

# ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*М.В. Моргулис*

Харьковский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, этиология, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты.

Патология пищевого канала является одной из самых распространенных в мире и на сегодняшний день уступает первенство лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [3]. В структуре болезней пищевого канала увеличивается удельный вес заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), прежде всего хронического панкреатита (ХП), что определяет ключевое место данной нозологической формы в гастроэнтерологии. Количество больных панкреатитом в мире за последние 30 лет увеличилось в 2 раза [7, 13]. В Украине также наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости ХП, что связано с ростом алкоголизации населения, неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды, а также увеличением заболеваемости желчнокаменной болезнью [6, 8].

Несмотря на многолетнюю историю изучения данной патологии, диагностика ХП является сложной задачей, а результаты лечения далеко не всегда успешны [5, 6]. Увеличение количества осложненных форм заболевания, риск возникновения карциномы ПЖ и сахарного диабета, высокая частота встречаемости у лиц молодого, трудоспособного возраста определяют как медицинский, так и социальный характер данной проблемы [3, 13]. Все это обуславливает интерес к разностороннему изучению данного заболевания в целях усовершенствования методов его диагностики и оптимизации тактики лечения.

Несомненно, важным патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании хронических воспалительных заболеваний пищевого канала является оксидативный стресс с его повреждающим действием на структуру и функции тканей и органов. Определенные роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе ряда заболеваний позволило выделить их в группу «свободнорадикальной патологии» [4].

Нормальный уровень свободнорадикального окисления является необходимым условием функционирования клеток. Окислительно-восстановительные процессы — важное звено в метаболической цепи. Они необходимы для энергообеспечения, доставки и утилизации кислорода в тканях. Совершенство регуляторной системы позволяет сохранять сбалансированность образования продуктов оксидации и функционирования механизмов контроля, ведущих к их торможению. Чрезмерная интенсификация перексидации способствует нарушению микроциркуляции,

обменных процессов и развитию гипоксии, которая сама по себе индуцирует ПОЛ. Формируется «порочный круг» с нарушением ионного гомеостаза и биоэнергетики, что в случае длительного функционирования ведет к повреждению и гибели клетки [12, 15]. Таким эффектам свободных радикалов противостоит система антиоксидантной защиты (АОЗ), которая предупреждает образование и обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, разрушение пероксидов, экранирование функциональных групп белков и других молекул [1, 14, 16].

Интенсификация ПОЛ сочетается с изменениями антирадикальной защиты, что проявляется дисрегуляцией в системе перексидации — антиоксидации. Причем выраженность этого дисбаланса зависит от степени тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и возраста больных [10].

В литературе имеются данные об участии перекисного окисления липидов в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний (хронического панкреатита, язвенной болезни, воспалительных заболеваний кишечника и др.) [9, 10, 16]. Несомненно, независимо от этиологии ХП, нарушения в оксидантно-антиоксидантной системе являются важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования заболевания, формирования осложнений. На наш взгляд, интерес представляет изучение особенностей изменений в данной системе в зависимости от этиологического фактора изучаемого заболевания.

На основании вышесказанного целью нашей работы стало изучение состояния оксидантно-антиоксидантной системы у больных хроническим панкреатитом алкогольного и билиарного генеза.

## Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 67 больных ХП (39 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 34 до 57 лет. У 29 пациентов диагностирован хронический алкогольный панкреатит (ХАП), у 38 — хронический билиарный панкреатит (ХБП). В качестве сопутствующего заболевания выявлено хронический бронхит (ХБ). Пациенты с ХАП и ХБ составили 1-ю группу. При установлении билиарного генеза заболевания больных включали во 2-ю группу.

Всем пациентам проведены общеклиническое обследование, клинический анализ крови, глюкозотолерантный тест, определение  $\alpha$ -амилазы крови, со-

держания фекальной эластазы-1, диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, уровня супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастроскопия (ФГС).

Активность  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови определяли амилокластическим методом (по Каравею) с использованием стандартного набора ООО «Агат-Мед», Москва (Россия).

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) — ДК и МДА исследовали методом Ю.А. Владимиров и А.И. Арчакова [2]. Для определения состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) изучали активность СОД и КТ методом С. Чевари и соавторов [11].

Содержание эластазы-1 в кале — иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител к эластазе (ScheVo-Tech, Германия).

Лабораторные исследования проводили с помощью биохимического («STAT FAX 1904 PLUS») и иммуноферментного («STAT FAX 303 PLUS») анализаторов.

Для проведения УЗИ использовали аппарат Sono Ace 128 BW prim, для ФГС — фиброгастроскоп Pentax FG — 29 W.

Для получения нормативных показателей изучаемых параметров обследовано 20 практически здоровых лиц (контрольная группа) аналогичного пола и возраста.

### Результаты и их обсуждение

Оценка основных жалоб больных показала, что ХАП и ХБП имели определенные особенности течения. Выявлено, что в клинической картине ХАП доминировали проявления диспепсического синдрома (86,2%), которые проявлялись отрыжкой, тошнотой, рвотой, чувством тяжести в верхних отделах живота, вздутием, послаблением стула. Причем с наибольшей частотой выявлены повышенное газообразование и нарушения стула, а также тяжесть и распирание в верхних отделах живота. Болевой синдром умеренной или минимальной интенсивности характеризовался постоянством в большей части случаев.

У пациентов с ХБП в клинической картине преобладал болевой синдром (65,8%), который характеризовался периодической умеренной или выраженной болью с локализацией в верхних отделах живота, зачастую по типу полупояса или боли опоясывающего характера. Диспепсические симптомы регистриро-

вались значительно реже, чем у пациентов 1-й группы, и проявлялись чаще в виде тошноты и рвоты.

При исследовании содержания  $\alpha$ -амилазы сыворотки крови повышение ее уровня в 2,9 раза зарегистрировано у 14 (20,9%) больных; у 16 (23,8%) пациентов отмечалась лишь тенденция к повышению.

По результатам фекального эластазного теста в 1-й группе больных недостаточность функции ПЖ разной степени выраженности определялась в 65,5% случаев. Кроме того, у 31,0% пациентов отмечалась эндокринная недостаточность ПЖ, что проявлялось развитием сахарного диабета или нарушениями толерантности к углеводам. Во 2-й группе экзокринная недостаточность ПЖ наблюдалась у 34,2% больных, проявления эндокринной недостаточности регистрировались у 10,5% пациентов.

По данным УЗИ, при ХАП были выявлены следующие характерные признаки: увеличение эхогенности, выраженная неравномерность эхоструктуры, зазубренность контура, часто регистрировался гиперпневматоз. У пациентов с ХБП чаще регистрировалось увеличение размеров железы или ее части, размытость контуров органа, диффузное снижение эхогенности, расширение Вирсунгова протока.

Оценка результатов исследования ПОЛ показала, что и в 1 и 2-й группах имелись достоверные изменения показателей (табл. 1).

Как видно из табл. 1, содержание в крови МДА как без инициации, так и с инициацией НАДФН<sub>2</sub>, а также величины показателей ДК были достоверно выше у всех больных, что подтверждает роль неконтролируемого повышения интенсивности процессов ПОЛ при развитии ХП. Однако при ХБП данные показатели превышали аналогичные у больных ХАП. По нашему мнению, это можно объяснить преобладанием воспалительного компонента в патогенезе заболевания.

При изучении функционирования системы антиоксидантной защиты у больных были получены следующие результаты (табл. 2).

Согласно результатам исследования можно говорить об угнетении активности АОС в 75,9% случаев в 1-й группе, что подтверждалось снижением активности КТ и СОД и указывало на уменьшение резервов АОС и несостоятельность адекватного реагирования данной системы. У 7 больных с ХАП эти показатели были несколько повышены, что было расценено нами как проявление компенсаторно-приспособительных процессов на ранних этапах развития заболевания. Можно предположить, что срыв адапта-

Таблица 1. Показатели свободнорадикального окисления у больных с ХАП и ХБП, мкмоль/л

| Показатель                          | Группа контроля (n = 20) | Больные с ХАП (n = 29) | Больные с ХБП (n = 38) |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| МДА без инициации                   | 7,0 ± 0,22               | 10,3 ± 0,19            | 14,7 ± 0,21            |
| МДА с инициацией НАДФН <sub>2</sub> | 7,8 ± 0,21               | 19,6 ± 0,27            | 29,4 ± 1,7             |
| ДК                                  | 8,5 ± 0,6                | 25,3 ± 1,8             | 36,5 ± 1,9             |

Таблиця 2. Активність ферментів АОС у пацієнтів с ХАП і ХБП

| Група                   | СОД, одиниці активності за 1 мин в 1г Нб | КТ, одиниці Нб |
|-------------------------|--|----------------|
| Група контролю (n = 20) | 2,21 ± 0,2                               | 322,6 ± 24,2   |
| Больные с ХАП (n = 20)  | 1,5 ± 0,13                               | 231,8 ± 21,5   |
| Больные с ХБП (n = 20)  | 2,24 ± 0,19                              | 336,2 ± 29,7   |

ционных реакций по мере развития патологического процесса усиливает повреждающие эффекты ПОЛ и способствует прогрессированию заболевания. У пациентов 2-й группы увеличилась активность изучаемых ферментов в 42,1% случаев. Причем в большинстве случаев характер и выраженность изменений активности данных ферментов зависели от длительности заболевания и частоты рецидивов.

Таким образом, в обеих группах пациентов наблюдались разнонаправленные изменения в состоянии окислительно-антиоксидантной системы. Так, большую выраженность интенсификации ПОЛ при ХБП, на наш взгляд, обуславливает преобладание воспалительных изменений в ПЖ. В свою очередь это зачастую приводит к резкому компенсаторному усилению антирадикальной защиты на ранних стадиях заболевания, которая ослабевает по мере прогрессирования патологического процесса. У больных с ХАП активация ПОЛ в большей степени связана с потенцирующим действием алкоголя на процессы свободнорадикального окисления. У данной категории больных чаще бывает снижена функция АОС. Возможно, это является фактором неуклонного прогрессирования ХП, развития склеротических изменений в ткани органа и формирования функциональной недостаточности ПЖ. У больных с ХАП изменения в ферментативном звене этой системы могут быть обусловлены, по нашему мнению, нарушением метаболизма витаминов с антиоксидантной активностью, необходимых для адекватного функционирования АОС и ряда мик-

роэлементов на фоне хронической алкогольной интоксикации, а также недостаточным поступлением их в организм. Возможно, наличие более выраженного синдрома мальабсорбции на фоне недостаточности функции ПЖ у пациентов с ХАП и предопределяет характерное для данной категории больных снижение активности антирадикальной защиты.

Таким образом, дисбаланс в системе ПОЛ — АОС является повреждающим звеном в цепи метаболического контроля, участвуя в формировании и прогрессировании заболевания. Роль таких изменений в развитии патологического процесса при ХП бесспорна, а их выраженность может свидетельствовать о скорости прогрессирования патологического процесса и характере возможных осложнений, что важно для определения исхода заболевания. Кроме того, целесообразность использования этих показателей в клинической практике обусловлена возможностью оценки неспецифической резистентности организма к различным повреждающим агентам. Изучение окислительно-антиоксидантного статуса больных с ХП различной этиологии углубляет представление о патогенезе заболевания, дает возможность прогнозировать его течение и способствует разработке оптимальных схем терапии. На наш взгляд, интересным представляется дальнейшее изучение состояния процессов пероксидации и антирадикальной защиты в динамике заболевания на разных стадиях его течения в целях разработки методов вторичной профилактики данной патологии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Горчакова Н.О., Олійник С.А., Хмельевський Ю.В. Корекція проміневих уражень, спричинених низькоінтенсивним опроміненням, за допомогою антиоксидантів // Укр. біохім. журн.— 1994.— № 6.— С. 3—22.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
3. Губергриц Н.Б., Линевицкий Ю.В., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Практические возможности повышения диагностического значения традиционных лабораторных тестов при хроническом рецидивирующем панкреатите // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1.— С. 28—31.
4. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
5. Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита // Клини. мед.— 1999.— № 8.— С. 41—45.

6. Лопаткина Т.Н., Авдеев В.Г. Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита // Клини. фармакол. и тер.— 2003.— № 12.— С. 13—17.
7. Махов В.М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита // Росс. мед. журн.— 2002.— № 2.— С. 3—8.
8. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит // Тер. арх.— 2001.— № 1.— С. 62—65.
9. Супрун Е.В. Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний коліт // Проблеми екологічної та медичної генетики і кліні. імунології.— К.—Луганськ—Харків, 2002.— Вип. 3.— С. 96—100.
10. Христин Т.М., Мельничук З.А. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, активність глутатіонової системи при хронічному панкреатиті у хворих похилого віку // Пробл. екол. та мед.— 1999.— № 5.— С. 21—22.
11. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и методы опреде-

ления ее в биологических материалах // Лабор. дело.— 1985.— № 11.— С. 678—681.

12. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. The superoxide radical is an agent of oxygen toxicity: superoxide dismutase provides an important defence // Science.— 1988.— Vol. 201, N 4359.— P. 880.

13. Glasbrenner B., Kahl S., Malfertheiner P. Modern diagnosis of chronic pancreatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— 14.— P. 935—941.

14. Peroxidase-catalyzed formation of quercetin quinone methide-glutathione adducts / N.M. Awad, M.G. Boesma, J. Vervoort, I.M. Rietjens // Arch. Biochem. Biophys.— 2000.— Vol. 378, N 2.— P. 224—233.

15. Singer S.J. The Molecular Organization of Membranes // Annu. Ref. Biochem, 1994.— Vol. 43.— P. 805—833.

16. Zielinska M., Kostrzewa A., Ignatowicz E. Antioxidative activity of flavonoids instimulated human neutrophils // Folia Histochem Cytobiol.— 2000.— Vol. 38, N 1.— P. 25—30.

## ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ ПРИ РІЗНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТАХ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

**М.В. Моргуліс**

У статті розглянуто роль активації перекисного окиснення ліпідів і функціонування системи антиоксидантного захисту при хронічному панкреатиті. Досліджено стан окисно-антиоксидантного статусу у хворих на хронічний панкреатит алкогольного та біліарного генезу. Виокремлено особливості стану даної системи залежно від етіологічного чинника хвороби. Дослідження цих показників поглибить уявлення про патогенез хвороби, дасть змогу визначити спрямування патологічного процесу, сприятиме поліпшенню наслідків лікування хронічного панкреатиту.

## PECULIARITIES OF OXIDANT/ANTIOXIDANT STATUS AT DIFFERENT ETIOLOGICAL VARIANTS OF CHRONIC PANCREATITIS

**M.V. Morgulis**

In the article the role of lipid peroxidation activation and functioning of the antioxidant defense system at chronic pancreatitis have been examined. The state of oxidant/antioxidant status in patients with chronic pancreatitis caused by the alcohol and biliary pathology has been studied. Specific features of the state of this system depending on etiological factor of the disease have been established. Investigation of these indicators will give an insight into disease pathogenesis, will give an opportunity to define direction of pathological process and will promote the attenuation of consequences of the chronic pancreatitis treatment.