

В.Н. Смолиенко

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

## О характере клинических признаков и параметров гемостаза у больных микробной экземой с варикозными трофическими язвами в процессе комплексного лечения

**Цель работы** — оценить клинические результаты и изменения в системе гемостаза, развивающиеся после системного применения L-аргинина гидрохлорида и местно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служила кровь, полученная при пункции локтевой вены. Изучено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГ «В»), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность антитромбина III (АТ III). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

**Результаты и обсуждение.** Комплексное лечение с применением L-аргинина гидрохлорида оказывает очевидный клинический эффект, реализация которого предопределяется улучшением функции эндотелия сосудов, вследствие чего наблюдается тенденция к повышению концентрации естественного антикоагулянта — антитромбина III, который является ведущим механизмом борьбы с внутрисосудистым свертыванием крови. В то же время местное применение аминокaproновой кислоты, уменьшая протеолитическую активность крови, тем самым способствует эпителизации трофической язвы.

**Выводы.** В процессе предложенного нами лечебного подхода наблюдается тенденция к повышению концентрации антитромбина III, улучшение параметров гемостаза, отражающих факт уменьшения явлений гиперкоагуляции, что указывает на улучшение функции эндотелия — регрессирование микробной экземы, уменьшение размеров язвенного дефекта и эпителизации язвы.

### Ключевые слова

Микробная экзема, гемостаз, лечение.

У больных микробной экземой, протекающей на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, наблюдаются сдвиги в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, которые прямо зависят от распространенности заболевания и его осложнений — трофических изменений кожи [8].

Рассматриваемые подходы к лечению микробной экземы прежде всего касаются местного лечения, тогда как без внимания остается то обстоятельство, что микробная экзема, как правило, возникает на фоне варикозной болезни ног, которая в свою очередь является частным проявлением мезенхимальной дисплазии соединительной ткани [4, 7] и с которой связаны минор-

ные изменения системы гемостаза. В связи с изложенным представляет интерес влияние L-аргинина гидрохлорида на клинический характер течения микробной экземы и возможные изменения системного гемостаза.

Как известно, аргинин является условно-незаменимой аминокислотой, обладающей большим спектром физиологических эффектов. L-аргинина гидрохлорид имеет антигипоксический, мембраностабилизирующий, антирадикальный эффекты. Но главное, что L-аргинина гидрохлорид является субстратом для NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез азота оксида в эндотелиоцитах, от которого непосредственно

зависит синтез антитромбина III, активатора плазминогена, эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором [2, 10, 14, 15].

Система L-аргинин — 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 их взаимодействие с эндотелиальными клетками [5, 6, 12, 17].

Доказано, что L-аргинин оказывает влияние на процесс нормального заживления различных ран. Это обусловлено исключительной ролью L-аргинина как единственного эндогенного источника азота оксида (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 в регенерации тканей [1, 3, 11, 16].

В литературных источниках описаны клинические эффекты, изменения лабораторных параметров как эффектов L-аргинина гидрохлорида, но отсутствуют сведения о его влиянии на параметры системного гемостаза.

Вместе с этим существенным аспектом возникновения и прогрессии трофической язвы является системная и местная активация протеолитических ферментов [9, 13, 18, 19], ингибция которых с помощью местных средств может способствовать клиническому эффекту.

Цель исследования — оценить клинические результаты и изменения в системе гемостаза, развивающиеся после системного применения L-аргинина гидрохлорида и местно аминокaproновой кислоты у больных микробной экземой.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 95 пациентов. Основную группу составили 49 больных, которые, помимо традиционного лечения, включающего антибактериальную, десенсибилизирующую, антигистаминную терапию, венотоники, витамины группы А и Е, также получали «Тивортин» и 5 % аминокaproновую кислоту местно.

Больные были разделены на три группы:

- группа 1А (n = 15) — больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, которые получали «Тивортин» по 5 мл перорально 3 раза в сут в течение 15 дней и наружное лечение — влажно-высыхающие повязки с 5 % аминокaproновой кислотой 2 раза в сут.

- группа 2А (n = 18) — больные варикозной болезнью вен с ограниченной микробной экземой, осложненной трофической язвой, которые получали «Тивортин» 100 мл внутривенно капельно один раз в сутки через день, на курс 5—7 введений, с последующим пероральным приемом по 5 мл 3 раза в сут в течение 10 дней и такое же наружное лечение.
- группа 3А (n = 16) — больные варикозной болезнью вен с распространенной микробной экземой, осложненной трофической язвой, которые получали «Тивортин» 100 мл внутривенно капельно один раз в сут через день, на курс 7—10 введений, с последующим пероральным приемом по 5 мл 3 раза в сут в течение 15 дней и аналогичное наружное лечение.

Группу сравнения составили 46 пациентов соответственно групп 1Б (n = 16), 2Б (n = 16), 3Б (n = 14), которые получали традиционную комплексную терапию системными препаратами (антибиотики, десенсибилизирующие, антигистаминные препараты, венотоники, витамины группы А и Е). Выбор средств топической терапии основывался на учете фаз раневого процесса.

Материалом исследования служила кровь, полученная при пункции локтевой вены. Изучено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), содержание фибриногена В (ФГВ), уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ), активаторная активность плазмы крови (АКАП), активность антитромбина III (АТ III). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

## Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность лечения больных основной группы составила ( $29 \pm 4,3$ ) дня. Исследование показало, что под влиянием предложенного нами лечения наблюдается выраженная динамика клинических признаков заболевания. Регресс признаков экземы наступал на 5—6-е сутки заболевания, а развитие грануляций — на 12—15-е сутки. В группе сравнения средняя продолжительность лечения составляла ( $36 \pm 2,5$ ) дня, признаки экземы регрессировали на 10—12-е сутки, а грануляции в области трофических язв развивались на 20—24-е сутки.

Как свидетельствуют данные наблюдений, традиционное лечение включающее антибактериальные, десенсибилизирующие, антигистаминные средства, особенно у больных осложненной трофической язвой, не всегда способствуют закрытию язвенного дефекта или очевидной его эпителизации, хотя проявления микробной экземы регрессируют. Предлагаемая комплексная терапия обладает

Таблиця 1. Динаміка змін параметрів гемостаза в процесі лікування групи 1 у больних варикозною хворобою вен з обмеженою мікробною екземою

Група обстеження	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ III, %
Група 1 (n = 31) (до лікування) p <sub>1</sub>	53,4 ± 2,3 > 0,5	2,8 ± 0,4 > 0,5	Нет	1,154 ± 0,017 < 0,01	95,3 ± 2,2 < 0,05	98,2 ± 2,4 > 0,5	89,1 ± 1,7 < 0,001
Група 1А (n = 15) (після лікування) p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	52,5 ± 2,5 > 0,5 > 0,5	2,7 ± 0,4 > 0,5 > 0,5	Нет	0,215 ± 0,02 < 0,01 < 0,01	97,4 ± 2,1 < 0,5 > 0,5	97,3 ± 2,8 > 0,5 > 0,5	99,2 ± 1,2 > 0,5 < 0,05
Група 1Б (n = 16) (після традиційного лікування) p <sub>1</sub> p <sub>3</sub>	51,2 ± 2,4 > 0,5 > 0,5	2,8 ± 0,5 > 0,5 > 0,5	Нет	0,811 ± 0,01 < 0,05 < 0,01	96,2 ± 2,2 < 0,05 > 0,5	95,7 ± 2,5 < 0,05 > 0,5	86,1 ± 1,2 < 0,001 < 0,05
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

Примечание. p<sub>1</sub> — показатель статистической достоверности, высчитанный в сравнении с группой контроля; p<sub>2</sub> — показатель до лечения и после лечения в основной группе; p<sub>3</sub> — показатель больных группы сравнения и основной группы после лечения. То же в табл. 2 и 3.

Таблиця 2. Динаміка змін параметрів гемостаза в процесі лікування групи 2 у больних варикозною хворобою вен з обмеженою мікробною екземою, ускладненою трофічною язвою

Група обстеження	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ III, %
Група 2 (n = 34) (до лікування) p <sub>1</sub>	44,7 ± 2,2 < 0,001	3,4 ± 0,5 > 0,5	+ (15 %)	2,111 ± 0,01 < 0,001	84,2 ± 2,3 < 0,01	115,2 ± 2,5 < 0,05	84,2 ± 2,5 < 0,001
Група 2А (n = 18) (після лікування) p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	53,4 ± 2,1 > 0,5 < 0,01	3,4 ± 0,4 > 0,5 > 0,5	Нет	0,162 ± 0,01 < 0,5 < 0,01	94,3 ± 2,7 < 0,05 < 0,01	105 ± 2,4 < 0,5 < 0,05	92,3 ± 2,7 < 0,01 < 0,01
Група 2Б (n = 16) (після традиційного лікування) p <sub>1</sub> p <sub>3</sub>	46,7 ± 2,1 < 0,001 < 0,01	3,4 ± 0,3 > 0,5 > 0,5	Нет	0,198 ± 0,01 < 0,01 < 0,01	86,2 ± 2,2 < 0,001 < 0,01	112,2 ± 2,2 < 0,05 < 0,05	85,2 ± 2,1 < 0,01 < 0,05
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Нет	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

двунправленим ефектом — лікування мікробної екзема і закриття язвенного дефекта.

Як свідчать представлені в табл. 1 дані, після проведеного лікування спостерігалося статистично достовірне зменшення вмісту продуктів деградації фібрину і збільшення вмісту активності АТ III.

При дослідженні параметрів системного гемостаза у больних варикозною хворобою, з обмеженою мікробною екземою, ускладненою трофічною язвою, отримані наступні представлені в табл. 2 дані. Вони свідчать про те, що після комплексного лікування спостерігається статистично достовірне зменшення вмісту продуктів деградації фібрину, підвищення активаторної активності крові, підвищення рівня антитромбіна III, збільшення активірованого частинного тромбопластинового часу.

При вивченні впливу комплексного лікування больних варикозною хворобою вен, ускладненою розповсюдженою мікробною екземою і трофічною язвою, встановлено наступні представлені в табл. 3 дані. Вони свідчать про те, що у больних зареєстровано статистично достовірне змінення практично всіх параметрів системного гемостаза позитивного характеру.

Яке значення можуть мати отримані нами дані? По-перше, комплексне лікування з застосуванням L-аргініну гідрохлориду викликає очевидний клінічний ефект, реалізація якого передбачається покращенням функції ендотелію судин, внаслідок чого спостерігається тенденція до підвищення концентрації естественного антикоагулянта — антитромбіна III, який служить ведучим механізмом боротьби з внутрисосудистим згортанням крові. В те ж

Таблиця 3. Динаміка змін параметрів гемостаза в процесі лікування групи 3 у больних варикозної хворобою вен з розповсюдженою мікробною екземою, ускладненою трофічною язвою

Група обстеження	Показатель						
	АЧТВ, с	ФГ, г/л	ФГВ	ПДФ, мг/мл	АКАП, %	ПТИ, %	АТ-III, %
Група 3 (n = 30) (до лікування) p <sub>1</sub>	27,1 ± 2,7 < 0,001	4,6 ± 0,6 < 0,001	+++ (5 %) ++ (16 %) + (14 %)	3,211 ± 0,019 < 0,001	70,1 ± 2,5 < 0,001	119,2 ± 2,6 < 0,001	73,2 ± 2,1 < 0,001
Група 3А (n = 16) (після лікування) p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	43,2 ± 2,7 < 0,01 < 0,001	3,1 ± 0,4 < 0,05 < 0,05	+ (12 %)	0,871 ± 0,01 < 0,01 < 0,001	88,3 ± 2,4 < 0,001 < 0,001	108,3 ± 2,4 < 0,005 < 0,001	89,2 ± 2,2 < 0,001 < 0,001
Група 3Б (n = 14) (після традиційного лікування) p <sub>1</sub> p <sub>3</sub>	32,3 ± 1,8 < 0,001 < 0,01	3,9 ± 0,5 < 0,01 < 0,5	++ (6 %) + (14 %)	2,11 ± 0,02 < 0,01 < 0,01	81,2 ± 2,3 < 0,001 < 0,01	114,1 ± 2 < 0,01 < 0,5	80,1 ± 2,1 < 0,001 < 0,01
Група контролю (n = 20)	52,4 ± 2,2	2,4 ± 0,5	Немає	0,157 ± 0,018	101 ± 2,3	100,1 ± 2,8	100,2 ± 1,9

время применяемая местно аминакапроновая кислота, уменьшая протеолитическую активность крови, тем самым способствует эпителизации трофической язвы.

### Выводы

Комплексное лечение микробной экземы у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, включающее наружное нанесение 5 % раствора аминакапроновой кислоты и системное применение L-аргинина гидрохлорида, оказывает очевидный клинический эффект.

Наблюдается тенденция к повышению концентрации антитромбина III, улучшение параметров гемостаза, отражающих факт уменьшения явлений гиперкоагуляции, что указывает на улучшение функции эндотелия и свидетельствует о косвенном позитивном влиянии одномоментного применения L-аргинина гидрохлорида и местно 5 % раствора аминакапроновой кислоты.

Длительность применения L-аргинина гидрохлорида и местное использование 5 % аминакапроновой кислоты определяет клинические эффекты — регресс микробной экземы, уменьшение размеров язвенного дефекта и эпителизации язвы.

### Список литературы

- Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В., Кобылянский А.Г., Анциферов М.Б. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп // Пробл. эндокринологии.— 2004.— Т. 50, № 1.— С. 3—9.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium Medicum Ukraina.— 2008.— № 11.— С. 38—40.
- Закуцкий А.Н., Субботина Т.Ф. Аргинин в эндокринной системе // Вопр. биол. медиц. и фармац. химии.— 2005.— № 1.— С. 7—12.
- Кубышкин В.Ф., Захарьян Е.А. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 1.— С. 85—88.
- 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 // Новости медицины и фармации.— 2009.— № 276.— С. 53—55.
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия.— 1998.— Т. 63, вып. 7.— С. 1029—1040.
- Синоверська О.Б. Дисплазія сполучної тканини серця: морфологічний субстрат, теорії генезу // Галицький лікарський вісник.— 2002.— Т. 9, № 2.— С. 164—167.
- Смолиненко В.Н. Гемостазиологическая характеристика микробной экземы при варикозной болезни вен нижних конечностей // Дерматол. та венерол.— 2012.— № 3 (57).— С. 65—69.
- Смолиненко 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 // Тавр. мед.-биол. вестник.— 2012.— № 3, ч. 2 (59).— С. 224—225.
- Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 5 (85).— С. 97—109.
- Adriao M., Chrisman C.J., Bielarsky M. et al. Arginine increases growth hormone gene expression in rat pituitary and CH3 cells // Neuroendocrinology.— 2004.— Vol. 79, N 1.— P. 26—33.
- Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // J. Am. Coll. Cardiol.— 1999.— Vol. 34.— P. 631—638.
- Cook H., Stephens Ph., Davies K.J. et al. // J. Invest. Dermatol.— 2000.— Vol. 115.— P. 225—233.
- Ingarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84.— P. 9265—9269.
- Lerrman A., Burnett J.C.Jr., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 2123—2128.
- Li H., Meininger C.J., Hawker J.R. Jr. et al. Regulatory role of arginyls land II in syntheses of nitric oxide, polyamines and

- proline in endothelial cells. // Am. J. Physiol.— 2001.— Vol. 280.— P. 75—82.
17. Perez-Vizcaino F, Duarte J., Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease effects of quercetin and wine polyphenols // Free Radic. Res.— 2006.— Vol. 40.— P. 1054—1065.
18. Saarialho-Kere U. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers // Arch. Dermatol. Res.— 1998.— Vol. 290.— P. S47—S54.
19. Vaalamo M., Mattila L., Johansson N. et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds // J. Invest. Dermatol.— 1997.— Vol. 109.— P. 96—101.

В.М. Смолієнко

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

## Про характер клінічних ознак і параметрів гемостазу у хворих на мікробну екзему з варикозними трофічними виразками у процесі комплексного лікування

**Мета роботи** — оцінити клінічні результати та зміни в системі гемостазу, що розвиваються після системного застосування L-аргініну гідрохлориду та місцево амінокапронової кислоти у хворих на мікробну екзему.

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження була кров, отримана при пункції ліктьової вени. Вивчено активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), концентрація фібриногену (ФГ), протромбіновий індекс (ПТИ), вміст фібриногену в (ФГ «В»), рівень продуктів деградації фібрину (ПДФ), активаторна активність плазми крові (АКАП) активність антитромбіну III (АТ III). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

**Результати та обговорення.** Комплексне лікування із застосуванням L-аргініну гідрохлориду має очевидний клінічний ефект, який зумовлено поліпшенням функції ендотелію судин, унаслідок чого спостерігається тенденція до підвищення концентрації природного антикоагулянта — АТ III, який є провідним механізмом боротьби із внутрішньосудинним зсіданням крові. В той самий час місцево застосування амінокапронової кислоти, зменшуючи протеолітичну активність крові, сприяє епітелізації трофічної виразки.

**Висновки.** В процесі запропонованого нами терапевтичного підходу спостерігається тенденція до збільшення концентрації антитромбіну III, покращення параметрів гемостазу, що є відображенням факту зменшення явищ гіперкоагуляції і вказує на поліпшення функції ендотелію — регресу мікробної екземи, зменшення розміру виразкового дефекту та епітелізації виразки.

**Ключові слова:** мікробна екзема, гемостаз, лікування.

V.N. Smolienko

S.I. Georgievsky Crimean State Medical University

## About the nature of clinical signs and parameters of haemostasis in patients with microbial eczema and varicose trophic ulcers in the process of combined treatment

**The aim** of the work is to estimate clinical results and changes in hemostasis system developing after using systemic L-arginine hydrochloride and Aminocaproic acid locally in patients with microbial eczema.

**Materials and methods.** Material of the research work was blood received from the puncture of the anconeus vein. We studied activated partial thromboplastin time (APTT); fibrinogen concentration (FC); prothrombin ratio (PR); fibrinogen B content (FB); the level of fibrin degradation products (FDP); activator activity of blood plasma (AABP); antithrombin III activity (AT III). Blood taken from 20 almost healthy persons was used as control group.

**Results and discussion.** Complex treatment with the use of L-arginine hydrochloride gives obvious clinical effect, realization of which is predetermined by the improvement of the vascular endothelium function resulting in the increase of natural anticoagulant, antithrombin III, concentration which is the leading mechanism in the control of the internal vascular blood coagulation. The local use of Aminocaproic acid contributes to epithelization of trophic ulcer, at the same time decreasing proteolytic blood activity.

**Conclusions.** In the process of clinical method suggested by us a tendency is observed to the increase of antithrombin III concentration; improvement of hemostasis parameters, which indicates the decrease of hypercoagulation and improvement of endothelial function — regression of microbial eczema, decrease in the size of ulcerous defects and ulcer epithelization.

**Key words:** microbial eczema, hemostasis, treatment.

### Дані про автора:

Смолієнко Володимир Миколайович, асист. кафедри шкірних і венеричних хвороб ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського»  
95006, м. Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7. Тел. (0652) 27-32-45