

А.Б. Рахматов, З.Р. Камолов, З.М. Абидова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

## Оптимизация терапии зоонозного кожного лейшманиоза

Выявленные нарушения в антиоксидантной системе, обусловленные снижением глутатионового статуса, у 42 больных зоонозным кожным лейшманиозом послужили основанием для включения в комплексную терапию одного из современных лекарственных препаратов, содержащих аргинина глутамат, что на 27,3 % повысило эффективность стандартного лечения.

### Ключевые слова

Кожный лейшманиоз, клинические варианты, антиоксидантный статус, ферменты глутатиона, восстановленный глутатион.

В последнее десятилетие к наиболее актуальным и сложным проблемам в практике врача-дерматолога относят вопросы диагностики и лечения кожного лейшманиоза [6, 16, 19]. В настоящее время в странах Центральной Азии висцеральный и кожный (городской тип) лейшманиоз практически ликвидирован, однако зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) продолжает занимать определенное место в краевой патологии, так как ежегодно регистрируются десятки и сотни свежих случаев этого заболевания [1, 14, 17, 18, 22]. Основные эндемические очаги расположены в Туркменистане и южных регионах Узбекистана, а также в отдельных районах Казахстана [17–19]. Степень проявления эпизодов на этих территориях различна, заболеваемости населения в каждом из них присущи свои характерные особенности, обусловленные взаиморасположением населенных пунктов и природных очагов, степенью контакта населения с очагами и уровнем иммунной прослойки [18]. Следует подчеркнуть, что изменяется характер и тип поселений природных носителей возбудителя, появляются поселковые популяции москитов [3, 6, 9]. Анализ многолетней заболеваемости показывает, что подъемы отмечаются примерно через 5–7 лет и могут продолжаться 2–3 года подряд [10, 14, 16].

Необходимо указать, что природными резервуарами возбудителя ЗКЛ являются большая и

краснохвостная песчанки, а переносчиками — москиты (*Phlebotomus papatasi*). Уровень пораженности больших песчанок кожным лейшманиозом в разных очагах составляет 12,3–98,2 %, а краснохвостной песчанкой — 9,2–15,8 % [7, 9, 16, 20]. На территории Узбекистана выделяются лейшмании трех видов: *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* [14]. У людей типичное течение зоонозного кожного лейшманиоза вызывает только *L. major*, однако *L. turanica* может вызывать у людей abortивное течение дерматоза и приводить в дальнейшем к невосприимчивости их к *L. major* [20, 21].

Как показали эпидемиологические исследования, для кожного лейшманиоза характерна определенная сезонность. Первые заболевшие регистрируются в конце мая, далее заболеваемость увеличивается, достигая максимума в сентябре–октябре, а потом наблюдается постепенный спад заболеваемости, когда в декабре–январе регистрируются уже единичные случаи кожного лейшманиоза, причем в этих случаях речь идет, как правило, о позднем обращении больных [14, 23].

Для кожного лейшманиоза характерен инкубационный период, который составляет от нескольких дней до 3–4 мес, а в редких случаях может составлять и 1–2 мес [2, 4, 21, 25]. Важным клиническим признаком кожного лейшманиоза являются лейшманиомы, количество которых бывает весьма переменным.

Существует множество средств и методов терапии кожного лейшманиоза, однако во многих случаях течение заболевания длится месяцы, а процесс заканчивается образованием рубцов. Для лечения этого заболевания давно применяются антибиотики [25], иммуномодуляторы [2, 15] и разнообразные физиотерапевтические процедуры, включая лазеротерапию [4]. В этой связи необходимо раскрывать новые патогенетические механизмы заболевания, особенно осложненных его форм.

Кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных заболеваний, перенесение которого приводит к развитию стойкого, напряженного и длительного иммунитета [8, 19, 21]. Лейшмании — это облигатные, внутриклеточные паразиты, которые способны проникать, трансформироваться, размножаться и выживать в клетках гистиофагоцитарной системы хозяина, поэтому ответная реакция организма имеет свои особенности [9, 10, 16]. Полная невосприимчивость организма к повторному заражению возникает на втором месяце заражения [8].

В последние годы все больше исследований направлено на изучение иммунологических аспектов заболевания. В то же время одним из важнейших аспектов патогенеза кожного лейшманиоза является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Перекисному окислению подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, в результате чего в тканях образуются свободные радикалы и гидропероксиды органических соединений, способные приводить к функциональным нарушениям биологических мембран и гибели клеток [5, 12].

Необходимо указать, что патогенез кожного лейшманиоза является сложным, многоэтапным процессом, когда присутствие этиологического фактора может наблюдаться в течение длительного времени (до нескольких месяцев). Этот факт может приводить к усиленному выделению активных форм кислорода, на инактивацию которых затрачивается определенное количество глутатиона [11]. Следовательно, при кожном лейшманиозе возможен дисбаланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы организма, когда токсическое действие активных форм кислорода (АФК) способствуют деструкции и гибели клеток, тем самым создаются условия для развития язвенного процесса и появления осложненных форм ЗКЛ [12, 24]. Необходимо отметить, что защиту тканей от действия АФК осуществляют внутриклеточные ферментные системы, и в первую очередь система в виде восстановленного глутатиона и ферментов его

метаболизма — главных антиоксидантов в эритроцитах и плазме крови [11, 13].

Цель работы — определение клинической эффективности антиоксидантной терапии больных кожным лейшманиозом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных ЗКЛ (15 мужчин, 27 женщин), возраст которых в среднем составлял  $(39,2 \pm 2,4)$  года. Длительность заболевания — от 1 до 8 мес. Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами.

Диагноз ЗКЛ у всех больных подтвержден клинико-лабораторными исследованиями, в которых использованы специальные диагностические критерии указанного заболевания. Среди 22 больных были выявлены типичные лейшманиомы (обычная форма), располагающиеся преимущественно на открытых участках кожи, и у 20 — лейшманиомы в сочетании с лимфангиомами и лимфаденитами (осложненная форма).

В ходе эксперимента проводили определение в плазме и эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности трех главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО). В работе использованы стандартные спектрофотометрические методы. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме и в моль/л в эритроцитах, активность ферментов — нмоль/мин на 1 мг белка.

Для оценки состояния системы оксиданты — антиоксиданты у обследованных больных и лиц контрольной группы определяли уровень продуктов ПОЛ, общей антиокислительной активности и отдельных антиоксидантов: каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), трансферина. Содержание продуктов ПОЛ определялось в сыворотке крови в реакции с 2-тиобарбитуратовой кислотой спектрофотометрическим методом. Общую антиокислительную активность плазмы крови измеряли спектрофотометрическим методом. Содержание Cu-Zn-зависимой СОД в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

В зависимости от проводимой терапии больные ЗКЛ были разделены на две группы: I группа (20 больных) получала стандартное лечение, II группа (22 больных) дополнительно принимала препарат глутатион внутримышечно по 600 мг в сутки в течение 10 дней. В комплексе с основной терапией пациентам обеих групп назначали заживляющие мази.

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. Используются

Таблиця 1. Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в плазме у больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы

Ферменты	Группа обследования	
	Контрольная (n = 20)	Больные ЗКЛ (n = 42)
ГТ	2,47 ± 0,40	1,88 ± 0,22
ГР	0,39 ± 0,02	0,52 ± 0,03
ГПО	3,60 ± 0,23	2,88 ± 0,21*

Примечание. \*Значимость различий при  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах у больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы

Ферменты	Группа обследования	
	Контрольная (n = 20)	Больные ЗКЛ (n = 42)
ГТ	3,25 ± 0,36	5,33 ± 1,19
ГР	4,01 ± 0,62	7,05 ± 0,22*
ГПО	30,5 ± 2,44	20,35 ± 1,71*

Примечание. \*Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

методы вариационного и корреляционного анализа с использованием ПК «IBM/PC Pentium 4» и пакета прикладных программ для статистической обработки Excel 17 и SPSS 17.0. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Для установления значимого различия использован критерий Крамера—Уэлча, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволил установить, что у больных ЗКЛ наблюдаются изменения в системе глутатиона. Так, зарегистрировано синхронное снижение концентрации GSH как в плазме ((12,2 ± 0,9) мкмоль/л, в контроле (19,2 ± 0,9) мкмоль/л при  $p < 0,05$ ), так и в эритроцитах ((1,1 ± 0,2) мкмоль/л, в контроле (1,8 ± 0,3) мкмоль/л, при  $p < 0,05$ ) относительно контрольной группы, причем уровень снижения находился в одинаковых пределах. Снижение уровня GSH в плазме произошло на 25,6 %, а в эритроцитах — на 29 %. Следует отметить, что различия по показателю GSH в двух группах больных (обычная и осложненная формы) имели недостоверный характер, ввиду чего данный и другие показатели рассматривались в общей выборке больных ЗКЛ.

Поскольку основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает именно в восстановленной форме (за счет реактивной группы SH), то одномоментное снижение его содержания и в плазме, и в эритроцитах скорее всего указывает на активный оксидативный стресс [11].

В активности глутатионзависимых ферментов у больных ЗКЛ зарегистрированы изменения в сравнении с контрольной группой: одномоментное снижение активности ГПО в плазме на 20,4 % (больные — (2,88 ± 0,21) нмоль/мин на 1 мг белка, в контроле — (3,60 ± 0,23) нмоль/мин на 1 мг белка, при  $p < 0,05$ ) и в эритроцитах на 31,2 % (больные — (21,35 ± 1,71) нмоль/мин на 1 мг белка, в контроле — (30,5 ± 2,3) нмоль/мин на 1 мг белка при  $p < 0,05$ ).

Снижение активности ГПО, возможно, обусловлено дефицитом селена — микроэлемента, который входит в состав активного центра фермента — селеноцистеина. Как известно, при недостатке селена снижается устойчивость организма к оксидативному стрессу, что приводит к формированию свободнорадикальной патологии [5, 12]. Снижение активности ГПО способствует накоплению свободных радикалов и повреждению эндотелия сосудов — основного механизма формирования язвенного процесса и появления осложненных форм ЗКЛ [24].

В свою очередь активность ГР в эритроцитах больных ЗКЛ была существенно повышена на 56,8 % относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ), хотя активность ГР в плазме оставалась на уровне аналогичного показателя контрольной группы (табл. 1, 2).

Функционирование ГР способствует восстановлению глутатиона, и все основные функции он выполняет в восстановленной форме [11]. Показатели активности ГР в плазме и эритроцитах у больных ЗКЛ существенно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ЗКЛ наблюдается напряжение антиоксидантной защиты. Окислительный стресс при этом заболевании может приводить к полимеризации мембранных структур, в том числе и протеинкиназы, что значительно осложняет течение кожно-патологического процесса. При кожном лейшманиозе установлено снижение содержания восстановленного глутатиона и глутатионпероксидазной активности как в плазме, так и в эритроцитах на фоне активации глутатионредуктазы в эритроцитах, что может способствовать процессу дезадаптации и снижать протективные механизмы, в том числе против отрицательного воздействия этиологического фактора.

Таблиця 3. Показатели антиоксидантного статуса до начала лечения у пациентов с ЗКЛ в сравнении со здоровыми лицами

Биохимический показатель	Здоровые (n = 34)	Больные (n = 42)	P
ПОЛ, мкмоль/л	2,75 ± 0,11	4,15 ± 0,03	< 0,001
ОАА, мэкв	48,05 ± 0,17	28,75 ± 2,05	< 0,05
Каталаза, мКат/л	25,33 ± 1,33	27,33 ± 0,95	< 0,001
СОД, нг/мл	56,22 ± 5,05	142,27 ± 10,51	< 0,001
Трансферрин, г/л	3,34 ± 0,05	2,11 ± 0,03	< 0,05

Примечание. ОАА — общая антиокислительная активность.

Таблиця 4. Показатели антиоксидантного статуса после лечения у больных ЗКЛ

Биохимический показатель	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПОЛ, мкмоль/л	4,33 ± 0,01	3,57 ± 0,15	4,05 ± 0,09	2,77 ± 0,05*
ОАА, мэкв	29,01 ± 1,14	30,55 ± 2,51	28,57 ± 2,03	51,12 ± 3,12**
Каталаза, мКат/л	28,33 ± 2,05	26,05 ± 1,77*	28,91 ± 1,95	25,01 ± 1,88**
СОД, нг/мл	143,15 ± 10,2	98,12 ± 8,45*	142,94 ± 5,85	72,11 ± 9,15**
Трансферрин, г/л	2,99 ± 0,11	2,12 ± 0,09	2,56 ± 0,07	4,12 ± 0,05**

Примечание. \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

У всех больных ЗКЛ до назначения терапии был исследован антиоксидантный статус в сыроворотке венозной крови (табл. 3).

По данным сравнительного исследования показателей антиоксидантного статуса у больных ЗКЛ в отличие от здоровых лиц было выявлено повышение биохимических показателей ПОЛ и одновременное понижение активности антиоксидантной системы.

В результате лечения в I группе (стандартный метод) клиническое выздоровление и значительное улучшение было отмечено у 10 из 20 больных (50 %). Включение в комплексную терапию больных ЗКЛ препарата, содержащего аргинина глутамат, значительно повышало терапевтическую эффективность, когда клиническое выздоровление и значительное улучшение уже отмечалось у 17 из 22 (77,3 %) пациентов.

Сравнительное исследование показателей антиоксидантного статуса в результате лечения показало общий депрессивный эффект у больных I группы, тогда как у больных II группы было отмечено достоверное снижение активнос-

ти ПОЛ и повышение активности антиоксидантной системы организма (табл. 4).

В результате проведенных исследований отмечена высокая клиническая эффективность аргинина глутамата в комплексной терапии больных ЗКЛ, которая выражалась в быстром снижении островоспалительных явлений и эпителизации лейшманиом.

### Выводы

Таким образом, у больных ЗКЛ отмечаются нарушения в антиоксидантной системе, выраженность которых обуславливает клинические проявления дерматоза. С целью коррекции антиоксидантного статуса и восстановления активности основных ферментов обмена глутатиона в комплексную терапию больных ЗКЛ целесообразно включать один из современных лекарственных препаратов, содержащих аргинина глутамат, что позволяет восстанавливать окислительные процессы в организме и повышать эффективность традиционной терапии указанного дерматоза.

## Список литературы

1. Абдиев Ф.Т. Организация борьбы с паразитарными болезнями в Узбекистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2001.— № 3.— С. 60—61.
2. Абдуллаев Д.М. Лечение кожного лейшманиоза иммуномодулятором гепоном // Мат. науч.-практ. конф. дерматовенерологов.— Ташкент, 2008.— С. 9—10.
3. Баратова М.Р. Клиника современного течения городского типа лейшманиоза // Актуальные проблемы дерматовенерологии.— Ташкент, 2006.— С. 71—72.
4. Вайсов А.Ш. Применение лазеротерапии в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиоза // Новости дерматол. и венерол.— 2009.— № 2.— С. 13—14.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Рос. АМН.— 1998.— № 7.— С. 43—51.
6. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи // Рос. журн. кожн. и венер. болезней.— 2010.— № 3.— С. 45—47.
7. Дергачева Т.И., Жерихина И.И. О вневноровой активности переносчиков возбудителей зоонозного кожного лейшманиоза // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1993.— № 5.— С. 37—43.
8. Добржанская Р.С. Серо-иммунологические аспекты в клинике кожного лейшманиоза.— Ашхабад, 1984.— 224 с.
9. Елисеев Л.Н., Стрелкова М.В., Жерихина И.И. Особенности эпидемической активизации природного очага ЗКЛ в местах симметричного распространения *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1991.— № 3.— С. 24—29.
10. Келлина О.И., Стрелкова М.В. Исследования по лейшманиозам в ИМПИТМ им. Е.И. Марциновского // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 19—22.
11. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи совр. биологии.— 1990.— Т. 110, № 1.— С. 20—23.
12. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей.— М., 2001.— 77 с.
13. Мехтиев Н.Х., Макинская Д.А. Активность фермента глутатионпероксидазы в эритроцитах здоровых людей различных этнических групп // Известия АН Азербайджана.— 1981.— № 2.— С. 112—116.
14. Мустафаев Х.М. Эпидемиологическая ситуация по зоонозному кожному лейшманиозу в Узбекистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 1991.— № 6.— С. 24—26.
15. Мушара А.Х., Сергеева Н.С. О перспективах применения полиоксидония при лечении резистентных форм кожного лейшманиоза // Вестн. последипл. мед. образования.— 2001.— № 1.— С. 50—51.
16. Паразитарные болезни человека: руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергеева и соавт.— СПб: Фолиант, 2006.— 592 с.
17. Понировский Е.И., Кондрашин А.В., Ерохин П.И. Основные этапы и итоги изучения лейшманиозов и москитных лихорадок в Туркменистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 29—33.
18. Понировский Е.Н., Чарыев Е.Ч. Особенности ландшафтного распределения лейшманиозов в Туркменистане // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 13—17.
19. Родякин Н.Ф. Кожный лейшманиоз.— Ашхабад, 1982.— 190 с.
20. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.М. Семенова.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство, 2009.— 872 с.
21. Рюмин Д.В. Кожный лейшманиоз // Вестн. последипл. мед. образования.— 2010.— № 2.— С. 42—54.
22. Ташбаев Н.С., Мустафаев Х.М. Современная эпидемиология зоонозного кожного лейшманиоза в Республике Узбекистан // Мед. паразитол. и паразит. болезни.— 2010.— № 4.— С. 34—37.
23. Ташбаев Н.С. Современная эпидемиологическая характеристика зоонозного кожного лейшманиоза и усовершенствование профилактических мероприятий: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ташкент, 2011.— 19 с.
24. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этап воспаления // Клин. лаб. диагностика.— 2005.— № 6.— С. 3—12.
25. Шуйкина Э.Е., Курдина М.И., Курбатова И.В. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах // Мед. паразитол. и паразитарные болезни.— 2009.— № 3.— С. 45—47.

А.Б. Рахматов, З.Р. Камолов, З.М. Абидова

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии та венерологии Министерства охраны здоровья Республики Узбекистан, Ташкент*

## Оптимізація терапії зоонозного шкірного лейшманіозу

Виявлені порушення в антиоксидантній системі, зумовлені зниженням глутатионового статусу, у 42 хворих на зоонозний шкірний лейшманіоз слугували підставою для введення до комплексної терапії одного із сучасних лікарських препаратів, які містять аргініну глутамат, що на 27,3 % підвищило ефективність стандартного лікування.

**Ключові слова:** шкірний лейшманіоз, клінічні варіанти, антиоксидантний статус, ферменти глутатиону, відновлений глутатіон.

A.B. Rakhmatov, Z.R. Kamolov, Z.M. Abidova

*Republican Specialized Scientific-practical Medical Center of Dermatology and Venereology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent*

## Optimization of moist sore therapy

The disorders revealed in the antioxidant system caused by reduction of glutathione status in 42 patients with moist sore were the basis for inclusion into the complex therapy of a preparation containing arginine glutamate, which by 27.3 % increased the efficiency of standard treatment.

**Key words:** moist sore, clinical variants, antioxidant status, glutathione enzymes, renewed glutathione.

### Дані про автора:

**Рахматов Акрам Баратович**, д. мед. н., проф., зав. відділу  
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3  
РСНПМЦД та В МОЗ РУз. Тел. +99890 175-69-73