

Тлиш М.М., Попандопуло Е.К.

Коррекция состояния антиоксидантной системы у больных микробной экземой

Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350000, г. Краснодар, Россия

Дисфункция антиоксидантной системы (АОС) является одним из значимых факторов в патогенезе воспалительных дерматозов. Разработка комплексного подхода терапии с учётом метаболических нарушений остаётся актуальной задачей, несмотря на внушительное количество исследований, посвящённых причинам развития и хронизации микробной экземы.

Материал и методы. Оценивали эффективность и целесообразность включения в схему терапии микробной экземы препарата антиоксидантного действия – диметилксобутилфосфонилдиметилата (ДФД) – на основании динамики показателей АОС, маркёров синдрома эндогенной интоксикации и клинических проявлений. Материалом для исследования послужила кровь больных микробной экземой, взятая до и после лечения. Проанализирована динамика показателей ферментативного и неферментативного звеньев АОС, уровня молекул средней и низкой молекулярной массы на фоне традиционной терапии и с включением ДФД.

Результаты. В крови всех больных микробной экземой до лечения было выявлено угнетение активности АОС по сравнению с группой контроля. После проведения курса традиционной терапии нормализации антиоксидантного статуса не наблюдалось. Включение ДФД в комплексную терапию микробной экземы оказывало положительное влияние на состояние АОС и динамику кожного патологического процесса.

Ключевые слова: микробная экзема; оксидативный стресс; антиоксидантная система; эндогенная интоксикация; диметилксобутилфосфонилдиметилат.

Для цитирования: Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Коррекция состояния антиоксидантной системы у больных микробной экземой. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019; 22(5–6):167–171.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2020

Принята к печати 28.02.2020

Tlish M.M., Popandopulo E.K.

Correction of antioxidant system state in patients with microbial eczema

Department of Dermatology and Venereology of Kuban State Medical University, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Antioxidant system dysfunction is a significant factor in the pathogenesis of inflammatory dermatosis. Despite an impressive number of studies on the causes and chronization of microbial eczema, the development of a comprehensive approach to therapy taking into account metabolic disorders remains a pressing task.

Material and methods. In the course of this study, the effectiveness and expediency of including in microbial eczema therapy a preparation of antioxidant action of dimethyloxobutylphosphonyldimethylate (DFD) was evaluated based on the dynamics of antioxidant system dysfunction indices, markers of syndrome of endogenous intoxication and clinical manifestations. The material for the study was the blood of patients with microbial eczema taken before and after treatment. Dynamics of parameters of enzymatic and non-enzymatic units of antioxidant system dysfunction, level middle mass molecules were analyzed against the background of standard therapy and with inclusion of DFD.

Results. Inhibition of antioxidant system dysfunction activity compared to the control group was detected in the blood of all microbial eczema patients prior to treatment. No antioxidant status was observed after the standard therapy course despite achieving clinical improvement. The inclusion of DFD in complex microbial eczema therapy had a positive effect on the state of antioxidant system dysfunction and the dynamics of the skin pathological process.

Key words: microbial eczema; oxidative stress; antioxidant system; endogenous intoxication; dimetiloxybutylphosphonyldimethylate.

For citation: Tlish M.M., Popandopulo E.K. Correction of antioxidant system state in patients with microbial eczema. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2019; 22(5–6): 167–171. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25 Jan 2020

Accepted 28 Febr 2020

Для корреспонденции:

Попандопуло Елена Константиновна, аспирант кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350000, г. Краснодар, Россия. E-mail: 018elena@gmail.com

For correspondence:

Popandopulo Elena K., MD, postgraduate of Department of dermatology and venereology Regional Clinical of Kuban State Medical University, Krasnodar, 350000, Russian Federation. E-mail: 018elena@gmail.com

Information about authors: Tlish M.M., <http://orcid.org/0000-0001-9323-4604>; Popandopulo E.K., <https://orcid.org/0000-0001-6576-8326>

Микробная экзема (МЭ) имеет значительный удельный вес среди всех дерматозов [1]. Клинические исследования последних лет подтверждают мультифакториальный характер заболевания. Изучение этиопатогенетических факторов развития МЭ выявило, что нарушение качественного состава микрофлоры кожи в очагах поражения и недостаточность важнейших регуляторных систем организма способствуют формированию и поддержанию воспалительной реакции [2]. Большую роль в развитии воспаления играет оксидативный стресс, индуцированный активными формами кислорода (АФК) [3, 4].

Процессы свободнорадикального окисления с участием АФК при своей минимальной выраженности представляют нормальные метаболические явления, которые оказывают защитное действие в отношении патогенных микроорганизмов и способствуют реакциям физиологического апоптоза [4]. Гиперпродукция АФК стимулирует усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, активацию свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, деструкцию мембран клеток [5]. В этой ситуации усугубляется уже имеющееся повреждение кожи в очаге МЭ за счёт воспаления, зуда, нарушения сосудистых реакций, экскориаций и присоединения бактериальных и грибковых агентов [6].

Повышение эффективности терапии пациентов с данной нозологией является одной из задач современной дерматологии [7]. Традиционная схема терапии МЭ не предусматривает коррекцию окислительных процессов [8]. Учитывая негативное влияние дестабилизации антиоксидантной системы (АОС) и активации ПОЛ, представляется перспективным включение в терапию препарата с антиацидотическим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и антиоксидантным действием – диметилфосфобутилфосфонилдиметилата (ДФД).

Цель работы – оценить эффективность и целесообразность использования препарата ДФД в терапии больных МЭ.

Материал и методы

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 59 от 18.01.2018. Обследовано 40 больных МЭ (21 женщина и 19 мужчин) в возрасте $49 \pm 4,54$ года со средней продолжительностью заболевания $3,6 \pm 1,4$ года. Больные в основной группе получали, помимо традиционной терапии, 15%-ный водный раствор ДФД из расчёта 1 мл на 5 кг массы тела 3 раза в день перорально независимо от приёма пищи в течение всего курса лечения, который составлял 12 дней.

Пациентам группы сравнения проводили традиционную терапию согласно Федеральным клиниче-

ским рекомендациям [9]. Контрольная группа включала в себя 20 здоровых добровольцев.

Для определения степени тяжести течения МЭ проводили оценку объективных симптомов (характер высыпаний, вовлечение в процесс лимфатических узлов, распространённость и площадь очагов поражения) до и после лечения. С этой целью рассчитывали индекс оценки тяжести МЭ (ИОТМЭ) [10]: до лечения и на 12-й день терапии.

Также проводили изучение уровней показателей АОС (супероксиддисмутаза – СОД, каталаза – КАТ, глутатионпероксидаза – ГПО, глутатионредуктаза – ГР, содержание тиоловых групп, восстановленного глутатиона – GSH, общая антиоксидантная активность – АОА сыворотки) и эндогенной интоксикации, определяли суммарное содержание молекул средней и низкой молекулярной массы до и после курса терапии.

Материалом для лабораторных исследований была кровь больных, которую забирали из локтевой вены, натощак, в утреннее время в объёме 10 мл, стабилизировали гепарином натрия и фторидом натрия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов описательной статистики, непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, Вилкоксона, а также дискриминантного анализа. Все исследования были проведены с помощью статистического пакета Statistica 10 [11, 12].

Результаты

Кожный патологический процесс был представлен очагами эритемы, эрозиями с мокнутием, инфильтрацией, корочками, шелушением. Высыпания локализовались преимущественно в области верхних и нижних конечностей. У всех пациентов отмечались зуд, жжение, чувство стянутости кожи. Согласно значениям ИОТМЭ, преобладала средняя степень тяжести дерматоза (16–25 баллов).

До начала лечения у больных МЭ в обеих группах были выявлены схожие статистически значимые отклонения показателей АОС от таковых в группе контроля (табл. 1). Наблюдалось: снижение показателей GSH – 1,64 [1,585; 1,715] мкмоль/мл и 1,685 [1,625; 1,75] мкмоль/мл, СОД – 13,04 [12,46; 13,53] Ед/л и 13,3 [12,83; 13,67] Ед/л, ГР – 537,45 [503; 572,3] мкмоль/мин · л и 499,75 [476,35; 546,95] мкмоль/мин · л; компенсаторное увеличение концентрации КАТ – 34,45 [32,10; 37,125] ммоль/мин · л и 35,25 [32,40; 36,95] ммоль/мин · л, ГПО – 1180,45 [1121,35; 1217,35] мкмоль/мин · л и 1214,35 [1164,25; 1271,35] мкмоль/мин · л; повышение содержания молекул средней и низкой молекулярной массы в плазме крови – 12,65 [11,69; 13,20] усл. ед. и 12,78 [12,13; 13,18] усл. ед. в группе сравнения и в основной группе соответственно. Показатели молекул средней и низкой молекуляр-

Показатели АОС больных МЭ до лечения

Показатель	Контрольная группа, <i>n</i> = 20	Группа сравнения, <i>n</i> = 20	Основная группа, <i>n</i> = 20	Значимость критерия Краскела–Уоллиса
Тиоловые группы, е.о.п.	0,508 [0,460; 0,540]*	0,428 [0,397; 0,448]	0,415 [0,403; 0,434]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
Общая АОА, мг/л	0,72 [0,70; 0,75]	0,58 [0,56; 0,61]	0,57 [0,55; 0,59]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
GSH, мкмоль/мл	2,455 [2,410; 2,530]	1,64 [1,585; 1,715]	1,685 [1,625; 1,750]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,711$
СОД, Ед/л	22,4 [20,9; 26,8]	13,04 [12,46; 13,53]	13,30 [12,83; 13,67]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
КАТ, ммоль/мин · л	30,99 [28,90; 33,60]	34,450 [32,100; 37,125]	35,25 [32,40; 36,95]	$p_{1-2} = 0,043$ $p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} = 1,000$
ГПО, мкмоль/мин · л	823,3 [750,4; 867,2]	1180,45 [1121,35; 1217,35]	1214,35 [1164,25; 1271,35]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,673$
ГР, мкмоль/мин · л	977,9 [915,9; 1053,5]	537,45 [503,00; 572,30]	499,75 [476,35; 546,95]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,987$
Молекулы средней и низкой молекулярной массы в плазме крови, усл. ед.	8,95 [8,49; 9,54]	12,65 [11,69; 13,20]	12,78 [12,13; 13,18]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
Молекулы средней и низкой молекулярной массы в эритроцитах крови, усл. ед.	15,76 [14,01; 16,39]	15,67 [14,82; 16,66]	15,24 [14,76; 15,86]	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 1,000$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – значимость критерия Краскела – Уоллиса при сравнении групп 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3; при $p < 0,05$ – различие статистически значимо, при $p > 0,05$ – различие статистически незначимо.

ной массы в эритроцитах пациентов практически не отличались от показателей контрольной группы.

У всех пациентов на фоне терапии отмечалась положительная динамика кожного патологического процесса: уменьшение эритемы, подсыхание и эпителизация эрозий, отторжение корочек и чешуек. В очагах при этом сохранялась поствоспалительная пигментация. Субъективно перестали беспокоить зуд и жжение, у некоторых пациентов сохранялось чувство стянутости кожи.

После проведенного лечения клиническое улучшение наблюдалось в основной группе уже на 5–6-е сутки (у 75,43%), в то время как в группе сравнения только на 7–8-е сутки лечения (у 74,26%).

В группе сравнения не выявлено восстановления показателей АОС (табл. 2). По-прежнему наблюдалось угнетение общей АОА – 0,56 [0,55; 0,57] мг/л, сниженная концентрация GSH 1,715 [1,665; 1,800] мкмоль/мл, низкая активность ферментативного компонента АОС – СОД 17,955 [17,475; 18,705] Ед/л, ГР 338,75 [316,75; 354,40] мкмоль/мин · л, а также увеличение содержания молекул средней и низкой молекулярной массы в плазме 21,12 [20,40; 22,25] усл. ед. и эритроцитах 24,91 [24,00; 26,30] усл. ед.

В основной же группе, помимо положительной динамики кожного патологического процесса, наметилась тенденция к нормализации состояния АОС. Отмечалось повышение активности СОД 19,99 [19,250; 21,775] Ед/л, ГР 821,00 [789,05; 855,95] мкмоль/мин · л, нарастание значений GSH 2,125 [2,000; 2,190] мкмоль/мл, на этом фоне возросла и общая АОА сыворотки до 0,59 [0,58; 0,61] мг/л. Наблюдалось снижение концентрации ГПО 834,30 [793,90; 867,80] мкмоль/мин · л, молекул средней и низкой молекулярной массы в плазме 10,500 [9,815; 11,11] усл. ед. и эритроцитах 14,78 [13,14; 15,49] усл. ед. (см. табл. 2).

Обсуждение

В группе сравнения в ходе лечения не выявлено восстановления показателей АОС, её дисфункция продолжала возрастать. Угнетение ферментативного и неферментативного звеньев АОС и истощение компенсаторных механизмов приводило к нарастанию оксидативного стресса и избыточному образованию молекул средней и низкой молекулярной массы, т. е. прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), который можно рассматривать

Показатели АОС больных МЭ после проведённого лечения

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Группа сравнения, $n = 20$	Основная группа, $n = 20$	Значимость критерия Краскела–Уоллиса
Тиоловые группы, е.о.п.	0,508 [0,460; 0,540]	0,528 [0,514; 0,554]	0,481 [0,467; 0,500]	$p_{1-2} = 0,113$ $p_{1-3} = 0,279$ $p_{2-3} = 0,000$
Общая АОА, мг/л	0,72 [0,70; 0,75]	0,56 [0,55; 0,57]	0,59 [0,58; 0,61]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,004$
GSH, мкмоль/мл	2,455 [2,410; 2,530]	1,715 [1,665; 1,800]	2,125 [2,000; 2,190]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,000$
СОД, Ед/л	22,4 [20,9; 26,8]	17,955 [17,475; 18,705]	19,990 [19,250; 21,775]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,159$ $p_{2-3} = 0,000$
КАТ, ммоль/мин · л	30,99 [28,90; 33,60]	40,30 [38,85; 41,05]	40,00 [39,25; 40,80]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
ГПО, мкмоль/мин · л	823,3 [750,4; 867,2]	1305,00 [1278,65; 1344,05]	834,30 [793,90; 867,80]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 1,000$
ГР, мкмоль/мин · л	977,9 [915,9; 1053,5]	338,75 [316,75; 354,40]	821,00 [789,05; 855,95]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,000$
Молекулы средней и низкой молекулярной массы в плазме крови, усл. ед.	8,95 [8,49; 9,54]	21,12 [20,40; 22,25]	10,500 [9,815; 11,11]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,062$ $p_{2-3} = 0,000$
Молекулы средней и низкой молекулярной массы в эритроцитах крови, усл. ед.	15,76 [14,01; 16,39]	24,91 [24,00; 26,30]	14,78 [13,14; 15,49]	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,082$ $p_{2-3} = 0,000$

как один из факторов затяжного течения и хронизации дерматоза.

В основной группе отмечалась положительная тенденция изменений показателей АОС и маркёров СЭИ за счёт антиоксидантного действия ДФД. Повышение АОА сыворотки было достигнуто путём мобилизации ферментативного (СОД, ГР) и неферментативного звена (GSH). Это позволило уменьшить выраженность окислительного стресса и купировать СЭИ.

Включение ДФД в терапию больных МЭ способствовало нормализации функционирования АОС, прекращению избыточной активации процессов ПОЛ и прогрессирования СЭИ, а также препятствовало повреждению клеточных мембран и дальнейшему развитию воспалительного процесса.

Таким образом, в ходе исследования получены доказательства эффективности комплексной терапии МЭ с использованием ДФД, что подтверждалось разрешением клинических проявлений в более короткие сроки, а также результатами лабораторных исследований. Целесообразность предложенного метода терапии МЭ обусловлена более быстрым регрессом кожного патологического процесса и сокращением сроков терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(4): 651–6.
2. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Псавок Ф.А. Микробная экзема: возможности коррекции на современном этапе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(4): 60–7.
3. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека*. 2013; 7: 50–8.
4. Rallis M., Kyriazi M., Papaioannou G., Vitsos A., Liakos S., Daskalaki S., et al. Skin inflammation and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 108(Suppl. 1): S70. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.237
5. Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Шперлинг Д.А. Показатели микробиоценоза и кислотно-щелочного баланса кожи при вульгарных угрях и возможности их коррекции эубиотическим комплексом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018; 21(2): 125–9.
6. Хлебникова А.Н. Рациональная терапия инфицированных дерматозов. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2013; 40(3): 22–6.
7. Старостенко В.В., Сидоренко О.А., Сизякина Л.П., Сидоренко Е.Е. Хроническая истинная экзема. Поиск терапии тяжелых форм. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10(1): 72–8.
8. Тлиш М.М., Попандопуло Е.К. Динамика показателей антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у паци-

- ентов с микробной экземой в процессе лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 56–65.
9. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В. и др. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015.: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс; 2016.
 10. Адашкевич В.П. *Диагностические индексы в дерматологии*. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014.
 11. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017.
 12. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: учебное пособие*. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 5. Snarskaya E.S., Shnahova L.M., Shperling D.A. Variations of microbiocenosis and acid-base balance of the skin with acne vulgaris and the possibility of their correction with eubiotic complex. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2018; 21(2): 125–9. (in Russian)
 6. Khlebnikova A.N. Rational therapy of infected dermatoses. *Effective pharmacotherapy. Dermatovenereology and dermatocosmetology. Russian Journal (Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya)*. 2013, 40(3): 22–6. (in Russian)
 7. Starostenko V.V., Sidorenko O.A., Sizyakina L.P., Sidorenko E.E. Chronic eczema. The search for treatment of severe forms. *Medical Herald of the South of Russia. Russian Journal (Meditsinskii vestnik Yuga Rossii)*. 2019; 10(1): 72–8. (in Russian)
 8. Tlish M.M., Popandopulo E.K. Dynamics of the antioxidant system and endogenous intoxication in patients being treated for microbial eczema. *Russian Journal (Kubanskii Nauchnii Meditsinskii Vestnik)*. 2019; 26(4): 56–65. (in Russian)
 9. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Samtsov A.V., et al. *Federal clinical recommendations. Dermatovenereology, 2015. Skin diseases. Sexually transmitted Infections*. Moscow: Business Express; 2016. (in Russian)
 10. Adaskevich V.P. *Diagnostic indexes in dermatology*. Moscow: Izdatelstvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. (in Russian)
 11. Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Evidence based medicine: using statistical methods (Dokazatelnaya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov)*. Moscow: Dialectics; 2017. (in Russian)
 12. Petrie A., Sabin C. *Medical statistics at a Glance*. UK: Blackwell Science, 2012.
 1. Tlish M.M., Popandopulo E.K. Etiopathogenetic aspects of development of a microbial eczema. *Saratov Journal of Medical Scientific Research. Russian Journal (Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal)*. 2018; 14(4): 651–6. (in Russian)
 2. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., Psavok F.A. Microbial eczema: possibilities of correction at the present stage. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2018; 94(4): 60–7. (in Russian)
 3. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Human Ecology Journal. Russian Journal (Ecologiya cheloveka)*. 2013; (7): 50–8. (in Russian)
 4. Rallis M., Kyriazi M., Papaioannou G., Vitsos A., Liakos S., Daskalaki S., et al. Skin inflammation and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 108(Suppl. 1): S70. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.237

REFERENCES