

СТАН ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ

Л.М. Іванова, К.М. Компанієць, Ю.В. Сидоренко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Для сучасного хворого характерна поліморбідність, що призводить до виникнення самостійного процесу в організмі, який має свої патогенетичні механізми та клінічні симптоми [5]. В теперішній час відмічається зростання захворюваності, в тому числі в Україні на 42,3%, на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який зустрічається в 15% населення [1, 2, 3, 4, 7]. У 7,5-14% випадків ХНХ перебігає в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС), в тому числі однією з її форм - стабільною стенокардією напруги, яка залишається актуальною проблемою сучасної медицини [5]. Недостатньо дослідженою при сполученій біліарній та кардіальній патології залишається роль інфекції *Helicobacter pylori* (НР), яка є не лише фактором виникнення ерозивно-виразкових уражень гастроудоденальної зони, але спостерігається в жовчі і слизовій оболонці жовчного міхура (ЖМ) та має вплив на розвиток ІХС за рахунок чого Маастрихтським консенсусом 3 (2005) у показання до ерадикаційної терапії НР включено хворих на ІХС [6, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного некалькульозного холециститу у сполученні з ішемічною хворобою серця на фоні хелікобактеріозу» (№ держреєстрації 0106U0010837).

Мета дослідження: вивчити особливості стану оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 187 хворих на ХНХ у сполученні з ІХС на фоні хелікобактеріозу, середній вік яких склав $42,5 \pm 4,5$ років, з тривалістю поєднаної патології від 1 до 12 років. Верифікацію ХНХ здійснювали відповідно з Наказом МОЗ від 13.06.2005 України № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»»; ІХС (стабільна стенокардія II ФК) - Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», а також на підставі рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011). При фіброезофагогастроудоденоскопії хворим виконували уреазний тест, а також біопсію слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у ділянках дна, малої та великої кривизни, антрального та пілоричного відділів шлунка, луковиці дванадцятипалої кишки. Крім уреазного тесту, для діагностики інфекції НР зрізи забарвлювали за Гімза, оцінювали НР в слизу та в контакт з епітелієм напівкількісно. з визначенням ступеню інфікування: слабе інфікування позначали (+), помірне (++) , виражене (+++).

Стан активності системи ліпопероксидації вивчали за вмістом у крові кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - малонового діальдегіду (МДА) (Андреев Л.И., Кожемякин Л.А., 1988) і проміжних - дієнових кон'югат (ДК) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983) та показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Функціональний стан ферментної ланки системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали за активністю каталази (КТ) (Королук М.А. і співавт., 1988) та супероксиддисмутази (СОД) (Поберезкина М.Б., Осинская Л.Ф., 1989) спектрофотометрично. Обчислювали інтегральний індекс Ф як співвідношення СОД/ МДА (Чеварі С. та співавт., 1991). Систему глутатіону характеризували за концентрацією відновленого та окисленого глутатіону (ВГ і ОГ) у сироватці крові, підраховували коефіцієнт ВГ/ОГ, а також визначали активність специфічних ферментів глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) в еритроцитах (Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В., 2002). Для оцінки стану неферментної ланки системи АОЗ вивчали вміст у сироватці крові вітамінів з антиоксидантною активністю - α -токоферолу, аскорбінової кислоти (АК) та ретинолу за допомогою уніфікованих методів.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з допомогою пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

В обстежених хворих мали місце суттєві порушення процесів вільнорадикального окислення ліпідів біологічних мембран, які залежали від ступеня обсіменіння НР. Так, в сироватці крові хворих з «+++» ступенем обсіменіння НР визначалося підвищення вмісту ДК в середньому в 2,5 рази ($p<0,05$), у хворих з «++» ступенем обсіменіння НР – в 1,8 рази ($p<0,05$), у хворих з «+» ступенем обсіменіння НР – в 1,2 рази ($p<0,05$) відносно норми; МДА – відповідно в 3,1 рази ($p<0,05$), 2,6 ($p<0,05$) і 1,7 рази ($p<0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів у обстежених хворих (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих			P ₂ P ₃
		«+++» ступ. обсімен. НР	«++» ступ. обсімен. НР	«+» ступ. обсімен. НР	
МДА, мкмоль/л	3,3±0,2	10,25±0,61 P ₁ <0,05	8,64±0,42 P ₁ <0,05	5,61±0,23 P ₁ <0,05	<0,05 <0,05
ДК, мкмоль/л	6,2±0,15	15,32±1,12 P ₁ <0,05	11,24±0,98 P ₁ <0,05	7,44±0,65 P ₁ <0,05	<0,05 <0,05
ПГЕ (%)	3,5±0,16	11,42±0,84 P ₁ <0,05	8,45±0,65 P ₁ <0,05	6,34±0,46 P ₁ <0,05	<0,05 <0,05

Примітка: P₁ – відображає вірогідність розбіжностей кожного показника стосовно норми; P₂, P₃ – вірогідність різниці між відповідними показниками у хворих з різними ступенями обсіменіння НР.

З метою дослідження впливу процесів пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних біомембран, було також проаналізовано вираженість перекисної резистентності еритроцитів за показником ПГЕ, який у хворих з «+++» ступінем обсіменіння НР був вище відносно норми, в середньому, в 3,3 рази ($p<0,05$), у хворих з «++» ступенем обсіменіння НР – в 2,4 рази ($p<0,05$), у хворих з «+» ступенем обсіменіння НР – в 1,8 рази ($p<0,05$). При міжгруповому порівнянні вміст МДА у хворих з високим ступенем обсіменіння НР був в 1,2 рази вище, ніж при помірному та в 2,0 рази, ніж при слабкому ступені обсіменіння; ДК – в 1,4 рази та в 2,2 рази відповідно; ПГЕ – в 1,8 рази та в 2,7 рази відповідно (у всіх випадках $p<0,05$).

Дані щодо дослідження активності ферментів системи АОЗ у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом узагальнені в таблиці 2. Так, активність КТ у хворих з «+++» ступінем обсіменіння

НР була в 1,45 ($p<0,001$) рази, у хворих з «++» ступінем обсіменіння НР – в 1,24 ($p<0,01$) рази, у хворих з «+» ступінем – в 1,17 рази ($p<0,05$) нижче за норму; СОД у 1,8; 1,5 та 1,2 (у всіх випадках $p<0,001$) рази.

Таблиця 2

Активність ферментів АОЗ у обстежених хворих (M±m)

Показники	Групи хворих		
	«+++» ступ. обсімен. НР	«++» ступ. обсімен. НР	«+» ступ. обсімен. НР
КТ, МО/мгНб	251,3±14,3 P ₁ <0,001	295,5±12,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05	312,4±13,4 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05
	Норма КТ (365,0±16,0) МО/мгНб		
СОД, МО/мгНб	13,6±1,2 P ₁ <0,001	18,7±1,6 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	20,7±1,5 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05
	Норма СОД (28,2±1,2) МО/мгНб		

Інтегральний коефіцієнт Ф у хворих з «+++» ступінем обсіменіння НР був знижений в 3,6 рази ($p<0,01$) в порівнянні з нормою, при цьому він також був вірогідно нижче в порівнянні з хворими з «++» та «+» ступінем обсіменіння НР, що свідчить про суттєве зниження антиокислювальної спроможності сироватки крові та наявність оксидативного стресу.

Таким чином, у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом відбувалося пригнічення активності ферментної ланки системи АОЗ за рахунок зниження активності КТ та СОД. На стан ферментної ланки системи АОЗ у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом негативно впливав ступінь обсіменіння НР.

Проведене дослідження показників системи глутатіону у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом виявило наявність порушень як концентрації окремих фракцій глутатіону у сироватці крові, так і співвідношення між ними (табл. 3).

Рівень ВГ, який забезпечує активність тіолвмісних ферментів та сприяє стабілізації вмісту високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів, у хворих з «+++» ступінем обсіменіння НР був в 2,17 рази, у хворих з «++» ступінем обсіменіння НР – в 1,92 рази, у хворих з «+» ступінем в 1,47 рази нижче в порівнянні з нормою ($p<0,001$); а концентрація ОГ перевищувала норму відповідно в 4,44; 3,38 та 3,25 рази ($p<0,001$) та коефіцієнт ВГ/ОГ був нижче за норму в 9,6;

5,2 та 4,8 рази ($p<0,001$), що відбувалося за рахунок нестачі ферментів системи глутатіону, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ (зменшення активності ГП – в 1,3; 1, 24 та 1,1 рази; ГТ – в 1,47; 1,4 та 1,3 рази; ГР – в 1,5; 1,43 та 1,4 рази; $p<0,01$) (табл. 4).

Таблиця 3

Рівень глутатіону у сироватці крові обстежених хворих ($M\pm m$)

Показники	Групи обстежених хворих		
	з «+++» ступ. обсімен. НР	з «++» ступ. обсімен. НР	з «+» ступ. обсімен. НР
ВГ, ммоль/л	0,46±0,03 $P_1<0,001$	0,65±0,03 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$	0,68±0,04 $P_1<0,001$
Норма ВГ (1,0±0,07) ммоль/л			
ОГ, ммоль/л	0,71±0,02 $P_1<0,001$	0,54±0,02 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$	0,52±0,03 $P_1<0,001$
Норма ОГ (0,16±0,02) ммоль/л			
ВГ/ОГ	0,65±0,02 $P_1<0,001$	1,2±0,02 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$	1,3±0,03 $P_1<0,001$
Норма ВГ/ОГ (6,25±0,03)			

Примітки: P_1 – відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_2 – вірогідність різниці між відповідними показниками в групах з різним ступенем обсіменіння НР «+++» і «++».

Крім того, кратність різниці ВГ у хворих з «+++» та «++» ступенем обсіменіння НР складала 1,41 рази ($p<0,001$), з «+++» та «+» ступенем обсіменіння НР відповідно 1,48 рази ($p<0,05$). Отже, у випадках високого ступеня обсіменіння НР вміст ВГ до початку лікування був знижений вірогідно більше, ніж при помірному та слабкому обсіменінні.

При високому ступені обсіменіння НР рівень ОГ у хворих був в 1,31 рази вище значення показника при помірному обсіменінні та в 1,36 рази при слабкому обсіменінні ($p<0,001$).

У зв'язку з суттєвими змінами вмісту ВГ та ОГ у сироватці крові, співвідношення ВГ/ОГ було до початку лікування у хворих при високому обсіменінні НР в 9,62 рази нижче відповідного показника норми, при помірному – в 5,21 рази, при слабкому – в 4,81 рази (у всіх випадках $p<0,001$). Кратність різниці показника ВГ/ОГ у хворих з високим, помірним та слабким ступенем обсіменіння складала від-

повідно 1,84 та 2,0 рази ($p<0,001$). Активність ГР, що відновлює дисульфідний зв'язок окисленого глутатіону GSSG до його сульфгідрильної форми GSH, у хворих при високому ступені обсіменіння НР була нижче норми в 1,56 рази ($p<0,001$), при помірному – в 1,43 рази ($p<0,001$), при слабкому – в 1,36 рази ($p<0,01$) (табл.4).

Таблиця 4

Активність ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів обстежених хворих ($M\pm m$)

Показники	Групи обстежених хворих		
	«+++» ступ. обсімен. НР	«++» ступ. обсімен. НР	«+» ступ. обсімен. НР
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	115,8±6,2 $P_1<0,001$	124,7±5,1 $P_1<0,01$ $P_2<0,05$	136,2±6,4 $P_1<0,05$ $P_3<0,05$
Норма ГП (156,2±6,3) нмоль ГВ/хв т Нб			
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв тНб	22,7±2,1 $P_1<0,001$	24,8±2,1 $P_1<0,001$	26,1±2,4 $P_1<0,01$
Норма ГР (35,4±1,5) мкмоль НАДФ ₂ /хв тНб			
ГТ, нмоль ГВ/хв тНб	92,8±4,5 $P_1<0,001$	97,8±5,9 $P_1<0,001$	105,0±5,2 $P_1<0,01$
Норма ГТ (139,5±5,4) нмоль ГВ/хв тНб			

Примітки: P_1 – відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_2 – вірогідність різниці між відповідними показниками в групах з різним ступенем обсіменіння НР «+++» і «++».

Активність ГТ, що каталізує кон'югацію ксенобіотиків з відщепленням глутатіону, була зменшена у хворих при високому ступені обсіменіння НР в 1,5 рази ($p<0,001$), при помірному – в 1,43 рази ($p<0,001$), при слабкому – в 1,36 рази ($p<0,01$) стосовно норми. Отже, можна припустити, що знижений рівень ВГ у крові обстежених хворих з коморбідною патологією пов'язаний не лише з підвищеною потребою цього метаболіту для зв'язування продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, але також зі зменшенням можливості до ресинтезу ВГ з ОГ внаслідок зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону.

Активність ГП у хворих при високому ступені обсіменіння НР була нижче норми в 1,35 рази ($p<0,001$), при помірному – в 1,25 рази ($p<0,01$), при слабкому – в 1,15 рази ($p<0,05$).

Вміст вітамінів з антиоксидантними властивостями також був зниженим: рівень ретинолу в крові був у 1,6; 1,51 та 1,4 рази, вміст

АК відповідно у 2,15; 2,0 та 1,8 рази, α -токоферолу – в 2; 1,8 та 1,6 рази ($p < 0,01$) стосовно норми.

Отже, у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом реєструвалися як порушення рівня окремих фракцій глутатіону у сироватці крові, дисбаланс співвідношення між ними, так і функціональна недостатність ферментативної ланки редокс-системи глутатіону та, внаслідок цього, зменшення антиоксидантних властивостей крові. На стан системи глутатіону у хворих з НП негативно впливав ступінь обсіменіння НР.

Висновки

1. У пацієнтів з ХНХ у поєднанні з ІХС та хелікобактеріозом встановлено підвищення інтенсивності процесів ліпопероксидації з накопиченням у крові продуктів ПОЛ (МДА, ДК) на фоні зниження антиоксидантних властивостей ферментної ланки системи АОЗ, зміни з боку показників системи глутатіону, в тому числі пригнічення активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону.
2. У подальшому ми плануємо вивчити стан імунітету у хворих на ХНХ у сполученні з ІХС на фоні хелікобактеріозу.

Література

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гематологія. - 2000. - № 2. - С. 53-55.
2. Гриценко І.І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи – проблеми діагностики / І.І. Гриценко, С.В. Косинська, В.І. Залевський // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - №3 (5). - С. 37-42.
3. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А.В. Калинин // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002.-№3.- С. 25-34.
4. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірта, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.
5. Хрынюк О.Б. Заболеваемость органов сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта на терапевтическом участке / О.Б. Хрынюк // Научный вестник Тюменской медицинской академии. - 2000. - №4. - С. 86.
6. Шептулин А.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А.А. Шептулин, В.А. Киприанис // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2006. - № 2. - С. 88-91.

7. Moseley R.H. Liver and biliary tracts / R.H. Moseley // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 19. - P. 185-193.

8. Malfertheiner P. Maastricht guidelines an evolving concept / P. Malfertheiner // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. - 13 United European Gastroenterology Week. - Copenhagen, 2005. - P. 139.

Резюме

Іванова Л.М., Компанієць К.М., Сидоренко Ю.В. Стан ліпопероксидації і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом.

У хворих з хронічним некалькульозним холециститом у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом спостерігався дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ у вигляді суттєвого підвищення активності показників пероксидації ліпідів на тлі недостатньої активності показників АОЗ.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, хелікобактеріоз, стан ліпопероксидації, антиоксидантний захист.

Резюме

Іванова Л.Н., Компанієць К.Н., Сидоренко Ю.В. Состояние липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных с хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с ишемической болезнью сердца и хеликобактериозом.

У больных с хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с ишемической болезнью сердца и хеликобактериозом наблюдался дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ в виде значительного повышения активности показателей пероксидации липидов на фоне недостаточной активности показателей АОЗ.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ишемическая болезнь сердца, хеликобактериоз, состояние липопероксидации, антиоксидантная защита.

Summary

Ivanova L.N., Kompaniets K.N., Sydorenko Y.V. Status of lipid peroxidation and anti-oxidative protection at patients with chronic noncalculous cholecystitis in combination with ischemic heart disease and helicobacter pylori infection.

At patients with chronic noncalculous cholecystitis on the phone of helicobacter pylori in combination with ischemic heart disease there was the imbalance of the POL-AOZ system as a considerable rise of activity of indexes of peroxidation of lipids on the phone of insufficiency of activity of the AOZ indexes.

Key words: noncalculous cholecystitis, ischemic heart disease, helicobacter pylori infection, lipid peroxidation, anti-oxidative protection.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак