

СТАН СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

А.А. Берегова

Харківський національний медичний університет

Резюме. У статті представлена оцінка стану симпато-адреналової системи на різних стадіях клінічного перебігу псоріазу, за вмістом у добовій сечі рівня катехоламінів та їх метаболітів - ванільмигдальної та гомованілінової кислот.

Ключові слова: псоріаз, симпато-адреналова система, катехоламіни.

ВСТУП

Псоріаз в сучасному розумінні - це хронічний дерматоз мультифакторіальної природи з домінуючим значенням в своєму розвитку генетичних та обмінних факторів, який характеризується прискоренням проліферації епідермоцитів і порушенням їх диференціювання, імунними реакціями у дермі, дисбалансом між про- та протизапальними цитокінами.[1,11]

Висока захворюваність на псоріаз - за даними International Federation of Psoriasis Associations поширеність псоріазу в світі коливається в межах 1,2-5%, а середній показник - 3% від загальної популяції, складні патогенетичні механізми його перебігу, зростання кількості торпідних до лікування форм, а також порушення психосоціальної адаптації хворих, спонукає до пошуку нових, патогенетичнообґрунтованих методів лікування [5,12]. Останні, як правило базуються на корекції провідних патогенетичних ланок.[7].

Досліджень, присвячених порушенням адаптивних процесів, зокрема за участю катехоламінів (КА), зустрічаються у літера-

турі досить обмежено [2]. КА займають одне з провідних місць як медіатори ерготропної системи, вони забезпечують при взаємодії з адренергічними структурами узагальнений симпатичний (ерготропний) ефект, який має важливе значення у подоланні організмом кризових ситуацій [6]. Дослідження при дерматозах лише окремих КА без вивчення їх метаболітів [2,8] дає, як правило, тільки уявлення щодо їх вмісту у біологічних рідинах та не дозволяє обґрунтовано зробити висновок щодо стану симпато-адреналової системи (САС) [3]. Одним із адекватних методів оцінки тонусу та реактивності САС є дослідження екскреції з добовою сечею не тільки самих КА, але й кінцевих продуктів їх інактивації – ванільмигдальної (ВМК) та гомованілінової (ГВК) кислот.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити на різних стадіях клінічного перебігу псоріазу стан симпато-адреналової системи шляхом визначення у добовій сечі рівня катехоламінів та їх метаболітів – ванільмигдальної та гомованілінової кислот.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 97 хворих на псоріаз різного ступеня тяжкості у віковому діапазоні 30-50 років, вік яких був обраний з метою достовірності та однорідності результатів дослідження. Всі хворі на псоріаз були розподілені на 3 групи згідно ступеня тяжкості клінічного перебігу за класифікацією тяжкості псоріазу Psoriasis Area Severity Index - PASI. I групу склали 35 хворих з легким ступенем перебігу псоріазу, II групу – 32 хворих з середнім ступенем перебігу псоріазу та III групу - 30 хворих на псоріаз з тяжким перебігом. Контрольна група складалася з 30 відносно здорових людей.

Збір та зберігання сечі для визначення дофаміну (ДА), норадреналіну (НА), адреналіну (А) проводили в умовах, що забезпечують мінімальне їх руйнування - у присутності консервантів 6 н HCl та 10 н H₂SO₄. Рівень добової екскреції катехоламінів оцінювали методом колонкової хроматографії на окису алюмінію. КА елюювали 0,25 н розчином оцтової кислоти. Виділені катехоламіни піддавали окисленню ферриціанідом калію при різних значеннях рН, після чого визначали їх концентрації за допомогою спектрофлуориметричного методу. Інтенсивність флуоресценції вимірювали на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Пробі з рН 4,2 та рН 6,2, що містять А, НА реєстрували при 436/550 нм. У цих умовах при рН 4,2 флуоресцує адреналін, при рН 6,2 – А та НА. Пробі з рН 6,2, що містять А, НА, й пробі солянокислого елюату, окисленого при рН 6,2, реєстрували при 360/550 нм.

Визначення в добовій сечі вмісту ВМК і ГВК проводили методом тонкошарової хроматографії на силікагелі з попередньою екстракцією етилацетатом [4]. Локалізацію ВМК і ГВК встановлювали за стандартами при освітленні хроматограм короткохвильовим ультрафіолетовим світлом (254 нм). Ділянки силікагелю, що відповідали досліджуваним кислотам, знімали з хроматогра-

фічних пластин, переносили до пробірок, елюювали розчином карбонату натрію з наступним додаванням реактиву Фоліна. Кількісний вміст ВМК і ГВК здійснювали колориметрично при 615 нм.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання кількісних експериментальних даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. У разі відсутності нормального розподілу кількісні ознаки описували непараметричними характеристиками – медіаною вибірки (Me) та інтерквартильним розмахом [значеннями 25-го та 75-го перцентилів]. Для порівняння незалежних вибірок застосовували ранговий критерій Манна-Вітні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати свідчили, що у пацієнтів I та II груп рівень ДА статистично значуще ($p \leq 0,001$), порівняно з контролем, підвищувався в середньому на 58 та 35 % відповідно (табл. 1). При тяжкому ступені псоріазу практично не відмічалось змін з боку екскреції із сечею ДА, порівняно з контролем ($p = 0,212$), але по відношенню до I і II груп вміст цього КА був статистично значуще зниженим відповідно на 31 % ($p < 0,001$) і 20 % ($p = 0,027$). Порівняння рівня ДА у групі пацієнтів з легким ступенем тяжкості псоріатичного процесу з рівнем у групі з середнім ступенем тяжкості статистично значущих відмінностей не виявило ($p = 0,055$). Що стосується екскреції НА, то залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу псоріазу визначалася різноспрямована динаміка змін. У I групі спостерігалася виразна тенденція

до підвищення його рівня в сечі на 165 % ($p < 0,001$) по відношенню до контролю. Для II групи характерна така сама динаміка змін, але менш виразна: збільшення екскреції на 88 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем на тлі зниження на 29 % ($p < 0,001$) порівняно з I групою. У випадку псоріазу з тяж-

ким ступенем клінічного перебігу, навпаки, виявлялося статистично значуще ($p = 0,008$), порівняно з контролем, зниження екскреції із сечею НА на 37 %. Достовірно значуще ($p < 0,001$) зниженим рівень цього показника залишався й при порівнянні з I і II групами (на 76 і 66 % відповідно).

Таблиця 1

Вміст катехоламінів у добовій сечі хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу (нмоль/добу, Me [25%; 75%] або ($M \pm s$))

Показник	Група хворих			Контроль (n=30)
	I (n=35)	II (n=32)	III (n=30)	
Дофамін	2845±769,2 * $p < 0,001$	2443±825,8 * $p = 0,001$ ** $p = 0,055$	1958 [1415; 2717] * $p = 0,212$ ** $p < 0,001$ # $p = 0,027$	1803 [1064; 2330]
Норадреналін	713,7±189,7 * $p < 0,001$	504,35[297,95; 610,3] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	169 [146,4; 45,4] * $p = 0,008$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	268,9 [195,3; 330,4]
Адреналін	88,4 [49,5; 128,2] * $p < 0,001$	50,9 [33,45; 66,05] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	11,25 [10,6; 17,1] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	22,15 [17,5; 37,1]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I групою хворих; # - порівняно з II групою хворих

У I групі хворих спостерігалось статистично значуще ($p = 0,004$), по відношенню до контролю, підвищення на 24 % рівня екскреції ВМК; для II групи пацієнтів воно було більш виразним й становило в середньому 44 % ($p < 0,001$) (табл. 2). Порівняння вмісту цього показника при легкому ступені тяжкості псоріазу з вмістом при середньому ступені перебігу псоріазу статистично значущих відмінностей не виявило ($p = 0,145$). У III групі хворих, навпаки, визначалась тенденція до незначного (лише на 22 %), порівняно з контролем, зниження вмісту в сечі ВМК, яке у загальній статистичній картині було недо-

стовірним ($p = 0,149$). Слід відзначити, що рівень цього показника залишався статистично значуще зменшеним на 37 та 46 % порівняно з I та II групами відповідно. Підвищення екскреції ВМК при псоріазі з легким та середнім ступенем тяжкості вказує на посилення обмінних процесів, збільшення використання КА. З іншого боку, метаболіт А та НА, ВМК, депонується у закінченнях симпатичних нервових волокон, є показником стресорного впливу патологічного процесу. Зниження екскреції ВМК при псоріазі з тяжким ступенем клінічного перебігу свідчить, у свою чергу, про зниження обміну А і НА.

Таблиця 2

Вміст ванільмигдальної та гомованілінової кислот у добовій сечі хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу (мг/добу, Me [25%; 75%] або (M±s))

Показник	Група хворих			Контроль (n=30)
	I (n=35)	II (n=32)	III (n=30)	
Ванільмигдальна кислота	5,9 [3,8; 8] *p=0,004	6,85[4,75; 8,3] *p<0,001 **p=0,145	3,7 [2,7; 5,1] *p=0,149 **p<0,001 #p<0,001	4,75[2,7; 5,6]
Гомованілінова кислота	4,8 [3; 6,6] *p=0,09	5,55[4,15;7,95] *p=0,714 **p=0,072	7 [3,9; 8,8] *p=0,122 **p=0,006 #p=0,3	5,95 [4; 7,7]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I групою хворих; # - порівняно з II групою хворих

Що стосується кінцевого продукту метаболізму ДА – ГВК, то для всіх груп його вміст у сечі знаходився у межах фізіологічної норми; статистично значущих відмінностей по відношенню до контролю не виявлено. Але у загальній статистичній картині спостерігалася тенденція до достовірного (p=0,006) збільшення на 46 % екскреції ГВК із сечею у хворих III групи порівняно з екскрецією у хворих I групи.

Цікавим було простежити динаміку змін з боку співвідношень, що відображають відносну інтенсивність утворення ВМК та ГВК в обстежених хворих на псоріаз. Розрахунок співвідношення вмісту ВМК до сумарного вмісту А і НА у I групі свідчив про його статистично значуще (p<0,001), порівняно з контро-

лем, зниження на 50 %, яке залишалось таким й по відношенню до II та III груп (38 та 60 % відповідно) (табл. 3). Такі результати можуть опосередковано свідчити про відносно зниження катаболізму А та НА (зокрема, окислювального дезамінування та метилування) у хворих з легким ступенем перебігу псоріатичного процесу. У II експериментальній групі пацієнтів для співвідношення ВМК/(А+НА) зберігалась тенденція до зниження (в середньому на 19 %), порівняно з контролем, але воно було недостовірним (p=0,352). Так як дезамінування є одним із шляхів швидкої інактивації КА, то його зниження забезпечує підвищення активності САС. У III групі хворих не виявлено змін з боку співвідношення ГВК/(А+НА) (p=0,193).

Таблиця 3

Співвідношення між вмістом ванільмигдальної, гомованілінової кислоти та катехоламінами в сечі хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу (ум.од., Me [25%; 75%] або (M±s))

Показник	Група хворих			Контроль (n=30)
	I(n=35)	II(n=32)	III(n=30)	
ВМК/(А+НА)	0,008±0,003 *p<0,001	0,013 [0,01; 0,018] *p=0,352 **p<0,001	0,02±0,01 *p=0,193 **p<0,001 #p=0,027	0,016 [0,009; 0,023]
ГВК/ДА	0,0016 [0,001; 0,002] *p<0,001	0,002 [0,0015; 0,0038] *p=0,046 **p<0,01	0,003 [0,002; 0,005] *p=0,836 **p<0,001 #p=0,049	0,003 [0,002; 0,006]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I групою хворих; # - порівняно з II групою хворих

Для співвідношення вмісту ГВК до вмісту ДА у пацієнтів з псоріазом легкого ступеня перебігу (І група) також визначалося статистично значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, зниження на 47 %. Це свідчить про відносне зниження катаболізму ДА (зокрема, дезамінування моноаміноксидазою) у цій категорії хворих. У ІІ групі пацієнтів співвідношення ГВК/ДА також зменшувалося ($p = 0,046$) на 34 % по відношенню до контролю, залишаючись при цьому збільшеним ($p < 0,01$) на 25 % по відношенню до І групи. У хворих з тяжким ступенем перебігу псоріазу (ІІІ група) змін з боку цього показника порівняно з контролем не виявлено, але слід відзначити статистично значуще ($p \leq 0,049$) підвищення порівняно з І та ІІ групами відповідно на 88 та 50 %.

Отримані результати свідчать, що при легкому та у деякій мірі й середньому ступені тяжкості захворювання, на відміну від тяжкого, відбувається підвищення загальної секреторної активності САС (з превалюванням гормональної ланки), що підтверджується збільшеними абсолютними рівнями екскреції із сечею КА та їх метаболітів. Але у даному випадку простежується відносне підвищення утворення КА на тлі відносного зниження їх катаболізму з утворенням ВМК і ГВК. Доведено, що за умов надлишку КА може відбуватися активація альтернативних шляхів їх метаболізму, зокрема, хінонового шляху окислення з утворенням цитотоксичних метаболітів, які можуть відігравати суттєву роль у розвитку патологічного про-

цесу, спровокованого стресогенними факторами [9]. Таким чином, у хворих на псоріаз з легким та середнім ступенем тяжкості виявляються ознаки термінової адаптації з мобілізацією депо КА та довготривалої адаптації з підвищенням загальної секреторної активності САС. Відносне зниження резервів САС при переході від середнього до тяжкого ступеня псоріатичного процесу, більша виразність гормонально-медіаторної дисоціації у бік нервової ланки, деяке роз'єднання метаболічних процесів свідчить про можливість виникнення дезадаптації.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на псоріаз з легким та середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу спостерігається підвищення функціональної активності та резервних можливостей САС; порушення балансу між синтезом та інактивацією КА у бік відносного зниження катаболізму з утворенням ВМК та ГВК.

2. У хворих на псоріаз з тяжким ступенем клінічного перебігу відбувається зниження функціональної активності та резервних можливостей САС, що є наслідком виснаження запасів КА.

3. Отримані результати ставлять питання про своєчасну корекцію стану САС у пацієнтів з псоріазом з метою сповільнення його прогресування. Корекція рівнів досліджуваних показників стану САС є патогенетично обґрунтованим і необхідним компонентом терапії псоріазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев Г.М. Псоріаз. Псоріатическая артропатия (этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика) / Г.М. Беляев, П.П. Рыжко. – СПб. : Ореол, 1996. – 291 с.
2. Біловол А.М. Стан моноамінергічних нейромедіаторних систем у хворих на ізольовану та поєднану з гіпертонією псоріатичну хворобу / А.М. Біловол // Укр. науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 4. – С. 36-38.

REFERENCES

1. Belyaev G.M., Ryzhko. P.P Psoriasis. Psoriatic arthropathy (etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention). – SPb. Oreol, 1996. – 291 p. (in Russian).
2. Bilovol A.M. Condition of monoaminergic neuromediator systems have patients on isolated and union hypertension psoriatic disease Jubjub bird // Ukr. Naukovomedichny molodizhny magazine. – 2010. – № 4. – S. 36-38. (in Ukrainian).

3. Глаговский П.Б. Основные метаболиты адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в лабораторной диагностике наркоманий / П.Б. Глаговский, И.С. Мамедов, Р.Т. Тогузов // Клинико-лабораторный консилуим. – 2010. – № 1 (32). – С. 27-34.

4. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник : В 2-х томах. - 2-е изд. / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрес сервис, 2003. - Т. 2. – 463 с.

5. Коляденко В.Г. Шкірни та венеричні хвороби / В.Г. Коляденко, В.І. Степаненко, П.В. Федорич, С.І. Скляр. – Вінниця : «Нова Книга», 2006. – 424 с.

6. Кулинский В. И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, Вып. 1. – С. 45-67.

7. Кунгуров Н.В. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных псориазом при наличии клинических признаков иммунодефицитного состояния / Н.В. Кунгуров, С.Л. Матусевич // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 2. – С.33–36.

8. Новоселецкая А.И. Биогенные амины в сыворотке крови больных экземой / А. И. Новоселецкая // Медицинская панорама. – 2009. – № 1. – С. 30-32

9. Пирожков С.В. Токсические метаболиты хинонового пути окисления катехоламинов / С.В. Пирожков, Д.В. Юсупов, Л.Ф. Панченко // Токсикологический вестник.– 1995.– № 4.– С. 12–15.

10. Резніченко Н.Ю. Стан симпатoadреналової та ваго-інсулярної систем у чоловіків зрілого віку, хворих на псориаз / Н.Ю. Резніченко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – С. 135-138.

11. Fearon U. Pathogenesis of psoriatic arthritis / U. Fearon, D.J. Veale // Clin Exp Dermatol. – 2001. – № 26. – P. 333-337.

12. Rott S. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies / S. Rott, U. Mrowietz // B.M.J. – 2005. – Vol. 330. – P.716-720.

3. Glagovsky P.B, Mamedov I.S, Toguzov R.T. The major metabolites of epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin in the laboratory diagnosis of drug addiction // Clinical and laboratory consultation. – 2010. – № 1 (32). – S. 27-34. (in Russian).

4. Kamyshnikov V.S. Clinical and biochemical laboratory diagnostic. / Reference: In 2 parts. - 2nd ed. – Minsk: Interpres service, 2003. – Т. 2. – 463 p. (in Russian).

5. Kolyadenko V.G, . Stepanenko V.I., Fedorichev P.V., Sklar S.I. Skin and venereal diseases – Vinnitsa: «Nova knyga», 2006. – 424 p. (in Ukrainian).

6. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Catecholamines: biochemistry, pharmacology, physiology, clinic // Problems of Medical Chemistry. – 2002. – V. 48, Vol. 1. – P. 45-67. (in Russian).

7. Kungurov N.V., Matusevich S.L. Comparative characteristics of immunological parameters in patients with psoriasis in the presence of clinical signs of immunodeficiency // Journal of Dermatology Venereology. – 2002. – № 2. – S.33-36. (in Russian).

8. Novoseletskaaya A.I. Biogenic amines in the serum of patients with eczema // Medical panorama. – 2009. – № 1. – P 30-32. (in Russian).

9. Pirojkov S.V., Yusupov D.V., Panchenko L.F. Toxic metabolites quinone oxidation pathways of catecholamines // Tocsicology-cheskiy vestnik. – 1995. – № 4. – P 12-15. (in Russian).

10. Reznichenko N.Y. Condition of sympatoadrenal and vago-insular systems in mature men patients ill on psoriasis // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – S. 135-138. (in Ukrainian).

11. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin Exp Dermatol. – 2001. – № 26. – P. 333–337.

12. Rott S., Mrowietz U. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies // B.M.J. – 2005. – Vol. 330. – P.716-720.

**СОСТОЯНИЕ СИМПАТО-
АДРЕНАЛОВОЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
ПСОРИАЗОМ С РАЗНОЙ
СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ
КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ**

Береговая А.А.

*Харьковский национальный
медицинский университет*

Резюме. *В статье представлена оценка состояния симпато-адреналовой системы на разных стадиях клинического течения псориаза, по содержанию в суточной моче уровня катехоламинов и их метаболитов - ванилминдальной и гомованилиновой кислот.*

Ключевые слова: *псориаз, симпато-адреналовая система, катехоламины.*

Об авторах:

Береговая Алла Анатольевна – ассистент кафедры дерматологии, венерологии и медицинской косметологии Харьковского национального медицинского университета.

**STATE OF
SYMPATHOADRENAL
SYSTEM OF PSORIASIS
PATIENTS WITH
DIFFERENT OF THE
DEGREE OF SEVERITY
OF CLINICAL EVENT**

Beregova A.A.

Kharkiv National Medical University

Abstract. *In the article given evaluation of the sympathoadrenal system on different stage of the degree of severity of clinical event, content in daily urine levels of catecholamines and their metabolites - vanilla-almond and homovanillic acid.*

Key words: *psoriasis, sympathoadrenal system, catecholamines*