

# Патогенетичні аспекти токсично-метаболических порушень у хворих на нейродерміт та шляхи їх корекції

Наліжитий А. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОДЕРМИТОМ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Налижитый А. А.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии у больных нейродермитом однонаправленных токсических и метаболических нарушений. Учитывая закономерности перекисидации липидных и белковых молекул можно сделать вывод о влиянии процессов окислительного модифицирования белков и гипергомоцистеинемии на состояние эндотелиальной дисфункции.

## THE PATHOGENETIC ASPECTS OF NEURODERMATITIS PATIENTS' TOXIC AND METABOLIC DISORDERS AND THE WAY OF THEIR CORRECTION

Nalizhitiy A. A.

The results of researches having been pursued attest that patients with neurodermatitis have unidirectional toxic and metabolic disorders. According to the regularity of the peroxidation of the lipid and albuminous molecules we can make a conclusion about influence of the oxidizing modification of the protein and hyperhomocysteinemia on the status of the endothelial dysfunction.

**Актуальність теми.** Патогенез нейродерміту тісно пов'язаний із розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) у вигляді вазоконстрикції, сповільнення кровотоку та ішемії, що призводить до реологічних змін зі схильністю до гіперкоагуляції, підвищення проникності судинної стінки та набряку. У поєднанні з розладами судинної регуляції ЕД призводить до порушення метаболических процесів, що перебігають у шкірі, зниження її адаптаційних можливостей та виникнення неадекватних запальних реакцій, навіть на підпорогові подразники, що призводить до хронізації запалення [3]. При тривалому, часто рецидивуючому перебігу локальні судинні порушення в ділянках ураження призводять до інтенсифікації процесів вільнорадикального окислення (ВРО), розвитку оксидативного стресу (ОС), обмінних порушень та інтоксикаційних змін; причому ці зміни зберігаються тривалий час як у вогнищах ураження, так і перифокально, а у випадках тяжкого перебігу зберігаються й після лікування. ВРО насамперед підлягають ліпіди та білки клітинних мембран з утворенням первинних та вто-

ринних продуктів окислення, що супроводжується посиленням руйнуванням клітинних мембран, порушенням їх функціонування та додатковим вивільненням медіаторів запалення [2]. За умов прогресування процесів ВРО та переважання інтенсивності утворення вільних радикалів над швидкістю їх детоксикації, порушується перебіг усіх видів обмінних процесів, у тому числі й тканинного дихання. Відбувається накопичення токсичних продуктів окислення ліпідів та білків у вигляді перекисів ліпідів (ПЛ) та окисно модифікованих білків (ОМБ), що згодом виснажує компенсаторні можливості антиоксидантної системи (АОС). ОС стрес вважають типовою патологічною реакцією організму. ОС в організмі супроводжується інгібуванням синтезу *NO* та активацією процесів перексидації, у тому числі й білкових молекул.

Внаслідок активної взаємодії вільних радикалів з ендогенним вазодилатуючим фактором (*NO*) відбувається поступове його виснаження з утворенням радикалу пероксинітриду (*OONO-*), що є досить агресивною молекулою, яка також приймає активну участь у пошкодженні мембран

клітин та перекисному окисленні ліпідів. Оксид азоту приймає участь у підтриманні судинного гомеостазу, регуляції мікроциркуляції та коагуляції, системного та легеневого судинного опору, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки. Однією з важливих характеристик функціонування системи *NO* є рівень метильованих похідних *L*-аргініну:

- монометиларгініну (*MMA*);
- асиметричного диметиларгініну (*ADMA*);
- симетричного диметиларгініну (*SDMA*).

*ADMA* є досить сильним ендogenousним регулятором синтезу *NO*, що незворотно інгібує синтезу оксиду азоту. За останніми даними, *SDMA* регулює трансмембранний транспорт аргініну, що є джерелом синтезу оксиду азоту в організмі людини. Метильовані похідні *L*-аргініну розглядаються різними авторами у якості маркерів ЕД та стану системи *NO* [4].

Досліджуючи патогенетичні аспекти ЕД при різноманітній патології, значної уваги надають вивченню ролі гомоцистеїну (ГЦ) як маркера токсично-метаболических порушень, що при цьому розвиваються. Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) пов'язують із:

- порушенням ендотелій-залежної вазодилатації;
- значним підвищенням ризику серцево-судинних розладів;
- розвитком остеопорозу, атеросклерозу, патології нирок, онкологічних захворювань, обмінних порушень ЦНС;
- патологією розвитку плоду та перебігу вагітності.

Прооксидантні властивості ГЦ проявляються його ауто- або ферментативним окисленням, стимулюючим утворення пероксиду водню, який спричиняє пошкодження клітин. Накопичення кисневих дериватів сприяє прогресуванню явищ судинної токсичності. Вважають, що під впливом ГГЦ відбувається перетворення оксиду азоту на пероксинітрит та інгібування активності ендотеліальної *NO*-синтази, що призводить до зменшення синтезу *NO* та зумовлює накопичення його ендogenousного інгібітора – *ADMA* [8]. У фізіологічних умовах катаболізм ГЦ відбувається кількома шляхами: за участю фолієвої кислоти та вітаміну  $B_{12}$ , або за допомогою вітаміну  $B_6$ . Встановлено, що ГГЦ супроводжується активацією процесів ОМБ, здійснюючи виражену токсичну дію на клітини людського організму [5].

У роботах багатьох дослідників вивчалась роль процесів окисної модифікації білків у фі-

зіологічних умовах та при різноманітних патологічних станах [5, 6, 9]. На сьогоднішній день з'ясовано, що під дією активних форм кисню (АФК) перекисному окисленню підлягають, насамперед, білки плазматичних мембран. Відбувається зміна їх до вторинної та третинної структури, агрегація та фрагментація. Існують дані про міцний зв'язок ПОЛ та процесів ОМБ [9]. Кінцеві продукти ПОЛ (альдегіди) здатні до реакцій переокислювання з різними біомолекулами, у тому числі з білками та фосfolіпідами з утворенням стабільних продуктів. Вважають, що важливим механізмом у модифікації білків при окисному стресі є утворення аддуктів ПОЛ з ензиматичним комплексом, до яких ймовірно утворюються аутоантитіла, що має патогенетичне значення при різних запальних станах.

У зв'язку з особливостями хімічної будови і структурної організації протеїнів, процес ОМБ має складний характер, що пов'язано з утворенням великої кількості окислених продуктів радикальної та нерадикальної природи, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. При цьому окислення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером окислювального стресу [1]. Деякі автори вважають, що деструкція білків є надійнішим маркером окиснювальних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти ОМБ стабільніші, порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко метаболізуються під дією пероксидаз та низькомолекулярних антиоксидантів. Відомо, що відновлення окислених білків практично не відбувається. Динаміка змін продуктів ОМБ є відображенням ступеня окислювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму. Вважають, що вільнорадикальне пошкодження протеїнів має таку ж ланцюгову природу, як і окислення ліпідів.

Залежно від типів біохімічної модифікації білків (оксидация сірки, карболяція білків, модифікація триптофану, окислення амінокислот, глікоксидів тощо), її маркерами можуть бути різні хімічні сполуки, що мають різне фізіологічне значення. Так, карбонування білків більше асоційоване зі змінами їх функціональної активності, у той час як метиляція може до цього не призводити; тому саме визначення рівнів карбонільних груп білків (КГБ) найчастіше використовується для оцінки інтенсивності процесів їх окисної модифікації [7]. Встановлено, що модифікація білкових молекул під дією

АФК приводить до утворення додаткових карбонільних груп у бічних ланцюгах амінокислот, внаслідок чого виникають білкові агрегати (у тому числі пріони та амілоїд), фрагментація або зшивки білкових молекул [6].

Продукти вільнорадикального окислення білків призводять до окислювального ураження ДНК та модифікації генної транскрипції, що вважається одним з найголовніших аспектів ОМБ. В нуклеїнових кислотах вони руйнують вуглецеві містки між нуклеотидами, розриваючи їх ланцюги. В результаті цих змін виникають мутації, синтезуються аномальні поверхневі молекули, зростає імуногенність протеїнів та підвищується вірогідність подальшого синтезу аутоантитіл, що призводить до розвитку онкологічних захворювань або загибелі клітин. Крім утворення ауто антитіл, модифіковані пероксидами ліпопротеїди призводять до суттєвих змін реологічних і динамічних властивостей крові, сприяють експресії молекул адгезії на поверхні ендотелію з подальшою стимуляцією адгезії моноцитів і Т-лімфоцитів, утворенню лізоформ фосфоліпідів клітинних мембран епітеліоцитів, що призводить до прогресування ендотеліальної дисфункції та наростанню токсично-метаболических порушень. Утворені продукти ОМБ сприяють посиленню метаболических порушень у хворих та самі є активним ушкоджуючим фактором, який разом з продуктами ПОЛ здійснює токсичну дію і поглиблює дисфункцію органів та систем.

**Метою роботи** є вивчення токсично-метаболических порушень у хворих на нейродерміт та розробка ефективного комплексного методу їх корекції.

**Матеріали та методи.** Нами було проведено клініко-лабораторне дослідження 95 хворих на нейродерміт (63 чоловіки та 32 жінки). Вік хворих коливався від 16 до 72 років, у середньому –  $29,7 \pm 15,4$  року (у групі чоловіків середній

вік становив  $25,2 \pm 11,9$  року, у групі жінок –  $38,6 \pm 17,7$  року). Переважну більшість хворих становило міське населення – 61 хворих.

У 53 хворих було діагностовано обмежений нейродерміт, у 42 хворих – дифузний. Для оцінки метаболических змін, що розвиваються у хворих на нейродерміт, нами було досліджено рівні асиметричного диметиларгініну та симетричного диметиларгініну за допомогою діагностичних наборів компанії *Immundiagnostik* (ФРН).

Стан токсичних порушень оцінювався за показниками вмісту у сироватці крові хворих на нейродерміт гомоцистеїну та карбонільних груп білків як маркерів інтенсивності процесів окисної модифікації білків. Вміст карбонільних груп білків визначали за утворенням фенілгідрозонів, що мають характерний спектр поглинання при взаємодії карбоксильних груп білків з 2,4-динітрофенілгідрозоном. Фотометрували при 490 нм та розраховували кількість карбонільних груп за калібрувальним графіком.

Вміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих визначали за допомогою діагностичного набору компанії *Immundiagnostik* (ФРН).

**Результати та обговорення.** У результаті проведених досліджень були виявлені відхилення концентрації *ADMA* та *SDMA* у сироватці крові хворих дослідної групи (табл. 1):

- концентрація *ADMA* становила  $0,527 \pm 0,02$  ммоль/л, що у 1,5 разу більше, ніж в групі контролю ( $0,345 \pm 0,01$  ммоль/л);

- концентрація *SDMA* становила  $0,625 \pm 0,02$  ммоль/л, що у 1,5 разу більше, ніж в групі контролю ( $0,407 \pm 0,01$  ммоль/л).

Виявлене зростання рівнів *ADMA* та *SDMA* у сироватці крові хворих на нейродерміт відображає метаболическі порушення у системі оксиду азоту та значною мірою негативно впливає на стан ЕД, що створює сприятливі умови для хронізації запального процесу.

При дослідженні ГЦ у сироватці крові хво-

Таблиця 1 - Динаміка показників системи обміну азоту у хворих на нейродерміт у процесі лікування

Досліджувані показники	Гомоцистеїн (мкмоль/л)	Карбонільні групи білків (г/л)	<i>ADMA</i> (ммоль/л)	<i>SDMA</i> (ммоль/л)
Дослідна група (n=95) до лікування	$22,51 \pm 1,2^*$	$0,53 \pm 0,01^*$	$0,527 \pm 0,02^*$	$0,625 \pm 0,02^*$
Дослідна група (n=95) після лікування	$12,98 \pm 0,49^*$	$0,36 \pm 0,007^*$	$0,357 \pm 0,01^*$	$0,437 \pm 0,01^*$
Контроль (n=34)	$12,36 \pm 0,68^*$	$0,35 \pm 0,01^*$	$0,345 \pm 0,01^*$	$0,407 \pm 0,01^*$

ПРИМІТКА: \* – достовірність відмінності досліджуваних показників становила  $p < 0,001$ . У зв'язку з ненормальним розподілом даних у вибірках для обрахунку статистичної вірогідності використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Усі порівнювані показники достовірно відмінні один від одного.

рих дослідної групи до лікування було виявлено значне зростання його концентрації – до рівня  $22,51 \pm 1,2$  мкмоль/л, що у 1,82 разу перевищувало показники контрольної групи ( $12,36 \pm 0,68$  мкмоль/л). Дослідження окисної модифікації білків виявило збільшення вмісту карбонільних груп білків у сироватці крові до  $0,53 \pm 0,01$  г/л, що у 1,51 разу більше, ніж у контрольній групі ( $0,35 \pm 0,01$  г/л). Отже у хворих на нейродерміт спостерігаються чіткі ознаки прогресування токсичних порушень, спричинених гіпергомоцистеїнемією та процесами окисної модифікації білків.

З метою корекції виявлених токсично-метаболических порушень у обстежених хворих на нейродерміт, було застосовано комплексний метод лікування, що базувався на терапії, проведеної згідно наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання», з додаванням:

- Декамевіту – по 1 драже 2 рази на добу;
- фолієвої кислоти – по 1 табл. 2 рази на добу під час їжі;
- L-аргініну [препарат Тивортин («Юрія-Фарм», Україна)] – по 5 мл 4 рази на добу під час їжі.

Впродовж лікування пацієнти приймали мінеральну хлоридну натрієву воду «Бронничанка» – по 200 мл за 30 хвилин до їжі тричі на добу.

Місцево, на ділянки ураження, проводили сеанси лазеротерапії за допомогою терапевтичної лазерної установки «Мустанг-2000» з довжиною хвилі 0,53 мкм, потужністю – 25 Вт протягом 1 хвилини 1 раз на добу. Курс терапії складав 14-21 день. Місцеве лікування складалось із анілінових барвників та топічного кортикостероїдного крему «Стерокорт» – 1 раз на добу. В якості зволожуючого засобу застосовувався крем «Локобейз-Ріпеа» – 1 раз на добу.

За результатами проведеного лікування спостерігалось покращення загального самопочуття, зменшення свербіжів та інтенсивності запальних явищ (у середньому на 3-5 день). В основному на 7-10 день відмічалось повне зникнення свербіжів. Папульозна висипка почала зменшуватись на 4-7 день лікування та повністю зникла до 14 дня лікування. У процесі лікування, починаючи з 10-14 дня, відмічалось зменшення ліхеніфікації в ділянках ураження, яка найчастіше продовжувала зберігатись до

моменту закінчення стаціонарного лікування.

Після закінчення лікування відмічено значне покращення показників ЕД, що відображалось зменшенням вмісту у сироватці крові концентрації *ADMA* та *SDMA*:

- вміст *ADMA* зменшився у 1,48 разу – до рівня  $0,357 \pm 0,01$  ммоль/л, порівняно з початковою кількістю ( $0,527 \pm 0,02$  ммоль/л);

- вміст *SDMA* зменшився у 1,43 разу – до рівня  $0,437 \pm 0,01$  ммоль/л, порівняно з початковою кількістю ( $0,625 \pm 0,02$  ммоль/л).

Позитивні зміни, виявлені у хворих на нейродерміт впродовж проведеного лікування, стосувались також показників токсичних порушень:

- концентрація гомоцистеїну зменшилась у 1,73 разу – з  $22,51 \pm 1,2$  мкмоль/л до лікування до  $12,98 \pm 0,49$  мкмоль/л після нього;

- кількості карбонільних груп білків зменшилась у 1,47 разу – з  $0,53 \pm 0,01$  г/л до лікування до  $0,36 \pm 0,007$  г/л після лікування.

Виявлена в процесі обстеження хворих на нейродерміт динаміка показників обміну оксиду азоту та окисної модифікації білків дозволяє стверджувати про наявність у них виражених токсичних (виходячи з збільшення рівнів гомоцистеїну та карбонільних груп білків) та метаболических (зростання вмісту *ADMA* та *SDMA*) порушень. Більше того, спостерігаються однонаправлені зміни досліджуваних показників, що дозволяє зробити припущення про існування взаємозв'язку між ними. Враховуючи існуючу у науковій літературі інформацію про значний вплив процесів пероксидації, що перебігають на фоні ЕД, на стан ліпідних та білкових (у тому числі й ферментних) комплексів, можна зробити висновок про наявність прямого впливу процесів ОМБ та ГГЦ на систему синтезу *NO* та, відповідно, явища ЕД. Отже, виникнувши внаслідок мікроциркуляторних та метаболических розладів у шкірі хворих на нейродерміт, інтоксикаційні явища в подальшому розпочинають самостійно впливати на процес синтезу *NO* та змінюють концентрацію таких метаболітів, як *ADMA* та *SDMA*, що у свою чергу сприяє подальшому посиленню токсичних порушень. Це призводить до подальшого прогресування метаболических порушень та збільшення тяжкості перебігу нейродерміту, ускладнює його лікування та вимагає залучення до його процесу додаткових лікувальних та реабілітаційних заходів.



## Висновки

1. У хворих на нейродерміт виявлено токсичні та метаболічні порушення, що мають однонаправлені зміни.

2. Встановлено можливість посилення явищ ендотеліальної дисфункції під впливом токсичних порушень.

3. Проведені дослідження токсичних та метаболічних змін дозволяють розглядати асиметричний та симетричний диметиларгінін як інформативні додаткові критерії діагностики

ендотеліальної дисфункції та метаболічних порушень, а гомоцистеїн та карбонільні групи білків – у якості додаткових критеріїв токсичних порушень у хворих на нейродерміт.

4. Додавання до схеми лікування препаратів - донорів *L*-аргініну, фолієвої кислоти, декамевіту, мінеральної хлоридно-натрієвої води «Броннічанка» та лазеротерапії дозволяє успішно коригувати виявлені токсичні та метаболічні порушення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков Н. А.* Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение / Н. А. Беляков, С. Г. Семеско // Эфферентная терапия. - 2005. - № 11. - С. 6-18.
2. *Динаміка* показників запалення і ендотоксикозу у хворих на алергодерматози та ентросорбційна їх терапія / С. А. Бондар, І. Н. Ляшенко, Т. І. Труніна [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 1999. – № 1 (3). - С. 203-205.
3. *Есенин А. А.* Состояние системы микрогемокрикуляции при диффузном нейродермите / А. А. Есенин // Вестн. дерматол. и венерол. - 1986. - № 3. - С. 59-63.
4. *Марков Х. М.* Эндогенные ингибиторы оксида азота и их значение в патологии / Х. М. Марков // Российский педиатрический журнал. - 2005. - № 6. - С. 31-35.
5. *Метаболізм* гомоцистеїну та його роль у патології / О. О. Пентюк, Б. М. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Український біохімічний журнал. - 2003. - Т. 75, № 1. - С. 5-17.
6. *Мецишен І. Ф.* Механізм окислювальної модифікації білків / І. Ф. Мецишен, В. П. Польовий // Буковинський мед. вісник. - 1999. - Т. 3, № 1. - С. 197-205.
7. *Перекисна* модифікація білків при захворюваннях сполучної тканини у дітей / О. А. Ошлянська, Л. І. Омельченко, В. К. Тищенко, [та ін.] // Перинатология и педиатрия. - 2009. - № 3 (39). - С. 81-86.
8. *Homocysteine* induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport / L. Jin, R. B. Caldwell, T. Li-Masters, R. W. Caldwell // J. Physiol. Pharmacol. - 2007. - Vol. 58, No 2. - P. 191-206.
9. *Kim J.G.* Demonstration of the presence of lipid peroxide-modified proteins in human atherosclerotic lesions using a novel lipid peroxide-modified antipeptide antibody / J. G. Kim, W. R. Taylor, S. Parthasarathy // Atherosclerosis. - 1999. - Vol. 143, No 2. - P. 335-340.