
ИЗМЕНЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ОСЛОЖНЕННОЙ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Смолиенко В. Н.

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С. И. Георгиевского»*

Резюме. Проведена клиническая оценка изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови у 95 больных разными формами варикозной болезни вен, осложненной микробной экземой, с применением традиционного лечения и разработанного комплексного метода лечения с использованием L-аргинина та наружно 5% раствора аминокaproновой кислоты. Показано, что предложенный метод комплексной терапии эффективнее по сравнению с традиционным лечением..

Ключевые слова: *экзема микробная, варикозная болезнь, протеолитические ферменты, лечение.*

Микробная экзема относится к группе аллергодерматозов наиболее часто встречающихся в практической дерматологии. Различают несколько клинических разновидностей данной формы экземы – паратравматическую, варикозную, микотическую, нуммулярную, сикозиформную и экзему сосков молочных желез у женщин. По современным представлениям, в патогенезе микробной экземы основное значение принадлежит аллергическому состоянию и сенсибилизации к антигенам патогенных стафило- и стреп-

тококков, дерматофитов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Заболевание обычно возникает у людей на фоне соматической патологии, нейроэндокринных, сосудистых и иммунных нарушений [6].

Консервативное лечение трофических язв различной этиологии нижних конечностей по-прежнему является сложной проблемой, актуальность которой не ослабевает, несмотря на достижения последних лет в этой области. В частности, только у больных с хронической венозной недостаточностью

(ХВН) выраженные трофические нарушения и рецидивирующие язвы встречаются в 15% случаев, что является основанием для дальнейшего совершенствования методов лечения данной патологии [11].

Одной из актуальных проблем биохимии является изучение роли внутриклеточных и внеклеточных протеиназ в оценке состояния кожи при ее патологии. Процессы протеолиза имеют непосредственное отношение к реакциям воспаления и деструкции ткани [17, 19]. Развитие воспалительных реакций в коже приводит к изменению баланса между протеиназами и ингибиторами в плазме крови. Увеличение активности протеиназ и ингибиторов в коже и сыворотке крови обнаружены при ихтиозах, аллергическом дерматите, пузырчатке, хронической крапивнице, роже, розацеа, грибковых инфекциях [2, 4, 19].

С действием протеиназ связаны различные физиологические процессы, такие как свертывание крови, фибринолиз, активация системы комплемента, кининогенез. В этих системах происходит образование фермента из неактивного предшественника, что приводит к запуску каскада последующих реакций. Главным моментом координационной функции протеиназ является их участие в регуляции взаимодействий различных клеточных систем организма. В роли медиаторов существующих взаимодействий могут выступать как сами протеиназы, так и продукты протеолиза [1, 13].

В норме присутствует динамическое равновесие между протеиназами и их ингибиторами. Дисбаланс контроля механизма действия протеиназ приводит к активации протеолиза, что является существенным патогенетическим аспектом в процессе нарушений гемостаза и развития деструктивных, воспалительных и аллергических заболеваний. Известно, что аргинин является условно-незаменимой аминокислотой обладающей большим спектром физиологических эффектов. L – аргинина гидрохлорид (препарат «Тивортин») имеет антигипоксический, мембранно-стабилизирующий,

цитопротекторный, дезинтоксикационный, антирадикальный эффекты. L – аргинина гидрохлорид является субстратом для NO – синтазы, фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах, от которого непосредственно зависит синтез антитромбина III, активатора плазминогена, эндотелина – 1, являющегося мощным вазоконстриктором [3, 14, 18, 20].

Система «L – аргинина – оксид азота» играет значительную роль в обеспечении противоинфекционной защиты организма. Оксид азота принимает участие в регуляции тонуса гладких мышц, сосудов, коррекции иммунитета, нейромедиации, угнетает агрегацию тромбоцитов, опосредует взаимодействие последних с эндотелиальными клетками, угнетает оксидативный стресс [7, 10, 15, 22].

К настоящему времени доказано, что L-аргинин оказывает влияние на процесс нормального заживления различных ран. Это обусловлено исключительной ролью L-аргинина как единственного эндогенного источника оксида азота (NO) - одной из важнейших сигнальных молекул всех без исключения тканей организма. Превращение L-аргинина в организме происходит с участием двух основных ферментов NO-синтазы, что приводит к образованию NO и аргиназы, предполагающей образование L-пролина - субстрата для синтеза коллагена в тканях, необходимого для нормальной регенерации тканей организма [7, 8, 16, 21, 23].

На сегодняшний день описаны клинические эффекты, изменения лабораторных параметров, как эффектов L – аргинина гидрохлорида, но не имеется сведений о его влиянии на показатели неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови.

Наряду с этим, существенным моментом возникновения и прогрессии трофической язвы, является системная и местная активация протеолитических ферментов, [12] ингибция которых, с помощью местных средств может способствовать клиническому эффекту.

Цель исследования. Оценить клинические результаты и изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови, развивающиеся после системного применения L – аргинина гидрохлорида и наружно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 95 пациентов. Пациенты были разделены на следующие группы. Основную группу А составили 49 больных, которые были разделены на 3 подгруппы, и помимо традиционного лечения включающего антибактериальную, десенсибилизирующую, антигистаминную терапию, гепатопротекторы, венотоники, витамины группы А и Е, также получали: тивортин и 5% аминокaproновую кислоту местно.

Больные были разделены на 3 подгруппы.

Группа №1А (n = 15). Больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, которые получали тивортин, по 5 мл перорально 3 раза в день в течение 15 дней и наружное лечение – влажно-высыхающие повязки с 5% аминокaproновой кислотой 2 раза в день.

Группа №2А (n=18). Больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, осложнённой трофической язвой, которые получали тивортин 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки, через день на курс 5-7 введений, с последующим пероральным приёмом по 5 мл 3 раза в день в течение 10 дней и такое же наружное лечение.

Группа №3А (n=16). Больные варикозной болезнью вен с распространённой микробной экземой, осложнённой трофической язвой, которые получали тивортин 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки, через день на курс 7-10 введений, с последующим пероральным приёмом по 5 мл, 3 раза в день в течение 15 дней и аналогичное наружное лечение.

Группу сравнения Б составили 46 больных которые были разделены на 3 подгруп-

пы, соответственно, группы №1Б (n=16), №2Б (n=16), №3Б (n=14) которые получали традиционную комплексную терапию включающую назначение системных препаратов (антибиотики, десенсибилизирующие, гепатопротекторы, антигистаминные препараты, венотоники, витамины группы А и Е). Выбор средств наружной терапии основывался на учете фаз раневого процесса. Контрольная группа (n=20) составили 20 практически здоровых лиц.

Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов. Определение трипсиноподобной активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Определение эластазоподобной активности проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-вос-аланил-p-нитрофенилового эфира (БАНФЭ).

Полученные результаты подвергали статистической обработке. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимое лечение показало наличие изменений неспецифических протеолитических ферментов. В первой группе, которую составляли больные варикозной болезнью вен нижних конечностей с ограниченной микробной экземой при применении терапии А уровень ЭПА был на 34,3 % ниже чем до лечения и практически не отличался от контроля (таб.1). При применении терапии Б данный показатель был на 28,5% ниже чем до лечения и выше на 9% по сравнению с контрольной группой. ТПА данной группы больных после применения лечения также снижались на фоне терапии А - на 10%, терапии Б - на 8%. Уровень ТПА при терапии А был на 14% выше а при терапии Б на 16,3% по сравнению с контрольной группой.

**Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности
сыворотки крови больных 1й группы в процессе лечения**

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 1	31	0,301±0,017*	0,279±0,016*
Группа 1 А	15	0,199±0,015**	0,251±0,041
Группа 1 Б	16	0,216±0,016**	0,257±0,027

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Во второй группе, которую составляли больные варикозной болезнью с ограниченной микробной экземой, осложненной трофической язвой после лечения ЭПА снижалась по отношению к группе больных, которые еще не получали лечения при применении терапии А на 54%, терапии Б на 44,4% (таб.2). Однако эти показатели были выше на 25,5% при применении терапии А

и на 52,5% при применении терапии Б по отношению к контрольной группе. ТПА после проведения лечения по сравнению с нелечеными больными изменялась следующим образом : при применении терапии А снизилась на 18,6%, а при терапии Б на 16,8%. А по сравнению с контролем ТПА вырос при терапии А на 50,9%, терапии Б на 54%

Таблица 2

**Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности
сыворотки крови больных 2й группы в процессе лечения**

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 2	34	0,536±0,026*	0,408±0,024*
Группа 2 А	18	0,246±0,02*,**	0,332±0,044*
Группа 2 Б	16	0,299±0,021*,**	0,339±0,047*

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Исследование неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови в третьей группе, которую составили больные варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и ослож-

ненной трофической язвой при применении терапии наблюдалась аналогичная первым двум группам тенденция изменений ЭПА и ТПА. Так ЭПА после применения лечения у больных, получавших терапию А была на

ниже 45,5% и на 41,7% у больных получавших терапию Б, чем до лечения (таб.3). По отношению к контрольной группе ЭПА 3 группы больных увеличилась на 74,5% при терапии А и на 86,8% при терапии Б. ТПА у больных получавших терапию А снизи-

лась на 28,9%, а терапию Б на 22,6% по отношению к больным у которых лечение не проводилось. По отношению к контрольной группе ТПА увеличивалась у больных находившихся на терапии А на 71%, терапии Б на 86%.

Таблица 3

Показатели эластазоподобной и трипсиноподобной активности сыворотки крови больных 3й группы в процессе лечения

Группа	Кол-во больных	ЭПА мкМ/мл мин	ТПА мкМ/мл мин
	(n)	(M±m)	(M±m)
Контроль	20	0,196±0,017	0,220±0,028
Группа 3	30	0,628±0,033*	0,529±0,041*
Группа 3 А	16	0,324±0,024*,**	0,376±0,048*,**
Группа 3 Б	14	0,367±0,014*,**	0,409±0,019*,**

*Примечание: показана достоверность различий по отношению к контролю *, по отношению к больным не получавшим лечение **, P<0,05*

Таким образом, у больных варикозной болезнью осложненной микробной экземой получивших соответствующую терапию активность неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови ЭПА и ТПА ниже, чем до лечения, что говорит об эффективности проводимой терапии приводящей к регрессированию клинических проявлений микробной экземы и эпителизации трофических язв. Активность ЭПА и ТПА при проведении терапии А снижается более выражено, чем при терапии Б, что позволяет судить о ее более высокой эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная нами комплексная терапия больных варикозной болезнью осложненной микробной экземой приводит к снижению неспецифических протеолитических ферментов ЭПА и ТПА сыворотки крови.

2. Изменение неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови ЭПА и ТПА может служить индикатором эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородко, А.И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – 256с.
2. Глухенький Б.Т. Исследование калликреин-кининовой системы у больных розацеа / Б.Т. Глухенький, О.В. Сницаренко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1985. – № 6 –С.30-32.
3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38-40.

4. Гребенникова В.А. Состояние калликреин-кининовой системы при микозе стоп с сочетанием патологией нижних конечностей / В.А.Гребенникова, Г.Э. Гурский, И.В.Андреева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – № 1 – С.54-58.
5. Закуцкий А. Н., Субботина Т. Ф. Аргинин в эндокринной системе / А. Н. Закуцкий., Т. Ф. Субботина // Вопросы биол. медиц. и фармац. химии. – 2005. – № 1. – С. 7 - 12
6. Кривошеев Б. Н. Целестодерм с гарамизином в комплексной терапии микробной экземы / Б. Н. Кривошеев, О. Н. Васильев, А. В. Карпова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №4. – С. 48-51.
7. Мавров Г. И., Кондакова А. К., Иващенко Л. В. Система «L – аргинина – оксид азота» и гликокаликс лимфоцитов в защитных реакциях макроорганизма при урогенитальной инфекции – перспективное направление исследований / Г. И. Мавров, А. К. Кондакова, Л. В. Иващенко // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 276. – С. 53-55.
8. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп / О. Н. Бондаренко, Г. Р. Галстян, Т. В Кузнецова и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 3 - 9.
9. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (Методичні рекомендації) / А.В. Кубышкін, В.З Харченко., П.Ф Семенець и соавт. – Київ, 2010 – 28 с.
10. Реутов В. П. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1029- 1040.
11. Сергеев Н. А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении трофических язв и длительно незаживляющих ран / Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №2. – С. 16-20.
12. Смолиенко В. Н., Притуло О. А., Анисимова Л. В. Особенности неспецифической притеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови у больных с микробной экземой, возникающей на фоне варикозной болезни вен / В. Н Смолиенко В. Н., О. А Притуло., Л. В. Анисимова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 3, Ч. 2 (59). – С. 224-225.
13. Соловьева Н.И. Протеолитические ферменты и их биологические функции / Н.И. Соловьева, Ю.А. Елисеева, Л.А. Локшина // Вестник РАМН. – 1995. – №2. – С. 3 - 9.
14. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L – аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97-109.
15. Anderson T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. //J. Am. Coll. Cardiol. – 1999–. v. 34. – P. 631-638.
16. Arginine increases growth hormone gene expression in rat pituitary and CH3 cells / M. Adriaio, C. J. Chrisman, M Bielarsky. et al. // Neuroendocrinology – 2004. –v.79, N1. – P. 26 - 33.
17. Briggeaman K. Degradation of the epidermal-dermal junction by proteolytic enzymes from human skin and human polymorphonuclear leucocyte / K. Briggeaman, N.M. Schechter // J.E.M. – 1984. – Vol. 160, N3. – P 1027-1042.
18. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide/ L. J. Ingarro., G. M. Buga, K. S. Wood et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987.– v. 84. – P. 9265-9269.
19. Liu Z. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid / Z.Liu, S.Shapiro // J.Clin.Invest. – 2000. – Vol. 105, N. 1 . –P. 113-123.
20. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans / A. Lerrman, J. C. Jr. Burnett, S. T .Higano et el. // Circulation. – 1998. – v. 97. – P. 2123-2128.

21. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease effects of quercetin and wine polyphenols. // Free Radic. Res.. – 2006. –v.40. – P. 1054-1065.

22. Regulatory role of arginase II in syntheses of nitric oxide, polyamines and proline in endothelial cells / H. Li, C. J. Meiningner, J. R. Jr. Hawker et al. // Am. J. Physiol. – 2001. – v. 280. – P. 75-82.

23. Tabor C. W., Tabor H. Polyamines // Annu. Rev. Biochem. – 1984. – N 53. – P. 749 - 790.

**ЗМІНИ НЕСПЕЦИФІЧНИХ
ПРОТЕОЛІТИЧНИХ
ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ
КРОВІ У ХВОРИХ
ВАРИКОЗНОЮ
ХВОРОБОЮ
УСКЛАДНЕНОЮ
МІКРОБНОЮ ЕКЗЕМОЮ
В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД ПРОВЕДЕНОГО
КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ**

Смолієнко В. М.

*ДУ «Кримський державний медичний
університет імені С.І. Георгієвського»*

Резюме. Проведена клінічна оцінка результатів зміни неспецифічних протеолітичних ферментів сироватки крові у 95 хворих різними формами варикозною хворобою вен ускладненою мікробною екземою із застосуванням традиційних методів лікування і запропонованого комплексного методу лікування з використанням L-аргініну та зовнішньо 5% розчину амінокапронової кислоти. Встановлено, що запропонований метод комплексної терапії є ефективним в порівнянні з традиційним лікуванням.

Ключові слова: екзема мікробна, варикозна хвороба, протеолітичні ферменти, лікування.

**NONSPECIFIC
PROTEOLYTIC ENZYME
CHANGES IN THE
BLOOD SERUM OF
PATIENTS WITH
VARICOSE ILLNESS
COMPLICATED
MICROBIAL ECZEMA
DEPENDING ON
THE CONDUCT OF
COMPREHENSIVE
TREATMENT**

Smolyenko V. N.

*Crimean State Medical University
named after S. I. Georgievsky*

Abstract. It was conducted the clinical evaluation of the results of the nonspecific proteolytic enzyme changes in the as serum from patients with different forms of varicose illness, complicated microbial eczema with application by comparison with traditional treatment and offered use method of L-arginine and 5% aminocaproic acid solution. In was determined that offered method of complex therapy is effective by comparison with traditional treatment.

Key words: microbial eczema, varicose illness, proteolytic enzymes, treatment.