

УДК 616.517–031-81

Шабельская В.В., Фефелова Е.В., Стафеев А.Н., Иванова Н.М., Иванов М.О., Семенов А.В.

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОЛИНА, ГИДРОКСИПРОЛИНА И СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ***ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ и оценка биохимических показателей деструкции соединительной ткани (содержание пролина, гидроксипролина, сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови) у 24 больных с вульгарным псориазом. Показана взаимосвязь между величиной индекса тяжести поражения при прогрессирующем течении вульгарного псориаза – PASI и концентрацией иминокислот.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, гидроксипролин, пролин, гликозаминогликаны.

*Shabelskaya V. V., Fefelova E. V., Stafeev A. N. Ivanova N. M., Ivanov M. O., Semenov A. V.*

**CHANGE IN CONCENTRATION OF PROLINE, HYDROXYPROLINE AND SULFATED GLYCOSAMINOGLYCANS IN PATIENTS WITH PSORIASIS SEVERITY OF THE DISEASE**

**Summary.** The study examined 24 patients with psoriasis vulgaris were studied serum concentrations: proline, hydroxyproline, sulfated glycosaminoglycans. The interrelation between the value of the index at the severity of progressive course of psoriasis vulgaris - PASI and concentration of imino acids.

**Keywords:** psoriasis, psoriatic arthritis, hydroxyproline, proline, glycosaminoglycan.

Псориаз – один из распространённых хронических рецидивирующих дерматозов, встречающийся у 1-3% населения земного шара и приводящий к системному поражению внутренних органов, развитию выраженных косметических дефектов [3, 5, 7, 17]. Установлено, что псориаз сопровождается прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, сочетающейся с развитием системного пролиферативно-деструктивного васкулита и приводящего к развитию висцеральной патологии при данном заболевании [3, 7, 17]. В развитии псориаза, наряду с наследственными и иммунными факторами, большую роль отводят нарушению метаболизма соединительной ткани, процессам гипоксии, нарушению выработки межклеточных медиаторов, и развития вторичной альтерации [11, 12, 13, 14, 15, 16], изменению состояния мембран клеток, нарушению процессов липопероксидации [7, 18, 19].

Комплексное исследование дермы у больных с распространённым псориазом выявило изменения её морфофункционального состояния – развитие мукоидного и фибриноидного набухания, нарушение коллагенообразования, усиленный распад I, III и IV типов коллагена, исчезновение фибронектина и коллагена IV типа из базального слоя эпидермиса, раннее развитие склероза [7].

Наиболее частым осложнением псориаза является псориатический артрит [3, 4, 5]. При псориатическом артрите рано возникает поражение суставного хряща с преобладанием в нем деструктивных изменений [1, 4, 18]. 40% сухой массы суставного хряща приходится на коллаген II типа, содержащего большое количество аминокислот (пролина и гидроксипролина) [10]. Гидроксипролин синтезируется в организме из пролина. В результате распада коллагена в крови и моче появляется свободный гидроксипролин, большая часть этой аминокислоты катаболизируется под действием фермента гидроксипролин-оксидазы, а часть ее выводится с мочой, и поэтому гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада коллагена [9].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ и оценку содержания аминокислот и гликозаминогликанов у больных с прогрессирующей стадией вульгарного псориаза, с учетом индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), а также наличия сопутствующей псориатической артропатии (ПсА).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 24 пациента ГУЗ Краевого кожно-венерологического диспансера. Алгоритм обследования больных включал: подписание добровольного информированного согласия на исследование; сбор медицинского анамнеза (длительность заболевания, наследственность, сопутствующие болезни, настоящее обострение); оценку дерматологического статуса с подсчетом индекса PASI; проведение клинического анализа крови, мочи, биохимические исследования (общий белок, АСТ, АЛТ, глюкоза, мочевины, креатинин). Диагноз выставлялся на основании данных анамнеза и результатов объективного осмотра. Клиническая картина заболевания проявлялась характерными псориазическими папулами и бляшками, покрытыми легко отделяемыми чешуйками серебристо-белого цвета. В большинстве случаев они имели сливной характер и располагались на коже верхних и нижних конечностей, туловище, волосистой части головы. У всех пациентов был диагностирован распространенный вульгарный псориаз гладкой кожи и волосистой части головы в прогрессирующей стадии, недифференцированный. У 29% больных был выставлен сопутствующий диагноз псориазической артропатии (ПА). В области пораженных суставов у таких больных отмечались болезненность, отечность, ограничение подвижности, более выраженное утром, снижение функциональной активности. В большинстве наблюдений суставной синдром протекал по типу полиартрита. На рентгенограммах пораженных суставов наблюдалось сужение суставной щели и признаки деминерализации костей.

Были составлены две исследуемые группы. В первую группу вошли 12 больных вульгарным псориазом средней степени тяжести индекс PASI от 13,5 до 30,5, вторая группа – 12 человек страдающих вульгарным псориазом тяжелой степени тяжести индекс PASI от 49,5 до 60. У всех больных была отягощенная наследственность по псориазу. Пациенты отбирались до начала лечения, были сопоставимы по возрасту и не имели сопутствующей патологии соединительной ткани и хронических заболеваний в стадии обострения (таблица 1).

Таблица 1

**Характеристика исследуемых групп, (Ме (25%; 75%))**

Группа	Длительность заболевания, лет	PASI	Возраст, лет	Отклонение лабораторных показателей	ПА, %
I (N=12)	7,1 [5,2; 9,4]	19,7 [15,2; 23,7]	32,1 [27,7; 34,0]	Нет	16,6
II (N=12)	9,3 [8,6; 11,2]	54,7 [45,8; 57,7]	34,3 [29,4; 36,1]	Нет	41,6

В качестве контрольной группы были отобраны 9 практически здоровых человек из числа медицинского персонала непосредственно после ежегодного профилактического осмотра, во время которого не было выявлено отклонений от нормы. Средний возраст составил 33,2 [25,4; 35,1] лет. Соотношение мужчин и женщин во всех исследуемых группах составило 5:4.

Отклонений в клиническом анализе крови, мочи, биохимических исследованиях ни в контрольной, ни в исследуемых группах зафиксировано не было.

Пролин и гидроксипролин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [8].

Для количественного определения сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) использовали набор реагентов фирмы «ВНМ» методом связывания красителя альциановый синий в микропланшетном формате в образцах сыворотки крови.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft). Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Вариационные ряды тестировались на нормальность, применялись методы непараметрической статистики. Сравнение проведено с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционные связи рассчитывали с помощью рангового метода Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам исследования выявлены повышение сывороточной концентрации гидроксипролина в группах больных псориазом в сравнении с группой контроля. Причем, его уровень в обеих исследуемых группах превышал значение контрольной группы более чем в два раза, а у больных с более высоким индексом PASI подъем его концентрации был более значительным – в 2,8 раза ( $p=0,026$ ) и в 1,3 – по сравнению с группой с индексом PASI 13,5-30,5, что проявилось наличием сильной положительной связью индекса PASI с величиной гидроксипролина, равной 0,89 ( $p=0,002$ ). Содержание пролина имело схожую динамику, но при этом отличий в его количестве в зависимости от степени тяжести течения псориаза нами зафиксировано не было. Поэтому, и соотношение пролина к гидроксипролину в группе больных с легким течением болезни не изменилось, в то время как, в группе с тяжелым течением псориаза оно снизилось на 46,8% в сравнении с контролем ( $p=0,001$ ) и в 1,5 раз по сравнению с первой исследуемой группой ( $p=0,003$ ), что проявилось присутствием сильной отрицательной связи внутри группы – 0,77 ( $p=0,031$ ) индекса PASI с соотношением пролина к гидроксипролину. Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) менялась также только во второй исследуемой группе (таблица 2).

Таблица 2

**Сывороточные концентрации аминокислот и с-ГАГ у больных с вульгарным псориазом различной степени выраженности (Ме (25%; 75%))**

Группа	4-ОН пролин, мг/л	Пролин, мг/л	Пролин/4-ОН пролин	sGAG, мг/л
Контроль N=9	0,9 [0,7; 1,1]	32,1 [27,1; 36,3]	35,5 [24,3; 46,5]	26,5 [24,9; 27,3]
Псориаз PASI 13,5-30,5 N=12	1,9* [1,55; 2,15] $p=0,0003$	49,0* [38,5; 69,2] $p=0,003$	27,2 [22,4; 32,0] $p=0,270$	28,7 [23,4; 32,7] $p=0,081$
Псориаз PASI 49,5-60,5 N=12	2,5* ** [2,2; 2,75] $p=0,0001$ $p1=0,002$	56,0* [50,2; 58,9] $p=0,003$ $p1=0,488$	18,6* ** [15,1; 22,1] $p=0,001$ $p1=0,003$	34,6* ** [30,0; 39,2] $p=0,026$ $p1=0,0003$

\*  $p < 0,005$  между исследуемой группой и контролем, \*\*  $p1 < 0,005$  между исследуемыми группами.

Псориатическая артропатия (ПА) с разной частотой встречалась в обеих исследуемых группах, более часто в группе с высоким индексом PASI 41,6 % против 16,6%. При этом повышения концентраций пролина и гидроксипролина у больных ПА в сравнении с пациентами без поражений суставов не наблюдалось (таблица 3).

Таблица 3

**Сывороточные концентрации аминокислот у больных с вульгарным псориазом в зависимости от наличия ПА (Ме (25%; 75%))**

Группа	Пролин, мг/л	4-ОН пролин, мг/л	Пролин/4-ОН пролин, мг/л
Контроль (N=9)	32,1 [27,1; 36,3]	0,9 [0,7; 1,1]	35,5 [24,3; 46,5]
Псориаз (N=17)	44,2* [34,8; 52] $p=0,00007$	2,2* [1,8; 2,7] $p=0,009$	21,1* [17,1; 25,4] $p=0,010$
Псориаз + ПА (N=7)	44,0* [42,2; 53,4] $p=0,002$ $p1=0,763$	2,3* [1,8; 2,9] $p=0,039$ $p1=0,921$	23,0* [19,7; 24,9] $p=0,022$ $p1=0,863$

\*  $p < 0,005$  между исследуемой группой и контролем, \*\*  $p1 < 0,005$  между исследуемыми группами.

На концентрацию аминокислот сыворотки, с одной стороны, могла повлиять большая гетерогенность кожных проявлений псориаза внутри группы больных с ПА, а с другой сто-

роны – малый объем выборки. При этом не вызывает сомнений вклад имеющейся ПА в нарастание деструкции и дезорганизации соединительнотканых структур, а, следовательно, и увеличению концентрации продуктов её распада.

Наиболее заметные изменения изучаемых показателей нами зафиксированы со стороны гидроксипролина: по сравнению с контрольной группой его концентрация увеличилась у больных с индексом PASI 13,5-30,5 в 2 раза, а в группе с индексом PASI 49,5-60,5 – почти в 3 раза. Концентрации пролина и гликозаминогликанов изменились не так выражено. Тем не менее, их значимый подъем свидетельствует о прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов у больных и могут служить дополнительными диагностическими критериями тяжести течения настоящего обострения псориаза и позволить судить о выраженности процессов дезорганизации соединительной ткани.

**Выводы.** Процессы дезорганизации и распада соединительной ткани при вульгарном псориазе приводят к двукратному повышению сывороточного гидроксипролина (более 1,5 мг/л) в сравнении с условно здоровыми людьми, к тому же имеется сильная положительная связь индекса PASI с величиной гидроксипролина. При этом различий в концентрации изучаемых аминокислот в группах с псориазом и псориазом, осложненным псориазированной артропатией, не зафиксировано.

### Литература.

1. Мельниченко А.Б. Псориазический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия / А.Б. Мельниченко, Н.Г. Кочергин, Т.А. Белоусова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №5. – С.17-24.
2. Байтяков В.В. Особенности процессов метаболизма у больных с обострением распространенного псориаза // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, № 3. – С.633–636.
3. Бакулев А.Л. / А.Л. Бакулев, Ю.В.Шагова, И.В.Козлова// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 1 (19). – С. 13-20.
4. Дерматовенерология: клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. -М.: ДЭКС-ПРЕСС. – 2010. – С.38-50.
5. Дерматовенерология: национальное руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 1024 с.
6. Сеницын Б.Ф. Несостоятельность эффекторной фазы аутоиммунных гуморальных реакций и персистенция специфического псориазического антигена в эпидермисе / Б.Ф. Сеницын // Инновации в современной науке: сб. науч. трудов по материалам I международного летнего симпозиума, 30 июля 2013 г., Таганрог. – М.: Изд-во «Перо». – 2013. – С.285-290.
7. Куц Л.В. Современные аспекты патогенеза псориаза // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т.13, № 5. – С.29-32.
8. ВЭЖХ анализ пролина и 4-гидроксипролина в биологических жидкостях / А.А. Дутов [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2013. – Т.13, №2. – С.229-237.
9. Гараева С.Н. Аминокислоты в живом организме / С.Н. Гараева, Г.В. Редкозубова, Г.В. Постолати. – Кишинев: АН Молдовы. – 2009. – С.122-123, 261.
10. Загртдинова Р.М. Обмен коллагена у больных псориазом на фоне комплексной терапии с применением сулодексида / Р.М. Загртдинова, Н.А. Коляева, В.Н. Коляев // Региональная научно-практическая конференция, посвященной 70-летию доктора медицинских наук, профессора П.Н. Шараева. – Ижевск. – 2010. – С.62-63.
11. Кузник Б.И. Пептидные механизмы регуляции иммунитета и гемостаза / Б.И. Кузник, А.В. Патеюк, М.А. Джулай // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т.6, №2. – С.160.
12. Степанов А.В. Иммуностимулятор из центрального органа гуморального иммунитета – сумки Фабрициуса / А.В. Степанов, В.Л. Цепелев, С.Л. Мельникова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 32-34.

13. Степанов А.В. Влияние синтетических пептидов сумки Фабрициуса на функциональную активность макрофагов / А.В. Степанов, В.Л. Цепелев. // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 44-47.
14. Степанов А.В. Результаты исследования эффективности синтетического иммуностимулятора нового поколения /А.В. Степанов, В.Л. Цепелев, С.Л. Цепелев, Н.Н. Цыбилов, А.Б. Бямбаа. // Фундаментальные исследования. – 2012. – №12 (1). – С.142-145.
15. Степанов А.В. Механизмы корректирующего действия полипептидов из лимфоидной ткани при иммунодефицитных состояниях и воспалении : автореф. дис. докт. мед. наук : 14.03.00 / А.В. Степанов. – Иркутск, 1995. – 40 с.
16. Цепелев В.Л. Влияние регуляторных пептидов на продукцию провоспалительных цитокинов / В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 147-150.
17. Naldi L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S.R. Mercuri // Dermatologic Therapy – 2010.– V.23. – P.114-118.
18. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V.Chandran, S.P.Raychaudhun // J.Autoimmun. – 2010 – Vol.34, N 3. – P314-321.
19. Aurangabadkar S.J. Comorbidities in psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2013. – V.79. – P10-17.