальных полисахаридов (пирогенал, продигозан) [12].

В 1974 г. группа исследователей под руководством Е. Lederer [13] установила, что вещество мурамилдипептид (МДП) является составным компонентом пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий и вызывает такой же иммуностимулирующий эффект, как и целые клетки бактерий, способствует активации иммунокомпетентных клеток и индуцированию ряда цитокинов.

Иммуномодулирующий препарат глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП (*Ликопид*) производства компании «Пептек», (Россия) является аналогом мурамилдипептида, главными мишенями действия которого в организме служат клетки моноцитарно-макрофагального ряда. В этих клетках препарат усиливает микробицидную функцию, образование активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов, стимулирует цитотоксичность НК-клеток, Т-киллеров по отношению к инфицированным клеткам, экспрессию DR-антигенов HLA, синтез γ -интерферона, ИЛ-1, ФНО, колоние-стимулирующего фактора (КСФ) [14–16]. Таким образом, ГМДП стимулирует все формы противомикробной защиты организма.

Открытие сигнальных иммуноактивных молекул доктором Н. Lawrense [17] в 1949 г. показало другие пути иммунокоррекции. Было установлено, что иммунитет от одного человека может передаваться другому при введении ему экстракта лейкоцитов, содержащего молекулы, которые и получили название трансфер-факторы (ТФ).

Позднее ученые обнаружили, что трансфер-факторы, представляющие собой пептид и состоя-

щие из аминокислот, не являются видоспецифическими и обладают универсальной эффективностью, они оказывают многоплановое воздействие на иммунную систему, регулируя функцию клеток: Т-супрессоров, Т-киллеров и макрофагов [18, 19].

Являясь иммунокорректором, препарат (трансфер-фактор) индуцирует или нормализует иммунный ответ. В зависимости от вида нарушений он стимулирует сниженный иммунитет или же нормализует чрезмерно затянувшиеся иммунные реакции. Это происходит в связи с тем, что данный препарат имеет три основные фракции, названные в соответствии с их основным действием на иммунную систему: индукторы, антиген-специфические трансфер-факторы и супрессоры [18, 19].

Цель исследования — клиническое обоснование применения в качестве иммуномодулятора препаратов, содержащих вещества глюкозаминилмурамилдипептид и трансфер-факторы в комплексной терапии ИКМТ у взрослых пациентов.

Материал и методы

В 2013—2015 гг. на базе областных лечебно-профилактических учреждений городов РФ (Орел, Курск) проведено многоцентровое сравнительное открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

В исследовании последовательно включали взрослых пациентов в возрасте старше 17 лет, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении по поводу тяжелых и хронических форм стрептостафилодермий, при наличии показаний к системной иммунокоррекции в комплексной антибактериальной терапии. Критериями включения больных в исследование были рецидивирующие, глубокие и тяжелые формы пиодермий, отсутствие тяжелой соматической, системной и иммунопатологии.

Критерии исключения: беременность, сахарный диабет, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сифилис, прием препаратов по поводу других заболеваний, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, устойчивость микроорганизмов к применяемому антибиотику.

Перед началом исследования все пациенты давали письменное согласие на участие в нем, проведение клинического, бактериологического мониторинга, получение используемых препаратов и публикацию результатов диагностики и лечения.

Все пациенты в соотношении 1:1 и были разделены на три сопоставимые группы. При формировании групп учитывали следующие факторы: форма ИКМТ, распространенность кожного процесса, степень тяжести заболеваний, возраст пациента, степень микробной обсемененности, отсутствие обострений хронических соматических заболеваний.

Схемы лечения, сроки, методы лабораторного мониторинга пациентов, диагностика патологии были стандартизированы.

Все пациенты получали базовую антибактериальную терапию, которая включала цефтриаксон (1 г 1 раз в сутки курсом 10 дней), чередующиеся инъекции витаминов (по 1 мл 5% раствора для инъекций тиамин хлорида (B_1) и по 1 мл 5% раствора пиридоксина гидрохлорида (B_6) в сутки в течение 20 дней). Местно применяли фукокорцин 2 раза в сутки, после высыхания фукокорцина наносили цинковую пасту и 30% ихтиоловую мазь. Больным 1-й группы дополнительно к стандартной схеме лечения в качестве иммуностропного препарата назначали ТФ в дозировке по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 дней. Больным 2-й группы в качестве иммуномодулятора назначали *Ликопид* по 10 мг по схеме 1 таблетка 1 раз в сутки в течение 10 дней. Больные 3-й группы (контрольная) получали только стандартную антибактериальную терапию.

Наиболее стабильным и информативным показателем оценки характера гнойно-воспалительного процесса и одним из критериев правильности выбранной терапии ИКМТ являются методы обнаружения качественной и количественной (определение методом разведения колониеобразующих единиц — КОЕ в 1 мл) характеристик микрофлоры гнойного отделяемого из очага воспаления. В соответствии с выбранными методами у всех пациентов до начала антибактериальной терапии, а также на 5-й и 10-й дни лечения проводили взятие клинического материала (отделяемое из очагов воспаления на коже) в стерильные одноразовые пластиковые пробирки, которые в течение 10–20 мин доставляли в локальные микробиологические лаборатории (БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина» и ОБУЗ «Курский областной кожно-венерологический диспансер») для бактериологического исследования в соответствии со стандартными процедурами [20, 21]. Патогенные микроорганизмы, а также условно-патогенные в высоком титре (более 10^3 КОЕ/мл) расценивались как этиологически значимые.

Определение чувствительности к цефтриаксону выделенных штаммов *S. aureus* проводили методом разведений в агаре Мюллера—Хинтона («Oxoid», Великобритания) в соответствии со стандартами EUCAST (2012) [22].

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ SPSS 17.0. Статистическая значимость различий определялась с использованием критериев Стьюдента, Манна—Уитни. Для выявления средней арифметической признака, при изучении количественной характеристики микрофлоры применяли выборочную среднюю \bar{x}_e [23].

Результаты

В исследование были включены 107 пациентов (43% женщин и 57% мужчин), которые, согласно схеме рандомизации, получали антимикробную терапию. У 27% пациентов была средняя степень тяжести инфекционного процесса, у 73% — тяжелая степень инфекционного процесса.

При проведении анализа не выявлено статистически значимых различий на 1-м визите между пациентами трех групп по полу, возрасту, степени тяжести и распространенности инфекционного процесса ($p > 0,1$), что позволило считать данные группы сопоставимыми.

Терапия с применением ГМДП сопровождалась более быстрым разрешением инфекционного процесса по отношению к группе сравнения, где были использованы только традиционные методы лечения (табл. 1).

При использовании в лечении иммуностропных веществ в 1-й и 2-й группах привело к тому, что формирование новых элементов прекратилось к 3-му дню, боль регрессировала на 4–5-й день. Исчезновение воспалительных инфильтратов, отека пораженного участка наблюдалось на 6-й день лечения. Эпителизация эрозий происходила к 5–9-му дню лечения, язвенные дефекты разрешались к 10-му дню, по краям и в центре появлялась стабильная зона эпителизации.

Таблица 1. Клиническая эффективность терапии у пациентов групп сравнения на 10-й день лечения, абс. (%)

Диагноз	1-я группа	2-я группа	p	3-я группа	p
Фурункулез	9 (90)	10 (100)	—	6 (60)	0,001
Гидраденит	6 (100)	5 (100)	—	4 (66,7)	0,28
Сикоз вульгарный	4 (100)	6 (100)	—	6 (100)	-
Угри конглобатные	6 (75,0)	6 (85,7)	0,58	5 (62,5)	0,035
Экзема вульгарная	2 (100)	3 (100)	—	1 (50)	0,7
Абсцессы и инфицированные раны	4 (100)	4 (100)	—	2 (66,6)	0,12
Гангренозная пиодермия и хроническая язвенная пиодермия	1 (100)	1 (100)	—	0 (0)	0,7
Всего	32 (91,4)	35 (97,2)	0,05	24 (66,6)	0,02

Таблица 2. Видовой состав микрофлоры раневого отделяемого у пациентов групп сравнения

Вид микроорганизмов	Количество штаммов, n								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	до лечения	на 5-й день	на 10-й день	до лечения	на 5-й день	на 10-й день	до лечения	на 5-й день	на 10-й день
<i>S. aureus</i>	32	17	4	34	17	3	33	23	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	1	0	4	1	0	4	1	0
<i>Streptococcus</i> spp.	5	2	0	8	3	0	7	4	2
Другие микроорганизмы	5	1	0	4	0	0	4	1	0
Итого	46	21	4	50	21	3	48	29	10

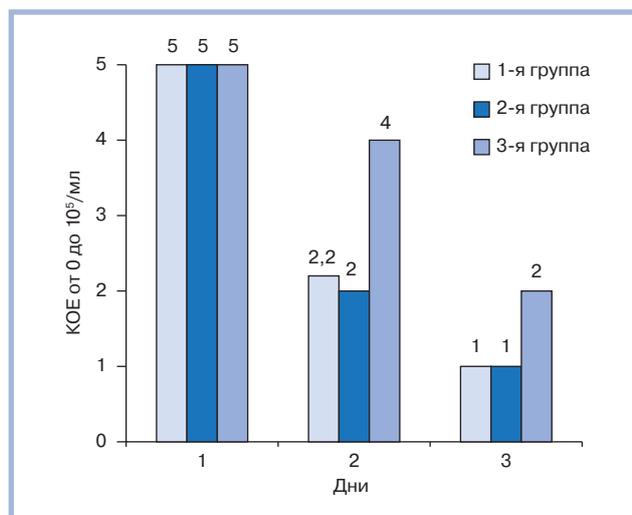
Видовой состав выделенных микроорганизмов от пациентов до начала терапии, на 5-й и 10-й день лечения представлен в табл. 2. Анализ полученных данных показал, что до начала лечения в биоматериале было обнаружено всего 144 штамма микроорганизмов. Из них штаммы *S. aureus* как этиологически значимые при ИКТМ выявили у 93% пациентов. Другие представители рода *Staphylococcus* определялись в ассоциации у 14 пациентов. Представители рода *Streptococcus* обнаружены у 20 пациентов, причем у 7 (7%) из них в монокультуре. Другие микроорганизмы (*Propionibacterium* spp., *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* и др.) выявлены только в ассоциациях у 14 пациентов. Таким образом, можно сказать, что различия по видовому составу микрофлоры гнойного отделяемого до начала лечения у пациентов трех групп незначительны. При оценке результатов бактериологического исследования, проведенного на 5-й день лечения, можно констатировать факт уменьшения общего количества высеваемых штаммов. Всего выделен 71 штамм, причем в 3-й группе их наибольшее количество было 40,8%. На 5-й день лечения количество штаммов *S. aureus* уменьшилось в 1-й группе на

46,9%, во 2-й — на 50%, в 3-й — на 39,6%. Бактериологический анализ биоматериала, проведенного на 10-й день лечения, показал практически полное отсутствие микроорганизмов (всего 17 штаммов). У пациентов 1-й и 2-й групп на 10-й день лечения патогенная микрофлора в исследуемом биоматериале практически не была обнаружена. *S. aureus* отмечался на посеве 12,5% пациентов 1-й группы и лишь у 8,3% пациентов 2-й группы, а у пациентов 3-й группы данный возбудитель обнаруживался в 27,8% случаев, что в 3,1 раза больше, чем во 2-й ($p < 0,001$).

Оценка влияния применяемых иммунокорригирующих средств в терапии тяжелых форм пиодермий на динамику изменения концентрации *S. aureus* в биоматериале представлена на рисунке. При количественном определении степени обсемененности до начала лечения выявлено, что средняя концентрация микробных клеток во всех группах пациентов сопоставима и составляет примерно 10^5 КОЕ/мл раневого отделяемого. При анализе изменения количества микробной обсемененности на 5-й день лечения зарегистрировано уменьшение концентрации патогенной микрофлоры у пациентов 2-й группы до 10^2 КОЕ/мл, к 10-му дню лечения наблюдался только скудный рост бактерий на жидкой среде в виде помутнения, что соответствовало I степени обсемененности. При этом в биоматериале от пациентов из 3-й группы длительно сохранялись высокие концентрации *S. aureus*. Таким образом, выявлена тенденция к раннему уменьшению концентрации (в 5 раз) *S. aureus* в группах пациентов, начавших лечение с применением иммуномодуляторов, по сравнению с таковыми в группе, где пациенты получали только традиционную терапию. Это также соответствовало динамике регресса клинических проявлений.

Выводы

Согласно полученным данным, включение в комплексную антимикробную терапию при тяжелых и хронических формах пиодермий иммунотропных препаратов приводит быстрому регрессу патологического процесса. Уже к 5-му дню лечения



Динамика изменения концентрации *Staphylococcus aureus* у пациентов групп сравнения в ходе лечения.

наблюдалось уменьшение количества микроорганизмов в очагах воспаления в 1-й группе в 2,2 раза, во 2-й — в 2,4 раза. Необходимо отметить, что на фоне лечения препаратом, содержащим ГМДП, к 10-му дню лечения обсемененность патогенными *S. aureus* уменьшилась в 11,3 раза, в других группах — в 8,0 и 4,1 раза ($p < 0,01$). В группах, где применяли иммуотропные препараты в ходе исследования, нежелательных побочных эффектов не зарегистрировано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новоселов В.С., Плиева Л.Р. Пиодермии. *Российский медицинский журнал*. 2004;12(5):327-335.
2. Korting HC, Neubert U, Abeck D. Current antimicrobial susceptibility of cutaneous bacteria to first line antibiotics. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10(2):165-168.
3. Иванов О.Л. (ред.). *Кожные и венерические болезни*. М. 1997.
4. Масюкова С.А., Гладько В.В., Устинов М.В., Владимирова Е.В., Тарасенко Г.Н., Сорокина Е.В. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога. *Соп мед*. 2004;6(3):180-185.
5. Каламкарян А.А., Архангельская Е.Н., Глухенький Б.Т., Масюкова С.А. Гнойничковые заболевания кожи. В кн.: Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н. (ред.). *Кожные и венерические болезни*. 2-е изд. М. 1999;1:213-257.
6. Brook I, Frazies EH. Aerobic and anaerobic microbiology of axillarihidradentis suppurativa. *J Med Microbiol*. 1999;48(1):103-105.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1373-1406.
8. WHO Model Prescribing Information — Drugs used in bacterial infections. Available from URL: http://www.who.int/medicines/librari/bacterial_model_pres/bacterial_content_.shtml
9. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А., и группа исследователей проекта Ст Энт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробиология и химиотерапия*. 2002;4(2):157-163.
10. Машкиллейсон А.Л. (ред.). *Лечение кожных болезней. Руководство для врачей*. М. 1990.
11. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.Н., Иванов О.Л. (ред.). *Дерматовенерология. Национальное руководство*. М. 2013;319-355.
12. Алехин Е.К. (ред.). *Стимуляторы иммунитета*. М. 1985.
13. Eilouz F, Adam, Ciorubaru R, Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan subunits. *Biochim Biophys Res Commun*. 1974;59:1317-1325.
14. Карабинская Л.Ф., Чернецова П.Б., Зотов Г.А. Липоид в лечении рецидивирующего фурункулеза у детей. *Тюменский медицинский журнал*. 2000;2:20-21.
15. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Липоид (глюкозаминилмурамилпептид) — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология*. 1996;2:4-6.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клиническая медицина*. 1996;8:7-13.
17. Lawrence HS, Borkowsky W. 'Transfer Factor current, status and future prospects. *Biotherapy*. 1996;9(1-3): i-s.
18. Мац А.Н. Вновь о препаратах «трансфер-фактора» как о среде специфической иммунотерапии. *Медицинская иммунология*. 2001;2(3): 328-329.
19. Оганова Э.А., Кельвин В. Мак Косланд. *Трансфер факторы — природные иммунокорректоры*. В сб.: Научно-практической конференции с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Барнаул 2003 29 ноября;22-26.
20. *Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории*. Методические указания МУ 4.2.2039-05 от 23.12.2005. www.base.garant.ru/4180783/
21. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам*. Методические указания. МУ 4.2.1890-04 от 04.03.2004. www.base.garant.ru/4183055/
22. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint Tables for interpretation of MICs and zone diameters*, 2012. URL: www.eucast.org/clinical_breakpoints
23. Гмурман В.Е. (ред.). *Теория вероятностей и математическая статистика*. М. 2004.

Заключение

Результаты исследования показали, что глюкозаминилмурамилдипептид является наиболее эффективным средством иммунокоррекции при тяжелых и осложненных формах пиодермий. При оценке результатов лечения и влияния на микробиологическую обсемененность в очагах отмечается высокая терапевтическая эффективность.

Конфликт интересов отсутствует.