

В. В. Бойко, О. М. Песоцький,
І. А. Кулик, С. А. Павличенко,
О. В. Шадрін, О. М. Шевченко,
А. В. Москаленко

Харківський національний
медичний університет

© Колектив авторів

ОКИСНИЙ СТРЕС ПРИ ХРОНІЧНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Резюме. Окиснювальний стрес являє собою стан, при якому має місце різка активація вільно-радикальних процесів на тлі депресії або недостатності природних антиоксидантних систем. Представлені результати лікування 85 хворих, які перебували на лікуванні з приводу хронічного рецидивуючого панкреатиту, у відділеннях ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» та Харківської міської лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. Мещанінова. Основну групу (42 пацієнта) склали хворі, у яких в комплексному хірургічному лікуванні застосовувалися ендоскопічні методики та антиоксидантна і мембраностабілізуюча терапія. До групи порівняння увійшли 43 хворих, які перенесли традиційні способи хірургічного та консервативного лікування.

Ключові слова: окиснювальний стрес, хронічний панкреатит, антиоксидантна і мембраностабілізуюча терапія.

Вступ

На теперешній час поряд зі збільшенням кількості хворих на гострий панкреатит спостерігається високий відсоток рецидивів захворювання після перенесених гострих нападів, які складають 40–60 % [1]. За даними Шалімова О. О. і співавт. (1990) [3] у 10 % хворих після першого нападу і 70% хворих при повторних нападах, гострий панкреатит приймає хронічний перебіг. На думку Кузина М. І. і співавт. (1985) [1] слід говорити не про гострий і хронічний панкреатит, а про єдиний запально-дегенеративний процес у підшлунковій залозі (ПЗ). Цей хронічний процес протікає фазово, з періодами загострень, що супроводжуються деструкцією тканини залози, і періодів відносного благополуччя, коли відзначається заміщення пошкодженої паренхіми органу сполучною тканиною, а також поступово наростаюча загибель і атрофія паренхіми, склероз (фіброз) стромы. Дані зміни є незворотними і мають тенденцію до прогресування. Останнє передбачає не тільки посилення вищеназваних процесів фіброзу ПЗ, але і розвиток гострих нападів, які відомо мають умовно несприятливий прогноз.

Окиснювальний стрес являє собою стан, при якому має місце різка активація вільно-радикальних процесів на тлі депресії або недостатності природних антиоксидантних систем [3, 13]. Цілий ряд експериментальних досліджень свідчить про зв'язок останнього з розвитком фіброзу в різних органах [4, 12, 13], в тому числі і в ПЗ [11, 14]. Численними роботами, на великому клінічному матеріалі продемонстровано, що у хворих на хронічний панкреатит має місце дефіцит антиоксидан-

тів [13], підвищений рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в тканинах ПЗ [5]. Останнє дозволяє припускати розвиток панкреофіброза після перенесеного гострого нападу. Встановлено також, що процеси ПОЛ є механізмом підтримки запального процесу в ПЗ, який продовжує функціонувати і після купіювання основних клінічних проявів захворювання [2, 3, 10]. Це може свідчити про те, що фізіологічний резерв антиоксидантної системи недостатній для призупинення процесів ПОЛ, запущених в період загострення захворювання [4], а, отже, і для запобігання розвитку структурних змін у вигляді панкреофіброза в ПЗ, яка, як відомо, володіє найменшою стійкістю до окиснювального стресу в порівнянні з іншими органами [9]. Саме цей факт диктує необхідність включення в комплекс консервативної терапії препаратів антиоксидантної дії не тільки в гострому періоді захворювання, але і в період реконвалесценції з метою запобігання та припинення подальшого прогресування змін в тканині ПЗ склеротичного характеру. Підтвердженням цьому можуть бути дані, що свідчать про те, що антиоксидантна підтримка в період ремісії захворювання знижує потребу в знеболенні і частоту рецидивних нападів захворювання [6, 11]. Зниження кількості рецидивів панкреатиту можна домогтися, використовуючи антиоксидантні препарати і в гострому періоді захворювання [7]. Оскільки максимальна рання корекція процесів ПОЛ дозволяє добитися одужання з мінімальними морфологічними змінами в ПЗ [4, 13] та зменшити вираженість панкреофіброза [14]. Окиснювальний стрес, що супроводжує хронічний панкреатит, безумовно, надає ряд негативних



впливів на окремі сторони метаболізму. Надмірна інтенсифікація пероксидації веде до порушення мікроциркуляції, обмінних процесів і розвитку гіпоксії, яка сама по собі індукує перекисне окиснення ліпідів. Формується «порочне коло» з порушенням іонного гомеостазу та біоенергетики, що в разі тривалого функціонування може пошкодити клітини і викликати їх загибель.

У патогенезі алкогольного хронічного панкреатиту [8, 10] беруть участь такі механізми, як постійне неконтрольоване вживання етанолу, що порушує синтез фосфоліпідів клітинних мембран, що викликає підвищення їх проникності для ферментів, і пригнічення етанолом біоенергетичних процесів в клітинах з подальшим зменшенням їх стійкості до ушкоджувальних впливів і прискоренням некротичного процесу. При всіх варіантах хронічного панкреатиту помітну роль відіграють зміни в системі мікроциркуляції, що призводять до гіпоксії клітин підшлункової залози, фіброзу дрібних судин і підвищенню в них рівня циклічної аденозинмонофосфатази, яка, у свою чергу, активізує транспорт кальцію в клітини. Надлишкове насичення клітин кальцієм і надмірне накопичення його в мітохондріях ведуть до роз'єднання окиснення і фосфорилування і далі до фази значного зниження доставки крові до клітин і наростання процесів дистрофії [3].

Матеріали та методи досліджень

Представлені результати лікування 85 хворих, які перебували на лікуванні з приводу хронічного рецидивуючого панкреатиту, у відділеннях ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» та Харківської міської лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. Мешанінова. Основну групу (42 пацієнта) склали хворі, у яких в комплексному хірургічному лікуванні застосовувалися ендоскопічні методи та антиоксидантна і мембраностабілізуюча терапія. У групу порівняння увійшли 43 хворих, які перенесли традиційні способи хірургічного та консервативного лікування.

Рівень малонового діальдегіду визначали у 42 пацієнтів основної групи і у 43 хворих групи порівняння. Біохімічні дослідження виконувалися за допомогою добре розроблених методів: визначення активності трипсину — за методикою Erlanger et al., (1961) в модифікації В. А. Шатернікова (1970), амілазу сироватки — по Saraway, амілазу сечі — по J. Wohlegemuth. Продукт перекисного окиснення — малоновий діальдегід визначали методом оцінки інтенсивності фарбування продуктів реакції малонового діальдегіду (МДА) з тіобарбітуровою кислотою методом M. Mihara et al., (1980).

Результати досліджень та їх обговорення

Одним з початкових моментів патогенезу хронічного панкреатиту, на нашу думку, є активація вільнорадикального окиснення та пошкодження клітинних мембран вільними радикалами. Вивчення цієї ланки патогенетичного ланцюга хронічного панкреатиту та впливу на нього за допомогою антиоксидантів є перспективним напрямом у лікуванні пацієнтів даної категорії. Активність вільнорадикального окиснення ліпідів визначали за рівнем проміжного продукту — малонового діальдегіду (МДА) — в сироватці крові хворих з хронічним рецидивуючим панкреатитом. Результати дослідження активності ПОЛ свідчили про ушкодження клітинних мембран в умовах вираженої гіпоксії тканин при хронічному панкреатиті. Збільшення МДА в сироватці крові хворих з хронічним панкреатитом спостерігалось внаслідок великої виразності фіброзно-склеротичних змін паренхіми і глибоких структурних порушень в мікроциркуляторному руслі органу.

Таблиця 1

Рівень малонового діальдегіду в сироватці крові в динаміці лікування, М \pm м

Рівень МДА, мкМ/л (n=4,10 \pm 0,10)	Основна група (n=42)	Група порівняння (n=43)
До лікування	14,19 \pm 0,27	15,66 \pm 1,29*
Після лікування	3,82 \pm 0,08	8,42 \pm 0,22*

Примітка: * p<0,05 у порівнянні з нормою.

Окиснювальний стрес є одним з основних механізмів розвитку запалення підшлункової залози при хронічному панкреатиті незалежно від етіології. Окиснювальний стрес — це стан, при якому відбувається активація вільнорадикальних процесів на фоні депресії або недостатності природних антиоксидантних систем. Підтримувати перекисне окиснення ліпідів на певному фізіологічному рівні допомагає система антиоксидантного захисту. У фізіологічних умовах існує певна рівновага між цими системами. Зниження активності антиоксидантного захисту або його неспроможність сприяє підвищенню активності ПОЛ, що в кінцевому підсумку призводить до мембрано-патологічних процесів. При включенні антиоксидантів в комплекс засобів інфузійної терапії у пацієнтів основної групи враховували синергізм їх дії на розвиток процесів ПОЛ. Таким синергізмом володіють антиоксиданти (токоферолі) у поєднанні з сульфовмістними препаратами. Вітамін Е, що володіє високою антирадикальною активністю, нейтралізує, знаходячись в тканинах, перекис, проте чинить менший вплив на ранні етапи вільнорадикального окиснення — «зародження і розгалуження ланцюгів». Сірковмісні антиоксиданти, навпаки, надають максимальну дію на

стадії «розгалуження ланцюгів». Аскорбінова кислота значно посилює дію α -токоферолу.

У плані мембраностабілізуючої терапії за-слуговує увагу препарат групи формальдегідів — уротропін. Уротропін у кислому середовищі (або в умовах ацидозу) розпадається на формальдегід і аміак. Формальдегід присутній у всіх життєво важливих органах і бере участь у реакціях обміну речовин, при ішемії спостерігається тенденція до зниження його змісту. Підвищення рівня формальдегіду в 4–5 разів у порівнянні з нормою веде до уповільнення обмінних процесів, до збільшення безпечних термінів ішемії, тобто формальдегід має здатність оберігати клітини від аноксичних пошкоджень. Таким чином, з метою профілактики та лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом основної групи ми застосовували такі препарати: α -токоферолу ацетат (30 % розчин по 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу), 10 % розчин ацетилсаліцилової кислоти (5–10 мл внутрішньо), 5 % розчин піридоксину хлориду (10–15 мл внутрішньовенно), 5 % розчин унітіолу (5 мл внутрішньовенно), 40 % розчин уротропіну (10 мл внутрішньовенно). Дослідження рівня панкреатичних ферментів сироватки крові (амілаза і трипсин) показало, що ферментемія пов'язана з глибинним ураженням паренхіми підшлункової залози під час загострення хронічного панкреатиту. Однак відсутність підвищення рівня амілази в сечі (в межах 256–512 од. в обох групах спостережень) свідчить про транзиторний характер ферментемії. Дослідження рівня загального білірубину в сироватці крові виявило значно більші показники при ураженні протокової системи залози, так як внаслідок вираженої

стриктури дистального відділу холедоха порушується відтік жовчі і розвивається жовчна гіпертензія.

Таблиця 2

Рівень ферментів сироватки крові

Показники	Основна група (n=42)	Група порівняння (n=43)
Загальний білірубін, мкм/л	47,19±0,02	50,2±12,43*
Трипсин, мкмоль/мл.хв	3,57±0,26 після лікування 0,52±0,07*	3,79±0,19 після лікування 2,23±0,46*
Амілаза	78,3±0,7**	81,62±2,3**

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ у порівнянні нормою

У результаті застосованої антиоксидантної та мембраностабілізуючої терапії за запропонованою схемою при хронічному рецидивуючому панкреатиті в основній групі спостерігалось зниження активності протеолітичного ферменту (трипсину) майже в 4 рази, показників ПОЛ за рівнем МДА — на 30 %.

Висновки

Застосування антиоксидантної та мембраностабілізуючої терапії, що включає α -токоферолу ацетат, аскорбінову кислоту, піридоксина хлорид, унітіол і уротропін, дало позитивний клінічний ефект в основній групі пацієнтів з хронічним панкреатитом, що свідчить про пошкодження клітинних мембран вільними радикалами. Після комплексного лікування спостерігалось купіювання больового синдрому, поліпшення функціонального стану підшлункової залози за рахунок зниження рівня вільнорадикального окиснення та ферментемії.

ЛІТЕРАТУРА

- Кузин М. И. Хронический панкреатит / М. И. Кузин, М. В. Данилов, Д. Ф. Благовидов // — М. : Медицина, 1985. — 368 с.
- Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом / С. И. Леонович, М. Ю. Ревтович, В. Н. Чумаков [и др.] // Белорусский медицинский журнал. — 2003. — № 2. — С. 52–54.
- Шалимов А.А. Острый панкреатит и его осложнения / А.А. Шалимов, А. П. Радзиховский, М. Е. Нечитайло. — К. : Наук. думка, 1990. — 272 с.
- Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis / N. Ohnishi, T. Miyata, H. Ohnishi [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52, № 10. — P. 1487–1493.
- Camostate mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity / F. Gibo, T. Ito, K. Kawabe [et al.] // Lab. Investigation. — 2005. — Vol. 85, № 1. — P. 75–89.
- Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and an Angiotensin II Receptor Blocker Synergistically Suppresses Chronic Pancreatitis in Rats / T. Yamada, A. Kuno, K. Ogawa [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2005. — Vol. 313, № 1. — P. 36–45.
- Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis Studies with rat pancreatic stellate cells / M. V. Apte, P. A. Phillips, R. G. Fahmy [et al.] // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, № 4. — P. 780–794.
- Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / F. W. Shek, R. C. Benyon, F. M. Walker [et al.] // Am. J. Pathol. — 2002. — Vol. 160, № 5. — P. 1787–1798.
- Inhibitory effects of interferons on pancreatic stellate cell activation / J.-T. Baumert, G. Sparmann, J. Emmrich [et al.] // World. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 6. — P. 896–901.
- Molecular regulation of pancreatic stellate cell function / R. Jaster // Molecular Cancer. — 2004. — Vol. 3. — P. 26.
- Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Fahmy [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 50, № 4. — P. 535–541.
- Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips, J.A. McCarroll, S. Park [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52, № 10. — P. 275–282.

13. *The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis* /G. J. Morris-Stiff, D. J. Bowrey, D. Oleesky et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2135–2140.

14. *Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with the development of chronic pancreatitis* / J. A. Gomez, X. Molero, E. Vaquero et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 287, № 1. — G. 162–169.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ

*V. V. Boyko,
O. M. Pesotskiy, I. A. Kulik,
S. A. Pavlichenko,
O. V. Shadrin,
O. M. Shevchenko,
A. V. Moskalenko*

Резюме. Окислительный стресс представляет собой состояние, при котором имеет место резкая активация свободно-радикальных процессов на фоне депрессии или недостаточности естественных антиоксидантных систем. Представлены результаты лечения 85 больных, находившихся на лечении по поводу хронического рецидивирующего панкреатита, в отделениях ГУ «ИОНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» и Харьковской городской больницы скорой и неотложной медицинской помощи имени проф. Мещанинова. Основную группу (42 пациента) составили больные, у которых в комплексном хирургическом лечении применялись эндоскопические методики и антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия. В группу сравнения вошли 43 больных, перенесших традиционные способы хирургического и консервативного лечения.

Ключевые слова: *окислительный стресс, хронический панкреатит, антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия.*

OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC RELAPSING PANCREATITIS

*V. V. Boyko,
O. M. Pesotsky, I. A. Kulik,
S. A. Pavlichenko,
O. V. Shadrin,
O. M. Shevchenko,
A. V. Moskalenko*

Summary. Oxidative stress is a condition in which there is a sharp activation of free radical processes in the background of depression or lack of natural antioxidant systems. Results of treatment of 85 patients who were treated for chronic relapsing pancreatitis, in the offices of SI «Zaycev V. T. IGUS NAMSU» and Kharkiv city hospital emergency medical care named prof. Meshchaninova. A study group (42 patients) consisted of patients in whom surgical treatment of complex endoscopic techniques were used and antioxidant and membrane treatment. The control group comprised 43 patients who underwent traditional methods of surgical and conservative treatment.

Key words: *oxidative stress, chronic pancreatitis, antioxidant and membrane-stabilizing therapy.*