

УДК:616.981.214.2:615.37

О.В. Филиппова, А.И. Косенко
**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ
ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
РОЖИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ**

ИПО ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко.

В статье приведены данные об оптимизации комплексной иммунофармакотерапии гнойно-воспалительного рожистого заболевания кожи. Представлен подробный анализ рожистого инфекционного заболевания с учетом патогенеза, классификации, критериев тяжести и клинических проявлений. Описание иммунного статуса основывалось на главенствующей роли микробного фактора в этиологии рожистого заболевания кожи. Коррекция иммунных изменений проводилась путем фармакологической и немедикаментозной иммунотерапии, в частности с помощью высокой эффективности низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении местного воспалительного синдрома, классического плазмафереза, озонотерапии, сывороточных препаратов и др.

Ключевые слова: комплексная иммунофармакотерапия, рожистое инфекционное заболевание, иммунный статус, низкоинтенсивная озонотерапия.

Рожа – инфекционное заболевание, протекающее в острой и хронической форме с серозным и серозно-геморрагическим очаговым воспалением кожи, лихорадкой, токсикозом. Заболеваемость не имеет тенденции к снижению, составляя в среднем 15-20 случаев на 10 000 населения. Среди первичных стрептококкозов рожа занимает второе место после ангины, встречаясь повсеместно в виде спорадических случаев (В.И.Покровский и соавт., 2013).

Согласно данными Ю.Г.Притулиной и соавт., особенностью этого гнойно-воспалительного заболевания является склонность в 35-45% случаев, к рецидивирующему течению с лимфостазом, высокой вероятностью потери трудоспособности и инвалидизации. Женщины болеют чаще мужчин (соответственно 60-65% и 35-40%), дети достаточно редко. В результате основная масса больных приходится на лиц среднего и пожилого возраста, что составляет более половины всех госпитализированных лиц. Чаще заболеваемость отмечается среди лиц физического труда, с микротравмами, загрязнением кожи. Источником инфекции при роже являются пациенты с различными стрептококковыми заболеваниями (ангины, стрептодермии, отиты и т.д.) и здоровые носители стрептококков. Заражение реализуется через кожу, слизистые оболочки при травматизации, укусы насекомых, перевязочный материал и т.д. При первичной и повторной роже ведущим является экзогенный путь заражения, при рецидивирующей роже - эндогенный. В межрецидивном

периоде возбудитель сохраняется в стенках вен, лимфатических сосудах; трофических язвах в виде «дремлющей» инфекции L-форм возбудителей (Н.Д.Ющук и соавт., 2014, А.А.Воробьев, 2008).

Патогенез рожи. При роже имеется выраженная сенсбилизация как к экзо- и к эндоаллергенам, что позволяет относить ее к инфекционно-аллергическому, инфекционно-токсическому, инфекционно-аллергическому патологическим процессам. В развитии аллергических и воспалительных реакций при стрептококковых инфекциях большую роль играют биологически активные вещества - гистамин и серотонин, АКТГ, кортикотропин, глюкокортикостероиды. Другим важным аспектом патогенеза рожи является снижение активности факторов антиинфекционной резистентности - снижение титров комплемента, пропердина, бактерицидных свойств крови и кожных покровов, фагоцитоза. По мнению авторов (Н.И.Брико и соавт., 2013, 2013) индивидуальная предрасположенность к роже определяется способностью организма к развитию аутоиммунных реакций по отношению антигенам кожи, что является провоцирующим моментом для заражения возбудителем и развитию инфекции. Многие авторы полагают, что рецидивы рожи являются результатом неполной микробной санации организма с формированием латентного очага инфекции. К этому следует добавить индукцию отягощающих псевдоаллергических реакций, обусловленных интеркуррентными инфекциями, психическими травмами, обострениями хронических заболеваний кожи и др. При этом рецидивы рожи возникают в различные сроки (от нескольких дней до нескольких лет) после клинического выздоровления.

Иммунный статус. Основываясь на главенствующей роли микробного фактора в этиологии рожи, в ряде случаев низкую эффективность антибактериальной терапии в рецидивировании лежит снижение антиинфекционной защиты вследствие угнетения иммунной системы (Р.М.Хаитов и соавт., 2010). В частности при роже отмечается значительное снижение количества Т-цитотоксических супрессоров, дисбаланс гуморального звена на фоне накопления аутоагрессивных циркулирующих иммунных комплексов. При этом влияние клинического варианта рожи (первичная, со средними и частыми рецидивами) является минимальным. Обращает на себя внимание общий типовой характер иммунопатологии, затрагивающий два основных звена иммунитета. Дисбаланс иммуноглобулинового спектра сыворотки крови при рецидивирующих формах стрептококкового поражения кожи, по-видимому, связан с усиленным образованием аутоантител с более активным включением в состав ЦИК IgM и повышенным образованием аутоантител. При анализе соотношения положительных реакций с

базальным слоем эпидермиса при различных формах рожи, отмечено достоверное увеличение количества положительных результатов по мере нарастания кратности перенесенных рецидивов и обострений. Помимо этого, происходит нарастание титров антител к перекрестно-реагирующим антигенам стрептококка у больных. У больных с первичной и повторной рожой в остром периоде заболевания умеренно снижается число Т-клеток, Т-цитотоксических супрессоров, повышается количество «активных» Т-лимфоцитов (киллеры) и Т-хелперов. Количество В-лимфоцитов сохраняется в пределах нормы. Подобные изменения факторов клеточного иммунитета, по мнению А.Ф. Блюгера, считаются характерными для острых циклических инфекций. Как известно, нарушение иммунного ответа на уровне иммунорегуляторных субпопуляций определяется сдвигом в соотношении Т-цитотоксических супрессоров и Т-хелперов. Изучение данного соотношения показало неоднозначные результаты в разных группах больных (Д.К.Новиков, П.Д.Новиков, 2009).

Динамика уровня иммуноглобулинов при рожке также зависит от формы заболевания. При первичной рожке к периоду ранней реконвалесценции нарастает уровень Ig A и M, несколько позже – Ig G. Следовательно, адекватный гуморальный иммунный ответ при первичной рожке сохранен. При рецидивирующей рожке отмечается некоторое снижение исходного уровня иммуноглобулинов класса A. В периоде ранней реконвалесценции количество IgA несколько повышается, а спустя 1-3 месяца после выписки у части больных вновь резко падает. Известная связь иммуноглобулинов класса A с местным иммунитетом позволяет считать, что низкий уровень этого показателя свидетельствует о недостаточности местных защитных механизмов кожных покровов. При затяжном течении рецидивирующей рожи у больных с сопутствующими заболеваниями бактериально-воспалительного характера, а также при частых рецидивах рожи начальный иммунный ответ на инфекцию не выражен, что проявляется отсутствием достоверного повышения уровня IgM и IgA, несмотря на исходно сниженный уровень. Количество иммуноглобулинов класса G при рецидивирующей рожке, как правило, находится в пределах «нормы». В ответ на повреждающее воздействие инфекционного агента развивается воспалительная реакция биологически активных пептидов – цитокинов. Для этих белков характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или появление активности ряда других. Являясь медиаторами иммунной и воспалительной реакции, цитокины в первую очередь регулируют формирование типичного воспаления в виде отека, боли, гиперемии у пациентов с рожой. Рядом авторов установлено, что у пациентов с различными формами рожи отмечается повышение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови в период

разгара болезни, что свидетельствует о формировании активной антибактериальной защиты. Сохраняющийся высокий уровень данных цитокинов у больных с рецидивирующей розей в периоде ранней реконвалесценции свидетельствует о неполноценности защитных механизмов, что и приводит в дальнейшем к возникновению рецидива. В периоде реконвалесценции у пациентов с первичной розей любой формы отмечается рост содержания ИЛ-4, ИЛ-10, что типично для острого циклического инфекционного процесса с благоприятным исходом (Н.И.Брико, В.И.Покровский, 2015, А.А.Кишкун, 2009).

Классификация. По характеру местных проявлений выделяют: эритематозную форму; эритематозно-буллезную; эритематозно-геморрагическую; буллезно-геморрагическую. По тяжести течения инфекционного процесса: легкую; средне тяжелую; тяжелую формы. По кратности течения: а) первичная; б) повторная локализация процесса; в) рецидивирующая, в случаях не менее трех рецидивов рожи за год; целесообразно определение "часто рецидивирующая рожа". По распространенности кожных проявлений: а) локализованная; б) распространенная (мигрирующая) рожа; в) метастатическая рожа с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления.

Клинические проявления. Заболевание, как правило, начинается остро. В первые 12-24 часа на первый план выступают явления интоксикации: озноб, подъем температуры тела до 39°-40°С, головная боль, разбитость, рвота, жжение, боли в области регионарных лимфатических узлов. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на нижних конечностях (60-70%), реже - на лице (20-30%) и верхних конечностях (4-7%), редко лишь на туловище, в области молочной железы, промежности, наружных половых органов. Первое пятно, появившееся на коже, быстро растет, краснеет, развивается припухлость, отек. Эритематозное пятно соединяется с появившимся вновь красными "языками", а затем все пятна сливаются и пораженный участок кожи становится интенсивно красным, глянцевым, болезненным, напряженным и имеет тестоватую консистенцию. Рисунок эпидермиса сохраняется. Эритема отличается равномерностью, реже она пятнистая. Иногда имеется желтушный и синюшный оттенок, когда болезнь развивается на фоне нарушенного кровообращения. Эритематозное поражение кожи превращается в эритематозно-буллезное или буллезно-геморрагическое воспаление. Пузыри достигают наибольших размеров на лице, половых органах. Пузыри разрываются, содержимое вытекает, что сопровождается зудом кожи. На месте лопнувших пузырей образуются корочки. В случае присоединения вторичной инфекции, чаще всего стафилококка, синегнойной палочки, прозрачное серозное содержимое булл сменяется гнойным, тогда развивается глубокое воспаление кожи и подкожной

клетчатки: флегмона или некроз. Лимфатические узлы вовлекаются в процесс в ранние сроки болезни: увеличиваются в размере, становятся болезненными.

Критериями тяжести рожи являются выраженность интоксикации и распространенность местного процесса. **К легкой форме рожи** относятся случаи с незначительной интоксикацией, субфебрильной температурой, локализованным (чаще эритематозным) местным процессом. **Среднетяжелая форма** заболевания характеризуется выраженной интоксикацией. Отмечается общая слабость, головная боль, озноб, мышечные боли, иногда тошнота, рвота, повышение температуры до 38-40°C, тахикардией, почти у половины больных - гипотензия. Местный процесс может иметь как локализованный, так и распространенный характер. **К тяжелой форме рожи** относятся случаи болезни с выраженной интоксикацией: интенсивной головной болью, повторной рвотой, гипертермией (свыше 40°C), иногда затмением сознания, явлениями менингизма, судорогами. Отмечается значительная тахикардия, часто гипотензия, у лиц пожилого и старческого возраста с поздно начатым лечением возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности. **Осложнения** при роже связаны с присоединением другой бактериальной инфекции и делятся, на местные и общие. Местные (5-8%) — флегмона, абсцесс, некроз тканей и др., как правило, вызываются стафилококком, синегнойной палочкой и т.д. После перенесенной рожи, особенно при ее длительном рецидивирующем течении, остаются последствия в виде лимфостаза и слоновости.

Базовое лечение больных рожей в настоящее время проводится дифференцированно с учетом клинической формы болезни и тяжести течения заболевания. Большинство пациентов с легким течением рожи и многие со средне-тяжелой формой заболевания могут лечиться в условиях поликлиники. Госпитализация в инфекционное отделение больницы, обязательна для лиц старческого и детского возраста, а также в случаях: - тяжелого течения рожи с резко выраженной интоксикацией или распространенным поражением кожи, независимо от локализации процесса; - наличием обширных буллезных элементов, особенно при буллезно-геморрагической форме рожи; - частых рецидивов рожи, независимо от степени интоксикации, характера, локализации местного процесса; - наличия тяжелых общих сопутствующих заболеваний. Выделяют основные виды лечения: антибактериальное; десенсибилизирующее; дезинтоксикационное; витаминотерапию; стимуляцию регенерации и резистентности; физиотерапию; фитотерапию; местное воздействие. Лечение рожи в условиях стационара целесообразно проводить бензил-пенициллином. Определенную роль в противорецидивном лечении играет профилактическое лечение

бициллином-5. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений (абсцесс, флегмона и др.) возможно сочетание бензилпенициллина с ципрофлоксацином, цефалоспоридами, клиндамицином, метронидазолом. При выраженной инфильтрации кожи в очаге воспаления показаны нестероидные противовоспалительные препараты.

Местное лечение при эритематозной форме не проводится. Патогенетическая терапия местного геморрагического синдрома эффективна при раннем начале лечения, когда она предупреждает развитие обширных геморрагий и булл. Выбор препарата проводится с учетом исходного состояния гемостаза и фибринолиза. При отчетливо выраженных явлениях гиперкоагуляции показано лечение антикоагулянтами прямого действия гепарином и антиагрегантом тренталом. При отсутствии выраженной гиперкоагуляции рекомендуется так же введение непосредственно в очаг воспаления методом электрофореза природных ингибиторов протеаз - контрикала и гордокса. При тяжелом течении проводят дезинтоксикационную терапию. Показано применение сердечных средств. При выраженном токсикозе назначают глюкокортикостероиды коротким курсом. При вялом, затяжном течении рожи рекомендуется назначение продигозана или пирогенала. Лечение часто рецидивирующей рожи проводят, как правило, в условиях стационара.

Фармакологическая и немедикаментозная иммунотерапия рожи.

С целью коррекции иммунных изменений, в частности ее клеточных нарушений во всех случаях рецидивирующего течения рожи показано назначение нуклеиновых препаратов - **метилурацила, нуклеината натрия, изопринозина**. Физиотерапевтическое лечение включает применение **УФО и УВЧ** в остром периоде болезни, затем назначение озокерита, парафина, радоновых ванн, электрофореза хлористого кальция, а в период реконвалесценции - йодистого калия или лидазы. УФО противопоказано при лимфостазах, так как способствует повышению уровня гистамина в коже, при посттромбофлебическом синдроме и вызывает ожоги с последующим образованием трофических язв. В последние годы установлена высокая эффективность **низкоинтенсивной лазеротерапии** в лечении местного воспалительного синдрома при различных клинических формах рожи. Используется лазерное излучение, как в красном, так и инфракрасном диапазоне. НИЛТ легко сочетается с традиционными методами лечения, кроме того, необходимо отметить неинвазивность большинства лазерных процедур, их безболезненность и комфортабельность для пациентов. Лазеротерапия проводится с использованием излучающей головки с длиной волны 0,89 мкм посредством облучения регионарных лимфатических узлов, местно на воспалительный очаг и на магистральный сосудистый пучок. Методика

контактная, сканирующая. Местное воздействие при наличии булл, мокнущих эрозивных поверхностей проводится лазерным излучением красного диапазона, дистанционно. Красное излучение используют до появления грануляций. В тяжелых случаях рожи с септическими осложнениями применяют методы детоксикации, а так же мембранный или классический **плазмаферез**, особенно в комбинации с фармакологическими иммунокорректорами, для сглаживания иммунологической ниши у больных. **Озонотерапия** – высокоэффективный и экономически выгодный метод лечения. Обладает бактерицидными, вирусоцидными, фунгицидными, иммуномодулирующими, противогипоксическими, дезинтоксикационными свойствами. Установлено положительное влияние топической цитокинотерапии на микроциркуляцию. Характеризуется хорошей переносимостью и практическим отсутствием побочных действий. В качестве носителя озона используют хлорид натрия при внутривенном введении. Достаточно эффективным является **суперлимф**. Основные эффекты которого заключаются в стимуляции локальных клеточных и гуморальных механизмов, быстрой ликвидации воспаления, активации репаративных процессов, эпителизации, регуляции образования рубцовой ткани, прямом противобактериальном действии на возбудитель, что обеспечивает ускорение клинического выздоровления. В качестве иммунокорректоров при лечении рожи так же широко применяются **сывороточные препараты**, нормальный донорский человек, габриглобин и другие виды иммунных глобулинов, в тяжелых случаях – плазма. Поскольку при роже формируется недостаточность Т-зависимых защитных реакций пациентам рекомендовано назначение **тимомиметиков – тактивина, тималина, тимоптина, гепона, тимогена, левамизола**. Для коррекции неэффективного гуморального и фагоцитарного иммунитета пациентам с рожей полезно дополнительное введение **миелопида, дапсона, даларгина, диуцифона, тамерида, полиоксидония**. С учетом коррекции возможной вторичной контаминации стрептококков более мелкими возбудителями инфекционных заболеваний, например вирусами, прионами и др. допустимо использование в комплексном лечении больных **интерферонов, интерферогенов – ронколейкина, дерината, виферона, циклоферона, ликопида**. Поскольку формирование любых хронических гнойно-воспалительных процессов всегда сопровождается метаболическими расстройствами, нарушениями антиоксидантной резистентности рекомендовано проведение вспомогательной метаболической терапии **гипоксеном, превентаром, а также пищевыми добавками - лимонтаром, тыквеолом, цыгапаном**. В условиях частой вероятности индукции антибиотикорезистентности патогномичного штамма в ряде случаев достаточно эффективным является применение

бактериофага, особенно в сочетании со стимуляторами иммунитета. Для коррекции токсикозов допустимо использование **плазмазамещающих растворов – гемодеза, жеатиноля** и др. способных развивать не только антидезинтоксикационный, но и иммуномодулирующий эффекты. Необходимым комплексом продолжительной антибактериальной терапии являются **эу-, про-, пре- и синбиотики**. Вообще главным принципом оперативного лечения рожи является комбинированная, многокомпонентная иммунотерапия (Р.М.Хаитов, А.И.Атауллаханов, 2012).

ЛИТЕРАТУРА

- Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, 3-е изд., испр. и доп. 2013. - 1008 с.
- Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. МИА, 2009. 711 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Медицинская литература, 2009, 449 с.
- Под редакцией академика РАМН Воробьева А.М. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. МИА, 2008, 720 с.
- Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 669 с.
- Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., И.Г.Сидорович. Иммунология. Норма и патология.- Медицина, Москва, 2010, 762 с.
- Эпидемиология: Учебник: В 2т. Т. 1 / Н. И. Брико, [и др.] – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 832 с.
- Эпидемиология: Учебник: В 2т. Т. 2 / Н. И. Брико, [и др.] – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 656 с.
- Эпидемиология : учебник / Н. И. Брико, В. И. Покровский. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 368 с.
- Эпидемиология инфекционных болезней : учебное пособие / Н.Д. Ющук [и др.]. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 496 с.

O.V. Filippova, A.I. Kosenko

OPTIMIZATION OF COMPLEX IMMUNE PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY ERYSIPELATOUS SKIN DISEASES

*First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov, Voronezh
State Medical University named after N.N. Burdenko*

The article presents data on the optimization of complex immune pharmacotherapy of inflammatory erysipelatoous skin disease. Presents a detailed analysis of erysipelas of infectious disease based on the pathogenesis, classification, criteria of severity and clinical manifestations. Description of the immune status was based on the dominant role of the microbial factor in the etiology of erysipelatoous skin disease. The correction of immune changes have been investigated by pharmacological and non-pharmacological immunotherapy, in particular using high performance low-intensity laser therapy in the treatment of local inflammatory syndrome, classic plasmapheresis, ozone therapy, serum and other medicines.

Keywords: comprehensive immune pharmacotherapy, erysipelas is an infectious disease, immune status, low-intensity ozone therapy.

REFERENCES

1. Infektsionnye bolezni i epidemiologiya : uchebnik / V.I. Pokrovskiy, S.G. Pak, N.I. Briko, 3-e izd., ispr. i dop. 2013. – p.1008 .
2. Kishkun A.A. Immunologicheskie issledovaniya i metody diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy v klinicheskoy praktike. MIA,2009. p.711 .
3. Novikov D.K., Novikov P.D. Klinicheskaya immunopatologiya. Meditsinskaya literatura, 2009, p.449 .
4. Pod redaktsiey akademika RAMN Vorob'eva A.M. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. MIA, 2008, p.720.
5. Khaitov R.M., Ataulakhanov R.I. Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey. / M.: GEOTAR-Media, 2012, p.669.
6. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., I.G.Sidorovich. Immunologiya. Norma i patologiya.- Meditsina, Moskva, 2010, p. 762.
7. Epidemiologiya: Uchebnik: V 2t. T. 1 / N. I. Briko, [i dr.] – M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2013. – p.832.
8. Epidemiologiya: Uchebnik: V 2t. T. 2 / N. I. Briko, [i dr.] – M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2013. – p.656.
9. Epidemiologiya : uchebnik / N. I. Briko, V. I. Pokrovskiy. - M. : GEOTAR-Media, 2015. – p.368 .
10. Epidemiologiya infektsionnykh bolezney : uchebnoe posobie / N.D. Yushchuk [i dr.]. - 3-e izd., pererab. i dop. - M. : GEOTAR-Media, 2014. – p.496.