

## **Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при экземе**

Были обследованы 82 больных различными формами экземы (21 женщина и 61 мужчина в возрасте от 20 до 73 лет), у которых оценивалась выраженность эндогенной интоксикации по содержанию молекул средней массы в плазме крови. В результате исследования у больных выявлено состояние выраженной эндогенной интоксикации, степень которого зависела от пола пациента, распространенности, давности и остроты кожного процесса, при этом уровень молекул средней массы плазмы отражал тяжесть состояния больных. Лечение по традиционно применяемой схеме не оказывало заметного влияния на уровень токсемии. Полученные результаты обуславливают необходимость применения более эффективных средств дезинтоксикационной терапии в лечении этого дерматоза.

**Ключевые слова:** экзема, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы

A.L. Barabanov

Medium-sized peptides in estimation of endogenous toxicosis in eczema

Were examined 82 patients with different forms of eczema (21 women and 61 men aged 20 to 73). In them was checked the extent of endogenous toxicosis according to the level of medium-sized peptides in blood plasma. As a result of the examination was established the prominent endogenous toxicosis which depended on gender of the patients, extent of skin involvement, duration of skin process and acuteness of eczema. The level of medium-sized peptides reflected the severity of patient condition. The traditional treatment course didn't influence on the extent of endogenous toxicosis. These findings cause the necessity of use the more effective detoxication therapy for treatment of this dermatose.

Key words: eczema, endogenous toxicosis, medium-sized peptides

Эндогенная интоксикация (ЭИ) является типовым системным динамически развивающимся патологическим процессом, склонным к прогрессированию. Она, сопровождая основное заболевание, может возникать вследствие сочетания нескольких факторов: усиленного образования продуктов тканевого распада с последующей их резорбцией, в результате смещения обмена веществ в сторону катаболизма и накопления в организме большого количества вторичных метаболитов; при подавлении функциональной активности систем естественной детоксикации; из-за затрудненного выведения и задержки тканевых экскретов, нарушения процессов элиминации из организма конечных продуктов метаболизма; как следствие накопления токсинов и продуктов жизнедеятельности инфекционных агентов [8, 11, 15, 16].

Многокомпонентность и сложный механизм развития ЭИ затрудняет разработку надежных критериев ее оценки. Долгое время понятие «интоксикация» не имело биохимического субстрата для исследования и не могло быть измерено количественно. В целом, маркерами ЭИ считается множество показателей и интегральных параметров гомеостаза: билирубин, трансаминазы, протеазы и их ингибиторы, малоновый диальдегид, фибриноген, гаптоглобин, церулоплазмин, С-реактивный белок, креатинин, мочевины, уровень общего белка и показатели протеинограммы, СОЭ, характеристики клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета и др. Эти показатели, содержание каждого из которых

изменяется в зависимости от этиологии токсемии, имеют значение только в комплексе с другими критериями, основываясь лишь на одном из них нельзя адекватно оценить степень интоксикации, а определение их всех является весьма трудоемким и экономически нецелесообразным [11]. В качестве универсального биохимического маркера ЭИ наиболее перспективным является изучение содержания в крови и других биологических жидкостях физиологически активных компонентов, по молекулярной массе занимающих промежуточное положение между основным пулом белков плазмы и аминокислотами. С этим классом метаболитов, названным «средними молекулами» (СМ), в основном и связывают понятие токсемии [8, 11, 14]. СМ присутствуют в крови здоровых людей в небольшой концентрации [9, 11], количество их несколько повышается с возрастом [1] и у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [10]. Однако, при развитии синдрома ЭИ содержание этих веществ возрастает значительно [8, 9, 11, 14]. Концентрация СМ является интегральным показателем, нужным для объективизации токсичности определенной среды организма независимо от этиопатогенетических особенностей того или иного заболевания. Существует мнение о том, что уровень СМ, прежде всего, отражает степень патологического белкового метаболизма и коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями обменных нарушений [1, 8, 9, 14]. Для патологических состояний, характеризующихся повышенным уровнем СМ характерна активация протеиназ крови [8, 14]. Считается, что в состав СМ входят в различных сочетаниях регуляторные пептиды: пептидные гормоны, их фрагменты и известные биологически активные пептиды – среди них вазопрессин, окситоцин, нейротензин, ангиотенин, адренкортикотропный гормон, глюкагон, кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, соматомедин, вещество Р, секретин, фактор сна, эндорфины, энкефалины, некоторые цитокины и др. В то же время, среди СМ обнаружены и так называемые нерегуляторные олигопептиды с нерегулируемым содержанием и непредсказуемыми свойствами, которые имеют несколько путей образования – расшифровка химической структуры некоторых соединений из данной группы СМ показала, что они являются фрагментами коллагена,  $\alpha$ -цепи фибриногена и  $\beta$ -макроглобулина, свидетельствуя о возможности появления этих веществ в процессе катаболизма эндогенных белков; есть также данные, что пул среднемoleкулярных токсинов может частично формироваться и за счет жизнедеятельности кишечных бактерий [8, 9, 11, 14]. В группу СМ также входят вещества небелковой природы: промежуточные метаболиты, продукты аномального метаболизма, токсические компоненты полостных сред организма – альдегиды, кетоны, многоатомные спирты, карбоновые кислоты, жирные кислоты, олигосахариды, аминсахара, глюкуроновые кислоты, фосфолипиды и их производные, некоторые витамины, нуклеотиды и другие вещества, накапливающиеся в превышающих нормальные количествах; многие из них являются токсичными только в сверхвысоких концентрациях [1, 8, 11]. Существенная особенность СМ заключается в их высокой биологической активности – соединения этой группы способны еще более усугублять метаболические нарушения, ставшие причиной их синтеза, по типу «порочного круга» [8, 9, 11, 14].

Множество работ посвящено роли состояния ЭИ при тяжелых, угрожающих жизни патологических процессах. Однако в настоящее время установлено, что ЭИ имеет значение в патогенезе многих относительно благоприятно протекающих хронических заболеваний, дерматозов в том числе, когда образование токсинов не

имеет лавинообразного характера [16]. В частности, формирование ЭИ при экземе обусловлено особенностями сложного патогенеза данного заболевания [2, 3, 6]. По результатам собственных исследований и по литературным данным в крови больных экземой установлено повышение содержания СМ [2, 4, 5, 6, 7, 13, 15]. Как правило, в доступных литературных источниках упоминался только сам факт повышения уровня СМ в крови (плазме, эритроцитах) больных экземой, без дифференцированного анализа в различных клинических группах, поскольку исследования были выполнены на незначительном количестве пациентов. В единичных работах выявлена прямая зависимость концентрации СМ в плазме от возраста больных, распространенности кожного процесса [4, 7]. При этом со слов ряда авторов пол пациентов и длительность заболевания не влияли на уровень показателя [4]. В других работах отмечена зависимость от длительности процесса – большая выраженность ЭИ при хронической экземе, чем при острой [7]. Установлена обратная корреляция уровня СМ в моче и в сыворотке крови обследованных [15]. Выявлено постепенное нарастание содержания СМ в плазме крови больных экземой в течение дня к вечеру, с некоторым последующим снижением к утру [6]. Отмечено отсутствие разницы в концентрации СМ в крови больных истинной и микробной экземой [5]. У пациентов с экземой, проживающих в городе, регистрировались более выраженные, чем у деревенских жителей, признаки интоксикации [7].

Учитывая немногочисленность исследований, проведенных в данном направлении, противоречивость опубликованных данных, отсутствие четких сведений о зависимости ЭИ от клинической формы экземы, особенностей течения заболевания и о динамике выявленных изменений в процессе лечения дерматоза проведено настоящее исследование. Целью работы явилось определение особенностей выраженности ЭИ в различных клинических группах больных экземой и оценка влияния традиционно проводимого лечения на динамику показателей.

Материал и методы:

Были обследованы 82 пациента (21 женщина и 61 мужчина в возрасте от 20 до 73 лет) с различными формами экземы, находившиеся на стационарном лечении в дерматологических отделениях ЛПУ ГККВД г. Минска. Диагноз истинной экземы был выставлен 20 больным, микробная – диагностирована у 62 обследованных. 35 пациентов были госпитализированы с острым течением заболевания, подострая стадия экземы была отмечена у 47 человек. 72 из включенных в исследование страдали распространенной формой дерматоза, остальные 10 – ограниченной. При этом у 59 больных распространенность процесса составляла менее 50% площади кожного покрова, а у 23 – экземой была поражена большая часть кожи. Общая длительность заболевания составляла в группе обследованных от нескольких дней до 20 лет: у 43 из них дерматоз возник впервые, 39 поступили с рецидивом экзематозного процесса. В исследование не включались лица с сопутствующими тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли бы повлиять на полученные результаты. У всех обследованных определяли степень выраженности ЭИ по уровню СМ в плазме крови модифицированным методом кислотно-этанольного осаждения [12]. Определение проводили дважды - сразу при поступлении в стационар и по окончании курса лечения экземы, включавшего антигистаминные препараты, средства десенсибилизирующего действия, витаминотерапию, антибиотикотерапию, седативные препараты, сосудорасширяющие средства, заместительную ферментную терапию, физиотерапевтическое и наружное лечение в зависимости от стадии заболевания; по

показаниям назначались стероидные гормоны (56 пациентам), мочегонные средства и препараты калия. 26 больным в составе курса лечения проводилась дезинтоксикационная терапия: 18 – энтеросорбция, 8 – гемодилюция кристаллоидными растворами в сочетании с форсированным диурезом. Группой сравнения служили доноры крови. Статистическая обработка данных производилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel XP, достоверность различий показателей оценивалась с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Результаты и обсуждение:

Установлено (см. таблицу 1), что уровень СМ в плазме крови больных экземой достоверно превышал донорский как при поступлении, так и по прохождении курса лечения. После разделения пациентов по различным критериям (полу, клиническим формам экземы, стадиям заболевания, длительности течения и распространенности процесса) было выявлено статистически значимое превышение нормального уровня СМ во всех без исключения группах обследованных – и при поступлении, и к моменту выписки. При сравнительной оценке уровня СМ у пациентов с истинной и микробной формами экземы между ними не было достоверных различий ни при первом, ни при втором обследовании. Распределение больных по стадиям экземы в момент поступления позволило установить достоверно более высокий уровень исследуемого показателя при остром течении дерматоза относительно подострого. В момент повторного обследования подобных различий уже не отмечалось. Было предпринято исследование выраженности ЭИ в зависимости от распространенности заболевания. У пациентов с распространенной и ограниченной формами экзематозного процесса не было выявлено статистически значимой разницы в плазменном уровне СМ. Однако, после деления на группы в зависимости от площади экземы установлено, что у больных с поражением более 50% кожного покрова при поступлении содержание СМ достоверно превышало таковое у обследованных с меньшей площадью процесса. Ко времени выписки показатели в этих группах уже достоверно не отличались друг от друга. Для оценки выраженности токсемии у лиц с различной длительностью дерматоза исследован уровень СМ в группах больных с хронической рецидивирующей и впервые возникшей экземой. До получения специального лечения достоверно более высокая плазменная концентрация СМ отмечалась при впервые возникшем экзематозном процессе, по окончании курса терапии значимых различий между группами уже не было. Были выявлены также и половые различия в уровне СМ при экземе – начальный показатель у женщин был намного меньше мужского. В динамике отмечена тенденция к возрастанию содержания СМ у женщин, так что по окончании лечения различия между мужской и женской группами теряли достоверность. В процессе лечения ни в одной из групп ни один показатель достоверно не поменялся относительно исходного уровня.

Таблица 1

Динамика уровня молекул средней массы в плазме крови больных экземой в зависимости от клинической формы заболевания в процессе лечения

№ п/п	Группа обследованных	Уровень средних молекул, г/л			
		при поступлении		перед выпиской	
		M±m	p	M±m	p
I	Больные истинной экземой (n=20)	1,03±0,037*	p <sup>I</sup> >0,1	1,05±0,024*	p <sup>I</sup> >0,1
	Больные микробной экземой (n=62)	1,05±0,016*		1,05±0,015*	
II	Больные с острым течением экземы (n=35)	1,09±0,022*	p <sup>II</sup> <0,01	1,07±0,022*	p <sup>II</sup> >0,1
	Больные с подострым течением экземы (n=47)	1,01±0,019*		1,04±0,015*	
III	Больные с распространенной экземой (n=72)	1,05±0,016*	p <sup>III</sup> >0,1	1,05±0,013*	p <sup>III</sup> >0,1
	Больные с ограниченной экземой (n=10)	1,00±0,035*		1,09±0,050*	
IV	Больные с площадью поражения менее 50% (n=59)	1,03±0,016*	p <sup>IV</sup> <0,05	1,04±0,014*	p <sup>IV</sup> >0,1
	Больные с площадью поражения более 50% (n=23)	1,10±0,031*		1,07±0,026*	
V	Больные с впервые возникшей экземой (n=43)	1,08±0,020*	p <sup>V</sup> <0,05	1,07±0,016*	p <sup>V</sup> >0,1
	Больные с хронической рецидивирующей экземой (n=39)	1,01±0,021*		1,03±0,019*	
VI	Больные-женщины (n=21)	0,98±0,026*	p <sup>VI</sup> <0,01	1,02±0,031*	p <sup>VI</sup> >0,1
	Больные-мужчины (n=61)	1,07±0,017*		1,06±0,014*	
VII	Общая группа (n=82)	1,05±0,015*		1,05±0,013*	
VIII	Доноры крови (n=22)	0,81±0,017			

Примечание: \* – достоверность различий показателей относительно доноров крови при уровне значимости  $p < 0,05$

Интерес представляет изучение возможного воздействия различных методов лечения на степень выраженности ЭИ при экземе (см. таблицу 2). В частности, 26 обследованным пациентам назначались традиционно применяемые при экземе средства дезинтоксикационной терапии, эффективность которых была показана в ряде научных работ: энтеросорбция и гемодилуция кристаллоидными растворами в сочетании с форсированным диурезом. В то же время известно, что системная стероидная терапия, которая применялась при лечении 56 обследованных пациентов с распространенными формами экземы упорного течения, может усугублять имеющиеся иммунные нарушения, угнетает иммунные механизмы неспецифической и специфической защиты, дезорганизует деятельность эндокринных желез, вызывает повреждения печени и способствует развитию ЭИ. При сравнении выраженности ЭИ в группах пациентов получавших и не получавших средства дезинтоксикационной терапии при первоначальном обследовании не было выявлено достоверных различий. Однако, различий не возникло и по окончании курса терапии экземы, изменений уровня СМ практически не было, значения в обеих группах значительно превышали донорские. Сходные закономерности отмечались и в отношении применяемых системно глюкокортикоидов, которые не вызвали заметного колебания уровня токсемии в динамике.

Таблица 2

Динамика уровня молекул средней массы в плазме крови больных экземой в зависимости от метода лечения

№ п/п	Группа обследованных	Уровень средних молекул, г/л			
		при поступлении		перед выпиской	
		M±m	p	M±m	p
I	Пациенты, получавшие в составе курса лечения дезинтоксикационные средства (n=26)	1,03±0,026*	p <sup>I</sup> > 0,1	1,04±0,022*	p <sup>I</sup> > 0,1
	Пациенты, не получавшие средств дезинтоксикационной терапии (n=56)	1,05±0,018*		1,06±0,016*	
II	Пациенты, получавшие в составе курса лечения глюкокортикоидные гормоны (n=56)	1,06±0,017*	p <sup>II</sup> > 0,1	1,07±0,014*	p <sup>II</sup> > 0,05
	Пациенты, не получавшие глюкокортикоидов (n=26)	1,03±0,029*		1,01±0,025*	
III	Общая группа (n=82)	1,05±0,015*		1,05±0,013*	
IV	Доноры крови (n=22)	0,81±0,017			

Примечание: \* – см. таблицу 1

Таким образом, у больных экземой выявлен повышенный уровень СМ в плазме крови, что свидетельствует о развитии у них состояния ЭИ, не корригируемого в ходе традиционной терапии. Отсутствие различий показателей между пациентами с микробной и истинной экземой может указывать на сходные механизмы развития ЭИ при различных формах заболевания. Установлена прямая зависимость выраженности токсемии от степени остроты процесса и, соответственно, интенсивности воспаления, а также от распространенности дерматоза. При этом не выявлено значимых различий между пациентами с распространенной и ограниченной экземой, поскольку часто ограниченный экзематозный процесс протекал с более выраженной остротой. Длительность заболевания также оказывала влияние на степень ЭИ – у пациентов с впервые возникшей экземой уровень токсемии был выше. Это можно объяснить тем, что лица, страдающие хроническим рецидивирующим заболеванием, обращаются за помощью уже на ранней стадии, когда патологический процесс занимает меньшую площадь, либо наличием у таких больных навыков самолечения, в результате чего они госпитализируются с подострым течением дерматоза и меньшей интенсивностью воспаления. Выявленная значительно большая выраженность токсемии у пациентов-мужчин, возможно, объясняется различным клиническим составом групп, распределенных по полу, с преобладанием распространенных и острых форм экземы среди лиц мужского пола.

Применение в составе комплексной терапии глюкокортикоидных гормонов не оказало заметного влияния на выраженность ЭИ, поскольку для купирования острого воспалительного процесса при экземе стероиды назначаются в небольших дозах и коротким курсом, негативные эффекты при этом не успевают развиваться. Традиционно используемые средства дезинтоксикационной терапии (энтеросорбенты, инфузии кристаллоидных растворов) не являются адекватным средством коррекции ЭИ при экземе, поскольку не обеспечивают снижения изначально высокого уровня СМ в крови больных.

Вывод: в патогенезе и течении экземы заметную роль играет формирование состояния ЭИ, выраженность которого зависит от пола пациента, давности, распространенности и степени остроты кожного процесса, при этом уровень СМ плазмы отражает тяжесть состояния больных. Лечение по традиционно применяемой схеме, в том числе – с включением дезинтоксикационной терапии, не оказывает заметного влияния на выраженность токсемии. Для адекватной коррекции эндогенного токсикоза необходимо применение более эффективных дезинтоксикационных средств.

### Литература

1. Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №6. – С. 11-12
2. Барабанов А.Л., Мельнова Н.И., Гапанович В.Н. Роль и возможности коррекции эндогенной интоксикации при экземе // Здоровоохранение. – 2005. – № 4. – С. 19-21
3. Барабанов А.Л., Панкратов В.Г. Некоторые вопросы патогенеза экземы // Медицинская панорама. – 2004. – №6(41). – С. 5-8
4. Бондарь С.А., Ляшенко И.Н., Луцюк Н.Б. Значение эндоинтоксикации в патогенезе экземы и ее коррекция комплексной терапией с включением сорбента // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. - №8. – С. 49-52
5. Бондарь С.А., Ляшенко И.Н., Трунина Т.И. Комплексна радіопротекторна терапія хворих на екзему // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. - 2002.- № 1 - 2 (5).- С.91 – 94
6. Денисенко О.І. Особливості циркадних ритмів показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматозі // Дерматологія та венерологія. – 2003. - № 1(19). – С. 58-60
7. Денисенко О.И. Патогенетична роль стану ендогенної інтоксикації у хворих на алергодерматозі // Дерматологія та венерологія. – 2004. – №1(23). – С. 31-34
8. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - №3. – С. 3-8
9. Кишкун А.А., Кудинова А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. /Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации // Военно – медицинский журнал. – 1990. – №2. – С. 41 – 44
10. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Оценка эндогенной интоксикации у населения, проживающего в различных экологических условиях Севера и Северо-запада России // Эфферентная терапия. – 1998. – том 4. - №2. – С. 50-56
11. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – том 6. - №4. – С. 3-14
12. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. с соавт. «Средние молекулы» - образование и способы определения // Лабораторное дело. – 1989. – №8. – С. 31-33
13. Оркин В.Ф., Олехнович Н.М., Михайлова Е.В. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза и лечения микробной экземы // Казанский медицинский журнал. – 2001. – том 82. – №4. – С. 287-291

14. Парфенкова Г.А., Чернядьева Н.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации (обзор литературы) // Врачебное дело. – 1987. – №4. – С. 72-77
15. Прохоров Д.В., Притуло О.А. Молекулы средней массы – маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой // Дерматовенерология, косметология, сексопатология.- 2001.- № 1(4).- С.95 – 97
16. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №5. – С. 40-43