

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Л.И. Ратникова, С.А. Шип

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

## Clinical presentation, lipid peroxidation intensity, and features of nitric oxide production in patients with erysipelas

L.I. Ratnikova, S.A. Ship

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

**Резюме.** Обследовано 65 больных рожей. В периферической крови определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов (общие полиеновые, диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены, основания Шиффа), состояние антиоксидантной защитной системы (ферментативная активность супероксиддисмутазы), а также метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов).

Установлено, что на протяжении всего периода болезни сохраняется выраженный дисбаланс между избыточно активированными процессами липопероксидации и недостаточно функционирующей антиоксидантной защитной системой. Установлена взаимосвязь между нитроксидергическими процессами и процессами липопероксидации. С учетом полученных данных обоснована целесообразность разработки и внедрения новых, более совершенных схем патогенетической терапии рожи.

**Ключевые слова:** рожа, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, оксид азота.

**Введение.** По данным ВОЗ, первичные стрептококковые инфекции ежегодно переносят около 100 млн человек. Рожа составляет значительную часть среди первичных форм стрептококкозов и обуславливает значительный экономический ущерб. На основании выборочных данных, заболеваемость рожей составляет 10–20 на 10 000 населения [1, 2].

В последние годы возрастает доля тяжелых геморрагических форм заболевания, достаточно часто развиваются гнойно-воспалительные осложнения. Несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения, частота рецидивов остается стабильно высокой. В связи с этим необходимо более глубокое и детальное изучение патогенеза рожи с целью разработки новых эффективных схем терапии [3,4].

Установлено, что при ряде инфекционных заболеваний имеет место усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и недоста-

**Abstract.** 65 patients with a diagnosis of erysipelas. Examination of the patients included an analysis of lipid peroxidation products (common polyene, diene conjugates, and conjugate ketodiene triene, Schiff bases), antioxidant defense system (enzymatic activity of superoxide dismutase) and nitric oxide metabolites (nitrates and nitrites).

It was established that imbalance between excess activated lipid peroxidation and inadequate functioning of antioxidant defense system was remained during the entire period of the disease. The relationships between nitric oxide and lipid peroxidation were established. It was proved the advisability of developing and introducing new, improved schemes of pathogenetic therapy of erysipelas.

**Key words:** erysipelas, lipid peroxidation, superoxide dismutase, nitric oxide.

точная активность антиоксидантной защитной системы (АОЗС), что приводит к повреждению клеточных мембран, липидов, белков и нуклеиновых кислот [5].

Известно, что макрофаги, являясь клетками иммунной системы, активируются под влиянием инфекционных агентов и, вследствие этого, вырабатывают большое количество эндогенного оксида азота (NO). Цитотоксический эффект молекулы оксида азота (NO) направлен против возбудителя инфекционного заболевания [6].

**Цель исследования** — изучить интенсивность перекисного окисления липидов и состояния нитроксидергических процессов у больных рожей и определить перспективные методы патогенетической терапии рожи.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в течение 2010–2011 гг. на клинической базе кафедры инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии. Было об-

следовано 65 больных рожей в возрасте от 21 до 75 лет ( $54 \pm 1,5$ ), среди которых 55,4% составляли мужчины и 44,6% – женщины. Диагноз был поставлен с учетом клинической классификации В.Л. Черкасова [7].

Обследование пациентов включало анализ клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, в том числе производилось динамическое двукратное определение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности антиоксидантной защитной системы (АОЗС) и содержания конечных продуктов метаболизма оксида азота (NO). Первое лабораторное обследование производилось на  $2,5 \pm 0,1$  сут от момента поступления в стационар, когда клинические проявления рожи были наиболее выражены. Через  $5,3 \pm 0,3$  сут от первого исследования в периоде ранней реконвалесценции анализ проводился повторно. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями 31 практически здоровых доноров, не отличавшихся по полу и возрасту от больных.

Для оценки ПОЛ определялись концентрации сывороточных продуктов ПОЛ в гептановой фазе (г.ф.) и изопропанольной фазе (и.ф.) липидного экстракта (спектрофотометрический метод В.П. Гаврилова и соавт., 1983 в модификации Э.Н. Коробейниковой и соавт., 2002), были изучены первичные продукты ПОЛ: общие полиеновые (ОП), диеновые конъюгаты (ДК) и вторичные продукты ПОЛ: кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ), а также конечные продукты ПОЛ: основания Шиффа (ОШ).

Для оценки АОЗС определялась сывороточная активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) (спектрофотометрический метод С. Чевари и соавт., 1985).

Уровень продукции эндогенного оксида в организме оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO): нитратов ( $\text{NO}_3$ ), нитритов ( $\text{NO}_2$ ) и их суммарного количества ( $\text{NO}_x$ ) (метод Н.Л. Емченко и соавт., 1994 г. с некоторыми изменениями).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows», версия 6. Использовались методы описательной статистики, непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона, метод Краскела – Уоллиса и метод ранговой корреляции по Спирмену.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты с первичной рожей составляли 61,5%, с рецидивирующей – 38,5%. В большинстве случаев интоксикационный синдром характеризовался средней степенью выраженности, участок гиперемии находился на нижних конечностях (80%). Локализованная форма воспалительного процесса отмечена у 62,5%, распространенная – у 35,9%, у одного больного (1,6%)

имела место метастатическая рожа. Распределение больных в зависимости от формы рожи: эритематозная – 43,1%, эритематозно-буллезная – 6,2%, эритематозно-геморрагическая – 36,9% и буллезно-геморрагическая – 13,8%. У 55,7% пациентов присутствовал регионарный лимфаденит. Местные гнойные осложнения (абсцессы) развились у 6,2% больных, в одном случае отмечено появление узловой эритемы. Важно отметить, что все осложнения развились у пациентов с геморрагическими формами рожи.

С целью углубленного изучения процессов липопероксидации и нитроксидергических процессов у больных рожей проведена детекция в периферической крови содержания продуктов ПОЛ, СОД и конечных метаболитов оксида азота (NO). Данные отражены в таблице 1.

Установлено, что у больных рожей практически все показатели липопероксидации статистически значимо выше аналогичных показателей у здоровых лиц. Интенсивность процессов ПОЛ сохраняется стабильно высокой в периоде ранней реконвалесценции, что подтверждается результатами повторного обследования. Похожая картина наблюдается в отношении интенсивности нитроксидергических процессов: уровень нитритов ( $\text{NO}_2$ ) статистически значимо выше у больных рожей по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц.

Активность фермента СОД у больных рожей в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции статистически значимо ниже аналогичного показателя здоровых лиц.

Оценивалась интенсивность процессов ПОЛ в зависимости от кратности заболевания: установлено, что при рецидивирующей роже уровень продуктов ПОЛ (КД и СТ и.ф., ОШ г.ф.) статистически значимо выше в сравнении с аналогичными показателями при первичной и повторной роже –  $p=0,013$  и  $p=0,035$  соответственно. Следовательно, при рецидивирующей роже выше интенсивность процессов ПОЛ.

Проводилась сравнительная оценка показателей у больных рожей в зависимости от характера местных изменений (табл. 2).

Установлено, что содержание продуктов ПОЛ в периферической крови статистически значимо выше при эритематозной форме в сравнении с эритематозно-геморрагической формой рожи. Известно, что при роже (особенно при геморрагических формах) важное патогенетическое значение приобретает активация различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолиза) и калликреин-кининовой системы. Развитие внутрисосудистого свертывания крови, наряду с повреждающим действием, имеет важное протективное значение: очаг вос-

Таблица 1

**Содержание продуктов ПОЛ, метаболитов оксида азота и активность СОД  
у здоровых лиц и больных рожей в динамике заболевания**

Показатель	Здоровые (n = 31): Ме (LQ-UQ)	Больные рожей (1 анализ): Ме (LQ-UQ)	Больные рожей (2 анализ): Ме (LQ-UQ)	Уровень p
ОП г.ф.	0,90 (0,64 – 1,10)	1,46 (1,08 – 2,08)	1,63 (1,23 – 2,19)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,274$
ОП и.ф.	2,84 (1,96 – 4,43)	4,06 (3,40 – 5,10)	3,99 (3,43 – 5,42)	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,559$
ДК г.ф.	0,50 (0,39 – 0,81)	0,93 (0,63 – 1,32)	1,02 (0,75 – 1,49)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,096$
ДК и.ф.	0,96 (0,62 – 1,69)	2,23 (1,81 – 2,81)	2,16 (1,72 – 2,93)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,972$
КД и СТ г.ф.	0,09 (0,05 – 0,20)	0,13 (0,05 – 0,24)	0,14 (0,06 – 0,18)	$p_{1-2} = 0,425$ $p_{1-3} = 0,538$ $p_{2-3} = 0,328$
КД и СТ и.ф.	0,68 (0,52 – 0,84)	1,56 (1,12 – 1,94)	1,34 (1,15 – 1,90)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,572$
ОШ г.ф.	0,05 (0,02 – 0,10)	0,09 (0,05 – 0,18)	0,08 (0,04 – 0,14)	$p_{1-2} = 0,008^*$ $p_{1-3} = 0,209$ $p_{2-3} = 0,039^*$
ОШ и.ф.	0,25 (0,07 – 0,46)	0,14 (0,05 – 0,25)	0,14 (0,08 – 0,20)	$p_{1-2} = 0,017^*$ $p_{1-3} = 0,027^*$ $p_{2-3} = 0,921$
NOX	18,48 (16,76 – 20,04)	19,96 (16,49 – 22,30)	19,15 (15,75 – 23,82)	$p_{1-2} = 0,150$ $p_{1-3} = 0,292$ $p_{2-3} = 0,385$
NO <sub>3</sub>	15,00 (12,66 – 16,57)	13,86 (10,50 – 17,81)	13,18 (10,74 – 17,11)	$p_{1-2} = 0,559$ $p_{1-3} = 0,393$ $p_{2-3} = 0,496$
NO <sub>2</sub>	3,20 (2,67 – 3,78)	5,60 (4,26 – 7,45)	5,86 (4,27 – 7,46)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,610$
Активность СОД	1,21 (1,00 – 1,50)	1,00 (0,79 – 1,17)	1,06 (0,81 – 1,18)	$p_{1-2} = 0,006^*$ $p_{1-3} = 0,030^*$ $p_{2-3} = 0,261$

Ме – медиана значения показателя;

LQ-UQ – верхний и нижний квартили;

\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели ПОЛ в зависимости от характера местных изменений.  
Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )**

Показатель ПОЛ	Эритематозная форма (n = 28), Ме	Эритематозно-геморрагическая форма (n = 24), Ме	Уровень p
ОП г.ф.	1,72	1,25	$p_{1-2} = 0,016$
ДК г.ф.	1,03	0,78	$p_{1-2} = 0,047$
КД и СТ г.ф.	0,18	0,08	$p_{1-2} = 0,009$

Ме – медиана значения.

паления отграничивается фибриновым барьером, препятствующим дальнейшему распространению инфекции [1]. По-видимому, именно этим можно объяснить, что уровень продуктов ПОЛ в периферической крови при геморрагической форме рожи ниже. Продукты липопероксидации как бы концентрируются в очаге воспаления, провоцируя утяжеление рожи и способствуя развитию местных гнойных осложнений, что подтверждается данными нашего исследования, в котором все больные, у которых развились абсцессы, имели геморрагическую форму рожи.

Нами были установлены умеренные обратные статистически значимые корреляции между содержанием продуктов ПОЛ и уровнем метаболитов оксида азота (табл. 3).

Из данных таблицы 3 следует, что повышение интенсивности нитроксидергических процессов сопровождается относительным снижением интенсивности процессов ПОЛ. Кроме того, проведенный корреляционный анализ установил, что при первичной и повторной роже имеются умеренные обратные статистически значимые корреляции между содержанием промежуточных продуктов ПОЛ (ОП и.ф., ДК и.ф., КД и СТ и.ф.) и уровнем нитратов ( $\text{NO}_3$ ) – коэффициенты корреляции  $-0,32$  ( $p=0,046$ ),  $-0,33$  ( $p=0,039$ ),  $-0,37$  ( $p=0,022$ ) соответственно. При рецидивирующей роже подобных корреляций обнаружено не было.

Таким образом, установлен выраженный дисбаланс, проявляющийся избыточностью липопероксидации и недостаточностью антиоксидантной защитной системы. Выявленные нарушения сохраняются значительно дольше острых клинических проявлений и не снижаются на фоне положительной общей и местной динамики процесса.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что адекватное усиление активности нитроксидергических процессов при роже способствует элиминации возбудителя из организма. Одновременно с этим сдерживается избыточное усиление оксидативного стресса и снижается интенсивность процессов ПОЛ. В случае дефекта им-

мунной системы активация нитроксидергических процессов, по-видимому, является недостаточной, и процессы липопероксидации усиливаются чрезмерно. Все это, в конечном счете, способствует развитию неблагоприятных исходов рожи: осложнений, рецидивов и длительной репарации в очаге воспаления.

С учетом полученных нами данных, необходимо разрабатывать новые, более эффективные способы и схемы патогенетической терапии. В частности, в патогенетической терапии рожи следует применять препараты, активирующие антиоксидантную защитную систему и тормозящие процессы перекисного окисления липидов. В частности, целесообразно использование как традиционных антиоксидантных препаратов (витамина А, аскорбиновой кислоты, витамина Е, рутина), так и препаратов нового поколения (производных янтарной кислоты, препаратов супероксиддисмутазы, церулоплазмина и т.д.).

Помимо этого, целесообразно использование иммуномодулирующих препаратов, повышающих функциональную активность иммунной системы и, вследствие этого, нормализующих взаимодействие между нитроксидергическими процессами и процессами липопероксидации.

Использование лекарственных средств этих групп в дополнение к традиционной терапии рожи позволит не только нивелировать клиническую симптоматику, но и ускорить регресс лабораторно-диагностических нарушений.

#### Выводы.

1. Проведенное исследование выявило усиление процессов липопероксидации и нитроксидергических процессов у больных рожей.

2. Установлена взаимосвязь обнаруженных изменений с клиническими проявлениями заболевания и корреляционные зависимости между изучаемыми показателями.

3. С учетом полученных данных обоснована целесообразность разработки и внедрения новых, более совершенных, схем патогенетической терапии рожи.

Таблица 3

#### Статистически значимые корреляции между показателями ПОЛ и метаболитами оксида азота ( $p < 0,05$ )

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	Значение p
ОП г.ф. & $\text{NO}_x$	-0,27	$p=0,035$
ОП г.ф. & $\text{NO}_3$	-0,28	$p=0,024$
ДК г.ф. & $\text{NO}_3$	-0,25	$p=0,045$
ОШ и.ф. & $\text{NO}_2$	-0,27	$p=0,034$

### Литература

1. Еровиченков, А.А. Лечение рожи: современные аспекты / А.А. Еровиченков, С.А. Потекаева, Г.И. Анохина // Фарматека. — 2010. — № 4. — С. 48–51.
2. Покровский, В.И. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Д.А. Клейменов // Тер. архив. — 2009. — № 11. — С. 5–9.
3. Ратникова, Л.И. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика рожи / Л.И. Ратникова, А.Н. Жамбурчинова, Н.Н. Лаврентьева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 2. — С. 16–20.
4. Kilburn, S.A. Interventions for cellulitis and erysipelas / S.A. Kilburn [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — № 16(6). — CD004299.
5. Нагоев, Б.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у больных ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — № 2. — С. 128–129.
6. Salin, D.B. Investigation of bactericidal effect and nitric oxide responses of Caco-2 epithelial cells and THP-1 macrophage cells against *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* / D.B. Salin [et al.] // Mikrobiyol Bul. — 2009. — № 43(3). — P. 373–381.
7. Черкасов, В.Л. Рожа / В.Л. Черкасов. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.

---

### Авторский коллектив:

*Ратникова Людмила Ивановна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», д.м.н., профессор, тел. 8-351-90-30-737, e-mail: inf23@yandex.ru.

*Шип Степан Александрович* — очный аспирант кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», тел. 8-952-518-60-49, e-mail: ship.stepan@mail.ru.