

© Е. В. УРАЗОВСКАЯ, З. И. МИКАШИНОВИЧ, 2012

УДК 616.594-007.2-07:616.152/154-074

Е. В. Уразовская, З. И. Микашинович

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ДЕСТРУКЦИИ КЕРАТОГИАЛИНОВОЙ ТКАНИ НОГТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНИХОЛИЗИСОМ

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Выявлено, что наиболее информативными биохимическими маркерами крови деструктивного процесса у пациентов с онихолизисом следует считать содержание в крови оксипролина. Изменение соотношения фракций оксипролина, баланса между содержанием ферментов антиоксидантной защиты и металлопротеиназ, а также уровень гемоглобина крови позволяет диагностировать смешанный тип гипоксии, являющейся возможной причиной деструкции кератогиалиновой ткани у пациентов с онихолизисом.

Ключевые слова: деструкция, онихолизис, гемоглобин, оксипролин, СОД, каталаза, эластаза

Ye.V. Urazovskaya, Z.I. Mikashynovitch

THE BLOOD BIOCHEMICAL INDICATORS AS POSSIBLE MARKERS OF DESTRUCTION OF KERATO-HYALINE TISSUE OF NAILS IN PATIENTS WITH ONYCHOLYSIS

It is established that the most informative blood biochemical indicators of destructive process in patients with onycholysis are to be considered concentration of oxiproline in blood. The changing of ratio of fractions oxiproline, balance between concentration of enzymes of antioxidant defense and metalloproteinase and concentration of hemoglobin in blood make it possible to diagnose the mixed type of hypoxemia which is a possible cause of destruction of kerato-hyaline tissue in patients with onycholysis.

Key words: destruction, onycholysis, hemoglobin, oxiproline, superoxidismutase, katalase, elastase

Онихопатии неинфекционного характера составляют более 50% патологии ногтей [10]. Усиление ломкости или лизис ногтевой пластины могут замедлить выдвигание пластины от ногтевого матрикса. Онихолизис является видом ониходистрофии. Учитывая этиологический фактор, различают онихолизис при псориазе, грибковых инфекциях, травме, тиреотоксикозе [1]. К онихолизису могут привести нарушения кровоснабжения ногтя боковыми сосудами кожных валиков при удалении кутикулы во время ухода за ногтями, врастании участков пластины в ногтевое ложе [2], а также неопластические процессы тканей ногтя. Встречается онихолизис, в патогенетической основе которого лежат нарушения обменного характера [8]. С точки зрения развития деструктивного процесса онихолизис является стадией нарушения связи гипонихион и сосудов ногтевого ложа, при котором происходит отторжение участка или всей пластины от ложа [4]. При травме, неопластических процессах ногтей и вросших ногтях стадия отторжения вызвана нарушением снабжения кровью сосудами ногтевого ложа. При псориазе, нарушениях обмена и грибковой патологии онихолизису может предшествовать онихолизис. Ранее нами установлено, что онихолизис может сопровождаться повышением содержания фракций оксипролина в сыворотке крови [9]. В основе любого деструктивного процесса лежит тканевый тип гипоксии, острота которого может влиять на развитие у пациентов не только стадии деструкции, предшествующей отторжению ногтя, но и стадии адаптивно-приспособительной реакции кожи, направленной на сохранение ее целостности. Ороговение эпителия (потеря ядер клетками и их апоптоз) сопровождается нарушением образования кератина и связи между его волокнами, что проявляется при визуальном осмотре помутнением ногтевой пластины и кератозом ногтевого ложа.

Клинико-лабораторная диагностика может быть затруднена при любом виде онихолизиса. Неясно, существуют ли биохимические маркеры деструкции кератогиалиновой ткани у пациентов с онихолизисом. Деструктивный процесс можно рассматривать как результат изменения кислородзависимых процессов организма [14], что делает целесообразным определение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) липопротеидных мембранных структур и ферментов металлопротеиназ, активность которых направлена на дестабилизацию и лизис белковых компонентов.

Целью настоящего исследования явился поиск биохимических маркеров диагностики онихолизиса.

Материалы и методы. Нами обследованы 20 лиц без патологических изменений кожи и ногтей (здоровые, 1-я группа; средний возраст $38 \pm 2,4$ года); 25 пациентов с онихолизисом и изменением цвета ногтевых пластин I пальцев стоп (2-я группа; средний возраст $28,7 \pm 2,8$ года), из них у 15 (футболисты) онихолизис наблюдали при травме ногтя, у 10 – при врастании ногтевых пластин в боковые валики I пальцев стоп; 27 пациентов с отторжением части одного или нескольких ногтей кистей или стоп от ложа у дистального края ногтя (3-я группа; средний возраст $35,4 \pm 3,4$ года); 20 пациентов с онихолизисом кистей рук, онихолизисом и гиперкератозом ногтей стоп (4-я группа; средний возраст $38,9 \pm 4,5$ года). Пациенты 2-й группы обследованы нами как группа сравнения, так как время наступления онихолизиса при травме и врастании ногтевых пластин было наименьшим по сравнению с таковым у пациентов 3-й и 4-й групп. При визуальном осмотре пространство между отторгнутым ногтем и ложем у пациентов 3-й группы не имело гиперкератоза, а у пациентов 4-й группы содержало гиперкератоз. У пациентов 1-й группы деструктивных изменений ногтей не выявили. У пациентов 2-й группы наблюдали деструктивные изменения ногтей без анамнестических причин, что указывало на дистрофический характер деструкции. Пациенты 3-й и 4-й групп имели деструктивные изменения ногтей, по-видимому, дистрофического характера. Кроме того, по данным анамнеза у пациентов 3-й группы отторжение ногтя от ложа опережало ороговение кожи при потере связи гипонихион с сосудами ложа. В крови всех обследуемых больных определяли со-

Для корреспонденции:

Уразовская Елена Викторовна, врач клин. лаб. диагн., соискатель каф. общей и клин. биохимии № 1
Адрес: 344034, Ростов-на-Дону, ул. Портовая, 150А/49
Телефон: 8-928-603-39-16

Биохимические показатели крови у пациентов с онихолизисом ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Нб, г/л	133,5±5,9	135,5±9,4 $p_1 > 0,05$	108,8±2,4 $p_{1,2,4} < 0,05$	132,0±9,5 $p_{1,2} > 0,05$
ПО, мкг/мл	0,28±0,01	0,25±0,02 $p_1 > 0,05$	1,13±0,03 $p_{1,2,4} < 0,05$	1,6±0,2 $p_{1,2} < 0,05$
СО, мкг/мл	1,42±0,1	1,5±0,1 $p_1 > 0,05$	12,6±0,6 $p_{1,2,4} < 0,05$	2,8±0,1 $p_{1,2} > 0,05$
СОД, усл. ед. на 1 г Нб	17,0±1,5	16,0±0,7 $p_1 > 0,05$	13,9±0,1 $p_{1,2,4} < 0,05$	17,2±1,2 $p_{1,2} > 0,05$
Каталаза, усл. ед. на 1 г Нб	5,7±0,1	6,0±0,2 $p_1 > 0,05$	2,1±0,3 $p_{1,2,4} < 0,05$	10,8±2,1 $p_{1,2} > 0,05$
Эластаза, нмоль/мл · мин	0,4±0,1	0,4±0,1 $p_1 > 0,05$	1,5±0,3 $p_{1,2,4} < 0,05$	1,3±0,2 $p_{1,2} > 0,05$

Примечание. 1-я группа – лица без деструкции ногтей; 2-я – пациенты с онихолизисом при травмах и врастании ногтевых пластин в боковые кожные валики; 3-я – с онихолизисом дистрофического характера без гиперкератоза ложа; 4-я – с онихолизисом дистрофического характера с гиперкератозом ложа.

держание гемоглобина унифицированным методом [7], уровень пептидно-связанного оксипролина (ПО) и свободного оксипролина (СО) – методом окисления хлорамина Т с парадиметиламинобензальдегидом [6]. В эритроцитах гепаринизированной крови изучали активность СОД по степени ингибирования восстановленного нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции окисления адреналином молекулярного кислорода в щелочной среде [11], а также каталазы по интенсивности желтого окрашивания комплексного соединения неразложившейся перекиси водорода с молибдатом аммония [5]. Результаты активности СОД выражали в условных единицах (усл. ед.) на 1 г гемоглобина. Активность эластазы определяли в нейтрофилах крови по скорости гидролиза N-тетрабутоксикарбонил-аланин-р-нитрофенилового эфира [3]. О достоверности различий средних арифметических показателей в сравниваемых группах судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали различия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$. Исследования выполнены в соответствии с декларацией о биоэтике и правах человека.

Результаты и обсуждение. Результаты наших исследований представлены в таблице. У пациентов 2-й и 4-й групп средняя арифметическая показателя содержания гемоглобина крови не отличалась от физиологической нормы. В 3-й группе средняя арифметическая показателя уровня гемоглобина крови на 18% ниже, чем в 1, 2 и 4-й группах ($p < 0,05$).

Средняя арифметическая показателей содержания ПО крови в 3-й группе в 4 раза выше, чем в 1-й и 2-й группах, и в 2 раза ниже, чем в 4-й группе. Средняя арифметическая показателя уровня СО в крови в 3-й группе в 8,4 раза выше, чем в 1-й и 2-й группах, и в 4,5 раза выше, чем в 4-й группе. Отношение показателей содержания в крови СО к показателям содержания ПО составило в среднем в 1-й группе 5,1±0,6, во 2-й 6,1±0,6, в 3-й 11,1±0,3, в 4-й 1,1±0,2.

Результаты анализа полученных данных показали, что у пациентов 3-й группы отношение показателей уровня в крови СО к показателям содержания ПО в 10 раз выше, чем в 4-й группе, а также в 2 раза выше, чем в 1-й и 2-й группах. Средняя арифметическая показателя уровня фракций оксипролина в крови во 2-й группе не отличалась от таковой в 1-й группе. Однако использование маркеров деструкции тканей с учетом возрастных и половых особенностей метаболизма пациентов может иметь патогенетиче-

скую значимость как при травмах, так и при нарушениях кровообращения в сосудах боковых валиков при врастании ногтей. Тактика ведения пациента с онихолизисом не может быть ограничена микробиологическими методами, в том числе ДНК-диагностикой [16]. Можно предположить, что обследованные нами пациенты 3-й группы с онихолизисом, но без гиперкератоза ложа имели более раннюю стадию деструкции ногтей, чем пациенты 4-й группы с гиперкератозом. Для них характерно более резкое повышение содержания в крови фракций оксипролина и отношения уровня СО к содержанию ПО в крови по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 4-й группы.

Повреждение липопротеидных мембран при деструктивных процессах свободными радикалами и изменение метаболизма коллагена, в состав которого входит большая часть пролина, могут привести к накоплению в крови как СО, так и ПО. С этой точки зрения активность ферментов АОЗ и ферментов, способствующих лизису липопротеидных комплексов при деструкции тканей, приобретает в диагностике онихолизиса особое патогенетическое значение. В таблице показано, что в 3-й группе средняя арифметическая показателя активности СОД эритроцитов крови на 13,1% ниже, чем в 1, 2 и 4-й группах ($p < 0,05$). Средняя арифметическая показателя активности эластазы крови у пациентов 3-й и 4-й групп более чем в 3 раза выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Какой бы ни была причина, вызвавшая эти нарушения, онихолизис можно разделить на два типа: с быстрым и медленным отторжением пластины от ложа [12–14]. Как показали результаты наших исследований, пациенты 3-й группы жаловались на выделения изпод ногтевой пластины. Осмотр экссудата указывал на его серозный характер. Постепенное отторжение ногтевой пластины от ложа приводило к развитию кератоза ложа ногтей стоп у пациентов 4-й группы. В 3-й группе средняя арифметическая показателя активности каталазы эритроцитов крови в 3 раза ниже, чем в 1-й и 2-й группах. В то же время у пациентов 4-й группы средняя арифметическая показателя активности каталазы в 2 раза выше, чем у больных в 1-й и 2-й группах. Активация реакций апоптоза в эпителии приводит к постепенному заполнению ороговыми клетками пространства между отторгнутой пластиной и ложем [15]. На наш взгляд, снижение активности каталазы эритроцитов может являться биохимическим маркером деструктивного процесса кератогиалиновой ткани ногтей, а ее повышение – указывать на формирование адаптивно-приспособительной реакции со стороны ногтевого ложа. Гемоглобинемия, накопление в крови фракций оксипролина, изменение их соотношения в сторону свободной фракции, не связанной с пептидами, усиление активности эластазы крови, а также снижение активности СОД и каталазы крови у пациентов 3-й группы могут указывать на активизацию деструктивных процессов в коллагеновых и кератогиалиновых структурах кожи. Накопление фракций оксипролина в крови, изменение их соотношения в сторону фракции, связанной с пептидами, а также усиление активности каталазы у пациентов 4-й группы может иметь патогенетическое значение и указывать на формирование защитной реакции со стороны ногтевого ложа и усиление ороговения кожных структур при развитии тканевого типа гипоксии.

Заключение. Наиболее информативными биохимическими маркерами деструктивного процесса у пациентов с онихолизисом следует считать повышение содержания СО и ПО. Изменение соотношение фракций оксипролина, баланса между содержанием ферментов АОЗ и металлопротеиназ, а также уровень гемоглобина в крови позволяют диагностировать смешанный тип гипоксии, являющийся причиной деструкции кератогиалиновой ткани ногтей. Результаты полученных исследований легли в основу способа дифференциальной диагностики типа гипоксии (патент № 2415435 от 27.03.2011 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакстон П. Дерматология: Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2006.
2. Барабанов А. Л., Рабизо Е. С. // Материалы 4-й Российской науч.-практ. конф., посвящ. 125-летию Санкт-Петербургского научного общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского. 21–22 октября 2010 г. – СПб, 2010. – С. 15–16.
3. Доценко В. Л., Нешкова Е. А., Яровая Г. А. и др. // Вопр. мед. химии. – 1994. – Т. 40, № 3. – С. 20–25.
4. Зверькова Ф. А. Болезни кожи детей разного возраста. – СПб: СОТИС, 1994.
5. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Кузнецова Т. П., Прошина Л. Я., Приваленко М. Н. // Лаб. дело. – 1982. – № 8. – С. 456–458.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др. – М., 1987. – С. 206–207.
8. Мерцалова И. Б. // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 32–33.
9. Микашинович З. И., Уразовская Е. В., Квасов А. Р. // Вестн. РУДН. – 2008. – № 7. – С. 446–450.
10. Мяделец О. Д., Адаскевич В. П. Морфофункциональная дерматология. – М.: Медлит, 2006.
11. Саркисян О. Г. Особенности изменений метаболических процессов при атрофических кольпитах и их коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-н/Д., 2000.
12. Сергеев А. Ю. // Вестн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 5. – С. 8–11.
13. Уразовская Е. В. Способ восстановления роста ногтя. Описание изобретения к пат. 2253386, 2005. РФ // БИМП. – 2005. – № 16.
14. Уразовская Е. В., Микашинович З. И., Коваленко Т. Д., Темников В. Е. // Валеология. – 2011. – № 1. – С. 64–69.
15. Уразовская Е. В., Микашинович З. И. // Валеология. – 2011. – № 3. – С. 50–54.
16. Цыкин А. А. Онихомикозы: ДНК-диагностика, совершенствование комбинированной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

Поступила 09.12.11

© А. Е. КРАТНОВ, 2012

УДК 616.127-005.4-07:616.155.34-008.9

А. Е. Кратнов

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кафедра терапии педиатрического факультета Ярославской государственной медицинской академии

Изучали внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у 96 пациентов, из которых 56 (58,3%) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружено, что у больных ИБС по сравнению с пациентами без ИБС наблюдается увеличение производства нейтрофилами активных форм кислорода на фоне снижения внутриклеточной активности каталазы и роста содержания лактата в фагоцитах. Активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов при утяжелении ИБС от нестабильной стенокардии к инфаркту миокарда, обусловленная ростом содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, не компенсировалась повышением внутриклеточной активности ферментов системы антиоксидантной защиты. Наибольшая активация НАД(Ф)Н-оксидазы нейтрофилов (производство супероксидного анион-радикала) выявлялась у больных с инфарктом миокарда с зубцом Q и сопровождалась максимальным ростом содержания в фагоцитах лактата, уровень которого почти в 2 раза превышал показатели у пациентов без ИБС. Можно полагать, что в условиях острой гипоксии, возникающей при ишемии миокарда у больных ИБС, в нейтрофилах увеличивается образование лактата, способствующего развитию внутриклеточного ацидоза, усилению действия кислородзависимых факторов и приводящего к деструкции фагоцитов.

Ключевые слова: метаболизм, нейтрофилы, ишемическая болезнь сердца

А.Е. Kratnov

THE INTRACELLULAR METABOLISM OF NEUTROPHILS UNDER DIFFERENT FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

The article deals with the results of study of the intracellular metabolism of neutrophils in 96 patients including 56 (58.3%) patients with ischemic heart disease. It is established that in patients with ischemic heart disease as compared with patients without ischemic heart disease occurs the increase of neutrophils' producing of active forms of oxygen against the background of decrease of intracellular activity of catalase and increase of concentration of lactate in phagocytes. Under severing of ischemic heart disease from unstable stenocardia to cardiac infarction the activation of oxygen-dependent metabolism of neutrophils conditioned by increase of concentration of immune complexes circulating in blood was not compensated by increasing of intracellular activity of enzymes of system of antioxidant defense. The maximum activation of NAD(F)N-oxidase of neutrophils (production of superoxide anion-radical) was detected in patients with cardiac infarction with Q-wave. This condition was accompanied by maximal increase of concentration of lactate in phagocytes up to twice higher exceed the level of indicators in patients without ischemic heart disease. It can be assumed that in conditions of acute hypoxia occurring under myocardium ischemia in patients with ischemic heart disease, the lactate production increases in neutrophils hence the triggering of development of intracellular acidosis, impact of oxygen-dependent factors and phagocytes destruction.

Key words: metabolism, neutrophils, ischemic heart disease

Для корреспонденции:

Кратнов Андрей Евгеньевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии
Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
Телефон: 8(4852)79-29-05
E-mail: kratnov@mail.ru

Эндотелиальная дисфункция является наиболее ранним признаком поражения сосудов и выявлена при многих сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. Один из важных факторов повреждения эндотелия – нейтрофилы (НФ), которые при участии образуемых ими кислородных радикалов запускают липопероксидацию в мембранах эндотелиоцитов,