

Т.В. Мельник, С.А. Бондар

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плескатий лишай

Мета роботи — визначити і вивчити динаміку показників оксидантного стресу у хворих на червоний плескатий лишай (ЧПЛ) під впливом комплексної терапії.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 75 хворих на ЧПЛ, яких було поділено на дві групи: основну, до якої увійшли 38 пацієнтів, та порівняльну, яка складалась із 37 осіб. Порівняльну характеристику хворих у кожній групі здійснювали за площею ураження, тяжкістю перебігу, тривалістю хвороби, віком та статтю. Групи формували шляхом випадкової вибірки. Пацієнтам основної групи проводили комплексне лікування, яке включало гіпоглутенову дієту, препарати «Декамевіт», «Атоксил» та «Альфа-ліпон». Хворі порівняльної групи отримували загальноприйняте лікування згідно з Наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання». У пацієнтів до і після лікування визначали в крові рівень дієнових кон'югат, малонового діальдегіду, карбонільних груп окисно-модифікованих білків, каталази, супероксиддисмутази і сульфгідрильних груп.

Результати та обговорення. До початку лікування у хворих на ЧПЛ виявлено підвищення рівнів карбонільних груп окисно-модифікованих білків, малонового діальдегіду, дієнових кон'югат та зниження вмісту каталази, супероксиддисмутази і сульфгідрильних груп порівняно із показниками в осіб порівняльної групи. В процесі лікування у хворих відзначено динаміку більшості показників прооксидантно-антиоксидантного захисту з тенденцією до їхньої нормалізації.

Висновки. У хворих на ЧПЛ виявлено підвищення рівня пероксидації в організмі на тлі виснаження систем антиоксидантного захисту. Застосування в комплексній терапії гіпоглутенової дієти, «Декамевіту», «Атоксилу» та «Альфа-ліпону» сприяє вірогіднішій регуляції динаміки показників прооксидантно-антиоксидантного захисту.

Ключові слова

Червоний плескатий лишай, оксидантний стрес, комплексна терапія.

Червоний плескатий лишай (ЧПЛ) — хронічне мультифакторне захворювання з характерними виявами на шкірі та слизових оболонках, основою якого є взаємодія спадкових, імунних та метаболічних чинників [5].

Вивчення ЧПЛ зумовлене зростанням рівня захворюваності, варіабельністю його клінічного перебігу, частим розвитком атипичних форм, резистентних до традиційної терапії, що супроводжується зменшенням терміну ремісій [10]. За даними різних дослідників, у загальній структурі дерматологічної захворюваності частота ЧПЛ становить від 0,78 до 2,5% усіх захворювань шкіри, серед хвороб слизової оболонки ротової порожнини — 35%. ЧПЛ виявляють у представників усіх рас, усіх вікових груп та обох статей, хоча слизова оболонка частіше уражається у жінок віком від 40 до 60 років. Чоловіки хворі-

ють частіше у молодому віці, тоді як жінки — у віці старше 50 років [8, 15]. У дітей захворювання діагностують в 1–10% випадків. У пацієнтів з ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини захворювання супроводжується виявами на шкірі в 15% випадків, у ділянці геніталій — в 25%. В 1–13% хворих спостерігають ізольоване ураження нігтьових пластинок [16]. Частота злоякісної трансформації змінюється від 0,4 до 5% протягом періоду спостереження тривалістю від 0,5 до 20 років [17]. Ерозивно-виразкові форми ЧПЛ в 4–5% випадків розглядають як прекарциноз [15]. Останнім часом значно збільшилась кількість хворих з атипичними, інфільтративними і тяжкими різновидами цієї патології, що мають схильність до малігнізації в 0,07–3,2% випадків [2]. ЧПЛ може виникнути в будь-якому віці, але найбільша кількість випадків

припадає на вікову групу від 30 до 60 років. Захворювання розвивається у жінок удвічі частіше, ніж у чоловіків [9].

На сучасному етапі поки що не з'ясовані етіологія та більшість ланок патогенезу ЧПЛ, що ускладнює розробку сучасної концепції виникнення цього хронічного дерматозу. Серед тригерних чинників маніфестації ЧПЛ традиційно виділяють інфекційні, нейрогенні, токсико-алергійні, імунопатологічні [6, 11]. Значну роль у розвитку ЧПЛ вчені приділяють порушенням центральної нервової системи та психоемоційним розладам [7, 16]. Одним з біохімічних виявів ЧПЛ є зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік активації процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах та рідинах [6, 11, 17].

У хворих на ЧПЛ дослідники виявили метаболічні порушення, а саме зміни в процесах прооксидантно-оксидантної рівноваги. ПОЛ зазнають поліненасичені жирні кислоти, внаслідок чого в тканинах утворюються вторинні радикали та гідропероксиди органічних сполук, що призводить до порушення роботи біологічної мембрани і руйнування клітини [4, 9, 13]. Це своєю чергою спричиняє розвиток патологічних станів організму. За результатами досліджень, проведених Т.В. Святенко та співавт. (2001), зміни показників ПОЛ та антиоксидантної активності відображають ступінь проліферативної активності клітин епідермісу. Дослідники також виявили дисбаланс активності антиоксидантної системи [4, 10].

Перебіг процесів ПОЛ у нормі контролює антиоксидантна система, зокрема її ферментна та неферментна ланки. До ферментної ланки належать супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (Ка), глутатіонпероксидаза (ГПО), фосфоліпаза, глутатіонредуктаза (ГР), до неферментних — ретинол, тироксин, глутатіон, убіхінон, вітаміни К, С, А, Е та ін.

СОД — найсильніший фермент першої ланки антиоксидантного захисту, що сприяє перетворенню супероксидного радикала кисню на водню пероксид та молекулярний кисень. Особливу роль відіграє Ка, яка перешкоджає впливу водню пероксиду на клітини. Цей фермент розщеплює його на молекулярний кисень і воду [9, 18].

Відновлений глутатіон (ВГ) і ферменти його регенерації та обміну створюють глутатіонову систему, яка є потужним чинником антиоксидантного захисту від пероксидів, ксенобіотиків і активних форм кисню. Пероксидація супроводжується посиленням окисної модифікації білків, зокрема білків плазматичних мембран. ПОЛ та окисна модифікація білків тісно взаємопов'язані.

Більше того, можна стверджувати, що ПОЛ є найбільш раннім індикатором оксидантного стресу. Для характеристики інтенсивності процесів окисної модифікації білків визначають рівень КГ білків [3]. Продукти вільнорадикального окиснення білків провокують ураження генного апарату клітини, що призводить до мутацій, спричиняючи утворення аномальних поверхневих молекул, підвищення імуногенності білків, і як наслідок, подальший синтез аутоантитіл [1]. Окисно модифіковані білки виявляють пряму цитотоксичну дію через утворення вільних радикалів та виснаження ресурсів клітинних антиоксидантів, але повного відновлення окиснених білків не відбувається [9, 13].

Різноманіття клінічних форм та варіабельність перебігу ЧПЛ, часте виникнення нестерпного свербіжжю, нерідко тривала втрата працездатності, нестійкість психоемоційного стану хворих, рецидивний перебіг захворювання спонукають до детального вивчення клінічних, епідеміологічних, функціональних особливостей дерматозу з розробкою нових методів комплексного патогенетичного лікування. Спираючись на принципи доказової медицини, натеper існує необхідність у розробці таких засобів сучасної терапії хворих на ЧПЛ, які б враховували насамперед форму та стадію дерматозу, механізми його розвитку та були б ефективними, безпечними, мали позитивну фармакоекономіку та водночас не погіршували якість життя хворих, що проходять лікування. Через недостатньо вивчений патогенез ЧПЛ на сьогодні не існує чіткого методу моніторингу перебігу та ефективності лікування цього дерматозу, тому досі триває пошук показників тих ланок патогенезу, що можуть слугувати їхніми критеріями. Відомо, що процеси ПОЛ з порушенням функції клітинних мембран та виникненням стану ендогенної інтоксикації мають вагомe значення в патогенезі хронічних дерматозів і, зокрема, ЧПЛ [4, 10].

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням та лікуванням перебували 75 хворих на ЧПЛ: 28 (37,3%) чоловіків і 47 (62,7%) жінок.

Вік хворих коливався від 21 до 75 років (у середньому — $49,8 \pm 1,5$ року). Середній вік чоловіків становив $45,8 \pm 2,8$ року, жінок — $(52,5 \pm 1,7)$ року. За загальною кількістю переважали пацієнти віком 51–60 років. Серед 11 (11,58%) чоловіків були хворі 21–30 років — активного працездатного віку, що може бути зумовлено впливом професійних чинників і перевантаженням. Серед 21 (22,11%) жінки переважали пацієнтки віком 51–60 років, що мож-

на пояснити віковими змінами ендокринної системи і стресом.

Переважаю більшість хворих – 57 (76%) – становили представники міського населення. У сільській місцевості проживали 18 (24%) пацієнтів. У структурі обстежених службовців було 4, робітників – 25, студентів – 11, працівників сільського господарства – 17, непрацюючих – 18. Розподіл клінічних форм ЧПЛ був таким: у 59 (78,7%) хворих діагностовано папульозну (типову) форму, у 10 (13,3%) – гіпертрофічну, у 4 (5,3%) – пігментну, у 2 (2,7%) – пемфігоїдну.

Усіх хворих було поділено на дві групи: основну, до якої увійшли 38 пацієнтів, та порівняльну, яку склали 37 осіб. Порівняльну характеристику учасників кожної групи проводили за площею ураження, тяжкістю перебігу, тривалістю хвороби, віком та статтю. Групи формували шляхом випадкової вибірки. Пацієнтам основної групи проводили комплексне лікування, яке включало гіпоглутенову дієту, препарати «Декамевіт», «Атоксил» та «Альфа-ліпон». Особам порівняльної групи призначали загальноприйняте лікування згідно з Наказом МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».

До і після лікування у хворих визначали в крові рівень маркерів оксидантного стресу: МДА, ДК, КГ. Серед показників антиоксидантного захисту досліджували вміст Ка, СОД і SH-груп.

До контрольної групи включено 32 практично здорові особи віком від 21 до 65 років, які звернулись з метою проведення профілактичних оглядів.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0 та стандартного пакета прикладних програм Microsoft Office 2013. Статистичний аналіз отриманих даних виконано із обрахуванням значення середнього арифметичного (M) і похибки середнього квадратичного (m).

Результати та обговорення

У хворих на ЧПЛ у крові визначали вміст КГ, який до лікування становив $(2,33 \pm 0,8)$ нмоль/мг протеїну, що в 2,2 разу перевищувало значення в осіб порівняльної групи $((1,05 \pm 0,06)$ нмоль/мг протеїну; $p < 0,01$); рівень МДА $((4,96 \pm 0,15)$ мкмоль/л), що в 1,66 разу перевищувало значення в порівняльній групі $((2,99 \pm 0,16)$ мкмоль/л; $p < 0,01$); показник ДК $((4,96 \pm 0,13)$ мкмоль/л), що в 1,78 разу перевищувало значення в осіб порівняльної групи $((2,32 \pm 0,1)$ мкмоль/л; $p < 0,01$). У системі антиоксидантно-

го захисту до лікування були такі зміни: вміст Ка становив $(35,21 \pm 0,94)$ мккат/л, що в 1,3 разу було нижче значення в порівняльній групі $((49,95 \pm 0,98)$ мккат/л; $p < 0,01$); активність СОД $(42,22)$ ум. од./мг протеїну), що в 1,42 разу було нижче значень в осіб порівняльної групи $((60,03 \pm 1,39)$ ум. од./мг протеїну; $p \leq 0,001$); рівень SH-груп $((524,77 \pm 10,15)$ мкмоль/л), що в 1,37 разу було нижче значення в порівняльній групі $((718,75 \pm 8,55)$ мкмоль/л; $p \leq 0,001$). Це свідчить про активацію процесів ПОЛ та зниження показників стану антиоксидантного захисту у хворих на ЧПЛ, що зумовлює призначення антиоксидантів для корекції метаболічних процесів. Отже, у всіх хворих виявлено розлад компенсаторно-адаптаційних захисних механізмів в організмі. За даними С.А. Бондаря (2006), за наявності у хворих з хронічними дерматозами порушень у системі ПОЛ до основного методу лікування слід додавати ентеросорбенти з метою виведення метаболітів та інших патологічних речовин.

Після поглибленого клініко-лабораторного обстеження хворим на ЧПЛ призначали комплексну терапію з метою корекції метаболічних процесів: пацієнтам основної групи з ЧПЛ середнього ступеня тяжкості додатково до стандартного лікування (гіпосенсибілізувальні, антигістамінні, дезінтоксикаційні засоби) призначали гіпоглутенову дієту, α -ліпоєву кислоту (по 300 мг двічі на день), «Декамевіт» (по 1 таблетці один раз на день після їди протягом 3 тиж) та «Атоксил» у формі суспензії (1 ст. ложка «Атоксилу» на одну третину склянки води за 1,5 год до їди двічі-тричі на добу протягом 2 тиж); пацієнтам із ЧПЛ легкого ступеня – гіпоглутенову дієту, α -ліпоєву кислоту (по 300 мг один раз на день), «Декамевіт» (по 1 таблетці один раз на день після їди протягом 3 тиж) та «Атоксил» у формі суспензії (1 ст. ложка «Атоксилу» на одну третину склянки води за 1,5 год до їди двічі-тричі на добу впродовж 10 днів). Місцево пацієнти застосовували кортикостероїдні креми середньої сили дії.

Дослідження процесів пероксидації після лікування виявило в основній групі зниження рівня КГ у 1,49 разу $((1,54 \pm 0,06)$ нмоль/мг протеїну; $p \leq 0,001$), у порівняльній – в 1,3 разу $((1,81 \pm 0,06)$ нмоль/мг протеїну; $p \leq 0,001$); зниження вмісту ДК: в основній групі – в 1,34 разу $((2,92 \pm 0,09)$ мкмоль/л; $p < 0,001$), у порівняльній – в 1,27 разу $((3,45 \pm 0,12)$ мкмоль/л; $p \leq 0,001$); зниження рівня МДА в основній групі в 1,33 разу $((3,7 \pm 0,11)$ мкмоль/л; $p \leq 0,001$), у порівняльній – в 1,25 разу $((3,98 \pm 0,15)$ мкмоль/л; $p \leq 0,001$). У пацієн-

тів основної групи був підвищений рівень Ка в 1,24 разу ((44,34 ± 0,41 мккат/л; p ≤ 0,001), у порівняльній — в 1,21 разу ((41,53 ± 0,01 мккат/л; p < 0,01), СОД — в 1,24 ((53,27 ± 0,83) ум. од./мг протеїну; p ≤ 0,001) і 1,12 разу ((46,34 ± 1,12 ум. од./мг протеїну; p ≤ 0,001) відповідно, SH-груп — в 1,25 ((652,47 ± 5,23) мкмоль/л; p ≤ 0,001) і в 1,11 разу ((586,61 ± 10,88) мкмоль/л; p < 0,01) відповідно.

У хворих виявлено суттєву динаміку маркерів оксидантного стресу та антиоксидантного захисту до і після лікування. Причому завдяки додатковому призначенню до стандартної схеми терапії гіпоглутенової дієти, α-ліпоевої кислоти,

«Декамевіту» та «Атоксилу» відзначено тенденцію до покращання в системі прооксидантно-антиоксидантного захисту.

Висновки

За даними клініко-лабораторного обстеження у хворих на ЧПЛ виявлено підвищення рівня маркерів оксидантного стресу на тлі виснаження показників антиоксидантного захисту. Комплексне лікування, яке полягало у додаванні до стандартної терапії хворим на ЧПЛ гіпоглутенової дієти, α-ліпоевої кислоти, «Декамевіту» та «Атоксилу», сприяло нормалізації чи тенденції до нормалізації прооксидантно-антиоксидантних процесів.

Список літератури

1. Бондар С.А., Ляшенко І.Н., Труніна Т.І. та ін. Динаміка деяких показників ендотоксикозу у хворих на тяжкі та хронічні розповсюджені дерматози в процесі використання комплексного методу ендекологічної реабілітації та корекції // *Дерматол. та венерол.* — 2006. — № 2 (32). — С. 48–50.
2. Васильева Е.А., Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Улитина И.В. Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение // *Лечащий врач.* — 2017. — № 2. — С. 86–88.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія: підручник. 2-ге видання. — К.: Нова книга, 2009. — 664 с.
4. Денисенко О.І., Бродовська Н.Б. Комплексне лікування червоного плоского лишая із застосуванням антиоксидантного засобу // *Дерматол. та венерол.* — 2016. — Т. 3 (73). — С. 78–79.
5. *Дерматологія, венерологія* / За ред. проф. В.І. Степаненка. — К.: КІМ, 2012. — 848 с.
6. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай. — Саратов: Саратовский университет, 1990. — 176 с.
7. Дороженко И.Ю., Снарская Е.С., Шенберг В.Г. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства // *Вестн. дерматол. и венерол.* — 2016. — № 4. — С. 27–32.
8. Кадыгроб И.В., Хитрина Н.В., Гуцу Н.В. Новые возможности лечения больных с красным плоским лишаем // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* — 2016. — № 2. — С. 72–76.
9. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // *Лаб. діагностика.* — 2005. — Т. 1 (31). — С. 7–13.
10. Ошивалова О.О. Диференційовані підходи до лікування хворих на червоний плоский лишай з урахуванням стану гепатобіліарної системи та метаболічних порушень: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.20. — шкірні та венеричні хвороби. — Х., 2011. — 15 с.
11. Святенко Т.В. Новые подходы к комплексной патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с использованием реамберина: метод. рек. // *Днепропетр. гос. мед. акад.* — Д., 2005. — 28 с.
12. Седова Л.А., Перламутров Ю.Н., Терещенко А.В., Ольховская К.Б. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Вестн. дерматол. и венерол.* — 2012. — № 6. — С. 56–59.
13. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма // *Успехи совр. биол.* — 2002. — Т. 122. — С. 557–568.
14. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Артемина Е.М. и др. Коморбидность при красном плоском лишае // *Клин. дерматол. и венерол.* — 2014. — № 5. — С. 4–10.
15. Юсупова Л.А., Ильясова Э.И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // *Практ. медицина.* — 2013. — № 3. — С. 13–17.
16. Юсупова Л.А., Хайретдинова К.Ф. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая // *Лечащий врач.* — 2015. — № 7. — С. 61–65.
17. Aly D.G., Shahin R.S. Oxidative stress in lichen planus // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* — 2010. — N1. — P. 3–11.
18. Poppek D., Grune T. Proteasomal defense of oxidative protein modifications // *Antioxidants y Redox Signaling.* — 2006. — Vol. 8 (1–2). — P. 173–184.

Т.В. Мельник, С.А. Бондарь

Винницький національний медичинський університет імені Н.І. Пирогова

Влияние комплексной терапии на показатели маркеров оксидантного стресса у больных с красным плоским лишаем

Цель работы — определить и изучить динамику показателей оксидантного стресса у больных с красным плоским лишаем (КПЛ) под влиянием комплексной терапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 75 больных с КПЛ, которых разделили на две группы: основную, в которую вошли 38 пациентов, и сравнительную, состоящую из 37 лиц. Сравнительную характеристику больных каждой группы проводили по площади поражения, тяжести течения, продолжительности болезни, возрасту и полу. Группы формировали методом случайной выборки. Пациенты основной группы получали комплексное лечение, которое включало гипоглутеновую диету, препараты «Декамевит», «Атоксил» и «Альфа-липон». Лицам сравнительной группы назначали общепринятое лечение согласно Приказу МЗ Украины № 312 от 08.05.2009 г. «Об

утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи больным с дерматовенерологическими заболеваниями». У пациентов до и после лечения определяли в крови уровень диеновых конъюгат, малонового диальдегида, карбонильных групп окислительно-модифицированных белков, каталазы, супероксиддисмутазы и сульфгидрильных групп.

Результаты и обсуждение. До начала лечения у больных с КПЛ были повышены уровни карбонильных групп окислительно-модифицированных белков, малонового диальдегида, диеновых конъюгат и снижено содержание каталазы, супероксиддисмутазы и сульфгидрильных групп в сравнении с показателями у лиц сравнительной группы. В процессе лечения у больных выявлена динамика большинства показателей прооксидантно-антиоксидантной защиты с тенденцией к их нормализации.

Выводы. У больных с КПЛ был повышен уровень пероксидации в организме на фоне истощения систем антиоксидантной защиты. Применение в комплексной терапии гипоглютенной диеты, «Декамевита», «Атоксила» и «Альфа-липона» способствует более выраженной регуляции динамики показателей прооксидантно-антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: красный плоский лишай, оксидантный стресс, комплексная терапия.

T.V. Melnyk, S.A. Bondar

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Influence of complex therapy on indicators of markers of oxidative stress in patients with lichen ruber planus

Objective – the objective is to determine and study the dynamics of the oxidative stress in patients with lichen ruber planus (LRP) under the influence of complex therapy.

Materials and methods. Under our supervision, there were 75 patients with LRP. All the patients were divided into 2 groups: the main group, which included 38 patients, and the comparison group, which consisted of 37 patients. The comparative characteristic of patients in each group was performed according to the area of lesion, the severity of the course, the duration of the illness, age and sex. The groups were formed by random sampling. The patients of the main group received comprehensive treatment which included a hypoglycaemic diet, *Decamevit*, *Atoxyol* and *Alpha-lipon*. The patients of the comparative group received the generally accepted treatment in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 312 of May 08, 2009 «On Approval of Clinical Protocols for the Provision of Medical Aid to Patients with Dermatovenereologic Diseases». The patients before and after the treatment had the blood level of diene conjugate, malondialdehyde, carbonyl groups of oxide-modified proteins, catalase, superoxide dismutase, sulfhydryl groups.

Results and discussion. Before the beginning of treatment, the patients with LRP had elevated levels of carbonyl groups of oxide-modified proteins, malondialdehyde, diene conjugate and decreased levels of catalase, superoxide dismutase and sulfhydryl groups in comparison with indicators of patients of the control group. In the process of treatment the dynamics with the tendency to normalization of the majority of indices of prooxidant and antioxidant defense of patients was discovered.

Conclusions. The increased level of peroxidation in the body of patients with LRP on the base of exhaustion of systems of antioxidant defense was detected. The use of hypoglycine diet, *Decamevit*, *Atoxyol* and *Alpha-lipon* in the course of complex therapy contributes to more effective regulation of the indicators of prooxidant-antioxidant protection.

Key words: lichen ruber planus, oxidative stress, complex therapy.

Дані про авторів:

Мельник Тетяна Вікторівна, асист. кафедри шкірних та венеричних хвороб
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: tetianamnk@gmail.com

Бондар Сергій Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб