

*На правах рукописи*



**Зинатулина Гульнара Мунеровна**

**Клинико-иммунологическая характеристика и терапевтическая коррекция  
сочетанного течения микробной экземы и рожи**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Файзуллина Елена Владимировна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Сидоренко Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии, заведующая кафедрой

**Глиш Марина Моссовна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» июня 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В структуре кожной и инфекционной патологии микробная экзема и рожа занимают одно из ведущих мест. Распространенность экземы среди населения планеты – 1–2%, среди дерматологических заболеваний – до 30–40% (Соколова Т.В., Гладько В.В., 2017, Тамразова О.Б., Новосельцев М. В., 2016, Yamany T, Schwartz R.A., 2014). Инфекционная экзема стоит на втором месте после истинной, и составляет 12 – 27% случаев всех экзематозных поражений кожи (Оркин В.Ф., 2002, Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., 2009). Заболеваемость пациентов рожей, как наиболее распространенной стрептококковой инфекцией, в структуре инфекционной патологии взрослых не имеет тенденции к снижению, и составляет 1220 человек на 10 000 населения (Фазылов В.Х. и соавт., 2018). Установлено, что женщины болеют рожей в 2 раза чаще, чем мужчины. Первичная и рецидивирующая формы рожи регистрируются у женщин преимущественно в поздний репродуктивный (36-45 лет) и постменопаузальный (старше 50 лет) периоды, а у мужчин чаще в возрасте старше 50 лет (Черкасов В.Л., 1999, Ратникова Л.И., Жамбурчикова А.Н., 2007, Еровиченков А.А., Брико Н.И., 2015). Микробная экзема, как и рожа, имеет тенденцию к тяжелому течению, значительному распространению патологического процесса на коже, часто переходит из острых форм в хронические. Заболевание склонно к рецидивированию, а также, резистентно к общепринятым методам лечения (Оркин В.Ф., Олехнович Р.М., 2002). Число людей, страдающих экземой, постоянно растет. У 80-85% пациентов экзема носит распространенный характер. В старшем возрасте число больных микробной экземой возрастает, наблюдаются диссеминированные формы заболевания. Важнейшим осложнением микробной экземы является ее сочетание со стафилококковой и кандидозной инфекциями (Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., 2014, Лысенко О.В., Лукьянчикова Л.В., 2016, Соколова Т.В., 2008, Григорьян С.А., 2007, Маркова О.Н., 2007, Муниева С.Х., 2006).

Ведущая роль в патогенезе сочетанного течения рожи с другими заболеваниями принадлежит иммунному воспалению в коже, развивающемуся на фоне подавления клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности организма (Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р., 2007, Давтян Е.В., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., 2018).

В течение ряда лет различными отечественными и зарубежными авторами были предложены весьма эффективные методы иммунокоррекции микробной экземы и рожи препаратами различных фармакологических групп (Давтян Е.В., 2018, Абдрахимова Н.А., 2013, Лищук Н.Г., 2009, Титарева Л.В., 2008, Родина Ю.А., Бутов Ю.С., 2006, Лысенко О.В., Лукьянчикова Л.В., 2016, Котельникова Е.В., 2004, Гилмуллина Ф.С., 1997). Препарат пиримидинового ряда (ППР) гидроксипиримидин оказывает на организм системное иммуностимулирующее действие при аллергических заболеваниях, инфекционных заболеваниях, псориазе (Юсупова Л.А. с соавт., 2017, 2019, Гулмуллина Ф.С., 1997, Фазылов В.Х., 1996). Однако исследований по вопросу иммуностимулирующей терапии и иммунокоррекции больных микробной экземой в сочетании с розеией препаратом пиримидинового ряда ранее не проводилось, что и послужило поводом к проведению настоящей работы.

**Цель исследования** – определить клинические и иммунологические особенности течения у больных микробной экземой, микробной экземой и розеией и усовершенствовать комплексную терапию этих заболеваний гидроксипиримидином (ксимедоном).

**Задачи исследования:**

1. Изучить анамнестические данные и клиническое течение микробной экземы и сочетанного течения микробной экземы (МЭ) и рожи (Р) с применением индекса ИОТМЭ (индекса оценки тяжести микробной экземы).

2. Исследовать показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с микробной экземой и в группе с сочетанной патологией в сравнении с группой контроля до и после лечения ППР (препаратом пиримидинового ряда).

3. Провести сравнительный анализ данных иммунологических исследований в процессе традиционной комплексной и комбинированной терапии ППР (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидином) больных микробной экземой (МЭ), микробной экземой и рожей (МЭ+Р).

4. Оценить клиническую эффективность (ППР) гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в комплексной терапии больных МЭ и в группе с сочетанной патологией (МЭ+Р).

#### **Научная новизна работы**

Впервые у больных с сочетанием микробной экземы и рожи в комбинированной терапии использован гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, изучены особенности клинического течения с применением индекса ИОТМЭ. Выявлено, что местные проявления кожного процесса в группе с сочетанием микробной экземы и рожи были достоверно ( $P < 0,05$ ) выражены по сравнению с группой пациентов только с микробной экземой.

У пациентов с сочетанной патологией, как и в группе с микробной экземой выявлены значимые изменения в иммунном статусе, характеризующиеся недостаточностью Т- и В- клеточных звеньев иммунного ответа, функционально – метаболической активности нейтрофилов и гуморальных факторов защиты организма. Так, по показателям CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, IgM, IgG наблюдалось достоверное ( $P < 0,05$ ) снижение у всех пациентов с МЭ и МЭ+Р.

Получены данные, свидетельствующие о выраженном иммуномодулирующем влиянии гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина ( $P < 0,05$ ) при комбинации с традиционной комплексной терапией при МЭ+Р.

#### **Практическая значимость исследования**

По результатам проведенных клинических и иммунологических исследований, разработан патогенетически обоснованный подход к совершенствованию терапии пациентов с микробной экземой и сочетанной патологией.

Впервые разработанный комплексный метод лечения пациентов с сочетанной патологией, включающий ППР гидроксипридилдиметилдигидропиримидин, позволил значительно повысить клиническую эффективность терапевтических мероприятий.

### **Методология и методы исследования**

Проведено наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе проведения работы использованы: клиничко-анамнестические, лабораторные методы, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. К особенностям сочетанного течения микробной экземы и рожи относятся преобладание синдрома интоксикации, характерного для рожи, а в характере локального процесса – проявления микробной экземы.

2. Изменения в иммунном статусе пациентов с микробной экземой и сочетанием микробной экземы и рожи в острой фазе болезни характеризуются недостаточностью Т- и В-клеточных звеньев иммунного ответа, функционально-метаболической активности нейтрофилов и гуморальных факторов защиты организма.

3. При включении в комплексную терапию гидроксипридилдиметилдигидропиримидина в периоде поздней реконвалесценции у пациентов с микробной экземой, сочетанием МЭ+Р, показатели гуморального и клеточного иммунитета нормализуются, в отличие от групп пациентов, получающих только традиционную терапию. Это свидетельствует о существенном иммуномодулирующем эффекте ППР - гидроксипридилдиметилдигидропиримидина.

4. Включение в комплексную терапию препарата пиримидинового ряда оказывает иммунокорректирующий эффект у пациентов, имеющих сочетанное течение микробной экземы и рожи, способствует нормализации дерматологических индексов. Клиническая эффективность гидроксипридилдиметилдигидропиримидина выражается в достоверной ( $P < 0,001$ )

положительной динамике снижения дерматологических индексов ИОТМЭ у пациентов, получавших ППР в группах с микробной экземой и сочетанием МЭ+Р по сравнению с больными, не получавших ППР, как в периоде ранней, так и в периоде поздней реконвалесценции.

### **Степень достоверности и апробации диссертации**

Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проверена первичная документация (копии выписок из историй болезней и амбулаторных карт, результаты лабораторных исследований, соответствие дизайна исследования, базы данных). Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (г.Казань, 2009); научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем» (г.Казань, 2010); Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г.Казань, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (г.Казань, 2011, 2012); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии, дерматокосметологии» (г.Казань, 2010); Второго Междисциплинарного микологического форума (г.Москва, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г.Казань, 2015), VII Всероссийского съезда микологов России (г.Москва, 2016), V Всероссийской конференции дерматовенерологов РФ (г.Казань, 2018), Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXI Кашкинские чтения, г. Санкт – Петербург, 2018), XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» (г.Москва, 2019).

Апробация диссертации состоялась 4 апреля 2022 г. на расширенном заседании научно проблемной комиссии по инфекционным болезням ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, формировании рабочей гипотезы, определения темы, разработке плана и программы исследования. Выполнен обзор отечественных и зарубежных авторов, которые представляют современные представления о механизмах развития микробной экземы и рожи, клиническом течении и наиболее эффективных методах лечения заболеваний. Самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов. Сформированы группы пациентов, в одной из которых в комплексной терапии был включен гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидин, а в других – только стандартная терапия. Автором проведен анализ полученных клинических и иммунологических методов обследования и их статистическая обработка, сформулированы основные выводы и практические рекомендации по применению разработанных методов терапии пациентов с сочетанной патологией микробная экзема и рожа.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и инфекционных болезней ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ и введены в клиническую практику.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, отражающих основные результаты диссертации: в изданиях из Перечня университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России – 6 статей, в журналах, включенных в базу данных Scopus – 1, в иных изданиях – 1 статья.



### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам паспорта кожных и венерических болезней 1, 2, 3, 4, 5.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы: материалы и методы исследования, клиническая характеристика пациентов с микробной экземой, рожей и их сочетанием, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Указатель литературы включает 134 отечественных и 55 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 11 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 121 пациент, в том числе: 1) пациенты с микробной экземой и рожей (МЭ+Р) – 61 человек; 2) с микробной экземой (МЭ) – 60 человек. Контрольную группу здоровых лиц составили 60 человек. Каждая из указанных групп пациентов по методу лечения была разделена на две подгруппы: I подгруппа – основная группа (получавшая гидроксипропилдиметилдигидропиримидин, включённый в комплексную терапию), и II подгруппа – группа сравнения (получавшая только стандартную комплексную терапию). Данные о количестве пациентов в указанных группах и подгруппах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам исследования

Параметры исследования	Группы пациентов				
	МЭ (n=60)		МЭ+Р (n=61)		Контроль (n=60)
Распределение по группам в соответствии с диагнозом	МЭ <sub>I</sub> n=30	МЭ <sub>II</sub> n=30	МЭ+Р <sub>I</sub> n=31	МЭ+Р <sub>II</sub> n=30	не имеющие МЭ и МЭ+Р
Стандартная комплексная терапия:	+	+	+	+	+
Препарат пиримидинового ряда (ППР)	+		+		

Стандартная комплексная терапия МЭ и МЭ+Р включала антигистаминные препараты (хлоропирамин, лоратадин), энтеросорбенты (активированный уголь), десенсибилизирующую терапию (глюконат кальция 10% в/в №10), антибактериальные препараты (цефтриаксон по 1,0 г в/м 1 раз в сутки №10), аскорбиновая кислота по 0,5 г., и местная терапия.

Пациенты основных групп исследования с первого дня госпитализации получали в комплексе со стандартной терапией гидроксиддиметилдигидропиримидин по 0,25 г. 3 раза в день 10-14 дней.

Исследование иммунологического статуса было проведено всем пациентам до начала терапии в стационаре (на 2-3-й дни болезни), в период ранней реконвалесценции (РР) – на 10-14 дни болезни, и в период поздней реконвалесценции (ПР) – на 28-30 дни болезни; контрольную группу для сравнения иммунологических результатов составили здоровые испытуемые (60 человек) без дерматологической, психической и соматической патологии.

Оценка объективных симптомов МЭ производилась по индексу оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ), разработанному Соколовой Т.В., Григорян С.А. (2006). Степень тяжести МЭ оценивалась как легкая при ИОТМЭ до 15 баллов, средняя – 16-25 баллов, тяжелая – более 25 баллов (минимальное значение индекса – три балла, максимальное – 36 баллов).

Иммунологическое обследование и терапия проводились следующими методами:

1. Иммунофенотипирование лимфоцитов, определение популяций и субпопуляций лимфоцитов, проводили в непрямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами ИКО МГ (ИКО-90 (CD3), ИКО-86 (CD4), ИКО-31 (CD8)). Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре и «FACScan» («Becton Dickinson», USA). Использованы тест-системы производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия) согласно прилагаемым инструкциям.

2. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом преципитации полиэтиленгликолем 6000. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по способности клеток захватывать *St.aureus*; определяли процент нейтрофилов, фагоцитирующих стафилококки, фагоцитарное число – среднее количество поглощенных одной клеткой, фагоцитарный показатель – общее количество частиц *St.aureus*, фагоцитированных нейтрофилам с помощью наборов тест-систем ЗАО «ЭКОлаб» (г. Электрогорск, МО, Россия).

Препарат пиримидинового ряда (ППР) «Ксимедон®» (Приказ Минздрава РФ от 07.12.93 г. № 287) – действующее вещество гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин. Лекарственное средство, отнесенное к фармакологической группе регенерантов и репаратантов, применяется по нозологической классификации МКБ – 10 для лечения инфекций кожи и подкожной клетчатки (L00-L08 Инфекции кожи и подкожной клетчатки) с целью повышения иммунного статуса, фагоцитарной активности Т-лимфоцитов и неспецифической резистентности организма.

Статистическая обработка результатов проводилась в институте математики и механики им. Н.И. Лобачевского (г.Казань, Россия) с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 7.0». Для сравнения количественных признаков в двух группах применялся критерий Стьюдента (t); при сравнении количественных признаков при числе сравниваемых выборок более двух применен критерий  $\chi^2$ . Вычисления производились на персональном компьютере с

использованием программы Microsoft Excel (7.0). Уровень достоверности результатов соответствовал 95% ( $p < 0,05$ ).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Согласно критериям включения/исключения в исследовании приняли участие 60 человек с микробной экземой. Количество мужчин было в 2,16 раза меньше, чем женщин: 19 человек (31,66%) и 41 человек (68,34%). Средний возраст пациентов с микробной экземой составил  $45,97 \pm 17,8$  лет (средний возраст мужчин –  $48,16 \pm 17,92$  лет, женщин –  $44,95 \pm 17,87$  лет). Диагностированы четыре формы микробной экземы: микотическая, которая составила 31,66% (19 человек); паратравматическая, варикозная и нуммулярная формы составили 25% (15 человек), 26,67% (16 человек) и 16,67% (14 человек). В большем числе случаев, у 37 человек (61,67%), высыпания локализовались только в области нижних конечностей (на коже голеней и/или стоп). На коже верхних конечностей (кистей и/или предплечий) клинические проявления микробной экземы были у 11 человек (18,33%). В остальных случаях (12 человек, 20%) – высыпания носили распространенный характер. Клинические симптомы острой стадии микробной экземы наблюдались у 93,33% пациентов (56 человек), подострой стадии – у 6,67% пациентов (четыре человека).

Диагноз МЭ был выставлен впервые 34 пациентам (56,67%). У остальных 26 пациентов (43,33%) давность заболевания варьировалась от двух до десяти лет, количество рецидивов – от одного до четырех в год (среднее количество рецидивов за последний год составило  $2,15 \pm 0,61$ ). Средняя давность МЭ по группе составила  $3,25 \pm 2,93$  года.

Анализ степени тяжести объективных симптомов микробной экземы по ИОТМЭ показал, что у 12 человек (20%) экзематозный процесс протекал в легкой форме, средняя степень тяжести была установлена у 38 человек (63,33%), тяжелая – у десяти человек (16,67%). Минимальное значения ИОТМЭ составило 12 баллов, максимальное – 35 баллов, среднее значение по группе –  $21,77 \pm 5,54$  балла.

Группа пациентов с сочетанием микробной экземы и рожи составила 61 человек: 18 мужчин (29,51%) и 43 женщины (70,49%). В каждом из возрастных периодов число женщин, как минимум, в два раза превышало количество мужчин, показатель по всей группе – 2,39. Средний возраст по группе МЭ+Р составил  $60,64 \pm 11,29$  лет, достоверных различий по возрасту у мужчин и женщин не было ( $62,89 \pm 10,63$  и  $59,93 \pm 12,04$ ).

По кратности течения рожи, заболевание у всех пациентов носило рецидивирующий характер, давность которого колебалась от 4 до 10 лет ( $6,44 \pm 1,66$  лет в среднем по группе). Эритематозная форма рожи была диагностирована в достоверно большем проценте случаев – 45,6% (у 28 человек), чем эритематозно-буллезная (в 19,7% случаев, у 12 человек), эритематозно-геморрагическая (в 21,3% случаев, у 13 человек) и буллезно-геморрагическая (в 13,1% случаев, у восьми человек).

В структуре клинических форм МЭ в данной группе также, как и в группе только с МЭ, были диагностированы четыре варианта: достоверно превалировала микотическая (30 человек, 49,18%), доли паратравматической и нумулярной форм были равны и составили по 14,75% каждая (по девять случаев). Диагноз варикозной МЭ был выставлен в 21,31% случаев (у 13 человек).

Высыпания при МЭ + Р локализовались в области нижних конечностей в 100% случаев. Как правило, экзематозный процесс на коже захватывал одновременно две анатомические области (тыл стопы и голень).

Острая стадия экзематозного процесса была установлена у 56 человек (91,8%), подострая – у пяти человек (8,2%). Диагноз МЭ был выставлен впервые 23 пациентам (37,7%). Рецидив МЭ был диагностирован у 38 пациентов (62,3%), давность заболевания варьировалась от трех до 12 лет и в среднем составила  $6,74 \pm 2,53$  лет, среднее количество рецидивов за последний год –  $2,55 \pm 0,69$ .

Все пациенты указывали на боль, жжение, зуд в области высыпаний. Тяжесть локального статуса МЭ варьировала от 20 до 35 баллов по ИОТМЭ: у 38 человек

(62,3%) была диагностирована средняя степень тяжести, у 23 человек (37,7%) – тяжелая. В среднем по группе МЭ+Р ИОТМЭ был равен  $26,41 \pm 5,11$  баллам.

Итак, субъективные и объективные симптомы МЭ были более выражены при сочетании двух заболеваний, что и определяло достоверно большее количество пациентов с тяжелой степенью тяжести МЭ+Р (37,7%), по сравнению с МЭ (16,67%). Диагностические индексы ИОТМЭ –  $26,41 \pm 5,11$  баллов при МЭ+Р, были достоверно больше ( $P < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов только с МЭ ( $21,77 \pm 5,54$  баллов).

Изучены параметры клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с микробной экземой и сочетанном течении с рожей. Для описания иммунного статуса был произведен расчет коэффициента отклонения среднего значения показателя ( $K_m$ ) в группах исследования от среднего значения в контрольной группе:

$K_m = m / m_n$ , где  $m$  – среднее значение показателя в группе исследования,  $m_n$  – среднее значение показателя в контрольной группе;

$K_{m11}$  – значение  $K_m$  в группе МЭI,  $K_{m12}$  – значение  $K_m$  в группе МЭII

$K_{m31}$  – значение  $K_m$  в группе МЭ+PI,  $K_{m32}$  – значение  $K_m$  в группе МЭ+PII

Все значения иммунологических показателей пациентов в группах исследования были достоверно различны с таковыми в контрольной группе ( $P < 0,05$ ). Кроме того, при анализе коэффициента  $K_m$  был сделан вывод о том, что изменения изучаемых показателей иммунного статуса (за исключением ИРИ, CD72) у пациентов в группе МЭ+Р, относительно значений аналогичных показателей группы контроля, носили однонаправленный характер, то есть были меньше, чем в группе контроля – соответственно, индексы  $K_m$  были ниже единицы.

По сравнению с контролем ФИ был умеренно снижен у пациентов с МЭ на 25% и 27%, в то время как в другой группе наблюдалось его повышение, от 15% до 17%. Значения ФЧ было умеренно снижено в группах МЭ и МЭ+Р ( $K_{m11} = 0,8$ ,  $K_{m12} = 0,77$ ,  $K_{m31} = 0,80$ ,  $K_{m32} = 0,81$ ). Функциональная активность нейтрофилов (НСТ сп.) в группе МЭ+Р была резко повышена ( $K_{m31} = 1,96$ ,  $K_{m32} = 2,0$ ), в то время,

как в группе МЭ этот показатель был умеренно понижен ( $K_{m1}=0,86$ ). Резервные возможности нейтрофилов были умеренно повышены по отношению к контрольной во всех группах (стимулированный НСТ), достоверно больше в группе МЭ+Р ( $K_{m31}=1,38$ ,  $K_{m32}=1,41$ ).

Изменения клеточного звена иммунитета характеризовались значительным снижением абсолютного числа СД3+Т-клеток в группе МЭ+Р ( $K_{m31}=0,43$ ,  $K_{m32}=0,46$ ) и умеренным снижением этого показателя в группе с МЭ ( $K_{m11}=0,63$ ,  $K_{m12}=0,62$ ). Относительное число СД3+Т-клеток (СД3+%) было умеренно снижено во всех группах исследования ( $K_{m11}=0,83$ ,  $K_{m31}=0,78$ ,  $K_{m32}=0,77$ ). Дисбаланс в составе субпопуляций Т-лимфоцитов характеризовался значительным снижением абсолютных и относительных чисел СД4+Т-клеток и СД8+Т-клеток во всех группах. Снижение абсолютного количества СД8+Т-клеток наблюдалось в группе МЭ+Р, этот показатель был снижен на 42% и на 46%. Относительное количество СД8+Т-клеток было снижено на 29%, 33% и 38,0%, 41,0%, соответственно по группам МЭ, МЭ+Р, различия между ними и контролем были также достоверны. Абсолютное количество СД72+В-клеток было также значительно повышено в двух группах  $K_{m11}=2,41$ ,  $K_{m12}=2,38$ ;  $K_{m31}=2,56$ ,  $K_{m32}=2,3$  соответственно по группам МЭ и МЭ+Р по сравнению с контролем. В тоже время, относительное число СД72+В-клеток у пациентов в группе МЭ+Р было умеренно повышено на 21%, 23% соответственно, при значительном уменьшении этого показателя в группе МЭ (на 47%).

Динамика показателей клеточного иммунитета у пациентов с МЭ и МЭ+Р при лечении гидроксипропилдиметилдигидропиримидином характеризовалась следующими особенностями. У пациентов с МЭ по показателю фагоцитарного индекса (ФИ) до лечения в обеих группах – группе МЭ<sub>I</sub> (41,95%), пролеченных ППР, и МЭ<sub>II</sub> (40,46%), получивших традиционное лечение без применения ППР, наблюдалось достоверное различие ( $p<0,05$ ) с группой контроля (55,58%). В период ранней реконвалесценции в обеих группах пациентов сохранялась достоверная разница показателей между группой здоровых лиц (55,58%) и МЭ<sub>I</sub>

группой (44,56%), пролеченных ППР, и МЭ<sub>II</sub> группой пациентов, получивших традиционную терапию (42,6%). В период поздней реконвалесценции у I группы пациентов, принимавших ППР, показатель фагоцитарного индекса (ФИ) 53,44% приближается к значению уровня контроля (55,58%).

По показателю фагоцитарного числа (ФЧ) имеется достоверная разница между контрольной группой (4,83%) и пациентами I группы (МЭ<sub>I</sub>), получавших лечение ППР (3,88%), и между контролем и II группой (3,71%), получавших традиционное лечение ( $p < 0,05$ ). В процессе лечения ППР у I группы пациентов (МЭ<sub>I</sub>) показатели ФЧ как в раннем периоде реконвалесценции (4,15%), так и в позднем периоде реконвалесценции (4,27%) приближаются к показателю здоровых лиц (4,83%),  $p > 0,05$ , в то время как во II группе пациентов (МЭ<sub>II</sub>), получавших традиционное лечение, сохраняется разница по сравнению со здоровыми лицами как в периоде ранней реконвалесценции (2,86%), так и в периоде поздней реконвалесценции (3,26%) ( $p < 0,05$ ).

Рассматривая показатели гуморального иммунитета пациентов с МЭ и сочетанием МЭ и Р до начала терапии также следует отметить достоверную разницу показателей по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). В группе МЭ+Р, по отношению к контрольной группе, отмечалось умеренное снижение в сыворотке крови количества IgA ( $K_{m31}=0,71$ ,  $K_{m32}=0,72$ ) и IgG ( $K_{m31}=0,72$ ,  $K_{m32}=0,73$ ), значительное уменьшение количества IgM ( $K_{m31}=0,28$ ,  $K_{m32}=0,28$ ,  $p < 0,05$ ). В тоже время, значение показателя ЦИК значительно возрастало ( $K_{m31}=2,42$ ,  $K_{m32}=2,25$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с МЭ по сравнению со здоровыми лицами, было значительно увеличено количество IgA (на 44% и 45%), ЦИК (на 65% и 55%), и уменьшено количество IgM (на 71% и 72%). Изменения иммунного статуса до начала терапии свидетельствовали о наличии у пациентов обострения хронического инфекционного процесса и наличии вторичного иммунодефицитного состояния. В I (МЭ<sub>I</sub>) группе пациентов с МЭ, леченных впоследствии ППР (2,49) и в группе пациентов, лечившихся затем традиционными методами (2,50), наблюдалось достоверное увеличение показателей ( $p < 0,05$ ) IgA ,



г/л по сравнению с группой контроля (1,73). В периоде ранней и поздней реконвалесценции наблюдалось снижение уровня IgA, г/л в группе пациентов, лечившихся ППР (1,87 и 1,72) до сходных показателей с группой контроля (1,73) (достоверной разницы с КГ не выявлено). У пациентов с МЭ, лечившихся традиционно в периоде ранней (2,15) и поздней (2,07) реконвалесценции, сохранялась достоверная разница ( $p < 0,05$ ) показателя IgA, г/л со здоровыми лицами.

До начала терапии МЭ в обеих группах (I (МЭ<sub>I</sub>) – 0,51, II (МЭ<sub>II</sub>) – 0,49) отмечалась достоверная разница показателей IgM, г/л ( $p < 0,05$ ) с КГ (1,77). В группе I, лечившихся ППР в периоде ранней (1,26) реконвалесценции, разница показателей оставалась достоверной ( $p < 0,05$ ), в то время как в период поздней реконвалесценции показатель достоверно не отличался (1,42) от аналогичного в группе контроля. В группе II, получавших традиционное лечение, было отмечено увеличение IgM, г/л до 0,85 в период ПР, однако, оставалась достоверная разница показателей с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В период ПР в группе II данный показатель также сильно отличался от контрольного (1,02) ( $p < 0,05$ ).

В первой группе (МЭ<sub>I</sub>) (17,19), получивших лечение ППР и во второй группе (17,23), получивших традиционное лечение, отмечается достоверная разница показателей IgM, г/л с группой контроля (11,34) ( $p < 0,05$ ). В периоде ПР у обеих групп отмечалась тенденция к снижению IgG, г/л (I (МЭ<sub>I</sub>) – 13,75, II (МЭ<sub>II</sub>) – 15,68), однако, имелась достоверная разница этого показателя с КГ ( $p < 0,05$ ). В периоде ПР у больных с МЭ, лечившихся ППР, отмечается приближение показателя IgG, г/л (11,68) к таковому у здоровых лиц (разница с КГ недостоверна). В период ПР в группе II (13,88), получавших традиционную терапию, оставалась достоверная разница показателей ( $p < 0,05$ ) IgG, г/л с контрольной группой пациентов.

Итак, после лечения микробной экземы гидроксиддиметилдигидропиримидином в периоде ранней и поздней реконвалесценции наблюдалось снижение показателя IgA, г/л до уровня здоровых лиц, в то время как в группе лиц, получавших традиционную терапию, сохранялись

повышенные показатели IgA. После лечения МЭ ППР в период поздней реконвалесценции отмечалось увеличение уровня IgM, г/л до уровня нормальных значений.

Для оценки клинической эффективности гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидина в комплексной терапии больных микробной экземой и сочетанием МЭ+Р, применены диагностические индексы ИОТМЭ.

Диагностические индексы ИОТМЭ –  $26,41 \pm 5,11$  баллов при сочетанном течении рожи и микробной экземы достоверно больше, по сравнению с группой пациентов только с МЭ ( $p < 0,05$ ). Клинические симптомы рожи при сочетании МЭ и Р также протекали более тяжело.

Динамика индексов ИОТМЭ выглядела следующим образом. В группах сравнения с микробной экземой МЭI и МЭII до начала терапии по индексу ИОТМЭ не было отмечено достоверной разницы, значения были одинаковыми ( $21,8 \pm 1,5$  и  $21,7 \pm 1,5$ ). Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика индекса ИОТМЭ у пациентов с МЭ на фоне терапии

Подгруппы исследования	Срок наблюдения				
	до начала терапии	на 3-й день терапии	на 5-й день терапии	на 10-14-й день терапии РР	на 28-30-й день терапии РР
МЭI	$21,8 \pm 1,5$	$19,2 \pm 1,3$	$13,6 \pm 1,0$	$9,6 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,4$
МЭII	$21,7 \pm 1,5$	$19,5 \pm 1,4$	$17,8 \pm 1,3$	$13,2 \pm 0,9$	$10,0 \pm 0,7$

На пятый день терапии значение ИОТМЭ в группе МЭI снизилось до  $13,6 \pm 1,0$ , что было достоверно ( $P < 0,05$ ) меньше значения данного показателя в группе МЭII ( $17,8 \pm 1,3$ ). Ещё более достоверная разница ( $P < 0,01$ ) наблюдалась между значениями показателя ИОТМЭ в сравниваемых группах на 10-14-й день терапии (в периоде ранней реконвалесценции) ( $9,6 \pm 0,7$  и  $13,2 \pm 0,9$ ), и 28-30 день терапии ( $5,4 \pm 0,4$  и  $10,0 \pm 0,7$ ) ( $P < 0,001$ ), т.е. периода поздней реконвалесценции.

Динамика индексов оценки тяжести у пациентов с сочетанием микробной экземы и рожи представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика индекса ИОТМЭ у пациентов с МЭ+Р на фоне терапии

Подгруппы исследования	Срок наблюдения				
	до начала терапии	на 3-й день терапии	на 5-й день терапии	на 10-14-й день терапии РР	на 28-30-й день терапии ПР
МЭ+РІ	21,9	19,2	13,9	9,7	5,5
МЭ+РІІ	22,8	20,5	18,7	13,9	10,4

На пятый день терапии в группе МЭ+РІ значение ИОТМЭ снизилось до 13,9, что было достоверно ( $P < 0,01$ ) меньше значения индекса в группе МЭ+РІІ (18,7). Более достоверная разница ( $P < 0,001$ ) наблюдалась между значениями показателя ИОТМЭ в сравниваемых группах в периоде ранней (на 10-14й) (9,7 и 13,9) и поздней реконвалесценции, 28-30-й день терапии (5,5 и 10,4).

Таким образом, пациенты с сочетанием микробной экземы и рожи, получившие гидроксипропилдиметилдигидропиримидин, начиная с 5-го дня терапии опережали по снижению показателя ИОТМЭ группу пациентов, лечившихся традиционными методами терапии.

## ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе клинических проявлений сочетанного течения микробной экземы и рожи отмечается преобладание синдрома интоксикации, характерного для рожи, а в характере локального процесса – проявления микробной экземы. Симптомы микробной экземы были более выражены при сочетании двух заболеваний. Диагностические индексы ИОТМЭ –  $26,41 \pm 5,11$  баллов, были достоверно больше в группе МЭ+Р ( $P < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов только с микробной экземой ( $7,42 \pm 1,95$  баллов,  $21,77 \pm 5,54$  баллов,  $14,03 \pm 5,31$  баллов, соответственно по показателям).

2. Изменения в иммунном статусе пациентов с МЭ, а также при их сочетании в острой фазе болезни характеризуются недостаточностью Т- и В-клеточных звеньев иммунного ответа, функционально-метаболической активности нейтрофилов и гуморальных факторов защиты организма по сравнению с группой

контроля. По показателям CD3, CD3%, CD4, CD4%, CD8, CD8%, CD16, CD16%, CD72, CD72%, IgM, IgG наблюдалось достоверное ( $P<0,05$ ) снижение во всех группах заболевших. IgA у пациентов с микробной экземой до начала терапии, наоборот, был больше на 44% по сравнению со здоровыми лицами.

3. При включении в комплексную терапию гидроксиприпидина в периоде ранней реконвалесценции (10-14 день) у пациентов с МЭ наблюдалась нормализация показателей CD8%, IgG, НСТсп., НСТ стим. (достоверная разница по этим показателям с группой контроля отсутствовала). У пациентов, не получавших препараты ППР, такого эффекта не наблюдалось. В период поздней реконвалесценции при назначении гидроксиприпидина у пациентов с МЭ, МЭ+Р показатели CD4, IgA, IgG, НСТстим., ЦИК статистически не отличались от аналогичных показателей группы контроля.

У пациентов, получавших комплексную терапию, без назначения ППР, аналогичные показатели достоверно отличались от группы здоровых лиц ( $P<0,05$ ), что свидетельствует о существенном иммуномодулирующем эффекте препарата пиримидинового ряда – гидроксиприпидина.

4. Достоверная разница ( $P<0,01$ ) наблюдалась между значениями показателя ИОТМЭ в группах МЭI и МЭII на 10-14-й день терапии (в периоде ранней реконвалесценции) ( $9,6\pm 0,7$  и  $13,2\pm 0,9$ ) и 28-30 день терапии ( $5,4\pm 0,4$  и  $10,0\pm 0,7$ ) ( $P<0,001$ ), т.е. в периоде поздней реконвалесценции.

У пациентов с сочетанным протеканием болезни (МЭ+Р), принимающих гидроксиприпидин, была достоверная разница ( $P<0,001$ ) между значениями показателя ИОТМЭ в сравниваемых группах в периоде ранней (на 10-14-й день) ( $9,7\pm 0,5$  и  $13,9\pm 0,8$ ) и поздней реконвалесценции, на 28-30-й день терапии ( $5,5\pm 0,3$  и  $10,4\pm 0,6$ ), что свидетельствует о клинической эффективности гидроксиприпидина.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Врачам-дерматовенерологам и инфекционистам рекомендуется:  
в острой фазе микробной экземы и сочетанного течения микробной экземы и рожи – включение в комплексную терапию в качестве иммуностропного препарата отечественного лекарственного средства из группы пиримидиновых оснований в терапии в дозе 0,25гр. 3 раза в день в течение 7-14 дней.

Использовать дерматологические индексы ИОТМЭ в дерматологической практике для оценки тяжести клинического течения микробной экземы.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Зинатулина Г.М.** Микробная экзема / Е.В.Файзуллина, В.Х.Фазылов // **Казанский медицинский журнал.** – 2009. – №3. – С. 454-457. [ВАК]
2. **Зинатулина Г.М.** Влияние экстрактов мицелиальных грибов на адгезивные свойства *Candida Albicans* / С.А.Лисовская, Н.И.Глушко, Е.В.Халдеева, Р.С.Фассахов, Е.В.Файзуллина // **Проблемы медицинской микологии.** – 2010. – Том 12. – №1. – С. 34-37. [ВАК]
3. **Зинатулина Г.М.** Фармакотерапевтическая эффективность лекарственных веществ во взаимосвязи с их полиморфизмом как фармацевтическим фактором / Д.А.Василькин, Л.А.Поцелуева, Л.Т.Мусина, Е.В.Файзуллина, Н.И.Наумкина, А.М.Губайдуллина // **Вестник Санкт-Петербургского Университета.** – 2011. – Сер. 11. – Вып.2. – С. 127-132. [ВАК]
4. **Зинатулина Г.М.** Иммунотерапия рожи и микробной экземы: новые методы, подходы и результаты / Е.В.Файзуллина, В.Х.Фазылов // **Аллергология и иммунология.** – 2011. – Том 12. – №3. – С. 272. [ВАК]
5. **Зинатулина Г.М.** Особенности иммунного статуса у больных микробной экземой и рожей: метод терапевтической коррекции / Е.В.Файзуллина, В.Х.Фазылов, Д.А.Василькин // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2016. – №2. – С. 87-94. [ВАК]

6. **Зинатулина Г.М.** Анализ клинико-иммунологических показателей у пациентов с микробной экземой, рожистым воспалением и их сочетанием в терапии препаратом, обладающим регенерирующим действием / Е.В.Файзуллина, В.Х.Фазылов // **Проблемы медицинской микологии.** – 2018. – Том 20. – №2. – С. 122. [ВАК]
7. **Зинатулина Г.М.** Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы / Е.В.Файзуллина, А.Р.Марсина, И.М.Хисматуллина // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – Том 23. – №6. – С. 395-401. [Scopus]
8. **Зинатулина Г.М.** Клинико-иммунологическая характеристика и терапевтическая коррекция сочетанного течения микробной экземы и рожи. // Пособие для врачей. – 2019. – 23 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИОТМЭ – индекс оценки тяжести микробной экземы

КГ – контрольная группа

МЭ – микробная экзема

МЭ+Р – сочетание микробной экземы (МЭ) и рожи (Р)

ПР – поздняя реконвалесценция

ППР – препарат пиримидинового ряда (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, Ксимедон®)

Р – рожа

РР – ранняя реконвалесценция