

УДК 616.37-002-008.9-092

С.М. Чуклін, І.Ю. Бігальський

**РАННЄ ВИСНАЖЕННЯ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ***Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

Окислювальний стрес є важливим чинником у патогенезі гострого панкреатиту. Значна активація оксидативного стресу при ГП призводить до швидкого виснаження факторів антиоксидативної системи, зокрема аскорбінової кислоти – одного з основних антиоксидантів плазми крові. Метою роботи було визначення концентрації аскорбінової кислоти у хворих на гострий панкреатит в залежності від тяжкості і термінів захворювання. У 30 хворих на гострий панкреатит методом високоефективної рідинної хроматографії визначено вміст аскорбінової кислоти у плазмі крові. При гострому панкреатиті спостерігається значне виснаження аскорбінової кислоти у ранні терміни захворювання, що корелює з тяжкістю патології. У хворих на гострий панкреатит, особливо при тяжкому перебігу, відзначено значне виснаження в крові аскорбінової кислоти, що є підставою для застосування її високих доз у комплексному лікуванні.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, аскорбінова кислота, оксидативний стрес.

Протягом останніх десятиріч кількість хворих на гострий панкреатит невпинно зростає. При цьому значну частку хворих складають особи працездатного віку, що складає не тільки медичну, але й соціальну проблему. Незважаючи на покращання діагностики, розширення можливостей консервативного і хірургічного лікування відсоток ускладнень і летальність серед хворих на гострий панкреатит залишаються ще достатньо високими. Лікування хворих на гострий панкреатит важке, оскільки ключові механізми патогенезу захворювання ще не до кінця зрозумілі.

Окислювальний стрес є важливим чинником у патогенезі гострого панкреатиту. Генерація активних форм кисню (АФК) і активних форм азоту (АФА) із численних ферментних систем не тільки безпосередньо окиснює широкий спектр біомолекул, але також включає декілька стрес-активованих шляхів. Водночас, окиснювальний стрес може самостійно посилюватись через рекрутмент АФК-генеруючих запальних клітин до підшлункової залози. Запальні клітини посилюють окиснювальний стрес із допомогою дихального вибуху [6].

Накопичені клінічні і фундаментальні дослідження підтверджують, що патогенез ГП пов'язаний з присутністю АФК/АФА. Патологічний синтез АФК/АФА може бути незалежним етіологічним чинником панкреатиту [7, 8]. До того ж, сироваткові маркери оксидативного стресу добре корелюють з тяжкістю панкреатиту [2, 7]. Збільшене перокиснен-

ня ліпідів у соку дванадцятипалої кишки хворих на панкреатит, на додаток до плазми, вказує, що оксидативний стрес виник у ПЗ [5]. Ці результати підтверджують, що АФК/АФА синтезуються протягом тривалості панкреатиту, призводячи до панкреатичного оксидативного стресу, який згодом викликає системний оксидативний стрес.

Значна активація оксидативного стресу при ГП призводить до швидкого виснаження факторів антиоксидативної системи, зокрема аскорбінової кислоти (АК) – одного з основних антиоксидантів плазми крові. Тяжкий панкреатит може супроводжуватися значним зниженням рівня АК у крові [3, 4].

**Метою роботи** було визначення концентрації аскорбінової кислоти у хворих на гострий панкреатит в залежності від тяжкості і термінів захворювання.

**Матеріал та методи**

Обстежено 30 хворих на гострий панкреатит (ГП) при надходженні в клініку і 18 здорових осіб. Їх вікові і статеві ознаки були подібними. Усі пацієнти, які були включені в це дослідження, надійшли в клініку не пізніше 24 годин від початку захворювання. Діагноз гострого панкреатиту ґрунтувався на результатах об'єктивного обстеження, біохімічних показниках (концентрація панкреатичної амілази і ліпази перевищувала нормальні показники більше, ніж у три рази), даних ультрасонографічного обстеження і комп'ютерної томо-

графії. Згідно з критеріями Atlanta (1992) у 13 хворих діагностовано легкий перебіг ГП, у 17 – тяжкий. Контрольну групу склали 18 добровольців.

Визначення вітаміну С проводили з використанням вискоелективної рідинної хроматографії. Для визначення аскорбінової кислоти кров центрифугували при 4000 об/хв. протягом 10 хв. при 4°C. До 2 мл сироватки додавали адекватну кількість охолодженого 10%-ного розчину метафосфорної кислоти. Препітат центрифугували при 4000 об/хв. протягом 10 хв. при 4°C і зберігали пробу при -20°C до визначення на хроматографі високого тиску типу „Міліхром”.

Для розділення вітамінів використовували колонку розміром 64x2 мм, заповнену нерухомою фазою Сепарон С<sub>18</sub>, в якій розмір частинок становить 1 мкм. Елюентом служить суміш 1%-ного розчину КСІ : метанол (80:20). Детекцію проводили при довжині хвилі 254 нм. Швидкість подачі елюенту – 50 мкл/хв.

Усі хворі отримували стандартну консервативну терапію, яка не включала специфічне антиоксидативне лікування. Дослідження проводили на 1, 3 і 7 добу.

Протокол дослідження був схвалений університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінської декларації; інформована згода була отримано від всіх пацієнтів до включення у дослідження.

Статистичне вичислення показників проводили з допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc., SPSS Statistics 17.0) непараметричної статистики з визначенням середньої величини. Різницю між показниками обчислювали за Wilcoxon і вважали істотною при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Середня концентрація аскорбінової кислоти у 18 здорових добровольців була 59,78 (діапазон 24-85) мкмоль/л (див. табл.).

Відзначено, що у хворих на гострий панкреатит вже при госпіталізації спостерігається значне зменшення рівня вітаміну С, незалежно від тяжкості захворювання. Протягом першого тижня відбувалося подальше виснаження аскорбінової кислоти в організмі хворих. Проте, при інтерстиційному панкреатиті концентрація стабілізувалася і не зменшувалася після третьої доби перебування в стаціонарі. Водночас, у пацієнтів з некротизуючим панкреатитом до сьомої доби концентрація аскорбінової кислоти зменшилася порівняно з першою добою майже у 3 рази, порівняно з третьою – у 1,4 рази.

У всі терміни спостереження концентрація вітаміну С істотно різнилася у хворих із легким і тяжким панкреатитом – значне пригнічення визначено при некротизуючому панкреатиті.

Таким чином, при гострому панкреатиті спостерігається раннє виснаження аскорбінової кислоти, що корелює з його тяжкістю. Значний дефіцит аскорбінової кислоти за рахунок підсиленого її споживання і порушення доставки призводить до розвитку декількох хибних кіл, у тому числі до порушення тканинного дихання за типом анаеробного гліколізу з накопиченням недоокиснених продуктів обміну, які мають токсичні властивості, а також посиленню пероксидного окиснення ліпідів і циклу арахідонової кислоти [1]. Внаслідок виснаження аскорбінової кислоти порушується детоксикаційна функція печінки, тому що

Концентрація аскорбінової кислоти (мкмоль/л) (середнє, мінімум і максимум) у плазмі крові хворих на гострий панкреатит

Таблиця.

| Термін обстеження | Групи обстежених |                  |                  |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|                   | донори (n=18)    | легкий ГП (n=13) | тяжкий ГП (n=17) |
| 1 доба            | 59,78 (34 -85)   | 20,00 (11-29)*   | 13,64 (5-27)*•   |
| 3 доба            | 59,78 (34 -85)   | 16,62 (11-25)*#  | 6,29 (3-12)*#•   |
| 7 доба            | 59,78 (34 -85)   | 16,85 (12-24)*#  | 4,59 (1-8)*#•    |

**Примітка:** \* – істотність різниці порівняно з донорами ( $p < 0,05$ ); # – істотність різниці порівняно з 1 добою ( $p < 0,05$ );  $\Delta$  – істотність різниці порівняно з 3 добою ( $p < 0,05$ ); • – істотність різниці порівняно з легким ГП ( $p < 0,001$ )

знижується синтез цитохрому С, знижується клітинна і гуморальна імунна відповідь, фагоцитарна активність нейтрофілів.

Вітамін С є чинником захисту організму від наслідків стресу. Наднирники, які виділяють гормони, необхідні, щоб діяти в стресових ситуаціях, містять більше вітаміну С, ніж будь-яка інша частина тіла. Вітамін С допомагає виробленню цих стресових гормонів і захищає організм від токсинів, що утворюються в процесі їх метаболізму. Аскорбінова кислота також регулює згортання крові, нормалізує проникність капілярів, необхідна для кровотворення, має протизапальну і протиалергійну дію, посилює репаративні процеси, збільшує стійкість до інфекцій, поліпшує здатність організму засвоювати кальцій і залізо, виводити токсичні мідь, свинець і ртуть. Вітамін С оберігає холестерин ліпопротеїдів низької щільності від окиснення і, відповідно, стінки судин від відкладення окиснених форм холестерину.

Поглиблення виснаження аскорбінової кислоти в крові хворих на тяжкий гострий панкреатит потребує введення її у високих дозах. В одній роботі продемонстрований значний терапевтичний ефект великих доз аскорбінової кислоти (10 г/добу) при гострому панкреатиті [9], проте, потрібні подальші дослідження.

### Висновок

У хворих на гострий панкреатит, особливо при тяжкому перебігу, відзначено значне виснаження в крові аскорбінової кислоти, що є підставою для застосування її високих доз у комплексному лікуванні.

### РАННЕЕ ИСТОЩЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

*С.Н. Чуклин, И.Ю. Бигальский*

Окислительный стресс является важным фактором в патогенезе острого панкреатита. Значительная активация окислительного стресса при остром панкреатите приводит к быстрому истощению факторов антиоксидантной системы, в частности аскорбиновой кислоты – одного из основных антиоксидантов плазмы крови. Целью работы было определение концентрации аскорбиновой кислоты у больных острым панкреатитом в зависимости от тяжести и сроков заболевания. В 30 больных острым панкреатитом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови. При остром панкреатите наблюдается значительное истощение аскорбиновой кислоты в ранние сроки заболевания, что коррелирует с тяже-

стью патологии. У больных острым панкреатитом, особенно при тяжелом течении, отмечено значительное истощение в крови аскорбиновой кислоты, что является основанием для применения ее высоких доз в комплексном лечении.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, аскорбиновая кислота, окислительный стресс.

### EARLY DEPLETION OF ASCORBIC ACID IN ACUTE PANCREATITIS

*S. Chooklin, I. Bihalskyi*

Oxidative stress is an important factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. Significant activation of oxidative stress in acute pancreatitis leads to rapid depletion of antioxidant system factors, in particular ascorbic acid – one of the main antioxidants of blood plasma. The aim of the study was to determine the concentration of ascorbic acid in patients with acute pancreatitis, depending on the severity and timing of the disease. In 30 patients with acute pancreatitis by high-performance liquid chromatography determined the content of ascorbic acid in blood plasma. In acute pancreatitis there is a significant depletion of ascorbic acid in the early stages of the disease, which correlates with the severity of pathology. In patients with acute pancreatitis, especially severe form, a marked depletion in the blood ascorbic acid, which is the basis for the application of high doses in the combined treatment.

**Key words:** acute pancreatitis, ascorbic acid, oxidative stress.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние высоких доз аскорбиновой кислоты на течение острого панкреатита / Д.Б. Демин, В.С. Тарасенко, Н.А. Щетинин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 3. – С. 54-62.
2. Abu-Zidan F.M. Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria / F.M. Abu-Zidan, M.J. Bonham, J.A. Windsor // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 1019-1023.
3. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis / D. Quilliot, E. Walters, J.P. Bonte [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81. – P. 1117-1125.
4. Dynamics of antioxidants in patients with acute pancreatitis and in patients operated on for colorectal cancer: a clinical study / F. Musil, Z. Zadak, D. Solichova [et al.] // Nutrition. – 2005. – Vol. 21. – P. 118-124.
5. Ganesh Pai C. Evidence for oxidant stress in chronic pancreatitis / C. Ganesh Pai, Sreejayan, M.N.A. Rao // Indian J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 18. – P. 156-157.
6. Leung P.S. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation / P.S. Leung, Y.C. Chan // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – Vol. 11. – P. 135-165.
7. Sajewicz W. Blood plasma antioxidant defense in patients with pancreatitis / W. Sajewicz, S. Milnerowicz, S. Nabzdyk // Pancreas. – 2006. – Vol. 32. – P. 139-144.
8. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis / A. Dziurkowska-Marek, T.A. Marek, A. Nowak [et al.] // Pancreatol. – 2004. – № 4. – P. 215-222.
9. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms / W.D. Du, Z.R. Yuan, J. Sun [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9. – P. 2565-2569.

Стаття надійшла 16.03.2011