УДК 616.342-002-085:577.164.2:612.321

КОНЦЕНТРАЦІЯ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ШЛУНКОВОМУ СОКУ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

І.І. Зелена

Харківський державний медичний університет

Ключові слова: Helicobacter pylori, аскорбінова кислота, шлунковий сік, сироватка крові, антиоксидантні властивості.

Хронічний гастрит (ХГ) посідає центральне місце серед хвороб гастродуоденальної ділянки (80—85%), займаючи перше місце у світі за кількістю хворих. Поширення хронічного гастриту та дуоденіту у нашій країні за 5 років (з 1997 до 2002 рік) збільшилося на 26,6%, а захворюваність — на 19,6% [6]. Небезпека ХГ полягає в тому, що у багатьох випадках він є попередником раку шлунка [4]. Всі ці хвороби мають спільний етіологічний чинник — Helicobacter pylori (H. pylori). Разом із цим в останні роки збільшується кількість праць, присвячених ролі хелікобактерій в ураженні органів, що не належать до шлунково-кишкового тракту [1]. Як з'ясувалося, діапазон їх надзвичайно широкий — від судинних, аутоімунних і шкірних уражень до таких, як хвороби Паркінсона, Бехчера, головний біль і мігрень, глаукома і увеїт, целіакія, харчова алергія [7, 16, 22, 37]. Позагастральні вияви пов'язують із впливом чинників вірулентності H. pylori медіаторами їхньої дії, імунним статусом макроорганізму, впливом прозапальних цитокінів, пептидів, гемостатичних чинників, «білків теплового шоку», продуктів перекисного окиснення ліпідів [14, 18, 24]. Уже доведено етіологічну роль H. pylori в розвитку харчової алергії, синдрому Рейно, вегето-судинної дистонії [12]. Проте є розходження поглядів щодо оцінки ролі H. pylori у механізмі розвитку таких хвороб, як моноклональна гамапатія, первинна карцинома печінки, залізодефіцитна анемія [15, 34].

У літературі є чимало повідомлень про нівелювання симптомів залізодефіцитної анемії, котра була рефрактерною до терапії препаратами заліза, після ерадикаційної терапії [13, 17]. Однак повідомлень про можливі механізми впливу H. pylori на метаболізм заліза в літературі не надто багато. Деякі вчені висловлюють припущення, що бактерія містить залізозв'язувальний протеїн, що за будовою і функціями схожий з людським феритином, з об'єднувальною активністю стосовно гемового заліза еритроцитів [30]. У процесі дослідження in vitro M.O. Husson і співавтори встановили, що зовнішні рецептори мембрани бактерії H. pylori здатні захоплювати і використовувати для росту залізо людського лактоферину і ферумзв'язувального глікопротеїну, котрий виробляється нейтрофілами слизової оболонки шлунка [19]. Ще одним можливим механізмом впливу H. pylori на абсорбцію аліментарного заліза є аскорбінова кислота (АК) шлункового соку. Цей механізм, на відміну від механізмів, наведених вище, відображує опосередкований вплив H. pylori на біодоступність заліза. АК, яка потрапляє до шлункового соку шляхом активної секреції з плазми крові [35, 39], поліпшує абсорбцію заліза. До 80% заліза, що надходить до організму з їжею, перебуває в окисленому стані (Fe^{3+}) і входить до складу білків або органічних кислот. Вивільненню заліза з цих сполук сприяє кисле середовище шлункового соку [8, 11, 26]. Цю реакцію інтенсифікує АК, яка є найважливішим «посилюючим агентом» абсорбції негемового заліза. Цей факт навіть покладено в основу «інтригуючої» гіпотези, що залізо (як і вітамін B_{12}) має власний внутрішній шлунковий чинник, який допомагає його абсорбції. Цим чинником і є АК [26]. Враховуючи виняткову важливу роль АК узагалі і зокрема як складової шлункового соку, актуально визначити, чи впливає хелікобактеріоз на рівень АК в шлунковому соку та сироватці крові. Вказані аспекти не до кінця вивчено [20, 25, 38].

Мета дослідження: з'ясувати вплив гелікобактеріозу на рівень АК в шлунковому соку і сироватці крові, а також дію антигелікобактерної терапії на цей біохімічний показник шлункового соку та сироватки крові.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 45 хворих на хронічний гастрит типу В (20 зі слабким, 16 з помірним та 9 з виразним ступенем колонізації слизової оболонки шлунка H. pylori). Із них 25 чоловіків та 20 жінок віком від 21 до 60 років (середній вік становив (35,1 року ± 7,5) року). Вони згодилися на участь у дослідженні, були здатні до адекватної співпраці. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що не були інфіковані H. pylori. З них 11 чоловіків та 9 жінок віком від 20 до 60 років, середній вік — (33,5 ± 6,5) року.

У дослідження не залучали хворих віком понад 60 років, оскільки встановлено [9], що концентрація АК в сироватці крові цієї вікової групи нижча, ніж у групи 15—60 років. Критерії вилучення з дослідження: 1) прийом кислотознижувальних препаратів (за фармакологічно індукованої гіпохлоргідрії вміст АК у шлунковому соку зменшується [28, 29]); 2) приймання препаратів вітаміну С протягом останніх 4 тиж; 3) антихелікобактерна терапія протягом останніх 6 міс; 4) куріння (за даними деяких досліджень рівень АК в шлунковому соку та сироватці крові достовірно нижча у людей, котрі курять [21, 23, 27, 36]); 5) атрофічні

зміни слизової оболонки шлунка. До дослідження не залучали пацієнтів із супутніми хворобами (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, психопатологія), які могли вплинути на результати дослідження або зумовити припинення участі в ньому пацієнта. Усіх жінок оглянув гінеколог. Обстежено органи малого таза за допомогою ультразвукового дослідження.

Діагноз верифіковано шляхом оцінки комплексу скарг, даних анамнезу та результатів інструментальних методів дослідження: відеоендоскопії (відеосистема «Olympus V 70», Японія) із взяттям біопсійного матеріалу з дна та антрального відділу шлунка і подальшим морфологічним дослідженням біоптату, який фарбували за методикою Гімзи. За наявності до 20 мікробних тіл у полі зору оцінювали колонізацію як слабкого ступеня (+), від 20 до 40 — середнього (++), 40 та більше — високого (+++) [5]. Наявність H. pylori підтверджували двома методами: уреазним тестом та гістологічним дослідженням. Крім того, всім пацієнтам проводили інтрагастральну pH-метрію.

Рівень АК в шлунковому соку та сироватці крові визначали прямим титрометричним методом з використанням розчину 2'6'-дихлорфеноліндофенолу (барвник Тильманса) до лікування та через 2 міс після закінчення стандартної антихелікобактерної терапії, котрого передбачалося призначення рабепразолу (по 20 мг 2 рази на добу протягом 7 діб з подальшим зниженням дози до 20 мг/добу — 14 діб), амоксициліну (по 1000 мг на добу протягом 7 діб), орнідазолу (по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 діб). Принцип методу визначення АК засновано на здатності АК кількісно відновлювати окислений барвник Тильманса до безкольорової лейкоформи. Оцінка аналітичної надійності методу — відтворюваність CV = 5—7% [3].

Референтні показники всіх параметрів отримані в процесі обстеження контрольної групи. Результати клінічних і лабораторних досліджень вносили в індивідуальну реєстраційну форму, потім обробляли їх за методом варіаційної статистики з урахуванням t-критерію Стьюдента з визначенням P (вірогідною вважалася різниця при $P < 0,05$).

Результати та їхнє обговорення

Порівняно з показниками групи контролю до лікування помітно було знижена концентрація АК (табл. 1) у шлунковому соку осіб, інфікованих H. pylori.

Також треба зауважити, що у пацієнтів з високим ступенем колонізації слизової оболонки шлунка H. pylori був достовірно ($P < 0,05$) нижчий рівень АК у шлунковому соку, ніж у пацієнтів зі слабким та середнім ступенем (табл. 2).

Зниження рівня АК у шлунковому соку можна пояснити низкою чинників. По-перше, це може бути наслідком ослаблення активного транспорту АК в умовах гастриту, спричиненого H. pylori. Це припущення підтверджується даними деяких досліджень [33], що продемонстрували значний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією АК у шлунковому соку і ступенем інфільтрації слизової оболонки шлунка поліморфноядерними лейкоцитами при гастриті, зумовленому H. pylori. По-друге, це може бути наслідком підвищення окиснення АК під безпосереднім впливом H. pylori [31]. По-третє, можливо, це є наслідком впливу pH шлункового середовища на стабільність АК. Доречно зазначити, що пацієнти з $pH \geq 4$ мали достовірно нижчий рівень АК у шлунковому соку, ніж з $pH < 4$ ($P < 0,05$; табл. 3). Межовий рівень pH було встановлено у 4, бо при $pH \geq 4$ АК окислюється у біологічно неактивну форму — дегідроаскорбат [2, 10].

Що стосується концентрації АК у сироватці крові (див. табл. 1), то, на наш погляд, зниження цього показника порівняно з аналогічним групи контролю може

Таблиця 1. **Вміст АК до лікування (M ± m), мг/мл**

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ХГВ (n = 45)
АК у сироватці крові	19,1 ± 0,54	11,9 ± 0,67*
АК у шлунковому соку	17,5 ± 0,52	5,4 ± 0,41*

*Примітка: * Вірогідно порівняно з контролем ($P < 0,05$).*

Таблиця 2. **Вміст АК до лікування залежно від ступеня колонізації H. pylori (M ± m), мг/мл**

Показник	Ступінь колонізації слизової оболонки H. pylori		
	Слабкий (n = 20)	Середній (n = 16)	Високий (n = 9)
АК у шлунковому соку	8,4 ± 0,42	7,9 ± 0,49	4,9 ± 0,37*

*Примітка. * Вірогідно порівняно з показниками підгрупи зі слабким та середнім ступенями колонізації ($P < 0,05$).*

Таблиця 3. **Вміст АК до лікування у хворих на ХГВ залежно від рівня pH (M ± m), мг/мл**

Показник	pH ≥ 4 (n = 10)	pH < 4 (n = 35)
АК у шлунковому соку	5,2 ± 0,3	8,7 ± 0,41*

*Примітка. * Вірогідно порівняно з показниками підгрупи хворих з $pH \geq 4$ ($P < 0,05$).*

Таблиця 4. **Вміст АК після лікування (M ± m), мг/мл**

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ХГВ (n = 41)
АК у сироватці крові	19,1 ± 0,54	18,01 ± 0,53 $P_1 < 0,05$; $P_2 > 0,05$
АК у шлунковому соку	17,5 ± 0,52	16,12 ± 0,85 $P_1 < 0,05$; $P_2 > 0,05$

Примітка. P_1 — порівняно з показниками до лікування;
P_2 — порівняно з показниками групи контролю.

Таблиця 5. **Вміст АК після лікування залежно від початкового рівня pH (M ± m), мг/мл**

Показник	pH ≥ 4 (n = 9)	pH < 4 (n = 33)
АК у шлунковому соку	15,93 ± 0,85	16,87 ± 0,85*

*Примітка. *Не вірогідно порівняно з показниками хворих з початковим pH ≥ 4 (P < 0,05).*

мати дві причини. По-перше, воно може спостерігатися як наслідок підвищення активної секреції АК з плазми до шлункового соку під час спроби організму відновити фізіологічне співвідношення між двома середовищами. По-друге, концентрація АК може знижуватися внаслідок порушення біодоступності АК у хворих, інфікованих H. pylori [41]. Організм людини, на відміну від ссавців, що синтезують АК у печінці з глюкози, не має специфічного ферменту галонолактоноксидази, потрібного для синтезу АК, а тому потреба у ньому задовольняється лише АК, що надходить з їжею [32, 40].

Через 2 міс після закінчення лікування спостерігалася їхня позитивна динаміка (табл. 4). Важливо зазначити, що визначали вміст АК лише у тих пацієнтів, у яких ерадикаційна терапія була вдалою (41 пацієнт).

Відображені в таблиці зміни є статистично значущими і вірогідно не відрізняються від контрольних.

Треба зазначити, що після лікування у всіх пацієнтів рівень pH у шлунковому соку був меншим 4. А при порівнянні рівня АК у шлунковому соку до та після лікування у хворих з початковим рівнем pH ≥ 4 та pH < 4 спостерігалися зміни (табл. 5).

Таким чином, у разі вдалої ерадикаційної терапії та нормалізації кислототворчої функції шлунка відновлюються показники антиоксидантної властивості шлункового соку протягом 2 міс.

Висновки

1. Колонізація слизової оболонки шлунка H. pylori супроводжується зниженням рівня АК у шлунковому соку та сироватці крові.
2. Рівень АК в шлунковому соку вірогідно нижчий у разі високого ступеня колонізації H. pylori, ніж за слабкого та помірного.
3. Особи, у яких pH шлункового соку перевищує 4, мають вірогідно нижчий рівень АК у шлунковому соку, ніж ті, у котрих pH < 4.
4. У разі успішної ерадикаційної терапії та нормалізації кислототворчої функції шлунка через 2 міс відновлюється рівень АК у шлунковому соку та сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бардахачьян Э.С., Ломов С.Ю., Харланова Н.Г. Камнева Н.В.* Роль Helicobacter pylori при развитии экстрагастродуоденальных заболеваний // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.— 2005.— № 5.— С. 20—27.
2. *Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаль Г.Г.* Сахарный диабет: ангиопатия окислительный стресс.— М., 2003.— 88 с.
3. Методы определения аскорбиновой кислоты // Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тулельяна.— М.: Медицина, 1998.— С. 168—182.
4. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. и др.* Хронический гастрит как предрак желудка: распространенность, возможности диагностики и лечения // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2 (22).— С. 11—15.
5. *Фадеенко Г.Д.* Методы диагностики Helicobacter pylori // Харьк. мед. журн.— 1996.— № 3.— С. 40—42.
6. *Філліпов Ю.О., Шмігель З.М.* Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби // Гастроентерологія.— 2003.— Вип. 34.— С. 3—12.
7. *Bakos N., Hillander M.* Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopatic urticaria // Int. J. Dermatol.— 2003.— Vol. 42.— P. 613—615.
8. *Brittenham G.M.* Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hoffman R., Benz E.J. Jr., Shattil S.J. et al., eds. Haematology, Basic Principles and Practice. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.— P. 492—523.
9. *Brubacher D., Moser U., Jordan P.* Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis // Int. J. Vitam. Nutr. Res.— 2000.— Vol. 70, N 5.— P. 226—263.
10. *Capurso G., Ricci R., PanzutoF. et al.* Intragastric but not uric acid is depleted in relation with the atrophic body gastritis and H. pylori gastritis // Helicobacter.— 2003.— Vol. 8, N 4.— P. 300—304.
11. *Condrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G.* Iron absorption and transport // Am. J. Med. Sci.— 1999.— Vol. 318.— P. 213—232.
12. *De Koster E., De Brayne I., Langlet P. et al.* Evidence based medicine and extradigestive manifestation of Helicobacter pylori // Acta Gastroenterol. Belg.— 2000.— Vol. 63.— P. 388—392.
13. *Diop S., Aouba A., Varet B.* Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of Helicobacter pylori infection // Presse Medicale.— 2004.— Vol. 33.— P. 1517—1525.
14. *Fisher W., Gebert B., Haas R.* Novel activities of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin: from eputhelial cells toward the immune system // Int. J. Med. Microbiol.— 2004.— Vol. 293.— P. 539—547.
15. *Gasbarrini A., Franceschi F., Armuzzi A. et al.* Extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection // Gut.— 1999.— 45.— P. 9—12.

16. *Gasbarrini A., Gabrielli M., Fiore G. et al.* Associatoin between Helicobacter pylori cytotoxic type I CagA-positive and migraine with ayra // Cephalagia.— 2000.— Vol. 20.— P. 561—565.

17. *Hacihanefioglu A., Edebali F., Celebi A. et al*. Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection after the eradication of Helicobacter pylori // Hepato-Gastroenterology.— 2004.— Vol. 51.— P. 313—318.

18. *Hocker M., Hohenberger* P. Helicobacter pylori virulence factors — one part of a big picture // Lancet.— 2003.— Vol. 362.— P. 1231—1233.

19. *Husson M.O., Legrand D., Spik G. et al*. Iron acquisition by Helicobacter pylori: importance of human lactoferrin // Infect Immun.— 1993.— Vol. 61.— P. 2694—2701.

20. *Jacob R.A., Sotoudeh G*. Vitamin C function and status in chronic disease. Review // Nutr. Clin. Care.— 2002.— Vol. 5, N 2.— P. 66—74.

21. *Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniarz E. et al.* Tobacco smoking and vitamin C concentration in gastric juice in healthy subjects and patients with Helicobacter pylori infection // Eur J. Cancer Prev.— 2000.— Vol. 9, N 6.— P. 423—430.

22. *Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D.* Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and Helicobacter pylori infection // Med. Hypotheses.— 2004.— Vol. 62.— P. 378—381.

23. *Lee B.M., Lee S.K., Kim H.S.* Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene and red ginseng) // Cancer.— 1998.— Vol. 132.— P. 219—227.

24. *Lehours P., Menard A., Dupout S. et al*. Evaluation of the association of nine Helicobacter pylorivirulense factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated limphoid tissue limphoma // Infect. Immun.— 2004.— Vol. 72.— P. 880—888.

25. *Levine M., Rumsey S.C., Wang Y. et al*. Vitamin C. In Stipanuk M.H. (ed): Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.— Philadelphia: W B Saunders, 2000.— P. 541—567.

26. *Lombard M., Chua E., O'Toole P.* Regulation of intestinal non-haem iron absorption // Gut.— 1997.— Vol. 40.— P. 435—444.

27. *Lykkesfeldt J., Prieme H., Loft S. et al.* Effect of smoking cessation on plasma ascorbic acid concentration // BMJ.— 1996.— Vol. 313.— P. 91—95.

28. *Mowat C., Carswell A., Wirz A. et al*. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice // Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116.— P. 813—835.

29. *Mowat C., McColl K.E.* Alterations in intragastric nitrite and vitamin C levels during acid inhibitory therapy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 15, N 3.— P. 523—560.

30. *Nahon S., Lahmek P., Massard J. et al.* Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? // Helicobacter.— 2003.— N 8 (6).— P. 573—580.

31. *Odum L., Andersen L.P*. Investigation of Helicobacter pylori ascorbic acid oxidating activity // FEMS Immunol. Med. Microbiol.— 1995.— Vol. 10.— P. 289—294.

32. *Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al*. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention // J. Am. Col. Nutr.— 2003.— Vol. 22, N 1.— P. 18—35.

33. *Paulo J.* Effect of vitamin C administration on gastric colonization by Helicobacter pylori // Arq. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 42, N 3.— P. 26—30.

34. *Rajkumar S.V., Kyle R.A., Plevak M.F. et al*. Helicobacter pylori infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance // Br. J. Haematol.— 2002.— Vol. 119.— P. 706—708.

35. *Rathbone B.J., Johnson A.W., Wyatt K. et al*. Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice // Clin. Sci (Lond).— 1989.— Vol. 76, N 3.— P. 237—278.

36. *Reilly M., Delanty N., Lawson J.A., FitzGerald G.A*. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers // Circulation.— 1996.— Vol. 94.— P. 19—25.

37. *Sherman P.M., Lin F.Y*. Extradigestive manifestation of Helicobacter pylori infection in children and adolescents // Can. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 19.— (7).— P. 421—426.

38. *Shiotani A., Iishi H., Kumamoto M., Nakae Y.* Helicobacter pylori infection and increased nitrite synthesis in the stomach. Inflammation and atrophy connections // Dig. Liver Dis.— 2004 May.— N 36 (5).— P. 327—359.

39. *Sobala G.M., Schorah C.J., Sanderson M. et al.* Ascorbic acid in the human stomach // Gastroenterology.— 1989.— Vol. 97, N 2.— P. 357—420.

40. *Waring A.J., Schorah C.J*. Transport of ascorbic acid in gastric epithelial cells in vitro // Clin. Chim. Acta.— 1998.— Vol. 275, N 2.— P. 137—186.

41. *Woodward M., Tunstall-Pedoe H., McColl K.L*. Helicobacter pylori infection reduces systemic availability of dietary vitamin C // Eur. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 13.— P. 233—240.

КОНЦЕНТРАЦИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКУ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

И.И. Зелёная

Уровень аскорбиновой кислоты в желудочном соке исследовали у больных хроническим гастритом типа В до и через 2 мес после завершения стандартной антихеликобактерной терапии. До лечения было определено достоверное снижение концентрации аскорбиновой кислоты у данной группы по сравнению с показателями здоровых, не инфицированных H. pylori. Через 2 мес после успешной антихеликобактерной терапии уровень аскорбиновой кислоты нормализовался и достоверно не отличался от нормы. Возможными механизмами влияния H. pylori на аскорбиновую кислоту являются: во-первых — повышение окисления, во-вторых — уменьшение секреции, в-третьих — снижение биодоступности.

ASCORBIC ACID CONCENTRATION IN GASTRIC JUICE AND BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE B CHRONIC GASTRITIS

I.I. Zelena

The level of ascorbic acid in gastric juice and blood serum were examined before and after anti-H. pylori treatment in patients with type B chronic gastritis. It has been determined that before treatment the level was significantly decreased in this group in comparison with that of healthy subjects not infected with. After two months of successful antihelicobacter therapy the ascorbic acid level was normalized and did not significantly differ from normal level. The possible mechanisms of H. pylori effects on ascorbic acid are: firstly increase of oxidation, secondly reduction of secretion and in the third place decrease of bioavailability.