

АКТИВНІСТЬ ЛІЗОСОМАЛЬНИХ ГІДРОЛАЗ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ (ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ) ШЛУНКА І ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ

О.І. Федів

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У 148 хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки встановлено, що загострення захворювання супроводжується підвищенням активності β -галактозидази та появою активності катепсину D (у здорових осіб не виявлялась) у крові, що було найбільш вираженим у хворих похилого та старечого віку. Активність N-ацетил- β -D-гексозамінідази (особливо ізофракції В) та β -глюкуронідази при цьому зростала у хворих усіх вікових підгруп лише при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи. При ускладненні перебігу виразкової хвороби шлунково-кишковою кровотечею зазначені зміни були найсуттєвішими. Отримані дані дають можливість запропонувати використання показників активності катепсину D та β -галактозидази в крові для діагностики виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, а N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (ізофракція В) та β -глюкуронідази – для виявлення супровідного ураження гепатобіліарної системи у хворих на виразкову хворобу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразкова хвороба, гепатобіліарна система, шлунково-кишкова кровотеча, лізосомальні гідролази, вік.

ВСТУП. Відомо, що у хворих на виразкову хворобу (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у період загострення спостерігається дестабілізація мембран лізосом у краях виразки і в навколишній ділянці слизової оболонки шлунка (СОШ), що супроводжується підвищенням активності лізосомальних ферментів (кислої РНК-ази, кислої фосфатази, β -галактозидази та катепсину D) у сироватці крові та СОШ [1, 4, 7, 8, 14]. Активність лізосомальних гідролаз у крові збільшується також у хворих із гострою шлунково-кишковою кровотечею виразкової етіології [12].

Експериментально підтверджено участь деяких лізосомальних гідролаз у виразкоутворенні, викликаному стресом [18], ульцерогенними лікарськими засобами (цинхофеном, ацетилсаліциловою кислотою, бутадіоном, індометацином, преднізолоном) [8], вітаміном А в комбінації з гістаміном [19].

Слід зазначити неоднорідність суджень щодо патогенетичного значення лізосомальних ферментів у виникненні пептичної виразки. Недостатньо вивченими залишаються також вікові особливості активності лізосомальних ферментів при ВХ шлунка та ДПК, зокрема при наявності супровідної патології гепато-

біліарної системи (ГБС) та шлунково-кишкової кровотечі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 148 хворих на ВХ шлунка і ДПК та 34 практично здорових особи. Серед них було 111 чоловіків та 37 жінок віком від 17 до 82 років. За статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб суттєвої різниці не було. У 132 хворих виразка локалізувалась у цибуліні дванадцятипалої кишки, у 16 – в антральному відділі або тілі шлунка. У хворих похилого та старечого віку ВХ шлунка розцінювали як “пізню” або “з тривалим перебігом”. У 43 пацієнтів ВХ перебігала без супровідних захворювань. У 105 обстежених основне захворювання супроводжувалося супровідним ураженням ГБС (хронічний неспецифічний реактивний гепатит, хронічний холецистит, холангіт), у 44 пацієнтів перебіг захворювання ускладнився кровотечею.

Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних хворих і практично здорових осіб поділили на групи залежно від віку, наявності супровідного ураження ГБС та шлунково-кишкової кровотечі (ШКК). Здорові особи склали 1-у (контрольну) групу. Хворі на ВХ ввійшли до 2-ї (ВХ без супровідної патології та ускладнень), 3-ї (ВХ із супровідним ура-

© О.І. Федів – к.м.н., 2001.

женням ГБС) та 4-ї (ВХ, ускладнена кровотоцею) груп. За віком обстежених поділили на підгрупи: підгрупа А – особи юнацького віку, підгрупа Б – зрілого віку, підгрупа В – похилого та старечого віку.

Активність лізосомальних глікозидаз у плазмі крові визначали за допомогою спектрофлюориметра СДЛ-2 з використанням методу Л.С. Страчунського [11]. Субстратами для визначення активності ферментів були похідні 4-метилумбелліферону: для N-ацетил- β -D-гексозамінідази (КФ 3.2.1.30) – 4-метилумбелліферил-N-ацетил- β -D-глюкозамінід ("Sigma[®]", США), для β -глюкуронідази (КФ 3.2.1.31) – 4-метилумбелліферил- β -D-глюкуронід ("Sigma[®]", США), для β -галактозидази (КФ 3.2.1.23) – 4-метилумбелліферил- β -D-галактопіранозид ("Sigma[®]", США). Активність ферментів виражали в наномолях субстрату, що розщепився за 1 годину інкубації в 1 мл плазми крові. Активність основного представника лізосомальних ендопептидаз – катепсину D (КФ 3.4.23.5) – в сироватці крові визначали за методом А.Дж. Баррет і М.Ф. Хіт [3], використовуючи як субстрат гемоглобін.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на РС IBM 586 за програмою "STATISTICA 5.0" з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз результатів дослідження (табл. 1) свідчить про те, що активність лізосомальних гідролаз у плазмі крові практично здорових була найвищою в осіб похилого та старечого віку (підгрупа В 1-ї групи). При цьому активність N-ацетил- β -D-гексозамінідази в підгрупі В перевищувала відповідні показники в підгрупі Б на 35,31 (загальна активність), 15,68 (ізофракція А) та 66,77 % (ізофракція В), у підгрупі А – на 86,38, 46,08 % та у 2,7 раза відповідно. У практично здорових осіб юнацького віку зазначені величини були в 1,4 (загальна активність), 1,3 (ізофракція А) та 1,6 раза (ізофракція В) меншими від таких у донорів зрілого віку. Аналогічними були вікові особливості активності β -глюкуронідази. Найбільш виражені відмінності виявлено при дослідженні активності β -галактозидази, яка в практично здорових осіб похилого і старечого віку перевищувала показники в підгрупах А і Б на 106 та 63,7 % відповідно.

Отримані дані свідчать про те, що активність лізосомальних ферментів у плазмі крові підвищується з віком. Однією з причин цього є, можливо, підсилення інтенсивності процесів

вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів у осіб похилого і старечого віку, яке, у свою чергу, призводить до зменшення стабільності лізосомальних мембран, їх руйнування та виходу ферментів у кров. Відомо, що β -галактозидазу можна застосовувати як маркер старіння клітин [17], що також підтверджується даними проведених нами досліджень.

При загостренні виразкової хвороби без супровідної патології та ускладнень (2-а група) у хворих підгруп Б та В спостерігались достовірне підвищення активності β -галактозидази, порівняно з віковою нормою (на 39,4 і 42,7 % відповідно, $p < 0,05$) та тенденція до збільшення активності термолабільної фракції А N-ацетил- β -D-гексозамінідази, частка якої в загальній активності даного ферменту переважає (як і за умов норми). Рівень β -глюкуронідази та термостабільної фракції В N-ацетил- β -D-гексозамінідази в зазначених вікових групах суттєво не відрізнявся від норми. У пацієнтів юнацького віку активність зазначених ферментів не змінювалась відносно показників у здорових осіб.

При наявності супровідного ураження ГБС (3-я група) та ШКК (4-а група) загальна активність N-ацетил- β -D-гексозамінідази у хворих на ВХ підгрупи А зростала стосовно такої в здорових осіб у 1,41 та 1,74 раза ($p < 0,05$), підгрупи Б – у 1,82 та 2,47 раза ($p < 0,05$), підгрупи В – у 1,52 та 1,74 раза відповідно ($p < 0,05$).

Порівняно з віковою нормою, достовірно також збільшувались показники β -глюкуронідази: в 1,3 та 1,5 раза (підгрупа А), в 1,5 та 1,8 раза (підгрупа Б), в 1,5 та 1,6 раза (підгрупа В) відповідно у хворих 3-ї та 4-ї груп (відмінності між даними величинами в цих групах були достовірними лише в осіб зрілого віку). Разом із тим, у всіх вікових підгрупах вони достовірно відрізнялись від таких при ВХ без супровідної патології та ускладнень ($p < 0,05$).

Активність β -галактозидази в 3-й групі хворих перевищувала показники практично здорових осіб на 39,5 (підгрупа А), 58,4 (підгрупа Б), 71,6 % (підгрупа В) відповідно. При наявності ШКК зміни цього показника, порівняно з віковою нормою, склали 64,2 % у хворих юнацького віку, 109,9 % – у пацієнтів зрілого віку, 101 % – у хворих похилого та старечого віку. При цьому активність β -галактозидази в обстежених 3-ї та 4-ї груп була достовірно вищою за таку в 2-й групі ($p < 0,05$). Достовірними є також відмінності між даними величинами в 3-й та 4-й групах ($p < 0,05$).

На відміну від здорових осіб, у яких активність катепсину D не виявлялась, при загостренні ВХ у хворих усіх вікових груп

Таблиця 1 – Активність N-ацетил- β -D-гексозамінідази, β -глюкуронідази, β -галактозидази, катепсину D у крові при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих різного віку (M \pm m)

Показники	Підгрупи	Групи обстежених			
		Практично здорові особи (1-а група) n _A =9 n _B =15 n _B =10	Хворі на ВХ (2-а група) n _A =10 n _B =21 n _B =12	Хворі на ВХ із супровідним ураженням ГБС (3-я група) n _A =9 n _B =1 n _B =21	Хворі на ВХ, ускладнену кровотечею (4-а група) n _A =8 n _B =21 n _B =15
N-ацетил- β -D-гексозамінідаза (загальна активність), нмоль/мл·год	A	223,47 \pm 20,41	259,49 \pm 24,15	314,37 \pm 32,52*	389,67 \pm 44,57*/**
	B	307,82 \pm 27,34****	398,31 \pm 32,79****	560,49 \pm 32,57*/**	759,81 \pm 51,48*/**/ ***/****
	B	416,51 \pm 33,22****/*****	506,32 \pm 41,61****	631,84 \pm 37,39*/**/ ****	726,65 \pm 56,73*/**/ ****
N-ацетил- β -D-гексозамінідаза (ізофракція А), нмоль/мл·год	A	150,09 \pm 19,24	180,48 \pm 21,82	219,39 \pm 27,68	264,27 \pm 36,46*
	B	189,53 \pm 18,99	249,41 \pm 22,65	360,69 \pm 29,88*/**	442,88 \pm 35,62*/**
	B	219,25 \pm 18,11****	288,45 \pm 27,87****	309,42 \pm 18,79*/****	315,50 \pm 27,08*/****
N-ацетил- β -D-гексозамінідаза (ізофракція В), нмоль/мл·год	A	73,38 \pm 5,95	79,01 \pm 4,75	94,98 \pm 6,92*	125,40 \pm 14,52*/**
	B	118,29 \pm 11,20****	148,90 \pm 10,96****	199,80 \pm 13,26*/**/ ****	316,92 \pm 20,19*/**/ ***/****
	B	197,27 \pm 20,05****/*****	217,87 \pm 14,98****/ ****	322,42 \pm 21,08*/**/ ****/****	411,15 \pm 34,82*/**/ ***/****/****
β -глюкуронідаза, нмоль/мл·год	A	36,84 \pm 2,23	40,09 \pm 1,65	48,46 \pm 3,18*/**	53,85 \pm 3,28*/**
	B	44,30 \pm 2,09****	48,85 \pm 3,64****	67,02 \pm 4,01*/**/****	81,52 \pm 5,34*/**/****/ ***
	B	57,99 \pm 4,13****/****	70,18 \pm 5,40****/ ****	87,31 \pm 4,13*/**/ ****/****	95,23 \pm 6,15*/**/****
β -галактозидаза, нмоль/мл·год	A	4,41 \pm 0,26	5,26 \pm 0,32	6,15 \pm 0,37*	7,24 \pm 0,46*/**
	B	5,56 \pm 0,29****	7,75 \pm 0,69*/****	8,81 \pm 0,63*/****	11,67 \pm 0,52*/**/****/ ***
	B	9,10 \pm 0,65****/****	12,99 \pm 0,76****/****	15,62 \pm 0,68*/**/ ****/****	18,29 \pm 1,10*/**/****/ ****/****
Катепсин D, ум.од.	A	-	0,035 \pm 0,002	0,042 \pm 0,003	0,060 \pm 0,006**/****
	B	-	0,072 \pm 0,004****	0,087 \pm 0,005**/****	0,118 \pm 0,007**/****/ ****
	B	-	0,093 \pm 0,005****/ ****	0,116 \pm 0,007**/****/ ****	0,147 \pm 0,007**/****/ ****/****

Примітка. * – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками 1-ї та 2-ї, 1-ї та 3-ї, 1-ї та 4-ї груп; ** – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками 2-ї та 3-ї, 2-ї та 4-ї груп; *** – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками 3-ї та 4-ї груп; **** – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками підгруп А і Б, А і В; ***** – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками підгруп Б і В; підгрупа А – особи юнацького віку; підгрупа Б – особи зрілого віку; підгрупа В – особи похилого та старечого віку.

спостерігалась активність даного ферменту різного ступеня вираження. Найбільшою вона була у хворих на ВХ, ускладнену кровотечею, перевищуючи відповідні величини у 2-й та 3-й групах на 71,4 та 42,9 % (юнацький вік), 63,9 і 35,6 % (зрілий вік), 58,1 і 26,7 % (похилий та старечий вік).

Таким чином, загострення виразкової хвороби супроводжувалось підвищенням активності β -галактозидази та появою активності катепсину D в крові, особливо у хворих похилого та старечого віку. Це, ймовірно, зумовлено порушенням цілісності лізосомальних мембран внаслідок підсилення інтенсивності

процесів вільнорадикального окислення ліпідів при ВХ [5, 13]. Відсутність при цьому достовірних змін показників активності N-ацетил- β -D-глюкозамінідази та β -глюкуронідази, очевидно, пояснюється швидкою елімінацією даних ферментів із кров'яного русла [2]. При наявності супровідної патології ГБС активність останніх двох ферментів достовірно зростала. Відомо [16], що N-ацетил- β -D-гексозамінідаза є показником функціонування ретикулоендотеліальної системи печінки (зокрема, клітин Купфера). За даними [10, 15], при хронічному гепатиті також підвищується активність даного ферменту та β -глюкуронідази в крові.

Виявлене при перебізі ВХ, ускладненому ШКК, найбільш виражене збільшення активності лізосомальних гідролаз може спричиняти помітні порушення з боку різних ланок гомеостазу при даній патології [12].

Однією з причин зазначених вище змін може бути також участь у патологічному процесі гладких клітин, індикатором дегрануляції яких є N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза [20].

ВИСНОВКИ. 1. У практично здорових осіб похилого та старечого віку, порівняно з донами зрілого та юнацького віку, спостеріга-

ється збільшення активності лізосомальних гідролаз (N-ацетил- β -D-глюкозамінідази, β -глюкуронідази, β -галактозидази).

2. При загостренні виразкової хвороби підвищується активність β -галактозидази та з'являється активність катепсину D у крові (у практично здорових осіб не виникала), що було найбільш вираженим у хворих похилого та старечого віку.

3. Активність N-ацетил- β -D-гексозамінідази (особливо термостабільної ізофракції В) та β -глюкуронідази при цьому зростала у хворих усіх вікових підгруп лише при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи. Найсуттєвіші зміни активності лізосомальних гідролаз у крові спостерігались у хворих на виразкову хворобу із супровідним ураженням гепатобіліарної системи та шлунково-кишковою кровотечею.

4. Отримані дані дають можливість запропонувати використання показників активності катепсину D та β -галактозидази в крові для діагностики виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (термостабільна ізофракція В) та β -глюкуронідази – для виявлення супровідного ураження гепатобіліарної системи у хворих на ВХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Ш., Антонов Д.В. Агрессивная роль лизосомных ферментов при язвобразовании в желудке // Бюлл. эксперим. биол. – 1993. – 115, № 1. – С. 37-38.
2. Бабаева Н.И., Липицкая И.Я., Творогова М.Г., Титов В.Н. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил- β -D-гексозаминидазы в моче (обзор литературы) // Лаб. дело. – 1991. – № 1. – С. 9-16.
3. Баррет А.Дж., Хит М.Ф. Лизосомные ферменты // Лизосомы. Методы исследования / Под ред. Дж. Дингла. – М.: Мир, 1980. – С. 25-141.
4. Бияшева И.Р., Мальцев Г.Ю., Пустовойтов В.В., Лоранская Т.И. Исследование системы антиокислительной защиты и активности лизосомальных гидролаз в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 3. – С. 58-60.
5. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Эльчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини. лаб. диагн. – 1998. – № 6. – С. 10-14.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Кольцов П.А., Казаков О.В., Пантюхина Н.П., Зеликович С.А. Активность катепсина D в сыворотке

крови при некоторых заболеваниях желудка // Клини. мед. – 1982. – 60, № 12. – С. 73-75.

8. Осипенко М.Ф. Активность лизосомальных ферментов при хроническом гастрите и язвенной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1991. – 19 с.

9. Остапчук Н.В. Участие лизосомальных ферментов в лекарственном ульцерогенезе // Бюлл. эксперим. биол. – 1991. – 111, № 4. – С. 384-386.

10. Скобелева Т.В. Метаболизм основного вещества соединительной ткани на различных стадиях развития экспериментального цирроза печени // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 5. – С. 17-20.

11. Страчунский Л.С. Определение активности лизосомальных гидролаз в плазме крови // Лаб. дело. – 1980. – № 6. – С. 329-332.

12. Хараберюш В.А., Кондратенко П.Г., Мареева Т.Е. и др. Перекисное окисление липидов и активность лизосомальных ферментов у больных с острым желудочно-кишечным кровотечением язвенной этиологии // Клини. хирургия. – 1990. – № 4. – С. 14-16.

13. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // Тер. архив. – 1998. – № 2. – С. 32-35.

14. Dlugosz A., Chosia M. Immunocytochemical evaluation of gastric mucosal cathepsin D in peptic ulcer // Pol. J. Pathol. – 1998. – **49**, № 2. – P. 77-82.
15. Elsafi M.E., Hultberg B., Isaksson A. Lysosomes and human liver disease: a biochemical and immunohistochemical study of beta-hexosaminidase // Eur. J. Clin Chem. Clin. Biochem. – 1994. – **32**, № 9. – P. 669-673.
16. Jiang W.G., Puntis M.C. Monocyte secretion of beta-hexosaminidase in patients with obstructive jaundice // HPB Surg. – 1993. – **7**, № 1. – P. 15-23.
17. Severino J., Allen R.G., Balin S. et al. Is beta-galactosidase staining a marker of senescence in vitro and in vivo? // Exp. Cell. Res. – 2000. – **257**, № 1. – P. 162-171.
18. Watanabe K. Changes in the activities of lysosomal enzyme (glycosidase) in experimental acute gastric mucosal lesion // Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 1986. – **87**, № 4. – P. 395-402.
19. Watanabe S., Ozeki T., Oshiba S. Stomach ulcer and lysosomal cathepsin // Tohoku J. Exp. Med. – 1981. – **134**, № 1. – P. 39-44.
20. Yamamoto J., Watanabe S., Hirose M. et al. Role of mast cells as a trigger of inflammation in Helicobacter pylori infection // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – **50**, № 1. – P. 17-23.

АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ГИДРОЛАЗ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ) ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

А.И. Федив

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

У 148 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки установлено, что обострение заболевания сопровождается повышением активности β -галактозидазы и появлением активности катепсина D (у здоровых лиц не выявлено) в крови, что было наиболее выраженным у больных пожилого и старческого возраста. Активность N-ацетил- β -D-гексозаминидазы (особенно изофракции B) и β -глюкуронидазы при этом возрастала у больных всех возрастных подгрупп только при наличии сопутствующего поражения гепатобилиарной системы. При осложнении течения язвенной болезни желудочно-кишечным кровотечением отмеченные изменения были более существенными. Полученные данные дают возможность предложить применение показателей активности катепсина D и β -галактозидазы в крови для диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (изофракция B) и β -глюкуронидазы – для выявления сопутствующего поражения гепатобилиарной системы у больных язвенной болезнью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь, гепатобилиарная система, желудочно-кишечное кровотечение, лизосомальные гидролазы, возраст.

THE ACTIVITY OF LYSOSOMAL HYDROLASES IN PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE

O.I. Fediv

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

It was established that the exacerbation of the disease in 148 patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum were accompanied by elevation of the β -galactosidase activity and the appearance of the cathepsin D activity (no signs in healthy persons) in the blood, the latter being especially marked in patients of elderly and senile age. The activity of N-acetyl- β -D-hexosaminidase (especially B iso-fractions) and β -glucuronidase elevated in patients of all the age groups in the presence of a concomitant affection of the hepatobiliary system. The above mentioned changes were most marked in case of complicated course of peptic ulcer. The obtained data make it possible to propose the use of the indices of cathepsin D and β -galactosidase in the blood in order to diagnose peptic ulcer of the stomach and duodenum, while N-acetyl- β -D-glucosaminidase (B iso-fraction) and β -glucuronidase for the purpose of detecting a concomitant lesion of the hepatobiliary system in patients with peptic ulcer.

KEY WORDS: peptic ulcer, hepatobiliary system, gastrointestinal bleeding, lysosomal hydrolases, age.

Отримано 20.11.2000 р.

Адреса для листування: О.І. Федів, вул. Південно-Кільцева, 5Б/123, 58013, Чернівці, Україна.