

# ДО ПИТАННЯ ПРО ЛІКУВАННЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

*Т.М. Христинч, Я.М. Телекі*

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, антиоксиданти, лікування.

У генезі хронічного панкреатиту (ХП) розглядається значення оксидативного стресу. Кількісні та якісні зміни клітинних мембран за умов інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) зумовлюють «мозаїчне» порушення «текучості» ліпідної фази, підвищення жорсткості, утворення «каналів» проникнення і мікророзривів у різних місцях біомембран, а також фазні зміни кінетичних властивостей ферментів [14]. Згідно з цією гіпотезою, вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, «розплавляють» лізосомальні гранули і гранули зимогену, окислюють ліпіди клітинних мембран. У відповідь починається запальна реакція з дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів та комплементу [2]. У випадку тривалої дії оксидативний стрес спричиняє руйнування та загибель клітин, що в подальшому призводить до прогресування патологічного процесу.

С.В. Афанасьєв [1] показав, що у хворих на ХП навіть у періоді ремісії захворювання відбувається активізація ВРОЛ з одночасним розвитком недостатності антиоксидантної системи у підшлунковій залозі (ПЗ). Оскільки ці процеси спостерігаються на регіонарному субклінічному рівні й не можуть бути діагностовані за показниками сироватки крові, тому діагностику регіонарного стану оксидантної та антиоксидантної систем у ПЗ необхідно проводити за допомогою дуоденального зондування і визначення їх основних показників у секреті залози. Зазначені процеси відбуваються постійно, незалежно від того, у якому періоді — загострення чи ремісії — є захворювання, тільки з різною інтенсивністю.

Таким чином, дисбаланс у системі перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантний захист (ПОЛ — АОЗ) є пошкоджувальною ланкою в ланцюгу метаболічного контролю, він впливає на формування і прогресування захворювання [11]. Роль таких змін у розвитку патологічного процесу при ХП беззаперечна, а їх вираженість може свідчити про швидкість прогресування патологічного процесу і характер можливих ускладнень, що є важливим для прогнозування наслідків захворювання. Крім того, доцільність використання цих показників згаданої системи у клінічній практиці зумовлена можливістю оцінки неспецифічної резистентності організму до різноманітних пошкоджувальних агентів. Вивчення оксидантно — антиоксидантного статусу у хворих на ХП різної етіології не тільки доповнює уявлення про патогенез захворю-

вання, а й дає можливість прогнозувати його перебіг і сприяє розробці оптимальних схем терапії.

У механізмі розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) певну роль відіграють порушення перекисного гомеостазу, які сприяють формуванню хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі та призводять до прогресування бронхіальної обструкції [5]. Для виникнення неконтрольованого процесу порушення ПОЛ захисна антиоксидантна система повинна знизити свою активність. Вихідне збільшення активності антиоксидантної системи у хворих на ХОЗЛ призводить до різкої активації ПОЛ під впливом навіть незначної бактеріальної агресії. Під час фагоцитозу за таких умов «респіраторний вибух» супроводжується наростанням рівня пероксидації ліпідів. Інтенсифікація ПОЛ призводить до підвищення метаболізму арахідонової кислоти, збільшення вмісту лейкотрієнів, тромбоксанів та інших біологічно активних речовин, які підтримують запальний процес, спричиняють набряк слизової оболонки бронхіального дерева, погіршують мікроциркуляцію. Продукти ПОЛ порушують процеси переміщення іонів крізь мембрани; знижують енергозабезпечення клітин внаслідок пошкодження мітохондрій; спричиняють набряк слизової бронхіального дерева, порушують процеси функціонування клітинного геному; сприяють порушенню мукоциліарного транспорту, змінюють клітинну структуру та її діяльність, що потребує призначення цитопротекторів [5, 13].

Згідно з даними літератури, внаслідок тривалої дії продуктів ПОЛ порушується процес ресинтезу еластази, пригнічується антипротеазна активність (зростає протеолітична активність), зокрема за рахунок фосфоліпази А<sub>2</sub>, пошкоджується еластичний каркас, що призводить до формування обструктивної емфіземи легень, з'являються склеротичні зміни в бронхах.

У період нестійкої клінічної ремісії при ХОЗЛ спостерігаються збільшення кількості в'язкого харкотиння, що важко відходить, порушення вентиляційної функції легень, латентна бронхообструкція, що корелює з активністю пероксидації ліпідів та давністю захворювання.

Таким чином, в основі загострення чи розвитку цих ХОЗЛ і ХП лежить спільний механізм пошкодження мембран продуктами вільнорадикального окиснення, неконтрольоване посилення процесів пероксидації ліпідів та неспроможність антиоксидантної системи підтримувати гомеостаз.

Мета роботи — вивчити вплив «Ессенціале Н» та «Кверцетину» в комплексному лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ХОЗЛ на систему оксидантний — антиоксидантний захист.

Вибір «Ессенціале Н» зумовлений властивостями есенціальних фосфоліпідів EPL, основним активним компонентом яких є 1,2-ділінолеоїлфосфатидилхолін (DLPC). Саме EPL становить основу препарату [8]. Фосфоліпід як основа біологічних мембран виконують в організмі багато функцій, головною з яких є формування подвійного ліпідного шару в мембранах клітин. Біологічні мембрани — це місце, в якому відбуваються найважливіші процеси життєдіяльності. Порушення функціонування біомембран може бути не тільки причиною, а й наслідком розвитку патологічних процесів. Згідно із загальноприйнятою нині рідинно-мозаїчною моделлю, структура біомембран є рідкокристалічним бімолекулярним шаром ліпідів з гідрофобними групами ззовні і гідрофільними всередині, в якому вільно рухаються периферичні та інтегральні білки. Найпоширеніші мембранні ліпіди належать до класу фосфоліпідів, подвійний шар їх стабілізується молекулами холестеролу, протеїнами і гліколіпідами [6].

Відомо, що роль ліпідного компоненту в системі полягає в створенні певного гідрофобного матриксу для ферментів, а рідкий стан самої мембрани додає їй динамічності. Якщо фермент позбавити ліпідної фази, він стає нестабільним, агрегує і швидко втрачає активність, що значною мірою залежить від фізико-хімічного стану саме ліпідної фази мембрани. Отже, в'язкість ліпідного бімолекулярного шару і склад ліпідів — найважливіші чинники, від яких залежить активність ферментів, вбудованих у мембрани. Препарат «Ессенціале Н» є мембраностабілізатором. Мембрани клітин пов'язані з різними ензимними системами — аденілатциклазою (клітинна мембрана), цитохромоксидазою (мітохондріальна мембрана), а також тригліцеридліпазою, ліпопротеїноліпазою, холестеролацилтрансферазою.

У нормі в людському організмі містяться фосфатидилхоліни з лінолевою кислотою в другій позиції і насиченими або мононенасиченими жирними кислотами у першій позиції, і тільки невелику кількість (трохи більше 1%) становлять поліненасичені фосфатидилхоліни, наприклад, DLPC. Унаслідок введення додаткової лінолевої кислоти в першу позицію отримують додатковий зігнутий ланцюг жирної кислоти. Така молекула більш гнучка і займає більше місця в мембранах, ніж фосфатидилхолін з лінолевою кислотою тільки у другій позиції. Таким чином, за допомогою поліненасичених фосфатидилхолінів у EPL зменшується компактність мембрани і збільшується її гнучкість і текучість, що сприяє активації мембранозалежних процесів обміну речовин у клітині. Тобто EPL є універсальними цитопротекторами, а не тільки гепатопротекторами, що дає підстави для ширшого їх використання в лікарській практиці (в пульмонологічній при ХОЗЛ, поєднанні ХОЗЛ з гепатитами, гепатозами, хронічних панкреатитах, а також поєднанні ХП із ХОЗЛ). EPL захищають мембрану клітин від пошкодження, відновлюють пошкоджені мембранні структури клітини за рахунок вбудовування молекул EPL у мембрани і заповнення щілин у них, підвищу-

ють метаболічний, детоксикаційний, екскреторний потенціали мембран. За рахунок цих ефектів вони є так звані «мембранним клеєм». EPL також гальмують синтез прозапальних цитокінів, забезпечують антиоксидантні властивості мембран, захищають мітохондріальні і мікросомальні ензими від пошкодження алкоголем або токсинами, сповільнюють синтез колагену внаслідок запобігання трансформації стележних клітин у колагенпродукуючі, підвищують активність колагенази (гальмування фібринолізу), впливають на клітинний цикл і клітинну диференціацію, беруть участь у синтезі простагландинів, впливають на агрегацію еритроцитів і тромбоцитів, мають гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефекти (підвищують чутливість інсулінових рецепторів), поліпшують функціонування транспортних систем гепатоциту. Отже, «Ессенціале Н» може використовуватись як мембраностабілізатор, цитопротектор, препарат, що діє на межі двох середовищ, а в нашому випадку — як такий, що поліпшує сурфактантну систему.

Усі ці властивості EPL обґрунтовують патогенетичну універсальність і доцільність включення «Ессенціале Н» у комплексну терапію хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ.

Антиоксидантну ланку можна ефективно коригувати, використовуючи такий антиоксидант, як «Кверцетин». Це найбільший з біофлавоноїдів інгібітор ліпоксигенази, має антиоксидантну дію, блокує радикали як екзогенного, так і ендогенного походження, справляє антигістамінну дію, блокуючи вироблення гістаміну, серотоніну й лейкотрієнів, має протизапальний і протинабряковий ефект, стабілізує клітинні мембрани, знижує проникність капілярів. Впливає на цитокінову ланку патогенезу — на рівень ІЛ-6 та TNF $\alpha$  [3, 12]. Стимулювальна дія на вивільнення інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози, яка відбувається завдяки впливу на іони кальцію, робить доцільним його застосування при ХП.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 25 хворих на хронічний панкреатит у стадії загострення у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (у клінічній ремісії) віком від 30 до 72 років, з них 17 (68%) жінок та 8 (32%) чоловіків. Давність захворювання до 5 років спостерігалася у 12 (48%) осіб, від 5 до 10 років — у 11 (44%) та понад 10 років — у 2 (8%) хворих. Усі хворі перебували у гастроентерологічному відділенні обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). Зовнішньосекреторну функцію ПЗ досліджували за загальноприйнятою методикою (стимуляція проводилася хлористоводневою кислотою та оливковою олією). Ультразвукове дослідження проводили на апараті «Ultra-mark-9». Критеріями ХП була нерівність контурів і зниження ехо-сигналів, збільшення розмірів органа (особливо головки), наявність вогнищ фіброзу.

Для верифікації ХОЗЛ використовували комп'ютерну спірографію, рентгенографію, електрокардіографію. Крім клініко-інструментальних методів обстеження, застосовували біохімічні.

Для вивчення особливостей змін у системі ПОЛ — АОЗ і здатності організму до компенсацій визначали рівень малонового альдегіду (МА) [4], відновленого глутатіону (ВГ) [9, 10], активності каталази у крові за

**Таблиця. Динаміка показників ПОЛ — АОЗ у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень**

Показник	Здорові (n = 15)	Група I (n = 15)		Група II (n = 10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА, мкмоль / мл еритроц.	10,9 ± 1,8	17,12 ± 3,1*	14,23 ± 3,2**	16,66 ± 2,7*	15,5 ± 2,3
ЦП, мг / мл	144,7 ± 6,4	175,15 ± 7,95*	151,6 ± 8,9**	173,03 ± 6,94*	165,9 ± 7,41**
Каталаза, ммоль / (г Hb × хв)	39,66 ± 2,69	29,86 ± 3,94*	35,2 ± 3,1**	30,48 ± 3,76*	34,6 ± 3,5**
ВГ, мкмоль / мл крові	0,62 ± 0,12	0,42 ± 0,14*	0,49 ± 0,11**	0,40 ± 0,12*	0,42 ± 0,11

Примітка. \* Різниця між показниками хворих і здорових вірогідна (P < 0,05);

\*\* зміна показника в процесі лікування вірогідна (P < 0,05).

М.А. Королюком і співавт. (1988), церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові — модифікованим методом Ревіна. В комплексне лікування були включені «Есенціале Н» і «Кверцетин». «Есенціале Н» вводили по 10,0 мл внутрішньовенно повільно щоденно впродовж десяти діб, а потім перорально по 2 капсули тричі на добу впродовж 15 діб, «Кверцетин» по 1,0 г тричі на добу через 30 хв після їжі впродовж 20 діб.

#### **Результати та їхнє обговорення**

В основну (I) групу ввійшло 15 хворих із ХП та ХОЗЛ, які отримували традиційне лікування у комбінації з зазначеними вище препаратами. Групу порівняння (II) становили 10 осіб, які отримували тільки базисну терапію.

Аналіз рівня малонового альдегіду як кінцевого продукту ПОЛ після отриманого лікування засвідчив, що його достовірне зниження на 13,5% (P < 0,05) відбулося у групі, яка отримувала «Кверцетин» та «Есенціале Н», проти 6,9% (P > 0,05) у групі порівняння (таблиця). Таке неістотне зменшення показників у II групі свідчить про неспроможність базисної терапії забезпечити адекватну корекцію пероксидації ліпідів і зумовлює ситуацію готовності до зриву та загострення захворювання, нестійку та нетривалу ремісію.

У групі I також не відбулося 100% нормалізації показників, проте тут прослідковується тенденція наближення до показників групи практично здорових.

Активність антиоксидантної системи оцінювали за рівнем церулоплазміну, каталази, відновленого глутатіону.

Церулоплазмін, багатофункціональний глікопротеїн α<sub>2</sub>-глобулінової фракції сироватки крові, транспортна форма міді, є універсальним позаклітинним «гасником» вільних радикалів. Має супероксиддисмутазну активність: відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води і у такий спосіб захищає від пошкодження ліпідної структури мембран. Він окислює різні субстрати — серотонін, катехоламіни, поліаміни, поліфеноли, перетворює двовалентне залізо на тривалентне, переносить мідь із печінки до органів і тканин, де остання функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази і супероксиддисмутази. Концентрація церулоплазміну корелює із рівнем інших гострофазових маркерів, його синтез стимулює ІЛ-6 [5].

Результати визначення рівня плазміну у хворих на ХП у поєднанні з ХОЗЛ у ремісії в динаміці лікування показали, що він знизився на 13,4% у I та на 4,1% у II групі (P < 0,05). Тобто призначення кверцетину та «Есенціале Н» сприяло наближенню до нормалізації оксидантної активності церулоплазміну (дало змогу зменшити прояви оксидативного стресу).

Призначення запропонованої терапії підвищило активність складника першої лінії антиоксидантного захисту — каталази на 17,9% у групі I та на 13,5% у групі II (P < 0,05).

Результати проведеного дослідження підтвердили, що каталаза як превентивний антиоксидант здатна забезпечити повну елімінацію початкових продуктів ланцюгової вільнорадикальної реакції.

Оцінюючи реакцію глутатіонової системи на проведене лікування, а саме рівень відновленого глутатіону, доходимо висновку, що зростання цього показника відбулося в обох групах. Однак у групі, яка отримувала комбіноване нами лікування, цей показник збільшився на 16,7% (P < 0,05), а в групі, де було застосоване тільки базисне лікування, — на 7,8% (P > 0,05). Тобто третя лінія захисту, яку оцінювали за вмістом ВГ, краще відновлюється у хворих, які отримували запропоновані препарати.

#### **Висновки**

1. Хворі на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень перебувають у стані персистуючого оксидативного стресу, який розвивається на тлі зниженого рівня внутрішньоклітинних металоензимів. Із купуванням загострених у пацієнтів відбуваються позитивні зсуви досліджуваних показників оксидативного стресу. Проте навіть у період ремісії залишаються істотними відхилення від нормального рівня як оксидантних, так і протиоксидантних показників, причому останні зумовлюють ситуацію так званої готовності до загострення.

2. Аналізуючи вплив «Кверцетину» та «Есенціале Н» на стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на ХП у поєднанні з ХОЗЛ, ми виявили більш виражені позитивні зміни у показниках ПОЛ та АОЗ у групі хворих, яка отримувала, крім базисного лікування, ще й «Кверцетин» та «Есенціале Н».

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афанасьєв С.В., Лихолат О.А. Регіонарні особливості вільно-радикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит // Медична хімія.— 2005.— Т. 7, № 1.— С. 33—36.
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 6.— С. 79—86.
3. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С., Склянна О.В., Заххама С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // Ліки.— 2005.— № 3—4.— С. 19—26.
4. Владимирюв Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологической мембране // Терап. арх.— 1999.— № 6.— С. 62—65.
5. Висотюк Л., Громова А. Флуїмуцил — антибіотик ІІ: можливості антиоксидантної терапії при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень // Лік. справа.— 2006.— № 1—2.— С. 65—80.
6. Губергриц Н.Б., Загоренко Ю.А. Эффективность эссенциале Н при лечении обострений хронического алкогольного панкреатита // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2 (12)— С. 29—34.
7. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
8. Гундерманн К.Й. Новітні дані про механізми дії і клінічної ефективності есенціальних фосфоліпідів // Клин. перспективи гастроентерол., гепатол.— 2002.— № 2.— С. 21—24.
9. Мещишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление в организмах крыс при введение этония // Укр. биохим. журн.— 1983.— № 4.— С. 571 — 573.
10. Мещишен И.Ф. Глутатионовая система організму за умов норми та патології: Актова промова.— Чернівці: Медична академія, 1999.— 26 с.
11. Моргуліс М.В. Клініко-патогенетичні підходи до терапії хворих на хронічний панкреатит, сполучений з хронічним не-обструктивним бронхітом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Луганськ, 2005.— 20 с.
12. Стефанов О.В., Шеремета Л.М., Гудивок Я.С. та ін. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей — радіопротективна дія // Ліки.— 2006.— № 1—2.— С. 48—51.
13. Христин Т.Н., Кушнір Л.Д. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких // Укр. тер. журн.— 2006.— № 1.— С. 62—63.
14. Христин Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы.— Черновцы: Мед-університет, 2006.— 280 с.

## К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Т.Н. Христин, Я.М. Телеки

Освещена роль оксидативного стресса в развитии хронического панкреатита с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких. Предложен метод коррекции оксидативного стресса с помощью «Эссенциале Н» и «Кверцетина».

## TO THE PROBLEM OF OXIDATIVE STRESS TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.M. Christich, Y.M. Teleki

The paper deals with the implication of oxidative stress in the development of associated diseases, namely chronic pancreatitis with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. The approach has been proposed for the oxidative stress correction with the use of Essentiale N and Quercetin.