

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, СОПРЯЖЕННЫМ С ОЖИРЕНИЕМ

К.А. Саламех, Е.А. Римашевская, А.С. Помников, Б.Н. Труняков

ФГБОУ ВО Луганский ГМУ им. Святителя Луки Минздрава России, г. Луганск, Россия

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М. Фролова

Научный руководитель – д.м.н., профессор Я.А. Соцкая

Резюме. Изучены лабораторные показатели, которые характеризуют наличие синдромов оксидативного стресса (СОС) у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением (ХПСО). Установлено повышение концентрации в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у обследованных больных. Применение протеолитических ферментов растительного и животного происхождения в комплексе лечения больных ХПСО, способствует нормализации концентрации продуктов ПОЛ, а также повышению активности ферментов системы АОЗ, что свидетельствует о ликвидации СОС.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, система антиоксидантной защиты, каталаза, супероксиддисмутаза, липопероксидация, энзимотерапия.

CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS ASSOCIATED WITH OBESITY

K.A. Salamekh, E.A. Rimashevskaya, A.S. Pomnikov, B.N. Trunyakov

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia

Department of Infectious Diseases and Epidemiology named after V.M. Frolov

Scientific supervisor – Doctor of Medical Sciences, professor Ya.A. Sotskaya

Summary. The laboratory indexes which characterize oxidative stress syndromes (OSS) at the patients with a chronic pancreatitis on a background of obesity was investigated. It was set increase in the serum of lipoperoxidation (LPO) products and decrease activity of antioxidant system (AOS) enzymes at the inspected patients. The application of proteolytic enzymes of plant and animal origin in complex therapy of patients with a chronic pancreatitis on a background of obesity provided normalisation concentration in serum LPO products and increase of AOS enzymes activity that testify about SOS liquidation.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, antioxidant system, catalase, superoxididismutaze, lipoperoxidation, enzyme therapy.

Введение. Проблема хронического панкреатита (ХП) в настоящее время приобретает невероятно актуальное значение в связи с убiquитарностью данной патологии, частым наличием резистентности к лечебным мероприятиям, возникновением частых обострений, что приводит к потере трудоспособности, а это, в свою очередь, обуславливает снижение качества жизни пациентов [1, 2]. Клинический опыт показывает, что на сегодняшний день хроническая патология гастроэнтерологического профиля весьма часто характеризуется коморбидностью, то есть сочетанием двух или даже более отдельных болезней у одного больного [3, 4]. При этом установлено, что ХП нередко сочетается с алиментарным ожирением (АО), что отягощает течение обеих болезней, в том числе способствует частым обострениям хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ) и ухудшает результаты проводимого лечения [4, 5].

В течение длительного времени нами изучаются клинико-патогенетические особенности сопряженной патологии в виде ХПСО и осуществляется разработка рациональных подходов к лечению и медицинской реабилитации больных с данной коморбидной патологией [6, 7]. При разработке общей программы патогенетически обоснованного лечения больных ХПСО наше внимание привлекла возможность использования протеолитических ферментов растительного и животного происхождения в качестве препарата вобэнзим. Как было ранее установлено, в патогенезе ХПСО существенное значение принадлежит активации процессов липопероксидации

на фоне угнетения функциональных возможностей системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма больного, вследствие чего формируется синдром оксидативного стресса (СОС), при котором поражение клеток обусловлено свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), накапливающихся в крови больных. Происходит ПОЛ слоя биомембран клеток, возникает существенное повышение их разности, что способствует нарушению ионного потенциала клеточных мембран, набуханию клетки вследствие избыточного поступления извне в цитоплазму Na^+ и воды, с последующим развитием апоптоза или некроза клеток поджелудочной железы и их гибели [8]. Исходя из вышеупомянутого, можно считать уместным и перспективным продолжение исследований по эффективности применения полиферментного препарата вобэнзим и его возможное положительное влияние на показатели, характеризующие синдром оксидативного стресса при ХПСО.

Цель исследования: изучить эффективность препарата системной энзимотерапии в коррекции СОС у больных ХПСО.

Материалы и методы исследования

Обследовано 84 больных с диагнозом ХПСО в фазе неустойчивой ремиссии хронического воспалительного процесса в ПЖ в возрасте от 28 до 59 лет, которые были разделены на две группы: основную (43 больных) и сопоставления (41 пациент). У обследованных диагностировано АО: у 23 больных (27,4%) – I степени, у 35 пациентов (41,7%) – II степени, у 20 человек (23,8 %) – III степени, у 6 (7,1%) больных – III степени. Известно, что при $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ значительно повышается риск развития ХПСО. Давность заболевания ХП составляла от 3 до 15 лет. У 48 (57,1%) больных диагностировано АО. В исследование вошли 33 (39,3%) мужчины и 51 (60,7%) женщины. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование ПЖ. Ультрасонографическими критериями ХП считали нечеткость контуров ПЖ, уплотнение и неоднородность ее ткани, наличие эхопозитивных и эхонегативных сигналов, изменения диаметра главного протока железы, наличие очагов фиброза.

Все обследованные больные были проанализированы по полу, возрасту больных, частоте обострений ХП за последний календарный год, степени АО и его типа. Пациенты группы сопоставления в ходе лечения получали общепринятую терапию ХП: диету, антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), спазмолитики, инфузционную терапию, при необходимости анальгетики, антибактериальные средства. Кроме того, больные основной группы получали дополнительно к базисной терапии полиферментный препарат системной энзимотерапии вобэнзим.

Общепринятые лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для реализации цели исследования у всех обследованных изучали активность процессов ПОЛ, состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Показатели ПОЛ и системы АОЗ анализировали до начала лечения и повторно через 30 суток. Из показателей ПОЛ изучали содержание в сыворотке крови промежуточных продуктов липопероксидации –диеновых конъюгат (ДК) и конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Кроме того, был изучен показатель перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ). Состояние системы АОЗ определяли по показателям активности ферментов с антиоксидантной активностью-катализы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 64 3200+ с помощью дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5).

Результаты и их обсуждение

На момент начала лечения большинство обследованных нами больных ХПСО жаловались на явления астении: общую слабость, снижение работоспособности, одышку, сонливость, отрыжку, тошноту, изжогу, вздутие и урчание в животе, ощущение тяжести в верхних отделах живота, расстройства стула. При осмотре выявлена субъективность или легкая иктеричность слизистых оболочек и кожи, язык обложен беловатым, сероватым или желтоватым налетом и с отпечатками зубов по краям, объективно: при глубокой пальпации чувствительность или болезненность в проекции ПЖ – у всех больных.

При проведении биохимического исследования до начала лечения было установлено, что у обследованных больных ХП, сочетанным с АО, отмечено повышение концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови как конечного (МДА), так и промежуточных (ДК), при этом не было установлено вероятных расхождений между изученными биохимическими показателями у пациентов основной группы и группы сопоставления (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели ПОЛ у больных ХПСО до начала лечения ($M \pm m$)

Изученные показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=41)	
МДА, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,1$	$11,1 \pm 0,15^{**}$	$10,8 \pm 0,2^{**}$	$>0,1$
ДК, мкмоль/л	$9,25 \pm 0,2$	$24,2 \pm 0,3^{**}$	$23,7 \pm 0,4^{**}$	$>0,05$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,1$	$10,3 \pm 0,2^{***}$	$10,0 \pm 0,4^{***}$	$>0,05$

Примечание: в табл. 1-4 статистическая значимость различий относительно нормы:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$;

Столбец Р – вероятность различий между основной группой и группой сопоставления.

Действительно, как видно из таблицы 1, содержание конечного продукта ПОЛ - МДА в сыворотке крови больных основной группы до начала лечения превышал соответствующий показатель нормы в 3,17 раза и равнялся $11,1 \pm 0,15$ мкмоль/л. Уровень промежуточных продуктов липопероксидации – ДК в сыворотке крови лиц основной группы составлял в этот период обследования ($24,2 \pm 0,3$) мкмоль/л, что было в 2,62 раза выше соответствующего показателя нормы. Интегральный индекс ПГЕ, который в целом характеризует устойчивость биомембран эритроцитов к действию гемолитических факторов, в период обострения хронического патологического процесса в ПЖ также был достоверно увеличен и составлял в основной группе $10,3 \pm 0,2\%$, что превышало физиологическую норму в 2,94 раза.

В группе сопоставления в этот период обследования (то есть до начала лечения) также отмечалось повышение концентрации метаболитов ПОЛ в сыворотке крови обследованных пациентов, а именно, конечного продукта липопероксидации – МДА в 3,09 раза относительно нормы, что равнялось $10,8 \pm 0,2$ мкмоль/л; и смежных продуктов ПОЛ – ДК – в 2,56 раза относительно нормы, что составляло $23,7 \pm 0,4$ мкмоль/л. интегральный показатель ПГЕ у лиц группы сопоставления до начала лечения превышал значение нормы в 2,86 раза.

В целом, полученные данные свидетельствуют о снижении резистентности клеточных биомембран, в том числе эритроцитарных, к действию повреждающих факторов вследствие активации в этих биомембранах процессов липопероксидации. При этом не было выявлено существенной разницы показателей ПОЛ у больных обследованных групп – основной и сопоставления, при исследованиях до начала лечения, что свидетельствует об их однотипности не только в клиническом, но и в биохимическом плане.

Так, до начала лечения в обеих группах обследованных больных ХПСО, – основной и сопоставления, имели место четко выраженные однотипные сдвиги со стороны биохимических показателей, которые характеризуют состояние ПОЛ, а именно существенное повышение концентрации в крови продуктов липопероксидации – МДА и ДК, что свидетельствовало об активации процессов ПОЛ в биомембранах клеток данных пациентов. Эти данные подтверждаются также результатами исследования интегрального показателя ПГЕ, увеличение которого имело место в обеих группах – основной и сопоставление практически в одинаковой степени.

При проведении специального биохимического обследования до начала лечения у больных также были установлены изменения показателей системы АОЗ – снижения активности как КТ, так и СОД (таблица 1).

В целом активность КТ у больных ХПСО, основной группы снижалась до 258 ± 15 МЕ мг/Нв, при норме $392 \pm 8,2$ МЕ мг/Нв, то есть в 1,41 раза; в группе сопоставления – 261 ± 14 – в 1,4 раза (таблица 2).

Активность СОД до начала лечения в основной группе пациентов с ХП, сопряженным с АО, снижалась до $(14,9 \pm 1,2)$ МЕ мг/Нб, то есть в 1,91 раза и в группе сопоставления – до $15,3 \pm 1,3$ МЕ мг/Нб при норме $28,5 \pm 2,4$ МЕ мг/Нб, то есть в 1,86 раза (таблица 2). Полученные данные свидетельствуют, что значения показателей, которые подвергались изучению, были одинаковыми в основной группе и группе сопоставления, что было необходимым условием для изучения эффективности предложной комбинации препаратов в комплексе лечебных мероприятий у больных ХП, сопряженным с АО.

Таблица 2 – Активность ферментов системы АОЗ у больных ХПСО, до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=41)	
КТ (МО/мгНб)	365 ± 10	$258 \pm 15^*$	$261 \pm 14^*$	$>0,05$
СОД (МО/мгНб)	$28,5 \pm 1,6$	$14,9 \pm 1,2^{***}$	$15,3 \pm 1,3^{***}$	$>0,05$

При проведении динамического наблюдения было установлено, что включение полиферментного препарата вобэнзим в комплекс терапии ХПСО, способствует ускорению исчезновения клинических проявлений обострения хронического патологического процесса в ПО, то есть ликвидации общей слабости, абдоминальной боли и диспептических проявлений (отрыжка, горечь во рту, тошнота, изжога, вздутие и урчание в животе, ощущение тяжести в эпигастрии).

При повторном биохимическом обследовании после завершения лечения было установлено, что почти у всех больных основной группы концентрация продуктов ПОЛ – МДА и ДК в сыворотке крови нормализовалась, тогда как в группе сопоставления, несмотря на определенное снижение в ходе лечения данных показателей, их уровень оставался все же достоверно выше показателей нормы, так и соответствующих значений у пациентов основной группы, что свидетельствовало о сохранении повышенной активности процессов пероксидации клеточных биомембран у больных группы сопоставления на момент завершения лечения (таблица 3).

Действительно, концентрация конечного метаболита ПОЛ – МДА в этот период в сыворотке крови больных основной группы снизилась до нормы и равнялась $3,6 \pm 0,12$ мкмоль/л, в то время как в группе сопоставления уровень МДА при повторном обследовании составлял 5,9 г и 0,16 мкмоль/л, что было в 1,69 раза выше нормы, и в то же время в 1,64 раза превышало концентрацию этого метаболита ПОЛ в сыворотке крови больных ХП, сочетанный с АО, основной группы.

Уровень промежуточных продуктов липопероксидации – ДК в сыворотке крови лиц основной группы, получавших препарат системной энзимотерапии, снизилась до среднего значения $9,35 \pm 0,25$ мкмоль/л, что также соответствовало верхней границе нормы и достоверно от нее не отличалось, в то время как в группе сопоставления в этот период обследования содержание ДК в сыворотке крови сохранялось вероятно повышенным – в среднем в 1,62 раза относительно нормы, и в то же время в 1,60 раза выше средней концентрации ДК в крови больных основной группы (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели ПОЛ у больных ХПСО после завершения лечения ($M \pm m$)

Изученные показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=41)	
МДА, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,12$	$5,9 \pm 0,16^{**}$	$<0,01$
ДК, мкмоль/л	$9,25 \pm 0,2$	$9,35 \pm 0,25$	$15,0 \pm 0,2^{**}$	$<0,01$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,15$	$5,7 \pm 0,15^{**}$	$<0,05$

Показатель ПГЕ у больных основной группы составлял в этот период обследования в среднем $3,7 \pm 0,15\%$, то есть соответствовал их верхней границе; у пациентов группы сопоставления среднее значение ПГЕ на момент завершения лечения составляло $5,7 \pm 0,15\%$, что было в 1,63 раза выше нормы и одновременно в 1,54 раза больше соответствующего показателя в основной группе.

Таким образом, было установлено, что после завершения лечения сохранялись расхождения между изученными показателями ПОЛ у больных основной группы и группы сопоставления, что свидетельствовало о более выраженных нарушениях метаболического гомеостаза у больных группы сопоставления, прежде всего в плане чрезмерной активации процессов липопероксидации.

При повторном биохимическом обследовании после завершения основного курса лечения было установлено, что в основной группе больных ХПСО, в полной мере реализовался антиоксидантный эффект полиферментного препарата вобэнзим, что способствовало нормализации изученных биохимических показателей. Исходная сниженная активность СОД после завершения лечения имела положительную динамику, а именно в основной группе активность СОД увеличивалась относительно исходного значения в среднем в 1,9 раза и достигла $28,3 \pm 1,6$ МЕ мг/Нб, что практически соответствовало норме. У пациентов группы сопоставления активность СОД повышалась относительно начального уровня в среднем лишь в 1,56 раза, достигнув при этом $23,8 \pm 1,7$ МЕ мг/Нб, что было меньше показателя нормы в среднем в 1,2 раза и активности у больных основной группы в 1,19 раза. Наряду с повышением активности СОД у больных основной группы отмечена нормализация показателя активности КТ, то есть этот показатель повысился до 364 ± 13 МЕ мг/Нб, что превышало исходный показатель в среднем в 1,41 раза. У больных ХПСО, группы сопоставления тоже отмечалась тенденция к нормализации данного показателя, однако менее выраженная, чем у обследованных из основной группы, следовательно активность КТ после завершения общепринятого лечения составляла 324 ± 12 МЕ мг / Нб, что хоть и превышало исходный уровень в 1,24 раза, однако все же было меньше показателя нормы в 1,13 раза и соответствующего показателя в группе сопоставления в 1,12 раза (таблица 4).

Таблица 4 – Активность ферментов системы АОЗ у больных ХПСО после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=43)	сопоставления (n=41)	
КТ (МО/мгНб)	365 ± 10	364 ± 13	$324 \pm 12^*$	$>0,05$
СОД (МО/мгНб)	$28,5 \pm 1,6$	$28,3 \pm 1,6$	$23,8 \pm 1,7^*$	$>0,05$

Полученные результаты позволяют считать патогенетически обоснованным включение препарата системной энзимотерапии вобэнзим в комплекс лечения больных ХП, сопряженный с АО. Установлено, что применение данной комбинации способствует нормализации содержания продуктов липопероксидации – МДА и ДК в сыворотке крови, а также показателя ПГЕ, что свидетельствует о реализации четко выраженного антиоксидантного эффекта. Это имеет патогенетическое значение в плане восстановления показателей метаболического гомеостаза, и в клиническом плане может способствовать уменьшению вероятности дальнейшего прогрессирования хронической патологии ПЖ.

Выводы

1. До начала лечения у большинства обследованных больных отмечался выраженный общетоксический синдром в виде слабости, недомогания, абдоминальной боли тупого ноющего характера, диспептического синдрома (отрыжка, тошнота, изжога, вздутие и урчание в животе, ощущение тяжести в верхних участках живота), у части больных – нарушений стула.

2. У больных с неустойчивой ремиссией ХПСО, отмечается активация прооксидантных свойств крови, что проявляется повышением в сыворотке крови содержания продуктов липопероксидации – конечного (МДА) и промежуточных (ДК) и ПГЕ. Так, до начала лечения в основной группе больных уровень МДА превышал норму в 3,17 раза, у пациентов группы сопоставления – в 3,09 раза; уровень ДК соответственно в 2,62 раза и в 1,56 раза; показатель ПГЕ в 2,94 раза и в 2,86 раза соответственно.

3. Включение препарата системной энзимотерапии вобэнзим в комплекс лечения больных ХПСО наряду с ускорением сроков ликвидации клинических проявлений обострения, способствует нормализации показателей липопероксидации, в частности снижению содержания в крови продуктов ПОЛ – конечного (МДА) и промежуточных (ДК) и нормализации показателя ПГЕ, а также показателей системы АОЗ.

4. У больных группы сопоставления, получавших только общепринятую терапию, на момент завершения лечения уровень МДА оставался в 1,69 раза выше нормы содержание ДК - в 1,62 раза, ПГЭ – в 1,63 раза выше нормы, активность КТ меньше нормы в 1,13 раза; активность СОД в 1,2 раза, что свидетельствует о сохранении проявлений оксидативного стресса у обследованных пациентов.

5. Полученные данные позволяют считать перспективным, патогенетически обоснованным и клинически целесообразным включение полиферментного препарата вобэнзим в комплекс лечение больных ХПСО.

Список литературы

1. Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19-3. – С. 49-52.
2. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия / И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева, М.Ю. Серкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 179-186.
3. Correction of homeostasis disorders in patients with acute pancreatitis on the background of coronavirus infection / A.P. Vlasov, S.S. Al-Kubaysi, T.I. Vlasova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2022. – № 4 – Р. 101-101.
4. Андреев, Д. Н. Ожирение и гастроэнтерологическая коморбидность /Андреев Д.Н., Кучеряный Ю.А. – М.: Прима Принт, 2021. – 56 с.: ил. – ISBN 978-5-6046640-1-8
5. Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М., ГЭОТАР-Медиа, 2021.
6. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. - № 1. – С. 53-70.
7. Григорьева, И.Н. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, О.В. Ефимова, Т.С. Суворова // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 171 – 178.
8. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов, А.М. Капралова [и др.] // Вятский медицинский вестник. - 2019. - №4. – С. 92 – 96.