

В.В. Гілюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Значення метаболітів ендogenousного азоту оксиду для розвитку патологічних станів організму. Дослідження рівня метаболітів азоту оксиду в крові та стану мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему

Мета роботи — на підставі аналізу літературних даних про роль азоту оксиду в патогенезі низки хронічних дерматозів дослідити рівні метаболітів ендogenousного азоту оксиду (нітратів, нітритів) у периферичній крові та мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему, а також визначити вплив згаданих показників на характер клінічного перебігу цього захворювання.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 48 хворих на справжню екзему (25 чоловіків і 23 жінки) віком від 18 до 67 років. Для визначення вмісту метаболітів азоту оксиду в плазмі крові хворих використовували спектрофотометричний метод дослідження нітрит-іону на підставі реакції нітритів із реактивом Грісса. Стан мікроциркуляторного русла шкіри вивчали за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії.

Результати та обговорення. Виявлено зростання вмісту кінцевих стабільних метаболітів азоту оксиду в периферичній крові хворих на справжню екзему. При цьому найвище вірогідно значуще зростання згаданих показників порівняно з нормою встановлено в крові хворих із дисгидротичною формою екземи тривалістю понад 10 років. У гостру та підгостру стадії перебігу реєстрували зменшення мікроциркуляції у шкірі, а в разі хронічної — зростання відповідного показника. Найсуттєвіше вірогідне порушення мікроциркуляції в шкірі встановлено у хворих на екзему тривалістю понад 10 років. Доведено кореляційний взаємозв'язок між зростанням вмісту метаболітів азоту оксиду та порушеннями мікроциркуляції у шкірі хворих на справжню екзему.

Висновки. Встановлено вплив рівня продукції метаболітів ендogenousного азоту оксиду в крові хворих на справжню екзему та порушень мікроциркуляції у шкірі на характер і тяжкість клінічного перебігу цього дерматозу, що потрібно враховувати під час призначення комплексної терапії.

Ключові слова

Метаболіти ендogenousного азоту оксиду, кров, мікроциркуляція, шкіра, справжня екзема.

Визначною подією останніх десятиліть у світовій науці стало з'ясування біологічної ролі азоту оксиду (NO) [20, 24, 33]. Потрібно зазначити, що спочатку азоту оксид відкрили як ендотеліальний фактор розслаблення (ЕФР), який впливає на гладенькі м'язи судин та регулює рівень тонічної напруги [20], і тільки згодом ЕФР було ідентифіковано як власне NO [24, 33]. Це відкрило нову сторінку медичної науки після багаторічної епохи пошуків механізму терапевтичного впливу нітровоазодилаторів, зокрема нітрогліцерину. На честь цього відкриття у 1992 р. NO було названо молекулою року, а

R.F. Furchgott, F. Murad та L.J. Ignarro присуджено Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології.

Разом із тим досі NO залишається одним із найменш досліджених метаболічних чинників у розвитку багатьох захворювань [16, 29]. Його продукують макрофаги, кератиноцити та клітини підшкірної основи і нервової системи. Він здатний інгібувати адгезію клітин крові і агрегацію тромбоцитів і запобігати ішемізації тканин та прогресуванню запальної реакції [9, 21, 26, 47]. Експресія NO здійснюється великою кількістю резидентних і запальних клітин унаслідок

окиснення амінокислоти L-аргініну до L-цитруліну за допомогою NOS, котра має три ізоформи: iNOS і дві конститутивні (nNOS і eNOS). Останні утворюють NO в низьких концентраціях (пікомольних) через кілька секунд після стимулювання рецепторів одним із медіаторів (ацетилхоліном, брадикініном, гістаміном та ін.). Таким чином відбувається базальна регуляція тону судин і нейротрансмісія. Активація iNOS відбувається на рівні транскрипції та забезпечує на кілька порядків більшу продукцію NO [23, 35]. Хоча різні ізоформи NOS містяться в різних клітинах, основним джерелом NO визнають ендотелій, особливо в органах із густою мережею капілярів [6, 10, 18].

Синтезований NO дуже швидко зв'язується зі своїми мішенями, котрі поділяють на три групи. Перша — залізовмісні білки та ферменти (гуанілатциклаза, NOS, гемоглобін, ензими циклу Кребса, мітохондрій, синтезу білків і ДНК). Зв'язування NO із залізовмісною ділянкою цих біоструктур призводить до зміни його активності. Взаємодія з цими мішенями має значення для цитотоксичної дії макрофагів, розслаблення судинних м'язів, перенесення кисню, утворення АТФ і формування довгострокової пам'яті. Другу групу складають білки, котрі містять SH-сегменти. Активність великої кількості ферментів залежить від утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії з SH-сегментами NO може регулювати такий важливий процес для клітин як біосинтез білка. Третю групу мішеней формують піроксинітри, які за токсичністю в багато разів його переважають. Вони відіграють важливу роль у багатьох патофізіологічних явищах, зокрема ішемічних пошкодженнях [2, 21, 47].

Однак потрібно зауважити, що NO розкладається через кілька секунд після утворення. Разом із тим він може стабілізуватися для нагромадження та транспортування шляхом включення в комплекси, утворюючи депо в ендотелії та гладеньких м'язах. Ці депо можуть зв'язувати надлишок NO. З одного боку, здатні слугувати додатковим неферментним джерелом NO, попереджуючи його токсичний ефект, а з другого, бути додатковим неферментним джерелом NO за його дефіциту. Депонування NO відбувається в стінках кровоносних судин і починається після підвищення його концентрації в плазмі крові [8, 9].

Оскільки в біосистемах NO є дуже нестабільною сполукою, то для оцінки його продукції в макроорганізмі використовують переважно непрямі методи. У клітинних культурах він швидко перетворюється на іон нітриту (NO^-), але в присутності Fe^{2+} -гему та деяких інших перехідних металів NO_2^- перетворюється в стабільніший

іон нітрату (NO^-). В умовах макроорганізму в якості метаболітів переважають нітрати. У перелік можливих проміжних продуктів входить спектр високо- та низькомолекулярних тіолів. Крім того, NO реагує з супероксиданіоном з утворенням пероксинітриду. Вимірювана концентрація тіолів або нітритів залежить від швидкості синтезу та розпаду або виведення їх. Оскільки не з'ясовано, яка частина синтезованого NO інактивується тим чи тим шляхом, вимірювання цих проміжних метаболітів не дає цілісного уявлення про загальну продукцію. Однак більшість інтермедіатів перетворюється на нітрати, які є досить стабільними і, на відміну від інших метаболітів, не підлягають швидким змінам під час забору проб і зберігання. Тому саме сумарну оцінку кількості нітритів (після їхнього відновлення до нітратів) і нітратів визнають прийнятним методом оцінки загального синтезу NO в біорідинах. Але слід враховувати, що до 50 % нітратів і нітритів, котрі містяться в плазмі крові, можуть потрапляти в організм із їжею. Точніше оцінювати продукцію NO можна шляхом вимірювання утворення $^{13}\text{NO}^{3-}$ з $^{15}\text{N}^{\text{e}}\text{-L-аргініну}$. Але навіть цей спосіб не дає змоги довести клітинне походження метаболіту [19, 25, 30, 41, 43]. Це пояснює епізодичність і недостатність вивчення ендogenous NO.

Нині встановлено основні функції NO стосовно судинної системи. Зокрема, NO вважають найпотужнішим з усіх відомих ендogenous вазодилаторів. Судини малого діаметра синтезують більшу кількість NO, ніж середнього та великого. За рахунок цього NO регулює периферичний опір і розподіл кровоплину в судинній мережі. Оскільки NO відповідає за тонус судин, пригнічення його синтезу або біодоступності призводить до вазоконстрикції [1, 15, 34, 42].

Складність механізмів, які реалізують дію NO, полягає в різноспрямованому впливі цього метаболіта на перебіг патологічного процесу. Це істотно позначається на інтерпретації результатів. Тому дослідження, присвячені вивченню ролі NO в розвитку низки хронічних дерматозів, є епізодичними та розрізненими, а отримані дані досить часто суперечливі. Зокрема, в окремих літературних джерелах [31] вказують, що вміст NO у сироватці крові хворих на псоріаз прямо корелює з виразністю запального процесу в шкірі, а неактивна фаза патологічного процесу характеризується низьким рівнем метаболіту. Наголошують, що NO стимулює продукцію ендотеліального фактора росту епітеліальними клітинами шкіри, що сприяє ангиогенезу та зростанню проліферації кератиноцитів. Разом із тим інші дослідники [27] вказують, що саме за низь-

ких концентрацій метаболіту здійснюється підвищена проліферація кератиноцитів. Акцентовують також увагу на складності визначення рівня NO, що зумовлено наявністю кількох ізоформ NOS. Виявлено підвищену експресію аргінази-1, яка асоційована з ко-експресією iNOS у клітинах шкіри, ураженої псоріатичною висипкою [17, 38]. Так пояснюють низький рівень продукції NO кератиноцитами та гіперкератоз.

Побутує думка, що за різних патологічних процесів не спостерігається цілком позитивної або негативної дії NO за його однакової концентрації. Зокрема, в разі алергійного запалення його високий вміст може підтримувати еозинофілію та набряк тканин, але й гальмує виділення гістаміну опасистими клітинами [12].

Встановлено, що внаслідок оксидативного стресу, котрий супроводжує алергодерматози, зокрема екзему та atopічний дерматит, підвищується рівень супрооксиданіону [13, 22]. NO є одним із найпотужніших природних антиоксидантів саме завдяки здатності зв'язуватися з супероксиданіоном, що призводить до руйнування вільного метаболіту, розвитку гіпоксичного стану та, вірогідно, судинної дисфункції. Ендотеліопатія може зумовити зміни в мікроциркуляторному руслі (поєднання спазму приносних судин з підвищенням в'язкості крові, зменшення швидкості кровоплину, порушення транскапілярного обміну, гіпоксія), котрі мають важливе значення для розвитку та перебігу atopічного дерматиту. За супрооксиданіон у макроорганізмі, окрім NO, конкурує супероксиддисмутаза, єдиний антиоксидантний фермент, який обриває ланцюги кисненезалежних вільнорадикальних реакцій і захищає метаболіт від розпаду. В системі антирадикального захисту бере участь глутатіонпероксидаза, яка відновлює пероксид водню до води та розчиняє гідропероксиди ліпідів і жирних кислот. Розщеплюючи гідропероксид ліпідів, глутатіонпероксидаза тим самим регулює продукцію арахідонової кислоти та зменшує запалення. У пацієнтів із atopічним дерматитом зменшується вміст NO_2^- у сироватці та знижується активність супрооксиддисмутази й глутатіонпероксидази у гемоелементах. Це свідчить про істотні розлади окиснювального шляху метаболізму L-аргініну (субстрату утворення NO), послаблення антирадикального захисту по ферментативному ланцюгу [44, 45].

Встановлено, що в разі алергійного запалення в шкірі IL-4, котрий підвищує експресію eNOS, стимулює синтез NO. За значного підвищення вмісту NO утворюється пероксинітрит, який призводить до зростання ексудації й тканинного набряку та відповідно до прогресування патоло-

гічного процесу. Імуногістохімічні дослідження уражених ділянок шкіри хворих на atopічний дерматит засвідчили підвищену експресію eNOS у ендотелії судин дерми. Клінічно незмінні зони не були задіяні у цьому процесі. Збільшення рівня NO в ендотелії дерми та периваскулярно розташованих клітинах призводить до вазодилатації в разі запалення та змін імунної відповіді (пригнічення нейтрофільної реакції, підвищення вмісту Th2-лімфоцитів). Доведено, що ступінь ураження шкіри в разі atopічного дерматиту суттєво корелює з рівнем нітратів у крові [14, 37, 40].

Таким чином, доведено активну участь NO у функціонуванні мікроциркуляторного русла шкіри. Однак різновекторність його дії та досить низька інформативність методів визначення вмісту в біосубстратах обмежує його значення як критерію оцінки стану судин. Тому все більшої уваги надають інструментальним засобам дослідження. Зокрема, дистанційна терографія дала змогу встановити у хворих на екзему виразні порушення калоригенних і циркуляторних процесів у ділянках ураження, пригнічуючи інфрачервоне випромінювання. Оскільки його інтенсивність в основному пов'язана з об'ємом дермального кровообігу та насиченістю гемодинаміки, порушення циркуляторних процесів свідчать про спастичний стан капілярів. Встановлено також, що зазначені зміни є суттєвіші за дисемінованої форми екземи [4].

Разом із тим вплив азоту оксиду на розвиток патології різних органів і систем людини недостатньо вивчений, хоча в останні десятиліття вивчали роль його системи в патогенезі псоріазу, atopічного дерматиту, системної склеродермії [3, 13, 16, 17, 22, 27, 31, 32, 36, 38, 46]. Даних про його роль у патогенезі екземи в доступних джерелах не виявлено.

Провідну роль у патогенезі та розвитку клінічної маніфестації екземи відіграють мікроциркуляторні розлади в шкірі [5, 28]. Зокрема, у таких пацієнтів спостерігаються зміни за типом мікроциркуляторного блоку, а саме: розширення та звивистість капілярів, венул, сповільнення в них кровоплину; пригнічення циркуляції тканинної рідини між епідермісом і дермою; зменшення фільтрації тканинної рідини з інтерстиціального простору дерми в кровоносні та лімфатичні капіляри [11]. Є дані про асоційованість концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі та еритроцитах і стану мікроциркуляції [39]. Це свідчить про доцільність комплексного вивчення змін мікроциркуляції та транскапілярного обміну, що включає ідентифікацію якісних і розрахунок кількісних

критеріїв, які характеризують порушення кровоплину. Це перспективно для удосконалення патогенетичної терапії цього дерматозу [7].

Разом із тим дослідження стану мікроциркуляції у хворих на екзему мають епізодичний і неструктурований характер. Зокрема, бракує цілісної оцінки ролі складових чинників, зокрема NO, що бере участь у його формуванні. Не з'ясовано також взаємозв'язок спрямованості і глибини судинних порушень та клінічного перебігу екземи. Не визначено критерії вибору інтегральних показників, які характеризують стан мікроциркуляторного русла шкіри, що не дає змоги адекватно оцінити ефективність лікування. Тому вважаємо актуальним подальше дослідження мікроциркуляторних розладів у шкірі хворих на екзему. Це сприятиме удосконаленню комплексної терапії та підвищенню ефективності надання медичної допомоги пацієнтам.

Таким чином, загально визнано активну участь NO у функціонуванні мікроциркуляторного русла шкіри. Разом із тим поглиблені дослідження ролі NO у розвитку екземи не проводили. Крім того, з огляду на багатовекторність впливу складно окреслити його вазотропний ефект. Порівняння результатів сприятиме адекватній інтерпретації даних та обґрунтуванню терапії.

Мета роботи — на підставі аналізу літературних даних про роль азоту оксиду в патогенезі низки хронічних дерматозів дослідити рівні метаболітів ендogenous азоту оксиду (нітратів, нітритів) у периферичній крові та мікроциркуляції в шкірі хворих на справжню екзему, а також визначити вплив відповідних показників на клінічний перебіг цього захворювання.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням в умовах стаціонару клінічних баз кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця перебували 48 хворих на справжню екзему. Чоловіків було 25, жінок — 23. Переважали пацієнти віком від 31 до 40 та від 41 до 50 років (відповідно 14 і 13 осіб).

Згідно з анамнезом, тривалість захворювання становила від 6 міс до 20 років, найчастіше — від 5 до 10 років і від 10 до 15 років (відповідно 17, або 35,4 %, і 12, або 25,0 % осіб), дещо рідше — до 5 років і від 15 до 20 років (відповідно 9, або 18,8 %, і 10, або 20,8 %).

Серед хворих на справжню екзему домінували будівельники, робітники промислових підприємств і водії (відповідно 14, або 29,2 %, 13, або 27,1 %, і 9, або 18,7 %), тобто пацієнти, котрі змушені контактувати з хімічними речовинами.

Таблиця 1. Екзогенні та ендогенні чинники, які спричинили справжню екзему

Екзогенні та ендогенні чинники	Кількість хворих	
	Абс.	%
Нервово-психічні чинники (конфліктні ситуації, хвороба та смерть близьких, соціальні негаразди)	8	16,7
Бактеріальні та вірусні інфекції	6	12,5
Фізико-хімічні чинники (переохолодження, перегрівання, гіперінсоляція, мийні засоби)	4	8,3
Механічні чинники (травми)	2	4,2
Нез'ясовані чинники	28	58,3
Разом	48	100

Аналіз чинників, які могли спричинити екзему у хворих, наведено в табл. 1.

Отже, серед причин, що ініціювали екзему, хворі вказували на нервово-психічні чинники, бактеріальні та вірусні інфекції, фізико-хімічні чинники й механічні травми. Однак 28 (58,3 %) пацієнтів не змогли з чим-небудь пов'язати дебют дерматозу.

Для вивчення вмісту метаболітів NO в плазмі крові хворих використовували спектрофотометричний метод визначення нітрит-іону на підставі реакції нітритів з реактивом Грісса. Стан мікроциркуляторного русла шкіри досліджували за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2000.

Результати та обговорення

Найчастіше пацієнти хворіли на гострі респіраторно-вірусні інфекції (45, або 92,5 %).

Супутню патологію діагностовано у 32 (66,7 %) хворих, а саме: морбідний стан травного каналу (гепатохолецистит, панкреатит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки) — у 9 (18,7 %); ураження серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стенокардія спокою та напруження, артеріальна гіпертензія) — у 8 (16,7 %); хвороби нервової системи (вегето-судинна дистонія, астено-невротичний синдром, парези) — у 6 (12,5 %); патологія периферичного кровообігу (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, тромбофлебіт, облітеруючий ендартеріт) — у 4 (8,3 %); ендокринної системи (тиреотоксикоз, цукровий діабет) — у 3 (6,3 %); нирок і сечови-

Таблиця 2. Розподіл хворих на справжню екзему за клінічними стадіями

Стадія	Кількість хворих	
	Абс.	%
Гостра	23	47,9
Підгостра	14	29,2
Хронічна	11	22,9
Разом	48	100

відних шляхів (пієлонефрит, цистит) — у 2 (4,2 %). Гінекологічну патологію (постоваріоєктомічний синдром, фіброміома матки, полікістоз яєчників) діагностовано у 4 (17,4 %) жінок. У 8 (16,7 %) пацієнтів спостерігався коморбідний стан.

Розподіл хворих за клінічними стадіями екземи наведено в табл. 2.

Таким чином, у 23 (47,9 %) пацієнтів діагностовано гостру стадію екземи, у 14 (29,2 %) — підгостру та у 11 (22,9 %) — хронічну.

44 (91,6 %) хворих у минулому лікувалися в стаціонарних або амбулаторних відділеннях ШВД з використанням стандартизованих методів і засобів терапії: кортикостероїдів («Дипроспан», преднізолон, дексаметазон), плазмоферезу, підшкірної оксигенотерапії, седативних («Біфрен», «Седафітон», «Персен», «Ново-Пасит»), імунотропних («Тималін», «Циклоферон», «Неовір»), ферментних («Вобензим», хімотрипсин, «Лідаза»), антигістамінних («Лоратадин», «Еріус», «Кларитин») препаратів і вітамінів (В₁, В₂, В₆, В₁₂, В₁₅, А, Е, С). Місцево призначали УФО, примочки з водними розчинами борної кислоти, резорцину, теплі кортикостероїди («Локоїд», «Елоком», «Целестодерм», «Тридерм», «Адвантан» та ін. Однак ремісії мали нестійкий характер або їх не вдалося досягнути.

Тривалість останньої клінічної ремісії до рецидиву, з приводу якого звернулися по медичну допомогу, наведено в табл. 3.

Отже, найбільшу питому вагу має група пацієнтів з короткочасною (до 6 міс) останньою клінічною ремісією. Другу позицію посідає контингент осіб без ремісій (9—18,7 %). У 6 (12,5 %) пацієнтів встановлено дебют захворювання.

Опитування хворих дало змогу з'ясувати вплив на тривалість ремісій строків виникнення дерматозу та адекватності призначуваного раніше лікування. Зокрема, зростанню частоти та тривалості загострень сприяли: пролонгований перебіг патологічного процесу, нераціональність терапевтичної тактики, психоемоційна лабільність, порушення аліментарного режиму (вжи-

вання цитрусових, алкоголю, меду), прийом медикаментів з іншого приводу. Нерідко рецидиви характеризувалися появою дисемінованих елементів висипки, торпідних до призначуваних лікарських засобів.

Згідно з клінічною формою перебігу справжньої екземи, у 21 пацієнта діагностовано дисгидротичну форму, у 11 — суху монетоподібну, у 9 — прurigінозну, у 7 — псоріазоподібну.

У хворих з дисгидротичною формою екземи на бічних поверхнях пальців рук, на долонях, підшвах, а також на тулубі та передпліччях спостерігалися дрібні щільні пухирці діаметром 1–3 мм або багатокамерні пухирці з прозорим вмістом. У хворих із сухою монетоподібною формою справжньої екземи на різних ділянках шкіри виявляли плями та папули червоно-рожевого кольору, вкриті лусочками, під якими були пухирці або ерозії.

За прurigінозної форми екземи у хворих спостерігалися дрібні (діаметром до 1–3 мм) папуло-везикули, які локалізувалися на обличчі, розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок. У них у ділянках ураження виникали також лущення, інфільтрація, ліхеніфікація.

У хворих із псоріазоподібною формою справжньої екземи на шкірі верхніх та нижніх кінцівок спостерігалися червоні плями, вкриті лусочками сірувато-білого кольору, а також мікроевезикули й ерозії.

Також встановлено різницю щодо поширеності шкірного екзематозного процесу. Зокрема, у 27 хворих виявлено обмежений екзематозний запальний процес, у 13 — поширений, у 8 — дифузний.

Гостру стадію справжньої екземи діагностовано у 23 хворих. У них спостерігалися виразна ексудація, яскраво-червона еритема та набряк. Навколо «материнських» осередків містилися сателітні елементи висипки у вигляді множинних пухирців і/або папуло-везикул. Суб'єктивно хворі скаржилися на свербіж і печіння. У разі підгострої стадії перебігу екземи (14 хворих) мокнуття було не таким виразним, формувалися кірочки, еритема мала блідіше забарвлення за незначного набряку. «Відсіви» спостерігалися у небагатьох хворих. Суб'єктивні відчуття були менш інтенсивними. Хронічну стадію екземи встановлено у 11 хворих. Мокнуття та пухирців не виявляли, були еритема рожево-червоного кольору, серозні кірочки і незначна інфільтрація. Хворі скаржилися на незначний інтермітуючий свербіж.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження. Патологічних відхилень щодо рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів не встановлено. У 5 пацієнтів була підвищена ШОЕ до

Таблиця 3. Тривалість останньої клінічної ремісії у хворих на справжню екзему, міс

Кількість хворих	Спостереження в дебюті захворювання	Ремісії не було	Тривалість клінічної ремісії					Разом
			До 6	6–12	13–24	25–36	> 36	
Абсолютна	6	9	13	7	5	5	3	48
%	12,5	18,7	27,1	14,6	10,4	10,4	6,3	100

Таблиця 4. ПМ, σ і KV у хворих на справжню екзему

Група хворих	Ділянки ЛДФ-дослідження	Показники		
		ПМ (M \pm m) перф. од.	σ (M \pm m) перф. од.	KV (M \pm m) перф. од.
Хворі з гострою стадією (n = 23)	α	13,19 \pm 0,82*	1,83 \pm 0,16*	6,54 \pm 0,51*
	β	10,58 \pm 0,70*	1,60 \pm 0,05*	6,65 \pm 0,42*
Хворі з підгострою стадією (n = 14)	α	11,75 \pm 0,65*	1,44 \pm 0,12*	8,32 \pm 0,69*
	β	8,41 \pm 0,34*	0,78 \pm 0,09*	10,02 \pm 0,57*
Хворі з хронічною стадією (n = 11)	α	7,63 \pm 0,42*	0,46 \pm 0,03*	14,24 \pm 0,72*
	β	6,32 \pm 0,27*	0,54 \pm 0,07*	11,98 \pm 0,30*
Здорові особи (n = 15)	β	6,08 \pm 0,18*	0,47 \pm 0,06*	12,05 \pm 0,23*

Примітка. * Вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником здорових осіб ($p < 0,05$).

15–28 мм/год, що відповідало тяжкості перебігу дерматозу та ступеню поширеності екзематозних осередків. У 4 хворих виявлено помірний лейкоцитоз (8–10,7⁹ г/л) за рахунок незначного зростання вмісту еозинофілів, лімфоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. У 3 осіб, навпаки, спостерігалася відносна лімфопенія. Це свідчить про те, що екзема не справляє специфічного впливу на клітинний склад периферичної крові.

Біохімічне дослідження крові дало змогу ідентифікувати у більшості хворих фізіологічний рівень загального білка. Лише у 3 пацієнтів незначно підвищилася його концентрація (до 95–107 г/л) за рахунок глобулінових фракцій. Активність аланін- і аспартатамінотрансфераз несуттєво (до 29–33 МО/л) зростала у 5 осіб. У загальному аналізі сечі у 3 пацієнтів виявлено сліди білка, з них у двох (хворі на пієлонефрит і цистит) 7–12 лейкоцитів і 3–8 незмінених еритроцитів у полі зору. Гіперглікемію (до 8,8 ммоль/л) виявлено у 2 хворих. Таким чином, у пацієнтів були різні стадії та клінічні варіанти перебігу справжньої екземи. Наведений аналіз поліморфізму клінічного перебігу екземи свідчить про нагальну потребу в подальшому вивченні домінуючих патогенетичних механізмів і удосконаленні терапевтичної тактики.

Виявлено зростання вмісту кінцевих стабільних метаболітів азоту оксиду у периферичній крові хворих на справжню екзему. При цьому

найбільше вірогідно значуще зростання відповідних показників порівняно з нормою встановлено у крові хворих з дистідротичною формою екземи, термін якої перевищував 10 років.

Стан мікроциркуляторного русла шкіри досліджували за допомогою ЛДФ у 48 хворих на справжню екзему. У 23 із них діагностовано гостру стадію дерматозу, у 14 – підгостру та у 11 – хронічну. Визначали ПМ, σ і KV (табл. 4).

Таким чином, у хворих з гострою та підгострою стадіями справжньої екземи зростають показники мікроциркуляції (ПМ) як у осередках ураження, так і у візуально незмінній шкірі. Зокрема, в разі гострих запальних явищ у ділянках ефлоресценцій ПМ = (13,19 \pm 0,82) перф. од., у здорових – (6,08 \pm 0,18) перф. од. ($p < 0,05$), а в інтактній шкірі – (10,58 \pm 0,70) перф. од. ($p < 0,05$). У разі підгострого перебігу показники становили відповідно (11,75 \pm 0,65) перф. од. ($p < 0,05$) і (8,41 \pm 0,34) перф. од. ($p < 0,05$). Дещо інша картина спостерігалася у пацієнтів із хронічною стадією екземи. Якщо в осередках ураження ПМ вірогідно зростав до (7,63 \pm 0,42) перф. од. ($p < 0,05$), то у клінічно незмінній шкірі коливався у фізіологічних межах – (6,32 \pm 0,27) перф. од. ($p < 0,05$). Це свідчить про збільшення кількості еритроцитів у мікросудинах шкіри при екземі.

Середньоквадратичне відхилення показника мікроциркуляції (σ) у разі гострої стадії дерма-

тозу вірогідно зростало як у осередках ураження (до $(1,83 \pm 0,16)$ перф. од.; у нормі — $(0,47 \pm 0,06)$ перф. од.; $p < 0,05$), так і в інтактній шкірі (до $(1,60 \pm 0,05)$ перф. од.; $p < 0,05$). Аналогічним чином змінювався показник у разі підгострих запальних явищ — відповідно $\sigma = (1,44 \pm 0,12)$ перф. од. ($p < 0,05$) і $(0,78 \pm 0,09)$ перф. од. ($p < 0,05$). У разі хронічної стадії екземи σ , як і в шкірі, залишалось в діапазоні фізіологічних відхилень — відповідно $(0,46 \pm 0,03)$ перф. од. ($p < 0,05$) і $(0,54 \pm 0,07)$ перф. од. ($p < 0,05$). Це свідчить про напружений стан механізмів регулювання тканинного кровообігу за гострого та підгострого перебігу екземи.

Коефіцієнт варіації показника мікроциркуляції (KV) вірогідно зменшувався в разі гострої і підгострої стадій дерматозу як у осередках ураження (відповідно до $6,54 \pm 0,51$; у нормі — $12,05 \pm 0,23$; $p < 0,05$, і до $8,32 \pm 0,69$; $p < 0,05$), так і в інтактній шкірі (відповідно до $6,65 \pm 0,42$; $p < 0,05$, і до $10,02 \pm 0,57$; $p < 0,05$). У разі хронічної екземи в ефлоресценціях показник, навпаки, зростав до $14,24 \pm 0,72$ ($p < 0,05$), залишаю-

чись незмінним у інтактній шкірі — $11,98 \pm 0,30$ ($p < 0,05$). Отже, в шкірі хворих на екзему з гострою та підгострою стадіями перебігу зменшувалася мікроциркуляція і зростала в разі хронізації дерматозу.

Отже, за гострої та підгострої стадій перебігу екземи зменшувалася мікроциркуляція в шкірі хворих, а за хронічної зростала порівняно з показниками практично здорових людей. Найбільш суттєве вірогідне порушення мікроциркуляції в шкірі встановлено у хворих на екзему тривалістю понад 10 років. Доведено кореляційний взаємозв'язок між зростанням вмісту метаболітів азоту оксиду та порушеннями мікроциркуляції у шкірі хворих на справжню екзему.

Висновки

Встановлено вплив рівня метаболітів ендогенного азоту оксиду в крові хворих на справжню екзему та порушень мікроциркуляції у шкірі на характер і тяжкість клінічного перебігу цього дерматозу, що потрібно враховувати під час призначення комплексної терапії.

Список літератури

1. Андронов Е.В., Киричук В.Ф., Иванов А.Н. и др. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы // Саратовск. науч.-мед. журн. — 2007. — № 3 (17). — С. 39–44.
2. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. и др. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2002. — № 2. — С. 56–63.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. — 1998. — Т. 63, Вып. 7. — С. 867–869.
4. Иванов С.В. Дистанционная термография как метод оценки терморегуляции при некоторых аллергодерматозах // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 3 (6). — С. 45–47.
5. Иванов С.В. Дослідження патології капілярів у хворих на екзему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2005. — № 3 (18). — С. 140.
6. Лисицына Н.В. Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии преэклампсии // Науч. ведомости. — 2010. — № 10 (81). — С. 46–54.
7. Мавров И.И., Каруна Б.И. Некоторые показатели микроциркуляции у больных экземой // Врачеб. дело. — 1981. — № 5. — С. 102–104.
8. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе // Известия РАН. — 2002. — № 5. — С. 595–606.
9. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестн. ВТМУ. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 5–17.
10. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 11–30.
11. Прохоренков В.И., Лубенская Я.Ю., Плотников А.В. Микроциркуляция в коже больных экземой // Вестн. дерматол. и венерол. — 1988. — № 12. — С. 17–20.
12. Смирнова И.Ю., Огородова Л.М., Деев М.А. Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи // Вопр. совр. педиатр. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 90–94.
13. Степан Н.А., Денисенко О.І. Динаміка показників окислювального стресу у хворих на екзему при застосуванні різних методів лікування // Дерматовенерол., сексопатол. — 2016. — № 1–2 (3). — С. 81–82.
14. Becherel P.A., Chosidow O., Goff L.L et al. Inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression by human keratinocytes during acute urticaria // Molecular. Medicine. — 1997. — Vol. 3, N 10. — P. 686–694.
15. Bor-Kucukatay M., Wenby R.B., Meiselman H.Y. et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. 1577–1584.
16. Bruch-Gerharz D., Ruzicka T. Nitric oxide in human skin: current status and future prospects // Invest. Dermatol. — 1998. — Vol. 110, iss. 1. — P. 1–7.
17. Bruch-Gerharz D., Schnorr O., Suschek C. et al. Arginase L overexpression in psoriasis. Limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162, N 1. — P. 203–211.
18. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Frontiers in Bioscience. — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 1–18.
19. Darley-Usmar V., Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system // Pharm. Res. — 1996. — Vol. 13, N 4. — P. 649–662.
20. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373–376.
21. Grzelak A., Mazur Y., Bartosz Y. Peroxynitrate activates K⁺-Cl⁻ cotransport in human erythrocytes // Cell. Biol. Int. — 2001. — Vol. 25, N 11. — P. 1163–1165.
22. Guzik T.J., Adamek-Yuzik T., Czerniawska-Myzik Y. Nitric oxide metabolite levels in children and adult patients with atopic eczema / dermatitis syndrome // Allergy. — 2002. — Vol. 57, N 9. — P. 856–857.

23. Hamalainen M., Korhonen R., Moilanen E. Calcineurin inhibitors down – regulate iNOS expression by destabilising mRNA // *Int. immunopharmacol.* – 2008. – Vol. 88, N 3. – P. 61–66.
24. Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties identical to those of nitric oxide radical // *Circulat. Res.* – 1987. – Vol. 61. – P. 866–879.
25. Jia L., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosomyoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature.* – 1996. – Vol. 380, N 1. – P. 221–226.
26. Kellogg D., Liu Y., Kosiba I., O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans // *Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 86, N 4 – P. 1185–1190.
27. Krischel V., Bruch-Gerharz D., Suschek C. et al. Biphasic effect of exogenous nitric oxide (NO) on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 111, N 2. – P. 286–291.
28. Letic M. Exposure to sunlight as adjuvant therapy for dyshidrotic eczema // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 73, N 2. – P. 203–204.
29. Luo Y.D., Chen A.F. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing // *Act. Pharmacol. Sin.* – 2005. – Vol. 26, N 3. – P. 259–264.
30. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation // *Clin. Chem.* 1995. – Vol. 41, N 3. – P. 892–896.
31. Neeta Y., Vasudha B., Dakshayani P. et al. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71, N 3. – P. 175–178.
32. Ormerod A., Weller R., Copeland P. et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. – Vol. 290, N 1–2. – P. 3–8.
33. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* – 1987. – Vol. 327. – P. 524–526.
34. Reed G.L., Fitzgerald M.L., Polgar Y. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the «secrete» life of thrombocytes. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 3334–3342.
35. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B. et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84, M 2. – P. 731–765.
36. Ross R., Gillitzez C., Kleinz R. et al. Involvement of NO in contact hypersensitiviti // *Int. Immunol.* – 1998. – Vol. 10, N 1. – P. 61–69.
37. Rowe A., Farrell A.M., Bunker C.B. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses // *Brit. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 136, N 1. – P. 18–23.
38. Sikaz Akturk A., Ozdogan H.K., Bayzangurles D. et al. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2012. – Vol. 26, N 7. – P. 833–837.
39. Su J., Kemp A.C., Varigos Y.A. et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost // *Arch Dis. Child.* – 1997. – Vol. 76, N 2. – P. 159–162.
40. Taniuchi S., Kojima T., Hara M. et al. Increased serum nitrate levels in infants with atopic dermatitis // *Allergy.* – 2001. Vol. 56, N 7. – P. 693–695.
41. Vallance P. Nitric oxide in the human cardiovascular system – SKB // *Brit. Y. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 45, N 5. – P. 433–439.
42. Vane J.R., Anggard, Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, N 1. – P. 27–36.
43. Vapaatalo H., Mervaala E. Clinically important factors influencing endothelial function // *Med. Sci Monit.* – 2001. – Vol. 7, N 5. – P. 1075–1085.
44. Xei K. Activation of nitric oxide synthase gene for inhibition of cancer metastasis // *J. Leukoc. Biol.* – 1996. – Vol. 59, N 6. – P. 797–803.
45. Xie Q.W., Nathan C. The high – output nitric oxide pathway: role and regulation // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56, N 5. – P. 576–582.
46. Yamamoto T., Katayama I., Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis // *I. Rheumatol.* – 1998. Vol. 25 (2). – P. 314–317.
47. Yong C.B., Hangoong J. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases // *Am. Y. Physiol. Cell. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. N 2. – P. 499–508.

В.В. Гилюк

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Значение метаболитов эндогенного азота оксида в развитии патологических состояний организма. Исследование уровня метаболитов азота оксида в крови и состояния микроциркуляции в коже больных истинной экземой

Цель работы – на основании анализа литературных данных о роли азота оксида в патогенезе ряда хронических дерматозов провести исследование уровня метаболитов эндогенного азота оксида (нитратов, нитритов) в периферической крови и микроциркуляции в коже больных истинной экземой, а также определить влияние соответствующих показателей на характер клинического течения этого заболевания.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 48 больных истинной экземой (25 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 18 до 67 лет. Для определения содержания метаболитов азота оксида в плазме крови больных использовали спектрофотометрический метод определения нитрит-иона на основании реакции нитритов с реактивом Грисса. Состояние микроциркуляторного русла кожи изучали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты и обсуждение. Выявлен рост содержания конечных стабильных метаболитов азота оксида в периферической крови больных истинной экземой. При этом наиболее высокий достоверно значимый рост соответствующих показателей в сравнении с параметрами установлено в крови больных с дисгидротической формой экземы длительностью более 10 лет. При острой и подострой стадиях экземы уменьшалась микроциркуляция в коже, а при хронической – рост соответствующего показателя. Наиболее существенное достоверное нарушение микроцирку-

ляции в коже было установлено у больных экземой длительностью более 10 лет. Доказана корреляционная взаимосвязь между содержанием метаболитов азота оксида и нарушениями микроциркуляции в коже больных истинной экземой.

Выводы. Установлено влияние уровня продукции метаболитов эндогенного азота оксида в крови больных истинной экземой и нарушений микроциркуляции в коже на характер и тяжесть клинического течения этого дерматоза, что необходимо учитывать при разработке комплексной терапии.

Ключевые слова: метаболиты эндогенного азота оксида, кровь, микроциркуляция в коже, истинная экзема.

V.V. Hiliuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Estimation of endogenous nitric oxide metabolites in development of pathological conditions of organism. Study of nitric oxide metabolites level in blood and skin microcirculation of patients with true eczema

Objective – to perform a study of the level of endogenous nitric oxide metabolites (nitrates, nitrites) in the peripheral blood and microcirculation of the skin of patients with true eczema based on the analysis of literature data on the role of nitric oxide in the pathogenesis of certain chronic dermatoses, and to determine the effect of relevant indices on the nature of the clinical course of this disease.

Materials and methods. 48 patients (25 males and 23 females) with true eczema aged 18 to 67 were under study. In order to determine the nitric oxide metabolites level in blood plasma we used a spectrophotometric method, based on the reaction of nitrite with Griess reagent. The state of skin microcirculation was assessed using laser Doppler flowmetry.

Results and discussion. We observed the increased content of the final stable metabolites of nitric oxide in the peripheral blood of patients with true eczema. The most significantly reliable growth of indicators in comparison with healthy people was found in patients with dyshidrotic eczema that persisted for more than 10 years. We registered reduction of skin microcirculation level in patients with acute and subacute stages of eczema, and growth of this parameter in patients with chronic eczema, when compared to healthy people. The most significantly reliable skin circulation disorder was observed in patients with eczema that persisted for more than 10 years. There is a proved correlation between the level of the nitric oxide metabolites levels and the skin microcirculation disorder in affected patients.

Conclusions. The impact of the level of endogenous nitric oxide production in the blood of patients with true eczema and microcirculation disorders in the skin on the nature and severity of the clinical course of this dermatosis has been established, which must be taken into account when developing complex therapy.

Key words: metabolites of endogenous nitric oxide, blood, skin microcirculation, true eczema.

Дані про автора:

Гілюк Василь Васильович, магістр, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: hiliukvv@gmail.com