

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.517-036.17-008.9-092-085

*И.А. Олейник, А.А. Гаврилюк**ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков***ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ  
СТАБИЛЬНОГО МЕТАБОЛИТА ОКСИДА АЗОТА  
И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА  
В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Выполнен анализ динамики содержания уровней нитрита ( $\text{NO}_2$ ), протромбинового индекса, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, активированного частичного тромбопластинового времени в сыворотке крови и количества тромбоцитов у больных псориазом в процессе комплексной базовой терапии. Показано, что комплексное лечение тяжелыми формами псориаза с применением метотрексата и аргинина не только способствует наступлению клинической ремиссии, но и позволяет улучшить биохимические показатели (уровни  $\text{NO}_2$ , протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов), уменьшая выраженность системного воспалительного ответа и протромботического статуса.

**Ключевые слова:** псориаз, свертывающая система крови, оксид азота, метотрексат, аргинин, суставной синдром, тяжелые формы псориаза.

Псориаз – один из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым в мире страдают от 2 до 7 % населения [1–3]. В последние годы отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелыми формами дерматоза (псориаз эритродермия, экссудативный, пустулезный, артропатический псориаз), которые рефрактерны к проводимой терапии. Высокая частота псориаза, неуклонный рост заболеваемости, особенно его тяжелых форм, существенное снижение качества жизни у большинства больных, развитие у них психологических и социальных проблем – все это придает вопросам изучения участия разнообразных системных нарушений и терапии данного дерматоза большую актуальность [2–5].

В современном представлении о псориазе важная патогенетическая роль отведена хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [6].

В последнее время активно изучается роль оксида азота (NO) в воспалительном процессе. Оксид азота может влиять на различные стороны воспаления, блокируя или стимулируя воспалительный ответ, что зависит от его концентрации, типа и степени активации клеток, влияния других медиаторов воспаления. Описаны как про-, так и противовоспалительные эффекты NO [7–9]. Так, с одной стороны, избыток NO вызывает выраженную вазодилатацию, усиление кровотока, повышение сосудистой проницаемости, увеличение продукции провоспалительных простагландинов [5, 10]; с другой – в физиологических концентрациях подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, ингибирует синтез простагландина E2, ИЛ-6, тромбксана и продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами, таким образом проявляя противовоспалительную активность [5].

У больных псориазом наблюдаются существенные изменения в свертывающей системе крови, проявляющиеся повышенной

© И.А. Олейник, А.А. Гаврилюк, 2016

активностью коагуляционного звена, усилением непрерывного внутрисосудистого свертывания, что является ответом на системное воспаление [1, 2, 10–13].

Цель данного исследования – изучить динамику содержания стабильного метаболита оксида азота – нитрита ( $\text{NO}_2$ ) и некоторых показателей свертывающей системы крови (количество тромбоцитов в капиллярной крови, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген) в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза в процессе комплексной базовой терапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 64 пациента с тяжелыми формами псориаза в возрасте от 18 до 67 лет с давностью заболевания от 6 мес до 30 лет и более. Среди обследованных было 40 мужчин (62,5 %) и 24 женщины (37,5 %). Все больные в зависимости от вида проводимой терапии были разделены на три группы. Первую группу составили 22 пациента, которые в комплексном лечении получали цитостатик метотрексат в течение одного месяца в дозах, зависящих от степени тяжести дерматоза, и препарат комплексного действия аргинин (донатор NO) в течение 25 дней, 2-ю группу – 21 больной, который в комплексном лечении получал только цитостатик метотрексат по той же схеме. Группу контроля (3-ю) составил 21 пациент, получавший традиционную терапию, но без метотрексата и аргинина.

Для оценки общей площади поражения кожи применяли индекс BSA (Body Surface Area), а для оценки тяжести заболевания – индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), суть которого заключается в определении площади вовлеченной в патологический процесс кожи и выраженности основных клинических проявлений псориаза (эритемы, шелушения, инфильтрации). Степень тяжести и распространенности кожного процесса при псориазе оценивали следующим образом: PASI меньше или равен 10 – легкая степень, PASI от 10 до 30 – средняя степень тяжести, PASI больше или равен 30 – тяжелая степень течения дерматоза. Для оценки степени активности суставного синдрома при артропатическом псориазе применяли критерии (клинические и лабораторные), разработанные С.В. Приваленко и В.В. Бадочкиным, согласно которым выделяют I степень актив-

ности (минимальную), II – среднюю степень и III – максимальную степень активности.

Уровень стабильного метаболита оксида азота (нитрит-анион,  $\text{NO}_2$ ) в сыворотке крови определяли методом W. Sessa [14] с реактивом Грисса [15], фибриногена – весовым методом, активированного частичного тромбопластинового времени, растворимых фибрин-мономерных комплексов и протромбинового индекса – по стандартным унифицированным методикам (наборы «Технология-Стандарт») [15]. Количество тромбоцитов в капиллярной крови подсчитывали в камере Горяева в соответствии со стандартными унифицированными методиками.

Полученные результаты статистически обрабатывали. Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика индексов PASI и BSA, уровня  $\text{NO}_2$ , некоторых показателей свертывающей системы крови (протромбиновый индекс, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) у больных псориазом представлена в табл. 1 и 2.

До лечения у всех пациентов отмечено повышение индексов PASI и BSA. Среднее значение индекса PASI по группам составило в 1-й группе ( $32,56 \pm 2,74$ ) балла, во 2-й – ( $37,14 \pm 3,37$ ) балла, в 3-й – ( $30,78 \pm 1,56$ ) балла. Индекс BSA в среднем составил: в 1-й группе – ( $44,94 \pm 3,96$ ) %, во 2-й – ( $50,90 \pm 5,10$ ) %, в 3-й – ( $39,64 \pm 2,66$ ) %.

На фоне проведенной терапии констатировано статистически значимое ( $p < 0,01$ ) уменьшение индексов PASI и BSA (табл. 1). Так, по окончании терапии величина индексов PASI и BSA у пациентов 1-й группы статистически значимо уменьшилась в 2,11 и 1,92 раза соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2-й группы зарегистрировано достоверное снижение данных индексов в 1,76 и 1,59 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), у пациентов 3-й группы – в 1,57 и 1,56 раза соответственно. Таким образом, более отчетливое разрешение высыпаний на коже у больных псориазом отмечено у лиц 1-й группы, получивших в составе комплексной терапии метотрексат и аргинин (донатор NO).

У всех пациентов до лечения зарегистрировано увеличение концентрации  $\text{NO}_2$ , уровней протромбинового индекса, фибрино-

Таблиця 1. Динаміка індексів PASI і BSA у пацієнтів з псоріазом до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (метотрексат+аргинин), n=22		2-я группа (метотрексат), n=21		3-я группа (традиционное лечение), n=21	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PASI	32,56±2,74	15,43±1,27 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	37,14±3,37	21,15±2,01 $p_1 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	30,78±1,56	19,11±1,20 $p_1 < 0,01$
BSA	44,94±3,96	23,34±2,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	50,90±5,10	31,95±3,67 $p_1 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	39,64±2,66	26,10±1,61 $p_1 < 0,01$

Примечание.  $p_1$  – достоверность различий показателей до и после лечения в группе;  $p_2$  – достоверность различий показателей после лечения между 1-й и 2-й группами;  $p_3$  – достоверность различий показателей после лечения между 1-й и 3-й группами;  $p_4$  – достоверность различий показателей после лечения между 2-й и 3-й группами.

Таблиця 2. Динаміка рівня  $NO_2$  і рівней деяких показателів зсвітавлюючої системи крові до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показатели	Практически здоровые лица, n=22	1-я группа (метотрексат + аргинин), n=22		2-я группа (метотрексат), n=21		3-я группа (традиционное лечение), n=21	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$NO_2$ , мкмоль/л	12,80±0,62	30,53±0,95	12,87±0,15 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	27,95±0,94	11,90±0,26 $p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,01$	28,11±0,85	15,24±0,28 $p_1 < 0,01$
ПТИ, %	95,92±1,47	101,57±0,63	97,49±1,12 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	100,09±1,05	98,88±0,83 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	99,80±0,87	99,65±1,38 $p_1 > 0,05$
Фибриноген, г/л	3,11±0,10	4,81±0,39	3,66±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,40±0,25	3,73±0,20 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	5,16±0,50	4,18±0,52 $p_1 > 0,05$
РФМК, $10^{-2}$ г/л	3,03±0,03	4,66±0,61	3,36±0,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,38±0,41	3,33±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	4,56±0,54	3,72±0,26 $p_1 > 0,05$
АЧТВ, с	30,35±0,89	27,73±0,5	27,38±0,98 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	27,58±0,97	27,10±0,43 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	27,99±1,03	28,50±1,33 $p_1 > 0,05$
Тромбоциты, $10^9$ /л	244,14±7,41	239,30±8,54	222,81±9,53 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	238,71±4,35	219,99±6,18 $p_1 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	223,8±9,9	231,2±10,4 $p_1 > 0,05$

Примечания: 1. ПТИ – посттромбиновый индекс; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

2.  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ , и  $p_4$  – те же, что и в табл. 1.

гена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени в сыворотке крови и отмечена тенденция к

уменьшению количества тромбоцитов в капиллярной крови (табл. 2).

После лечения уровень  $NO_2$  достоверно снижался ( $p < 0,01$ ) у пациентов 1-й, 2-й и

3-й групп в 2,37; 2,34 и 1,84 раза соответственно, однако у лиц 1-й группы данный показатель регистрировался на уровне контрольных значений, у пациентов 2-й группы он был ниже уровня контрольных значений, и у пациентов 3-й группы концентрация  $\text{NO}_2$  оставалась достоверно повышенной (табл. 2). Следовательно, традиционная терапия не оказывает нормализующего влияния на уровень  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза, а наличие его повышенной концентрации после лечения свидетельствует о сохранении воспалительной реакции в организме. Включение метотрексата в комплексную терапию больных вызывает падение уровня  $\text{NO}_2$  [7] ниже уровня контрольных значений, что на фоне развития дефицита  $\text{NO}$  и снижения его биодоступности у больных псориазом может вызывать усиление дисфункции эндотелия и воспалительной реакции, а также обуславливать потерю протекторных свойств  $\text{NO}$  [5, 7, 16]. Таким образом, добавление в комплексную терапию больных тяжелыми формами псориаза аргинина (донатора  $\text{NO}$ ) обосновано и способствует нормализации концентрации  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови.

Анализ содержания протромбинового индекса и фибриногена в сыворотке крови больных после лечения выявил однонаправленные изменения. Зарегистрировано достоверное снижение уровней протромбинового индекса и фибриногена у лиц 1-й группы в 1,04 ( $p < 0,01$ ) и 1,31 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, отмечена тенденция к их снижению у больных 2-й и 3-й групп (табл. 2), однако данные показатели превышали уровни контрольных значений, что свидетельствует о сохранении воспалительной реакции в организме. Также не выявлена статистически значимая разница между группами пациентов.

Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов после лечения достоверно снижалось у больных 1-й и 2-й групп в 1,39 ( $p < 0,05$ ), 1,31 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно и имело тенденцию к снижению у лиц 3-й группы, при этом однако не достигало уровня контрольных значений (табл. 2), что свидетельствует о сохранении внутрисосудистой активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови как ответа на системное воспаление. Статистически достоверная разница между группами больных выявлена не была.

У больных 1-й и 2-й групп на фоне терапии наблюдалось недостоверное укорочение

активированного частичного тромбопластинового времени, а у пациентов 3-й группы – тенденция к его увеличению. Данный показатель у всех больных не достигал уровня контрольных значений (табл. 2), статистически достоверной разницы в группах больных не выявлено.

Количество тромбоцитов в капиллярной крови после лечения у больных 1-й группы имело тенденцию к понижению, у пациентов 2-й группы было достоверно снижено в 1,08 раза ( $p < 0,05$ ) и у лиц 3-й группы имело тенденцию к повышению. Полученные результаты подтверждают данные литературы о негативном влиянии метотрексата на систему кроветворения [17].

Итак, полученные данные динамики некоторых показателей свертывающей системы крови после лечения хоть и не выявили статистически достоверной разницы между группами, но позволили установить влияние метотрексата в сочетании с аргинином (донатор  $\text{NO}$ ) на достоверное снижение уровней протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, что свидетельствует об уменьшении системного воспалительного ответа и выраженности протромботического статуса у больных тяжелыми формами псориаза. Также сочетание метотрексата и аргинина (донатора  $\text{NO}$ ), обладающего цитопротекторным действием, в комплексном лечении показало снижение цитотоксического действия первого на систему кроветворения.

#### **Выводы**

Применение в комплексной терапии больных тяжелыми формами псориаза метотрексата в сочетании с аргинином (донатором  $\text{NO}$ ) является вполне обоснованным и эффективным: значительно уменьшает площадь и тяжесть кожных проявлений, что выражается в снижении индексов PASI и BSA в 2,11 и 1,92 раза соответственно; способствует нормализации концентрации  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови; статистически достоверно улучшает уровни протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, что свидетельствует об уменьшении системного воспалительного ответа и выраженности протромботического статуса у больных тяжелыми формами псориаза.

Комплексное лечение больных тяжелыми формами псориаза с применением метотрексата и аргинина не только способствует наступлению клинической ремиссии, но и по-

зволяєт улучшить биохимические показатели (уровни  $\text{NO}_2$ , протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономер-

ных комплексов), уменьшая выраженность системного воспалительного ответа и протромботического статуса.

### Литература

1. *Адашкевич В.П.* Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза / В.П. Адашкевич, Ю.В. Козина // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 105.
2. Псориаз и гемостаз / А.Р. Газиев, В.Н. Ослопов, Б.А. Шапов и др. // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (73). – С. 20–23.
3. *Nestle F.O.* Psoriasis / O.F. Nestle // Curr Dir Autoimmun. – 2008. – Vol. 10. – P. 65–75.
4. *Кутасевич Я.Ф.* Иммуносупрессивная терапия больных артропатическим псориазом : Методические рекомендации / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник. – К., 2011. – 19 с.
5. *Сариан Е.И.* Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины / Е.И. Сариан // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 89–93.
6. *Sommer D.* Increased prevalence of the metabolic syndrom in patients with moderate to severe psoriasis / D. Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 5–36.
7. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) / Ю.С. Бутов, А.А. Архипенко, О.Г. Суколина, А.Г. Туманян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 24–27.
8. *Симонова О.В.* Показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных псориазическим артритом / О.В. Симонова, Е.Н. Сухих, М.В. Тимин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 20–23.
9. *Суколина О.Г.* Роль оксида азота в патогенезе псориаза / О.Г. Суколина, Э.А. Баткаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 21–24.
10. *Мирсаева А.Р.* Закономерности нарушений системы гемостаза у больных псориазом / А.Р. Мирсаева // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 129–131.
11. *Козина Ю.В.* Псориаз, система гемостаза: применение низкомолекулярных гепаринов / Ю.В. Козина // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 95–103.
12. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J.M. Gelfand, S.R. Feldman, R.S. Stem, et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51 (5). – P. 704–708.
13. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men / O. Karabudak, R.E. Ulusoy, A.A. Erikci, et al. // Arch. Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 337–340.
14. *Sessa W.* The nitric oxide synthase family of proteins / W. Sessa // J. Vasc. Res. – 1994. – Vol. 31. – P. 131–143.
15. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. / В.С. Камышников. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
16. *Беловол А.Н.* Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / А.Н. Беловол // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – С. 17–21.
17. *Коротчаева Т.В.* Использование метотрексата в лечении псориаза и псориазического артрита / Т.В. Коротчаева, Е.В. Насонов, В.А. Молосков // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 1–7.

### **І.О. Олійник, О.А. Гаврилюк**

#### **ДИНАМІКА ВМІСТУ СТАБІЛЬНОГО МЕТАБОЛІТУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ФОРМИ ПСОРИАЗУ В ПРОЦЕСІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Проведено аналіз динаміки вмісту рівнів нітриту ( $\text{NO}_2$ ), протромбінового індексу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, активованого часткового тромбопластичного часу у сироватці крові та кількості тромбоцитів у хворих на псориаз в процесі комплексної базової терапії. Показано, що комплексне лікування хворих важкими формами псориазу із застосуванням метотрексату і аргініну не лише сприяє настанню клінічної ремісії, але і дозволяє поліпшити біохімічні показники (рівні  $\text{NO}_2$ , протромбінового індексу, фібриногену і розчинних фібрин-

---

мономерних комплексів), зменшуючи вираженість системної запальної відповіді і протромботичного статусу.

**Ключові слова:** псоріаз, згортальна система крові, оксид азоту, метотрексат, аргінін, суглобовий синдром, тяжкі форми псоріазу.

**I.O. Oliinyk, O.A. Gavrylyuk**

**DYNAMICS OF NITRIC OXIDE STABLE METABOLITE AND SOME INDICATORS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF PSORIASIS IN THE COMPLEX THERAPY**

The analysis of the dynamics of the content of serum levels of nitrite (NO<sub>2</sub>), prothrombin index (PTI), fibrinogen, SFMC (soluble fibrin-monomer complexes), APTT and platelet count in patients with psoriasis in the process of a complex basic therapy is presented in the article. The holiatry of patients the heavy forms of psoriasis with the use of methotrexatum and arginine is not only instrumental in the offensive of clinical remission but also allows to improve biochemical indexes (levels of NO<sub>2</sub>, prothrombin index, fibrinogenum and soluble fibrin-monomeric complexes), diminishing expressed of system inflammatory answer and protrombotic status.

**Key words:** psoriasis, blood coagulation system, nitric oxide, methotrexate, arginine, articular syndrome, severe forms of psoriasis.

*Поступила 19.02.16*