

Вітамінний і антиоксидантний дисбаланс у клінічній картині хронічного панкреатиту у практиці сімейного лікаря

Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька, А.І. Бабінець

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

В амбулаторних хворих з хронічним панкреатитом (ХП) було діагностовано стан персистивного оксидативного стресу, який перебігав на тлі зниженого рівня антиоксидантів ферментного та неферментного складу ($p < 0,05$), за рівнем малонового альдегіду. Дефіцит антиоксидантів поглиблювався при більш тяжкому перебігу ХП, що свідчило про предикторну роль зниження рівня антиоксидантних систем захисту на прогресування ХП. Було встановлено дефект трофологічного статусу у вітамінній складовій (токоферол, ретинол, аскорбінова кислота) при прогресуванні ХП і наявність взаємозалежності трофологічного статусу пацієнтів і стану антиоксидантних систем захисту.

Ключові слова: хронічний панкреатит, оксидативний стрес, антиоксидантні системи захисту, трофологічний статус, вітаміни.

У здоровому організмі людини співвідношення про- та антиоксидантів перебуває у рівновазі, тобто у стані гомеостазу. При патології відбувається зрушення у цій життєво важливій системі, яка є універсальною для всіх патологічних процесів. Хронічний панкреатит (ХП) належить до числа найбільш складних поліетіологічних і поліморбідних захворювань у клініці внутрішніх хвороб, у патогенезі якого відбувається активація оксидативного стресу (ОС) і депресія і/або активація системи антиоксидантного захисту (АОСЗ). Саме тому поглиблене вивчення цих процесів при ХП є актуальним. Тим більше що за останні 10 років в Україні рівень захворюваності на ХП у популяції людей молодого віку виріс майже у 4 рази [1, 2, 4].

Важливою патогенетичною ланкою розвитку запального процесу у підшлунковій залозі (ПЗ) при ХП незалежно від етіології є ОС [2, 7]. Це стан, при якому відбувається активація вільнорадикальних процесів на тлі депресії чи недостатності природних антиоксидантів. Підтримувати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) на відповідному фізіологічному рівні допомагає АОСЗ. У фізіологічних умовах існує відповідна рівновага між цими системами. Зниження активності АОСЗ чи її недостатність призводить до підвищення активності ПОЛ, що в кінцевому результаті ініціює мембранопатологічні процеси [5–7]. Ціла низка експериментальних досліджень встановила зв'язок ОС з розвитком фіброзу у ПЗ. Крім того, при клінічних дослідженнях у хворих на ХП виявлений дефіцит антиоксидантів і підвищення рівня ПОЛ [1–3, 7].

При ХП ключовим медіатором запуску запальних реакцій є цитокіни: ІЛ-1-бета, TNF-альфа, ІЛ-8 та інші. Інтрапанкреатичне підвищення концентрації протизапальних цитокінів та фактора росту спричинює активацію ОС. Зокрема, TNF-альфа підвищує фагоцитарну активність моноцитів, їхню дегрануляцію, збільшує активність циклооксигенази з наступним внутрішньоклітинним утворенням

вільних радикалів, прооксидантів та активних форм кисню (АФК) [1, 4, 6]. Джерелом АФК в організмі також є нейтрофільні гранулоцити. При відсутності патологічного процесу вони знаходяться в крові у неактивному стані. Однак, будучи носіями готового ефекторного потенціалу і маючи здатність до швидкої його реалізації, ці клітини активно включаються у патологічні механізми запального процесу. При стимуляції нейтрофільних гранулоцитів відбувається «респіраторний вибух». Цей термін відображає швидку зміну метаболізму нейтрофільних гранулоцитів з активацією внутрішньоклітинної мієлопероксидази, збільшення потреби і окиснення глюкози, ріст поглинання кисню і генерацію АФК: супероксидного аніон-радикала, перекису водню, гідроксильного радикала та вільного кисню. Протягом кількох секунд після активації нейтрофільних гранулоцитів рівень продукції АФК у них підвищується більш ніж у 100 разів [5]. Хоч локальна генерація АФК у ПЗ не призводить до розвитку панкреатиту, проте вона спричинює швидку загибель ацинарних клітин ПЗ, стимулює вазодилатацію та локальне ураження паренхіми органа. Підсилення ОС призводить до прогресування панкреатиту та розвитку ускладнень, а також спричинює виснаження запасів неферментних антиоксидантів: аскорбінової кислоти, токоферолу та ретинолу, що призводить до ослаблення АОСЗ при ХП. Адже вітамін С є потужним антиоксидантом, який також відновлює та захищає інші антиоксиданти, зокрема вітамін Е.

Токоферол має виражену антиоксидантну властивість за рахунок інгібування окиснення ліпідів, які є складовою частиною мембран клітин. Токоферол запобігає підвищенню їхньої проникності, яке зумовлене ушкоджувальною дією вільних радикалів.

Ретинол і його природний попередник бета-каротин сприяють руйнуванню вільних радикалів [6]. Наведені вище неферментні антиоксиданти є вітамінами, всмоктування яких порушується при прогресуванні ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, а це посилює дисбаланс АОСЗ і свідчить про трофологічну недостатність при цій патології.

Церулоплазмін – багатофункціональний глікопротеїн альфа-2-глобулінової фракції сироватки крові, транспортна форма міді – є універсальним позаклітинним «гасником» вільних радикалів. Має активність супероксиддисмутази (СОД): відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води і у такий спосіб захищає від пошкодження ліпідні структури мембран. Він окиснює 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 СОД. Концентрація церулоплазміну корелює із рівнем інших гострофазних маркерів, його синтез стимулює ІЛ-6 [5].

Актуальність вивчення системи ОС–АОСЗ у перебігу ХП також підтверджується тим фактом, що стандартна те-

Стан показників ОС–АОСЗ у хворих на ХП залежно від тяжкості клінічного перебігу

Показник ОС–АОСЗ	Групи дослідження		
	Група контролю, n=20	I група, n=22	II група, n=13
МА, ммоль/л	2,810±0,095	4,012±0,094*	5,841±0,094**
СОД, ум. од.	62,15±2,85	51,43±0,77*	43,16±1,37**
Каталаза, %	17,48±0,77	15,71±0,43*	13,97±0,78**
SH-групи, ммоль/л	68,50±2,13	55,43±1,93*	44,045±1,29**
Церулоплазмін, мг/л	245,6±2,6	371,8±3,1*	457,1±4,1**
Токоферол, мкмоль/л	113,04±0,24	82,07±1,43*	59,52±1,73**
Ретинол, мкмоль/л	1,61±0,10	1,02±0,09*	0,67±0,21**
Аскорбінова кислота, мг/л	10,26±0,14	8,41±0,08*	3,23±0,16**

Примітка.* – достовірність різниць показників стосовно групи контролю ($p < 0,05$);

** – достовірність різниць показників II клінічної групи стосовно I групи ($p < 0,05$).

рапія ХП зазвичай спрямована на купірування болю, зменшення запалення тканини ПЗ та інтрапанкреатичного тиску, гальмування прогресування набряково-інтерстиціальної стадії панкреатиту, створення функціонального спокою ПЗ [2, 7] і не враховує необхідності корекції балансу системи ОС–АОСЗ. До складу загальноприйнятої терапії ХП не завжди включають лікарські препарати, які відновлюють антиоксидантну активність організму, що потребує наукового обґрунтування.

Мета досліджень: вивчити глибину порушень у системі прооксиданти–антиоксиданти при ХП та проаналізувати їхній вплив на клінічний перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 35 амбулаторних пацієнтів з ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Вік хворих складав від 25 до 74 років; чоловіків було 17, жінок – 18. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Діагноз ХП верифікували за загальноприйнятими стандартами. Стан ПОЛ оцінювали за рівнем малонового альдегіду (МА), стан АОСЗ – за рівнями СОД, каталази, церулоплазміну, SH-груп, токоферолу, ретинолу (визначали спектрофотометричним методом) та аскорбінової кислоти (визначали за методикою Фармера).

Хворі були розділені на 2 групи за ступенем тяжкості перебігу захворювання, який оцінювали за кількістю загострень на рік та можливістю їхньої медикаментозної корекції. При легкому перебігу ХП загострення відбуваються не більше 2 разів на рік, піддаються лікуванню за 3–14 днів, період ремісії може становити до 1 року. При середньому ступені ХП – загострення бувають 2–3 рази на рік, але перебігають без ускладнень, хоча тривалість ремісії значно скорочується. Тяжкий ступінь ХП супроводжується розвитком загострень частіше 3 разів на рік, може супроводжуватися ускладненнями, важко піддається медикаментозній корекції (більше місяця), іноді рецидиви повністю не купіруються, а лише тимчасово знижується інтенсивність болю. У 22 (62,86%) пацієнтів – 10 (28,57%) чоловіків та 12 (34,29%) жінок – діагностували легкий перебіг ХП. У 10 (28,57%) хворих – 6 (17,14%) чоловіків та 4 (11,43%) жінок – відзначали перебіг середнього ступеня, а в 3 (8,57%) хворих – 1 (2,86%) чоловіка та 2 (5,71%) жінок – тяжкий перебіг ХП. У I клінічну групу увійшли пацієнти з легким перебігом ХП, у II клінічну групу – пацієнти з перебігом середньої тяжкості та тяжким ХП.

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою персонального комп'ютера з використанням стан-

дартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи результати проведених досліджень, було встановлено, що рівень МА у I групі хворих був достовірно вищий, ніж у групі контролю, і становив $4,012 \pm 0,094$ ммоль/л. У II групі пацієнтів із ХП середнього ступеня тяжкості рівень МА був вищий у порівнянні з I та контрольною групами. Таким чином, ОС за показником МА посилювався у хворих з поглибленням клінічного перебігу ХП (таблиця).

Активність АОСЗ оцінювали за рівнями антиоксидантів ферментного складу (СОД і каталази), а також АОСЗ неферментного складу за станом SH-груп, токоферолу, ретинолу та аскорбінової кислоти. Рівень цих речовин (див. табл.) був знижений у всіх клінічних групах пацієнтів у порівнянні з контролем. Дефіцит АОСЗ поглиблювався при більш тяжкому перебігу ХП, що констатувало предикторну роль зниження рівня АОСЗ на прогресування ХП. Також це засвідчило дефект трофологічного статусу у вітамінній складовій (токоферол, ретинол, аскорбінова кислота) при прогресуванні ХП і наявність взаємозалежності трофологічного статусу пацієнтів і стану АОСЗ.

Концентрація церулоплазміну у крові хворих була достовірно вищою у II групі у порівнянні з I групою, що може свідчити про наявність торпідного запального процесу при ХП, оскільки церулоплазмін є також індикатором запалення.

ВИСНОВКИ

1. При хронічному панкреатиті (ХП) у хворих було встановлено стан персистивного оксидативного стресу, який перебігав на тлі зниженого рівня антиоксидантів ферментного та неферментного складу ($p < 0,05$), за рівнем малонового альдегіду.

2. Дефіцит АОСЗ поглиблювався при більш тяжкому перебігу ХП, що констатувало предикторну роль зниження рівня АОСЗ у прогресуванні ХП.

3. Було встановлено дефект трофологічного статусу у вітамінній складовій (токоферол, ретинол, аскорбінова кислота ($p < 0,05$)) при прогресуванні ХП і наявність взаємозалежності трофологічного статусу пацієнтів і стану АОСЗ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення оксидантно-антиоксидантного статусу хворих на ХП різної етіології, що доповнить уявлення про патогенез захворювання і дасть можливість прогнозувати його перебіг і запропонувати оптимальні схеми лікування.

Витаминный и антиоксидантный дисбаланс в клинической картине хронического панкреатита в практике семейного врача
Л.С. Бабинец, И.М. Галабицкая, А.И. Бабинец

Vitamin and antioxidant imbalance in the clinical picture of chronic pancreatitis in the practice of family doctor
L.S. Babinets, I.M. Halabitska, A.I. Babinets

У амбулаторных больных с хроническим панкреатитом (ХП) было диагностировано состояние персистирующего оксидативного стресса, который протекал на фоне пониженного уровня антиоксидантов ферментного и неферментного состава ($p < 0,05$), по уровню малонового альдегида. Дефицит антиоксидантов углублялся при более тяжелом течении ХП, что свидетельствовало о предикторной роли снижения уровня антиоксидантных систем защиты на прогрессирование ХП. Были установлены дефект трофологического статуса по витаминной составляющей (токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота) при прогрессировании ХП и наличие взаимозависимости трофологического статуса пациентов и состояния антиоксидантных систем защиты.

Ключевые слова: хронический панкреатит, оксидативный стресс, антиоксидантные системы защиты, трофологический статус, витамины.

In ambulatory patients with chronic pancreatitis (CP) was established persistent state of oxidative stress on the level of malonic aldehyde, which ran against the lowered level of antioxidant enzymatic and non-enzymatic composition ($p < 0,05$). Deficiency of antioxidants deepened with more severe CP, which stated that the villages predictor role reducing antioxidant protection systems on the progression of CP. It was found defective trophic status in vitamin component (tocopherole, retinole, ascorbic acid) on the progression of CP and the presence of interdependence trophic patient status and condition of antioxidant protection.

Key words: chronic pancreatitis, oxidative stress, antioxidant protection system, trophic status and vitamins.

Сведения об авторах

Бабинец Лилия Степановна – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

Галабицкая Ирина Михайловна – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

Бабинец Анастасия Игоревна – Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабинец Л.С. Дисбіоз товстої кишки як чинник порушень в антиоксидантному статусі хворих на хронічний панкреатит у поєднанні із хронічним захворюванням легень, шляхи оптимізації лікування / Л.С. Бабинец, О.С. Квасніцька // Вісник наукових досліджень – 2011. – № 4. – С. 44–48.
 2. Бабинец Л.С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів

при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л.С. Бабинец, О.С. Квасніцька // Вестник клуба панкреатологов. – 2012. – № 4. – С. 6–7.
 3. Буеверов А.О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастронент., гепатол. и колопрокт. – 1999. – № 4. – С. 15–18.

4. Владимірова Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологической мембране / Ю.А. Владимірова, А.И. Арчаков // Терап. арх. – 2007. – № 6. – С. 62–65.
 5. Горчакова Н.О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н.О. Горчакова, С.А. Олійник, К.Г. Гаркава та ін. // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7–13.

6. Масик Н.П. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П. Масик // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 17–21.
 7. Стародуб Є.М. Застосування антиоксидантів у лікуванні хронічних захворювань печінки / Є.М. Стародуб, О.Є. Самогальська // Здоров'я України. – 2004. – № 5 (90). – С. 36.

Статья поступила в редакцию 07.02.2014