

ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ХВОРИХ НА КОНТРАКТУРУ ДЮПОІТРЕНА

Іскра Н.І.¹, Гур'єв С.О.², Шатрова К.М.², Кукуруз Я.С.², Кузьмін В.Ю.¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

²ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф»

РЕЗЮМЕ. Наведено результати дослідження обміну колагену у хворих на контрактуру Дюпоїтрена. Всі хворі оперовані з приводу калькульозного холециститу та контрактури Дюпоїтрена II-III ступеню. Виявлено зміни, які свідчать про посилення розпаду колагену та «зацікавленість» еластинових компонентів сполучної тканини. Так, на фоні прогресування патологічного прогресу у долонному апоневрозі, у хворих на контрактуру Дюпоїтрена достовірно відзначається наростаюча оксипролінурія та зниження вмісту оксипроліну у тканині зміненого долонного апоневрозу.

Ключові слова: контрактура Дюпоїтрена, долонь, оксипролін.

Iskra N.I.¹, Guriev S.O.², Shatrova K.M.², Kukuruz Y.S.², Kuzmin V.Y.¹

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

²Ukrainian Research Center for emergency medical care and emergency medicine, Kiev, Ukraine

SUMMARY.

Keywords: Dupuytren's contracture, hand,

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].

Порушення обміну колагену відіграє вагому роль у патогенезі великих і малих колагенозів, тому дослідження метаболізму колагену має велике значення для вивчення патогенезу контрактури Дюпоїтрена (КД).

Однією з основних причин КД – є патологічний стан сполучної тканини з її спадковою «неповноцінністю», на фоні якої, під впливом ряду різноманітних причин, може виникнути захворювання. Ця точка зору підтверджується даними гістохімічних і біохімічних досліджень, що виявили при КД зміни як основної речовини сполучної тканини, так і колагену.

Метою дослідження є вивчення рівню оксипроліну в сечі та тканинах зміненого долонного апоневрозу у хворих на КД. (вивчення показників метаболізму колагену за оксипроліном).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати базуються на даних комплексного, динамічного спостереження хворих на КД, проведеного на базі поліклініки радіаційного реєстру АМН України та Ірпенського військового госпіталю протягом 2000-2010рр.

Для реалізації мети дослідження, нами було обстежено 39 хворих (чоловіки віком від 51-60 та 61-70 років, раніше оперовані з приводу калькульозного холециститу), яких в залежності від ступеню КД було поділено на три групи. До 1^{-ої} групи увійшли 12 хворих з КД I ступеню; до 2^{-ої} – 14 хворих з КД II ступеню; до 3^{-ої} – 13 хворих з КД III ступеню. Усі хворі мали фіброз печінки. Хворі були оперовані у плановому порядку, частина хворих мала у складі супутньої патології цукровий діабет II типу.

Проведене оперативне втручання було малоінвазивним паліативним, направленим на покращення функції пальців та кисті у цілому за рахунок нормалізації об'єму рухів.

Кількісне визначення рівня оксипроліну в сполученій тканини долонного апоневрозу та в сечі, а також вмісту амінокислот сироватки крові проводилось методом іонообмінної хроматографії за допомогою апарата «Біотронік-2000» за класичними методиками. Аналогічні дослідження були проведені на 15 контрольних зразках тканини долонного апоневрозу секційного та післяопераційного матеріалу. Контрольну групу склали 22 здорових волонтери.

Екскрецію оксипроліну досліджували після перебування протягом 3 діб до обстеження на спеціальній дієті, що не містить м'яса, риби та желатину.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Отримані нами під час проведення дослідження дані свідчать, що екскреція оксипроліну з сечею у хворих на КД у середньому вища, ніж у здорових людей, причому із збільшенням стадії хвороби і розповсюдженості патологічних змін вона зростає (табл. 1).

Таблиця 1

Екскреція загального оксипроліну (мг/доба) з сечею.

Група	n	Межі коливань	M \pm m	p
Здорові	18	11,2-38,6	24,4 \pm 2,1	
КД I ст.	8	15,0-56,8	33,1 \pm 3,5	>0,5
КД II ст.	15	17,0-39,4	25,5 \pm 3,8	<0,05
КД III ст.	13	19, -71,3	40,3 \pm 4,5	<0,001

Відмінність між виділенням оксипроліну у хворих на КД I ступеню та у здорових осіб статистично невірогідна ($p > 0,5$), що свідчить про незначне порушення обміну колагену у цієї групи хворих. Однак при II і III стадіях хвороби – збільшення виділення оксипроліну з сечею, в порівнянні з середнім рівнем його екскреції у здорових людей, статистично вірогідне ($p < 0,05$).

Підвищена екскреція оксипроліну з сечею може бути зумовлена або підвищеним синтезом колагену, або посиленням його розпадом. Для з'ясування механізму підвищеної оксипролінурії у хворих на КД, нами було проведено дослідження вмісту оксипроліну в тканині патологічного субстрату долонного апоневротичного вузла. Результати дослідження наведено в табл.2.

Таблиця 2

Вміст колагену (за оксипроліном) у тканині вузла долонного апоневрозу.

Група	n	Межі коливань	M \pm m	p
Здорові	18	11,2-38,6	24,4 \pm 2,1	
КД I ст.	4	18,0-29,5	26,4 \pm 2,9	>0,5
КД II ст.	5	16,1-48,9	29,1 \pm 1,9	<0,05
КД III ст.	10	14,9-81,2	38,9 \pm 4,5	<0,001

Як видно з наведених даних, у тканинах долонного апоневротичного вузла хворих на КД відзначається зниження вмісту колагену, вираженість якого варіює в залежності від стадії хвороби та розповсюдженості процесу. Так при I ступеню хвороби, кількість колагену в тканині бляшки не відрізняється від його рівня в здоровій тканині. При подальшому розвитку патологічного процесу, тобто при II і III стадії хвороби,

відзначається статистично вірогідне зниження оксипроліну у порівнянні із здоровою тканиною.

При цьому слід відзначити, що співставлення вмісту оксипроліну в тканині вузла при II і III стадії хвороби виявило істотну різницю між цими двома групами хворих ($p < 0,05$).

Аналіз даних амінокислотних спектрів крові в досліджуваних нами групах (див. табл.3) свідчить, що концентрація аланіну у хворих на КД та фіброзом печінки F2 достовірно не відрізнялася від такої у здорових чоловіків та у хворих на КД з фіброзом печінки F1, а у хворих на КД та фіброзом печінки F3 рівень аланіну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів хворих на КД з фіброзом печінки F1 (див. табл.4)

Таблиця 3

Розподіл хворих за ступенем контрактури Дюпюїтрена та фіброзу печінки.

Група	Ступінь фіброзу печінки		
	F1	F2	F3
КД I ст., (n=12)	6	3	3
КД II ст., (n=14)	4	6	4
КД III ст., (n=13)	2	5	6

Рівень валіну достовірно не відрізнявся у хворих на КД з фіброзом печінки F1 від рівня у хворих на КД та фіброзом печінки F3, але у випадку хворих на КД та фіброзом печінки F2 – був достовірно підвищений у порівнянні з контрольною групою. Отримані дані є неоднозначні і можуть свідчити про специфічну «зацікавленість» еластинових структур, маркерами яких є аланін та валін, саме у розвитку фіброзу, але така гіпотеза не в змозі пояснити факт достовірного підвищення рівня валіну у хворих на КД та фіброзом печінки F2 в порівнянні з контролем, так як зазначені компоненти сполучної тканини саме у хворих з F2 залишаються інтактними. На нашу думку, цей факт може свідчити про певну участь еластинових структур у гістогенезі КД.

Стосовно рівня аргініну, то вміст цієї амінокислоти був знижений з високим ступенем достовірності ($p < 0,01$) у хворих на КД та фіброзом печінки F1 в порівнянні з групою хворих з фіброзом печінки F3 та, ще в більшій мірі, – у порівнянні з контрольною групою. Такі дані, на наш погляд, свідчать, що роль цієї амінокислоти не вичерпується «традиційним» уявленням про неї, як джерело NO.

Стосовно вмісту оксипроліну, у всіх 22 здорових чоловіків контрольної групи оксипролін у крові не виявлено, у хворих з фіброзом печінки F3 – оксипролін виявлено у

40,6% хворих; з фіброзом печінки F1 – 22,2% хворих; а з фіброзом печінки F2 – у 27,3% хворих на КД.

Отримані дані свідчать на користь можливої «вузлової» ролі оксипроліну, як маркера колагену у розвитку, як фіброзу печінки, так і КД та можливість використання в майбутньому оксипроліну в якості діагностичного маркера для ранньої діагностики КД на субклінічних стадіях (коли виникає утворення «мозолів» без деформації та інших ознак), але це питання потребує подальших додаткових досліджень на більш репрезентативних вибірках, з імуногістохімічними дослідженнями безпосередньо «вузлів», апоневрозу та тканин долоні.

Дані, що наведено у табл.4. свідчать, що вміст проліну в крові достовірно вищий у хворих усіх трьох груп в порівнянні з контрольною групою, що свідчить про можливу роль цієї амінокислоти в розвитку фіброзоутворення, як КД, так і фіброзу печінки.

Вміст цистеїну був також достовірно вищий у групах дослідження, за контрольну групу. Слід зазначити, що розбіжності в концентраціях зазначених амінокислот між групами хворих з фіброзом печінки F1 та F3 були недостовірні ($p_1 > 0,05$), що може свідчити про відсутність специфічності їх для визначеної патології та про можливі загальні тканинні механізми розвитку КД та фіброзу печінки.

Таблиця 4

Вміст амінокислот крові хворих на контрактуру Дюпюїтрена в залежності від ступеню фіброзу печінки.

АК	Групи			
	F1(n=12) нмоль/л	F2(n=14) нмоль/л	F3(n=13) нмоль/л	Контроль (n=22) нмоль/л
Аланін	641,74±123,43 p; $p_1 > 0,05$	549,11±70,81 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	815,06±68,02 $p_2 < 0,05$	524,65±47,45
Валін	251,44±40,53 p; $p_1 > 0,05$	281,87±25,31 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	264,23±21,52 $p_2 > 0,05$	216,08±14,51
Аргінін	22,90±7,50 p; $p_1 < 0,01$	30,29±8,43 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$	52,81±5,76 $p_2 < 0,05$	70,82±8,5
Пролін	444,78±99,48 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	532,16±106,68 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	607,62±124,47 $p_2 < 0,05$	276,05±22,69
Цистеїн	81,04±22,21 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	105,17±28,40 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	87,55±9,55 $p_2 < 0,01$	27,69±1,53
Лізин	166,31±20,83 p; $p_1 > 0,05$	168,41±9,44 p; $p_1 > 0,05$	209,95±15,24 $p_2 < 0,05$	145,49±11,06
Гліцин	279,48±44,69 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	292,16±30,03 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	419,41±39,47 $p_2 > 0,05$	319,43±26,60

Примітки:

p – достовірність розбіжностей між групами хворих з F1 та F3 та контролем;

p₁ – достовірність розбіжностей між групами хворих з F1 та F2 у порівнянні з F3;

p₂ – достовірність розбіжностей між групою хворих з F3 та контрольною групою.

Висока достовірність розбіжностей вмісту цистеїну у досліджуваного масиву хворих у порівнянні з контрольною групою свідчить про можливу роль колагену 3 типу у процесі фіброзоутворення як вузлів у долонному апоневрозі, так і в розвитку фіброзу печінки.

Результати дослідження вмісту амінокислот у сечі (див. табл.5.) показали, що у хворих з фіброзом печінки F1 відсутні достовірні розбіжності у вмісті маркерних амінокислот, у той же час, у хворих з фіброзом печінки F2 відзначається достовірно підвищений рівень аланіну в сечі (p<0,05), при чому достовірних розбіжностей з даними хворих з фіброзом печінки F3 не спостерігається. Отримані дані, на наш погляд, підтверджують припущення, яке приводилося вище, про специфічну «зацікавленість» еластинових структур саме в розвитку фіброзу печінки.

Таблиця 5

Вміст амінокислот у сечі (у мкг/мл) хворих на контрактуру Дюпюїтрена з фіброзом печінки.

АК	Групи			
	F1(n=12) нмоль/л	F2(n=14) нмоль/л	F3(n=13) нмоль/л	Контроль n=22 нмоль/л
Аланін	51,93±17,72 p; p ₁ >0,05	88,90±23,07 p<0,05; p ₁ >0,05	69,21±15,21 p ₂ >0,05	32,03±6,49
Валін	3,5±1,08 p; p ₁ >0,05	11,57±3,13; p; p ₁ >0,05	5,10±1,96 p ₂ >0,05	6,45±1,63
Гліцин	132,00±37,06 p; p ₁ >0,05	172,45±47,02 p; p ₁ >0,05	144,63±11,90 p ₂ >0,05	104,83±11,79
Цистеїн	17,05±5,33 p<0,01; p ₁ >0,05	90,42±29,00 p>0,05; p ₁ >0,05	46,59±10,46 p ₂ >0,05	136,17±15,21

Примітки:

p – достовірність розбіжностей між даними хворих з F1 та контролем;

p₁ – достовірність розбіжностей між даними хворих з F1 та з F2 групи порівняно з даними хворих з F3.

Отримані дані, щодо розподілу концентрацій аргініну сечі у хворих по групах дослідження зробили доцільним застосування, при аналізі, законів для малих вибірок: у жодного з хворих на КД та фіброзом печінки F1 аргініну у сечі виявлено не було (0%); у хворих на КД та фіброзом печінки F2 – аргінін виявлено в сечі у 36% випадків, а серед хворих та фіброзом печінки F3 – аргінін у сечі виявлено у 31% випадків.

Таким чином, у хворих на КД при фіброзі печінки спостерігаються достовірні втрати аргініну з сечею ($p < 0,05$ та $p_1 > 0,05$) для 2^{-ої} групи, що свідчить про можливу наявність механізму «ниркової» втрати аргініну, притаманної фіброзу печінки. Стосовно КД – нами не знайдено достовірних змін вмісту цієї амінокислоти у сечі (порівнюючи хворих за ступенем КД такого не спостерігали).

Дані, наведені у табл.5. свідчать, що як у сечі хворих на КД та фіброзом печінки F1 і F3 спостерігається вірогідне зниження вмісту цистеїну у порівнянні з контрольною групою.

Для аналізу вмісту проліну, оксипроліну та лізину, ми застосовували закони малих вибірок: пролін не було виявлено у контрольній групі, однак виявлено у 50% хворих з фіброзом печінки F3, у 11,1% хворих з фіброзом печінки F1 та у 18,2% хворих з фіброзом печінки F2. Оксипролін не виявлено в контрольній групі, однак виявлено у 22,2% хворих з фіброзом печінки F1, у 36,4% хворих з фіброзом печінки F2 та у 43,8% хворих з фіброзом печінки F3. Отримані дані підтверджують гіпотезу про можливу роль зазначених амінокислот у патогенезі як фіброзу печінки, так і КД. Стосовно лізину, то у контрольній групі ця амінокислота наявна в 100% випадків, у групах дослідження: у 22,2% хворих з фіброзом печінки F1 та у 54,5% хворих з фіброзом печінки F2, що також свідчить про її можливу участь у розвитку КД та фіброзу печінки.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз отриманих даних дає основу вважати, що в обстежених хворих відзначається порушення обміну колагену, яке посилюється по мірі розвитку патологічного процесу, а сполучна тканина та її специфічний білок колаген, є можливим «плацдармом», де відбувається перетин метаболічних шляхів контрактури Дюпюїтрена та фіброзу печінки.
2. Зниження вмісту оксипроліну в тканині зміненого долонного апоневрозу при наростаючий, по мірі прогресування патологічного процесу, оксипролінурії дають можливість стверджувати про наявність певної закономірності і є свідченням посиленого розпаду колагену.

3. Отримані дані є свідченням того, що порушення в метаболізмі колагену відіграють ключову роль у патогенезі контрактури Дюпюїтрена, що дає підставу розцінювати контрактуру Дюпюїтрена, як захворювання сполучної тканини.

4. Для контрактури Дюпюїтрена з фіброзом печінки F2 притаманна інтактність еластинових структур, на відміну від фіброзу печінки F1, для якого можна припустити «зацікавленість» еластинових компонентів сполучної тканини. Порушення метаболізму аргініну відіграє певну роль як у розвитку контрактури Дюпюїтрена, так і в патогенезі фіброзу печінки, конкретизація якої потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Контрактура Дюпюитрена: эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика и лечение / Г.И. Микусев, Р.О. Магомедов, И.Ж. Осмоналиев [и др.] // Казан. мед. журн.. – 2011. – № 6. – С. 896-900.
2. Магомедов С. Показатели метаболизма соединительной ткани в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С / С. Магомедов, В.П. Шиптулин // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2. – С. 50-52.
3. Quetglas J. Dupuytren's Contracture / J. Quetglas // Acta Chir. Plast. – 1972. – Vol. 14, N 3. – P. 222-231.
4. Smith D.J. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture [Электронный ресурс] / D. J. Smith // Yearbook Plastic Aesthetic Surgery. – 2011. – P. 102-103.
5. Watt A.J. Collagenase clostridium histolyticum: a novel nonoperative treatment for Dupuytren's disease [Электронный ресурс] / A.J. Watt, V.R. Hentz // Int. J. Clin. Rheumatology. – 2011. – Vol. 6, N 2. – P. 123-133.