

УДК 616.36-002:616.755.7-007.681

ДОСЛІДЖЕННЯ КОЛАГЕНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ ІЗ КОНТРАКТУРОЮ ДЮПОІТРЕНА¹Гур'єв С.О., ²Іскра Н.І.¹Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ; ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

РЕЗЮМЕ: у роботі наведені результати дослідження рівня добової екскреції гідроксипроліну, що отримані на основі комплексного динамічного спостереження хворих на хронічний гепатит із контрактурою Дюпоїтрена, постраждалих та ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС, проведеного упродовж 2000–2010 рр. Проаналізовано результати лікування хронічного гепатиту у визначеної групи пацієнтів.

Ключові слова: контрактура Дюпоїтрена, хронічний гепатит, колаген

Вступ. При діагностиці хронічних захворювань печінки, окрім встановлення нозологічної форми захворювання, важливим є визначення активності патологічного процесу [1, 4, 5]. Саме його виразність при хронічних гепатитах визначає у значній мірі прогноз хвороби та тактику лікування [2, 3, 4]. Однак серед численних біохімічних тестів, які використовуються у клінічній діагностиці уражень печінки, майже відсутні надійні методи кількісної оцінки обміну сполученої тканини [6, 7]. Відомо, що із порушенням обміну сполучної тканини тісно пов'язані такі загальні патологічні процеси в організмі, як запалення та склероз. Колагену, який є основним білковим компонентом сполучної тканини, належить важлива роль у процесах склерозування [4, 8, 16]. Слід відмітити, що процеси колагенозу у печінці залежать від активності ферментів протоколаген-пролін-гідроксилази та колаген-пролін-гідроксилази, які каталізують синтез колагену у фібробластах; збільшення виходу з пошкоджених гепатоцитів особливих колагенстимулюючих факторів [16]; активності лізосомальних печінкових ферментів, які викликають розщеплення колагену у кислому середовищі [9, 11, 13]. Можна передбачити, що динамічна рівновага між біосинтезом та катаболізмом колагену матиме суттєві зрушення при хронічних гепатитах [1, 14]. Встановлено, що продукти деградації колагену, потрапляючи з ділянок дезорганізації сполучної тканини в кров та сечу у вигляді пептидних фрагментів, містять гідроксипролін – специфічний біохімічний маркер колагену [12, 7].

Мета дослідження. Вивчити рівень гідроксипроліну (ГОП) у хворих на хронічний гепатит з контрактурою Дюпоїтрена (КД), які оперовані з приводу жовчнокам'яної хвороби при різній активності хронічного гепатиту.

Матеріали та методи. Результати статистичних досліджень базуються на даних поліклініки радіаційного реєстру АМН України, які проводи-

лись протягом 1999-2010 років. Структура захворюваності (С) подана за статистичною міжнародною класифікацією хвороб дев'ятого перегляду (МКХ-9). У дослідженні використані карти динамічного спостереження та історії хвороби, які зберігаються в архіві Українського науково-практичного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

Добову екскрецію ГОП вивчено у 39 хворих на хронічний гепатит з КД I ступеня віком від 45 до 65 років, яких прооперовано з приводу жовчнокам'яної хвороби. Кількісне визначення рівня ГОП у сечі проводили за методом Bergman та Loxley з попереднім високотемпературним гідролізом сечі та наступним окисненням продуктів реакції хлораміном–Т за Stegeman. Діагноз та активність патологічного процесу встановлювали на підставі клінічних, біохімічних, рентгенологічно-радіологічних та морфологічних методів дослідження. Збір крові, збирання добової сечі на дослідження та пункційну біопсію печінки проводили в перші п'ять днів після поступлення хворого до стаціонару. Протягом цього часу хворі дотримувались безбілкової дієти.

В залежності від ступеня виразності хронічного гепатиту всіх хворих розподілено на три групи. До першої групи увійшли 12 хворих, які мали хронічний гепатит з низькою (мінімальною) активністю, до другої – 14 хворих на хронічний гепатит з помірною активністю, до третьої – 13 хворих з вираженою активністю хронічного гепатиту. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (донорів).

Результати досліджень та їх обговорення. Нами встановлено, що у здорових осіб виділення ГОП із сечею за добу дорівнювало $31,3 \pm 2,6$ мг. Ці дані збігаються з показниками добової екскреції ГОП у здорових людей, які наведені іншими авторами [10, 12]. Для зручності співставлення отриманих результатів з даними інших авторів ми користувалися прийнятою класифікацією хронічних гепатитів. Дані проведених обстежень представлені у таблиці 1.

Результати вимірювання рівня добової екскреції ГОП

Групи обстежених	Мг/доба, M±m	P
Здорові люди (Доно-ри)	31,0±2,6	
I група хворих з ХГНА	32,0±1,9	<0,01
II група хворих з ХГПА	53,1±6,2	<0,01
III група хворих з ХГВА	85,7±13,2	<0,001

Примітка: ХГНА – хронічний гепатит з низькою (мінімальною) активністю; ХГПА – хронічний гепатит з помірною активністю; ХГВА – хронічний гепатит з вираженою активністю.

Як видно з таблиці, найвищий рівень екскреції ГОП зареєстровано у групі хворих з вираженою активністю хронічного гепатиту – 85,7±13,2 мг/доба, що значно перевищувало показники контрольної групи. Найнижчі та близькі між собою показники ГОП виявлено у хворих на хронічний гепатит з низькою (мінімальною) активністю гепатиту.

Крім того, у групі хворих з вираженою активністю хронічного гепатиту, як правило, високим показникам екскреції ГОП відповідали також морфологічні ознаки та підвищення активності ряду ферментів сироватки крові. Так, активність аспартатамінотрансферази та аланінаміно-трансферази збільшувалась майже у 2 рази, лужної фосфатази у 2,5 разу, а активність псевдохоліне-стерази знижувалась у 1,5 разу, що є підтвердженням наведених раніше даних літератури [15, 17, 18, 19].

Наукові дані [4, 20] стосовно розподілу колагену на солерозчинний, кислоторозчинний і нерозчинний, а також факт, що спочатку він відкладається в ураженому органі у вигляді перших двох форм, які можуть бути підвергнуті швидком катаболізму, а потім, по мірі дозрівання, стає нерозчинним, дозволяє вважати, що при хронічному гепатиті з вираженою активністю формується переважно „молодий” розчинний колаген, який катаболізується за „коротким” метаболічним шляхом на відміну від „зрілого” нерозчинного колагену, який катаболізується „довгим” метаболічним шляхом.

Динамічне визначення добової екскреції ГОП проводилось у 13 хворих, що мали хронічний гепатит з вираженою активністю (від 6 місяців до 4 років) на фоні тривалого лікування до складу яко-

го входили кортикостероїди з хінолоновими похідними. Застосована схема включала курси антиоксидантів (α-токоферол, вітамін В15 та великі дози аскорбінової кислоти).

Отримані дані показали зниження екскреції добової ГОП у переважній кількості хворих (10 з 13) до нормальних величин. Зокрема, якщо до лікування виділення ГОП складало у середньому 85,7±13,2 мг/доба, то після лікування – лише 51,5±4,4 мг/доба.

Використання описаного тесту у клінічному обстеженні хворого надає необхідну діагностичну інформацію, дозволяє провести контроль ефективності лікування та дає об'єктивну оцінку виразності склеротичних процесів у пошкодженій печінці, оскільки вигідною відмінністю біохімічного критерію від гістологічних є його кількісний характер та можливість багаторазового визначення як у динаміці патологічного процесу, так і на фоні використання різних антисклеротичних препаратів.

Висновки. Проведене дослідження свідчить, що при хронічному активному гепатиті рівні добової екскреції ГОП вищі, ніж при помірно активному та малоактивному процесі. Підвищенню показників ГОП, як правило, відповідають морфологічні ознаки та підвищення активності ряду ферментів сироватки крові. Отримані дані є ще одним свідченням на користь позитивної дії хінолонових та глюкокортикоїдів, які за численними літературними даними здатні стабілізувати структуру колагену та зменшувати катаболізм насамперед „юних” форм колагену, вміст яких при вираженій активності хронічного гепатиту у хворих з контрактуєю Дюпюїтрена може бути підвищеним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. — 2003. — № 10. — С.31—39.
2. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология: Учебник для студентов мед. вузов, врачей и курсантов учреждений последипломного образования / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. — М.: Медицинское Информационное Агентство, 1998. — 647 с.
3. Логинов А.С. Хронические гепатиты и циррозы печени / А.С. Логинов, Ю.Е. Блок. — М.: Москва, 1987. — 272 с.

4. Орехович В.Н. Биологическое значение, свойства и строение растворимых коллагеноподобных белков (проколлагенов) / В.Н. Орехович, В.О. Шпикитер. — М., 1962. — 320 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. — М., Медицина, 1998. — 704 с.
6. Подымова С.Д. Хронические гепатиты / Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы / С.Д. Подымова. — М.: Медицина, 1995. — Т.2. — С. 198—241.
7. Хазанов А.И. К вопросу о клиническом значении функциональных проб печени / А.И. Хазанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — Т. VIII. — № 5. — С. 29—34.
8. Хвапил М.З. Соединительная ткань в норме и патологии / М.З. Хвапил. — Новосибирск, 1968. — С.15—21.
9. Alla V. Iron in nonhemochromatotic liver disorders / V. Alla, H.L. Bonkovsky // *Semin. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 25(4). — P. 461—472.
10. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype / G. Barbaro, G. Di Lorenzo, M. Ribersani [et al.] // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30(5). — P.774—782.
11. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C / M. Casaril, A.M. Stanzial, P. Tognella [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — Vol. 47(31). — P.220—225.
12. Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / R.F. D'Souza, R. Feakins, L. Mears [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21(5). — P.519—24.
13. Iron overload and genotype 3 are associated with liver steatosis in chronic hepatitis C / L.I. Fernandez Salazar, L.I. Alvarez Gago, R. Aller de la Fuente [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2004. — Vol. 96(12). — P.818—828.
14. Hepatobiliary system and pancreas / D.I.Komarenko, E.N.Kadyuk, E.A.Shvayko, E.N.Nosach // Health effects of Chernobyl Accident: Monograf in 4 parts / Ed. A.Vozianov, V.Bebeshko, D.Bazyka. — Kyev, 2003. — P.266—274.
15. Kohgo Y. Abnormality of iron metabolism in chronic hepatitis C / Y. Kohgo // *Nippon. Shokakibyō. Gakkai. Zasshi.* — 2005. — Vol. 102(5). — P.544—551.
16. McGee J.O'D. / Collagen Metabolism in the Liver / J.O'D. McGee, R.S. Patrick, M.C. Rodger // *Gut.* — 1974. — Vol.15. — P.260—264.
17. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status / C. Rigamonti, S. Andorno, E. Maduli [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21(12). — P.1445—1451.
18. Steven F.S. Conceptual blending, narrative discourse, and rhetoric / F.S. Steven // *J. Clin. Lab. Invest.* — 1974. — Vol.34, Suppl. 141. — P.36—38.
19. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study / I.S. Silva, R.M. Perez, P.V. Oliveira [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20(2). — P.243—248.
20. Weiss P.H. The bactericid permeability—increasing protein // P.H. Weiss, L. Klein // *J. Clin. Invest.* — 1969. — Vol.48. — P.1—10.

SUMMARY

COLLAGEN RESEARCH AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND DUPUYTREN'S CONTRACTURE Gurjev S.A., Iskra N.I.

Results of investigations of hydroxyproline excretion rate over the entire circadian period are given in the present report. Dynamic follow-up study concerned patients with chronic hepatitis and with Dupuytren's contracture, who had undergone the influence of consequences of the accident on the Chernobyl atomic station. The supervision period covered 2000-2010 years. The chronic hepatitis treatment effectiveness was analyzed in patients with pronounced activity of pathologic process.

Key words: dupuytren's contracture, chronic hepatitis, collagen