

УДК 616.33/342-002.44:616.36-092

**О.І.Федів**  
**Л.Г.Бордяківська**

Буковинська державна медична  
академія, м.Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ УРАЖЕНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ОСІБ РІЗНОГО ВІКУ

**Ключові слова:** виразкова хвороба, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазміни.

**Резюме.** При обстеженні 296 хворих на виразкову хворобу шлунка і два-надцятипалої кишки та 67 практично здорових осіб встановлено, що одним із механізмів прогресування захворювання, зокрема виникнення хронічного некалькульозного холецистити, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі є інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі порушення функціонування систем протирадикального захисту, яка сприяє накопиченню оксидативно модифікованих білків у крові, поглибленню ендогенної інтоксикації.

### Вступ

З'ясовано, що у пошкодженні слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СОДПК) при виразковій хворобі (ВХ) істотну роль відіграє неконтрольоване підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) на тлі порушення функціонування систем протиоксидантного захисту [8,9,10,11,13]. Однією з найнебезпечніших ланок токсичного пошкодження клітини при неконтрольованому утворенні вільних радикалів є окиснювальна модифікація білків (ОМБ) [3,7,14]. Відомості щодо ролі порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у прогресуванні виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, зокрема виникненні хронічного некалькульозного холецистити (ХНХ), хронічного неспецифічного реактивного гепатиту (ХНРГ) та шлунково-кишкової кровотечі (ШКК) в осіб різного віку в літературі відсутні.

### Мета дослідження

Вивчити особливості ОМБ зв'язку з інтенсивністю ВРОЛ та станом захисних протирадикальних систем при ВХ шлунка і ДПК з урахуванням віку хворих, наявності хронічного некалькульозного холецистити, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі.

### Матеріал і методи

Обстежено 296 хворих на ВХ шлунка і ДПК та 67 практично здорових осіб. Серед обстежених пацієнтів було 227 чоловіків та 69 жінок віком від

17 до 82 років. За статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. У 258 хворих виразка локалізувалась у цибуліні ДПК, у 38 - в антральному відділі або тілі шлунка. У хворих літнього та старечого віку ВХ шлунка розцінювалась як "пізня" або "з тривалим перебігом". У 90 пацієнтів ВХ проходила без супровідних захворювань та ускладнень. У 206 обстежених основне захворювання супроводжувалося ХНХ, ХНРГ, у тому числі в 65 пацієнтів перебіг ВХ ускладнився ШКК.

Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних хворі та практично здорові особи були розподілені на групи залежно від віку, наявності супровідного ураження ГБС та ШКК. Здорові особи склали 1-шу (контрольну) групу. Хворі на ВХ ввійшли до 2-ї (ВХ без супровідної патології та ускладнень), 3-ї (ВХ, поєднана з ХНХ, ХНРГ) та 4-ї (ВХ, поєднана з ХНХ, ХНРГ та ускладнена ШКК) груп. За віком обстежені були розподілені на підгрупи: підгрупа А - особи юнацького віку, підгрупа Б - особи зрілого віку, підгрупа В - особи літнього та старечого віку.

Визначали інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові [6], вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів - ізолюваних подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках; дієнових кон'югатів (ДК); кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТ) [1]. Водночас досліджували рівень молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові [2], а також активність мідь/цинк - супероксиддисмутази [12], каталази [5] та церулоплазміну в крові [4].

**Обговорення результатів дослідження**

Аналіз отриманих даних свідчить, що при загостренні ВХ у пацієнтів юнацького віку виявлене підвищення рівня альдегід- і кетондинітрофенілглідрозонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): на 22,4% і 18,02% ( $p < 0,05$ ) - у 2-й групі; на 33,3% і 31,4% ( $p < 0,01$ ) - у 3-й групі; на 58,3% і 59,4% ( $p < 0,001$ ) - у 4-й групі в порівнянні з віковою нормою ( $1,56 \pm 0,09$  та  $15,48 \pm 0,93$  ммоль/г білка відповідно). У пацієнтів зрілого віку спостерігалось збільшення вмісту АКДНФГНХ та АКДНФГОХ на 38,0% і 77,3%, (в 2-й групі), на 54,7% і 142,5% (в 3-ій групі), на 83,2% і 178,6% (в 4-ій групі) відповідно (у практично здорових осіб цієї вікової групи зазначені показники становили  $1,37 \pm 0,05$  ммоль/г білка та  $14,20 \pm 0,54$  о.о.л/г білка,  $p < 0,001$ ). У хворих літнього та старечого віку без супровідної патології вміст АКДНФГНХ і АКДНФГОХ збільшувався на 35,4% ( $p < 0,001$ ) та 23,2% ( $p < 0,05$ ), за наявності ХНХ, ХНРГ - на 59,3% ( $p < 0,001$ ) та 39,8% ( $p < 0,001$ ), при ВХ, поєднаній із ХНХ, ХНРГ та ускладненій ШКК - на 76,1% ( $p < 0,001$ ) та 59,2% ( $p < 0,001$ ) порівняно з нормальними показниками ( $2,09 \pm 0,12$  ммоль/г білка та  $18,37 \pm 0,71$  о.о.л/г білка відповідно).

Таким чином, при ВХ спостерігається посилення ОМБ. При цьому, у хворих зрілого віку переважає вміст АКДНФГОХ, а в пацієнтів літнього та старечого віку - АКДНФГНХ. В юнацькому віці зміни рівня карбонільних похідних при ВХ були подібними незалежно від їх характеру. Найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків у крові виявлене у хворих на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену ШКК.

Як видно із даних, наведених у таблиці, зростає також рівень ППЗ, ДК, КД та СТ у крові відповідно на 31,8% ( $p < 0,05$ ); 40% ( $p < 0,01$ ); 26,8% ( $p < 0,05$ ) - у 2-й групі; на 47,3% ( $p < 0,01$ ); 53% ( $p < 0,001$ ); 49,6% ( $p < 0,001$ ) - у 3-й групі; на 95,5% ( $p < 0,001$ ); 128,1% ( $p < 0,001$ ); 124,4% ( $p < 0,001$ ) - у 4-й групі пацієнтів юнацького віку. При ВХ без супровідної патології та ускладнень у хворих зрілого віку вміст ППЗ крові збільшився на 101,9% ( $p < 0,001$ ); ДК - на 86,0% ( $p < 0,001$ ); КД і СТ - на 101,1% ( $p < 0,001$ ); за наявності ХНХ, ХНРГ зазначені зміни склали відповідно 161,9%; 152,7%; 160,7% ( $p < 0,001$ ); при ускладненні перебігу захворювання ШКК - 197%; 213,7%; 355,6% ( $p < 0,001$ ). У підгрупі В концентрація ППЗ підвищувалася на 78,3% ( $p < 0,001$ ), ДК - на 56,4% ( $p < 0,001$ ), КД та СТ - на 87,6%,  $p < 0,001$  (2-га група); на 91,8%, 79,1%, 126,1%, відповідно,  $p < 0,001$  (3-тя група); на 130,7%; 127,8%, 203,9% відповідно,  $p < 0,001$  (4-та група). Неконт-

рольована інтенсифікація ВРОЛ може бути однією з причин виявлених при ВХ змін ОМБ.

У хворих зрілого, літнього та старечого віку за наявності ХНХ, ХНРГ, у тому числі при ускладненні перебігу ВХ шлунково-кишковою кровотечею інтенсифікація ОМБ та ВРОЛ супроводжувалася також вірогідним підвищенням вмісту молекул середньої маси у крові (табл.). Очевидно, однією із причин зазначених змін є підсилення фрагментації білкових молекул внаслідок їх окиснювальної модифікації.

Інтенсифікація процесів ОМБ та ВРОЛ у хворих на ВХ може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Зокрема, при загостренні ВХ у порівнянні з віковою нормою значно знижувалась активність СОД, що було найістотнішим при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ, у хворих зрілого (на 50,4%,  $p < 0,001$ ) та літнього і старечого віку (на 36,1%,  $p < 0,001$ ). У пацієнтів 4-ї групи спостерігалось її збільшення на 18,1% ( $p < 0,01$ ) та 36,1% ( $p < 0,001$ ) відповідно в підгрупах Б і В, що може бути зумовлене наявністю в крові молодих, енергетично активних форм еритроцитів та депонуванням і виключенням із мікроциркуляторного русла старих малостійких форм червонокривців. Збільшення активності СОД спостерігалось також у всіх обстежених хворих юнацького віку (на 15,4%,  $p < 0,05$  - у 2-й групі; на 18,7%,  $p < 0,05$  - у 3-й групі; на 31,3%,  $p < 0,001$  - у 4-й групі).

Активність каталази при загостренні ВХ у пацієнтів усіх вікових підгруп знижувалась у порівнянні з віковою нормою: у 2-й групі - на 21,6%,  $p < 0,05$  (юнацький вік), на 25,5%,  $p < 0,001$  (зрілий вік), на 24,7%,  $p < 0,01$  (літній та старечий вік); у 3-й групі - на 24,1%,  $p < 0,01$  (підгрупа А), на 49,3%,  $p < 0,001$  (підгрупа Б), на 37,4%,  $p < 0,001$  (підгрупа В); у 4-й групі - на 40,7%,  $p < 0,001$  (юнацький вік), на 58,5%,  $p < 0,001$  (зрілий вік), на 50,6%,  $p < 0,001$  (літній та старечий вік).

Вміст церулоплазміну в сироватці крові хворих юнацького та зрілого віку збільшувався, досягаючи найвишого рівня за наявності ХНХ, ХНРГ та гострої ШКК. У пацієнтів підгрупи В встановлене зниження вмісту ЦП на 34,4%,  $p < 0,001$  (2-га група), на 41,4%,  $p < 0,001$  (3-тя група), на 54,1%,  $p < 0,001$  (4-та група).

Отже, при загостренні ВХ поряд із зростанням вмісту молекулярних продуктів ВРОЛ у крові нами вперше виявлене збільшення рівня білкових карбонільних похідних на тлі низької активності ферментативної ланки протиоксидантної системи, зокрема СОД, каталази, а також неферментативної, про що свідчить високий ступінь ініціації металокаталізуючого окиснення білків. Зазначені зміни були істот-

Таблиця

Вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, молекул середньої маси, церулоплазміну та активність супероксиддисмутази, каталази в крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки залежно від віку хворих, наявності хронічного некалькульозного холецистити, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту та шлунково-кишкової кровотечі (M±m)

Показники	Підгрупи	Групи обстежених			
		Практично здорові особи (1-ша група) n <sub>A</sub> = 14 n <sub>B</sub> = 38 n <sub>B</sub> = 15	Хворі на ВХ (2-га група) n <sub>A</sub> = 17 n <sub>B</sub> = 59 n <sub>B</sub> = 14	Хворі на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ (3-тя група) n <sub>A</sub> = 15 n <sub>B</sub> = 66 n <sub>B</sub> = 60	Хворі на ВХ, поєднану з ХНХ, ХНРГ та ускладнену кровотечею (4-та група) n <sub>A</sub> = 9 n <sub>B</sub> = 32 n <sub>B</sub> = 24
Ізольовані подвійні зв'язки, E <sub>220</sub> /мл	A	3,36±0,27	4,43±0,38 *	4,95±0,30 *	6,57±0,63 */**/***
	B	2,57±0,13 ****	5,19±0,17 *	6,73±0,20 */**/****	7,84±0,45 */**/****
	B	4,75±0,12 ****/*****	8,54±0,39 */****/*****	9,10±0,20 */****/*****	11,05±0,47 */**/****/****/*****
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл	A	1,85±0,14	2,59±0,15 *	2,83±0,11 *	4,22±0,36 */**/***
	B	1,50±0,09 ****	2,79±0,07 *	3,79±0,11 */**/****	4,58±0,30 */**/****
	B	3,68±0,17 ****/*****	5,85±0,38 */****/*****	6,59±0,23 */****/*****	8,52±0,41 */**/****/****/*****
Кетодієни та спряжені триєни, E <sub>278</sub> /мл	A	1,23±0,10	1,56±0,12 *	1,84±0,10 *	2,76±0,25 */**/****
	B	0,89±0,07 ****	1,79±0,05 *	2,32±0,08 */**/****	3,69±0,22 */**/****/****
	B	1,76±0,15 ****/*****	3,34±0,29 */****/*****	3,98±0,14 */****/*****	5,41±0,35 */**/****/****/*****
Молекули середньої маси,	A	0,238±0,021	0,274±0,037	0,295±0,028	0,329±0,047
	B	0,244±0,018	0,292±0,016	0,382±0,018 */**	0,505±0,048 */**/****
	B	0,279±0,029	0,366±0,051	0,431±0,022 */****	0,546±0,054 */**/****/****/*****
Супероксиддисмутаза, од.акт./г Нв·хв	A	3,64±0,18	4,20±0,19 *	4,32±0,25 *	4,78±0,19 *
	B	3,53±0,10	2,40±0,07 */****	1,75±0,04 */**/****	4,17±0,20 */**/****/****
	B	2,38±0,06 ****/*****	1,86±0,09 */****/*****	1,52±0,04 */**/****/****/*****	3,24±0,10 */**/****/****/****/*****
Церулоплазмін, мг/л	A	168,56±9,35	204,70±14,28 *	259,81±23,30 *	272,93±29,54 */**
	B	152,47±7,02	197,14±6,78 *	256,85±8,70 */**	288,43±19,25 */**
	B	226,34±10,54 ****/*****	148,48±9,78 */****/*****	132,65±4,21 */****/*****	103,81±5,88 */**/****/****/****/*****
Каталаза, ммоль/г Нв·хв	A	19,37±1,02	15,19±1,23 *	14,70±0,96 *	11,48±0,71 */**/****
	B	15,53±0,84 ****	11,57±0,27 */****	7,87±0,21 */**/****	6,45±0,37 */**/****/****
	B	12,68±0,51 ****/*****	9,55±0,40 */****	7,94±0,16 */**/****	6,27±0,33 */**/****/****

Примітка. \* - відмінності вірогідні (p<0,001-0,05) між показниками 1-ї та 2-ї, 1-ї та 3-ї, 1-ї та 4-ї груп; \*\* - відмінності вірогідні (p<0,001-0,05) між показниками 3-ї та 4-ї груп; \*\*\*\* - відмінності вірогідні (p<0,001-0,05) між показниками підгруп А і Б, А і В; \*\*\*\*\* - відмінності вірогідні (p<0,001-0,05) між показниками підгруп Б і В; підгрупа А- особи юнацького віку; підгрупа Б - особи зрілого віку, підгрупа В - особи літнього та старечого віку

нішими при ВХ, поєднаній з ХНХ, ХНРГ та ускладненій ШКК.

Виявлене нами підсилення ОМБ білків плазми крові у хворих на ВХ у цілому відображає загальний напрямок вільнорадикальних процесів, і, зокрема, окиснення білків у всьому організмі, у тому числі в СОШ та СОДПК. Враховуючи різноманітне функціональне навантаження на білки в тканинах, ОМБ, на відміну від ВРОЛ, носить більш специфічний характер. Оскільки продукти ОМБ стабільніші порівняно із молекулярними продуктами ВРОЛ, окиснювальна модифікація білків є надійнішим маркером окислативного пошкодження тканин. При цьому, можливо, залежно від ступеня вираженості патологічного процесу, окиснювальній деструкції підлягають різні білки, що дає змогу розцінювати ОМБ як одну із патогенетичних ланок виникнення рецидиву, розвитку хронічного некалькульозного холецистититу, хронічного неспецифічного реактивного гепатиту, а також ускладнення перебігу захворювання шлунково-кишковою кровотечею при ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки.

### Висновки

1. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення вторинних уражень гепатобіліарної системи (ХНХ, ХНРГ) при ВХ шлунка та ДПК є неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові: в осіб зрілого віку переважно за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру, а в пацієнтів літнього та старечого віку – за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру.

2. До накопичення окислативно модифікованих білків у крові та поглиблення ендогенної інтоксикації (збільшується вміст молекул середньої маси у сироватці крові) призводить істотне підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі порушення функціонування систем протирадикального захисту, що є одним із механізмів прогресування захворювання, зокрема виникнення ХНХ, ХНРГ та ШКК.

Подальші дослідження цих проблем дадуть нові наукові дані про особливості патогенезу поєднаної патології травної системи.

**Література.** 1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яробинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131. 2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140. 3. Дубинина О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5-12. 4. Колб В.Г., Камышиников В.С. Клиническая биохимия: Пособие для врачей лаборантов. – Мн.: Беларусь, 1976. – 312с.

5. Король М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18. 6. Меццишен I.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158. 7. Меццишен I.Ф., Польшовий В.И. Механізм окислювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196-205. 8. Потапов Л.В., Саеранский В.М., Морозов В.И. Кровоток и свободнорадикальное окисление липидов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при осложненном течении дуоденальной язвы // Хирургия. – 1996. – № 5. – С. 40-42. 9. Эсеедов Э.М., Мамаев С.Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // Терапевт. арх. – 1998. – Т. 70, № 2. – С. 32-35. 10. Ben-Hamida A., Man W.K., McNeil N., Spencer J. Histamine, xanthine oxidase gene-related oxygen-derived free radicals and Helicobacter pylori in gastroduodenal inflammation and ulceration // Inflamm. Res. – 1998. – Vol. 47, № 4. – P. 193-199. 11. Das D., Bandyopadhyay D., Bhattacharjee M., Banerjee R.K. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration // Free Radic. Biol. and Med. – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 8-18. 12. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochem. – 1975. – Vol. 57, № 3. – P. 657-660. 13. Santra A., Chowdhury A., Chaudhuri S. et al. Oxidative stress in gastric mucosa in Helicobacter pylori infection // Indian J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 21-23. 14. Stadtman E.R., Levine R.L. Protein oxidation // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. – P. 191-208.

### ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

А.И.Федив, Л.Г.Бордяковская

**Резюме.** При обследовании 296 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и 67 практически здоровых лиц установлено, что одним из механизмов прогрессирования заболевания, в частности возникновения хронического некалькульозного холецистита, хронического неспецифического реактивного гепатита и желудочно-кишечного кровотечения является интенсификация свободнорадикального окисления липидов на фоне нарушения функционирования систем антирадикальной защиты, что способствует накоплению окислительно модифицированных белков в крови, углублению эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин.

### SPECIFIC CHARACTERISTICS OF PATHOGENESIS OF LESIONS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PEPTIC AND DUODENAL ULCER IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE

О.И.Федив, Л.Г.Бордяковская

**Abstract.** On examining 296 patients with gastric and duodenal peptic ulcer and 67 apparently healthy persons it has been ascertained that one of the mechanisms of disease progression, in particular the origination of chronic noncalculous cholecystitis, chronic nonspecific reactive hepatitis and gastrointestinal bleeding is an intensification of free radical lipid peroxidation against a background of a disfunction of the systems of antiradical defense that is conducive to an accumulation of oxidative modified proteins in the blood, an intensification of endogenous intoxication.

**Key words:** peptic ulcer, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, superoxidedismutase, catalase, ceruloplasmin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2004. – Vol. 3, №2. – P. 448-451.

Надійшла до редакції 02.01.2004