

## ОБМІН КОЛАГЕНУ У ХВОРИХ ПРИ КОНТРАКТУРІ ДЮПЮІТРЕНА

Н. І. Іскра, С. О. Гур'єв, К. М. Шатрова, Г. Г. Рошчін, В. Ю. Кузьмін

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ

## METABOLISM OF COLLAGEN IN PATIENTS WITH DUPUITREN'S CONTRACTURE

N. I. Iskra, S. O. Guryev, K. M. Shatrova, G. G. Roshchin, V. Yu. Kuhzmin

З порушенням обміну сполучної тканини тісно пов'язані такі загальні патологічні процеси в організмі, як запалення та склероз. Колаген — основний білковий компонент сполучної тканини, відіграє важливу роль у процесах склерозування [1 — 5].

Порушення обміну колагену є провідним механізмом патогенезу великого і малого колагену, тому дослідження метаболізму колагену має важливе значення для вивчення патогенезу КД.

Однією з основних причин виникнення КД є патологічний стан сполучної тканини, її спадкова "неповноцінність", на тлі якої під впливом різних причин можливе виникнення захворювання. Це підтверджують дані гістохімічних і біохімічних досліджень, у хворих при КД виявлені зміни як основної речовини сполучної тканини, так і колагену.

Метою дослідження є вивчення рівня оксипроліну в сечі та тканинах зміненого долонного апоневрозу у хворих при КД.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене комплексне динамічне спостереження хворих при КД на базі поліклініки радіаційного реєстру АМН України та Ірпенського військового шпиталю у 2000 — 2010 рр.

Обстежені 39 хворих, всі чоловіки, віком від 51 до 60 та від 61 до 70 років, раніше оперовані з приводу калькульозного холециститу. Залежно від ступеня КД хворі розподілені на три групи. У 12 хворих

### Реферат

Узагальнені результати дослідження обміну колагену у хворих при контрактурі Дюпюїтрена (КД). Хворі оперовані з приводу калькульозного холециститу та КД II—III ступеня. Виявлені зміни свідчили про більш виражений розпад колагену та ураження еластинових компонентів сполучної тканини. На тлі прогресування патологічного прогресу у долонному апоневрозі у хворих при КД вміст оксипроліну достовірно збільшувався в сечі та зменшувався — у тканині зміненого долонного апоневрозу.

**Ключові слова:** контрактура Дюпюїтрена; хірургічне втручання; обмін колагену; оксипролін.

### Abstract

Results of investigation of collagen metabolism in Dupuitren's contracture (DC) were summarized. The patients were operated for calculous cholecystitis and DC stages II—III. The changes revealed witnessed about more expressed degradation of collagen and affection of the elastin components of connective tissue. On background of the pathological process progress in palmar aponeurosis in patients, suffering DC, a content of oxyproline have enhanced trustworthy in urine and reduced in tissue of a changed palmar aponeurosis.

**Key words:** Dupuitren's contracture; surgery intervention; metabolism of collagen; oxyprolin.

(1—ша група) діагностована КД I ступеня, у 14 (2—га група) — КД II ступеня, у 13 (3—тя група) — КД III ступеня. В усіх хворих виявлений фіброз печінки (*табл. 1*). Хворі оперовані у плановому порядку, у деяких з них діагностували супутній цукровий діабет II типу.

Оперативне втручання було міні-інвазивним паліативним, спрямованим на поліпшення функції пальців і кисті в цілому шляхом нормалізації об'єму рухів.

Вміст оксипроліну в сполучній тканині долонного апоневрозу та в сечі, а також амінокислот у сироватці крові визначали за методом іонообмінної хроматографії з використанням апарата "Біотронік—2000" за класичними методиками. Аналогічні дослідження проведені у 15 контрольних зразках тканин долонного апоневрозу секційного та

післяопераційного матеріалу. У контрольну групу включені 22 здорові волонтери.

Екскрецію оксипроліну досліджували після застосування протягом 3 діб спеціальної дієти, що не містила м'яса, риби та желатину.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Екскреція оксипроліну з сечею у хворих при КД у середньому більша, ніж у здорових осіб, причому, у міру збільшення тяжкості хвороби і поширення патологічних змін вона збільшувалася (*табл. 2*).

Різниця показників у хворих при КД I ступеня та у здорових осіб не достовірна ( $p > 0,5$ ), що свідчить про незначне порушення обміну колагену. При КД II і III ступеня відзначене достовірно збільшення виділення оксипроліну з сечею у порівнянні з

його екскрецією у здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Збільшення екскреції оксипроліну з сечею може бути зумовлене або підвищеним синтезом колагену, або посиленням його розпадом. Для з'ясування механізму оксипролінурії у хворих визначали вміст оксипроліну в тканині патологічного субстрату долонного апоневротичного вузла (табл. 3).

У тканинах долонного апоневротичного вузла у хворих при КД відзначали зменшення вмісту колагену, ступінь якого залежав від стадії хвороби та поширення процесу. Так, при КД I ступеня вміст колагену в тканині бляшки не відрізнявся від такого в неураженій тканині. При подальшому прогресуванні патологічного процесу, тобто, при КД II і III ступеня, відзначали вірогідне зниження рівня оксипроліну у порівнянні з таким у неураженій тканині.

При зіставленні вмісту оксипроліну в тканині вузла при КД II і III ступеня виявлені суттєві розбіжності ( $p < 0,05$ ).

Аналіз спектра амінокислот у крові хворих досліджуваних груп свідчив, що концентрація аланіну у хворих при КД та фіброзі печінки F2 достовірно не відрізнялася від такої у здорових осіб та хворих при КД і фіброзі печінки F1, а у хворих при КД та фіброзі печінки F3 рівень аланіну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів при КД і фіброзі печінки F1 (табл. 4).

Рівень валіну достовірно не відрізнявся у хворих при КД та фіброзі печінки F1 від такого у хворих при КД та фіброзі печінки F3, у хворих при КД та фіброзі печінки F2 — був достовірно вище такого у контрольній групі. Отримані дані неоднозначні і можуть свідчити про специфічну реакцію еластинових структур, маркерами яких є аланін і валін, саме у виникненні фіброзу, проте, ця гіпотеза не пояснює причину достовірного підвищення рівня валіну у хворих при КД та фіброзі печінки F2 у порівнянні з таким у контролі, оскільки ці компоненти сполучної тканини у хворих при фіброзі печінки F2 інтактні. На нашу думку, це може свідчити про

Таблиця 1. Розподіл хворих за тяжкістю КД і ступенем фіброзу печінки

Група	Кількість спостережень	Кількість хворих за ступеня фіброзу печінки		
		F1	F2	F3
<b>КД, ступеня</b>				
I	12	6	3	3
II	14	4	6	4
III	13	2	5	6

Таблиця 2. Екскреція загального оксипроліну (мг за добу) з сечею

Групи	Кількість спостережень	Межі коливань	$\bar{x} \pm m$	p
<b>Контрольна</b>				
<b>КД, ступеня</b>				
I	8	15,0 – 56,8	33,1 ± 3,5	>0,5
II	15	17,0 – 39,4	25,5 ± 3,8	<0,05
III	13	19 – 71,3	40,3 ± 4,5	<0,001

Таблиця 3. Вміст колагену (за рівнем оксипроліну) у тканині вузла долонного апоневрозу

Група	Кількість спостережень	Межі коливань	$\bar{x} \pm m$	p
<b>Контрольна</b>				
<b>КД, ступеня</b>				
I	4	18,0 – 29,5	26,4 ± 2,9	>0,5
II	5	16,1 – 48,9	29,1 ± 1,9	<0,05
III	10	14,9 – 81,2	38,9 ± 4,5	<0,001

Таблиця 4. Вміст амінокислот (АК) у крові хворих при КД залежно від ступеня фіброзу печінки

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

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі; <sup>Δ</sup> – при фіброзі печінки F3 ( $p < 0,05$ ). Те ж у табл. 5.

Таблиця 5. Вміст АК у сечі хворих при КД та фіброзі печінки

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

певну участь еластинових структур у гістогенезі КД.

Рівень аргініну достовірно знижений ( $p < 0,01$ ) у хворих при КД і

фіброзі печінки F1 у порівнянні з таким у хворих при фіброзі печінки F3 та, ще більшою мірою, у контрольній групі. Це свідчить, що роль

цієї амінокислоти більша, ніж уявлення про неї як джерело оксиду азоту.

Оксипролін в усіх здорових чоловіків контрольної групи не виявлений, при фіброзі печінки F3 — виявлений у 40,6% хворих; F1 — у 22,2%; F2 — у 27,3%.

Отримані дані свідчать про можливість "вузлову" роль оксипроліну як маркера колагену у виникненні як фіброзу печінки, так і КД, та можливість використання його в майбутньому як маркера для ранньої діагностики КД на субклінічних стадіях (коли утворюються "мозолі" без деформації та інших ознак), проте, це питання потребує додаткових досліджень на більш репрезентативній вибірці, імуногістохімічних досліджень безпосередньо "вузлів", апоневрозу та тканин долони.

Вміст проліну в крові достовірно більший у хворих усіх груп у порівнянні з таким у контрольній групі, що свідчить про можливу роль цієї амінокислоти у фіброзоутворенні при КД, так і в печінці.

Вміст цистеїну також достовірно більший у хворих, ніж у контрольній групі. Розбіжності концентрації зазначених амінокислот в групах хворих при фіброзі печінки F1 та F3 недостовірні ( $p > 0,05$ ), що свідчить про відсутність їх специфічності для зазначеного захворювання та можливі загальні тканинні механізми формування КД і фіброзу печінки.

Висока достовірність різниці вмісту цистеїну у хворих у порівнянні з контрольною групою свідчить про можливу роль колагену III типу у процесі фіброзоутворення як вузлів у долонному апоневрозі, так і в печінці.

Результати дослідження вмісту амінокислот у сечі (табл. 5) показали, що у хворих при фіброзі печінки F1 та F3 він достовірно не різнився у порівнянні з таким у контролі; при фіброзі печінки F2 — був достовірно підвищений рівень аланіну ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджують припущення про специфічну реакцію еластинових структур саме при формуванні фіброзу печінки.

Аналіз концентрації аргініну в сечі у хворих в групах дослідження свідчив про доцільність застосування закону для малих виборок у хворих при КД та фіброзі печінки F1 аргінін у сечі не виявлений; при КД та фіброзі печінки F2 — аргінін виявлений у 36% хворих, F3 — у 31%.

Таким чином, у хворих 2-ї групи при КД та фіброзі печінки спостерігали достовірні втрати аргініну з сечею, що свідчило про можливі механізми втрати аргініну нирками, що притаманне фіброзу печінки. Залежно від тяжкості КД достовірні зміни вмісту аргініну в сечі не спостерігали.

У сечі хворих при КД та фіброзі печінки F1 і F3 відзначено вірогідне зниження рівня цистеїну у порівнянні з таким у контрольній групі.

Для аналізу вмісту проліну, оксипроліну та лізину застосовані закони малих виборок: пролін не виявлений у контрольній групі, проте, виявлений у 50% хворих при фіброзі печінки F3, в 11,1% — при фіброзі печінки F1, у 18,2% — при фіброзі печінки F2. Оксипролін не виявлений у контрольній групі, проте, виявлений у 22,2% хворих при фіброзі печінки F1, у 36,4% — при фіброзі печінки F2, у 43,8% — при фіброзі печінки F3. Отримані дані підтверд-

жують гіпотезу про можливу роль цих амінокислот у патогенезі як фіброзу печінки, так і КД. Лізин у контрольній групі виявлений в усіх обстежених, при фіброзі печінки F1 — у 22,2%, при фіброзі печінки F2 — у 54,5%, що свідчить про його можливу участь у формуванні КД та фіброзу печінки.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих при КД відзначено порушення обміну колагену, яке збільшується у міру прогресування патологічного процесу, при цьому сполучна тканина та її специфічний білок колаген є можливим "плацдармом", де перетинаються метаболічні шляхи КД та фіброзу печінки.

2. Зменшення вмісту оксипроліну в тканині зміненого долонного апоневрозу та підвищення у міру прогресування патологічного процесу вмісту цієї амінокислоти в сечі свідчать про певні закономірності посиленого розпаду колагену.

3. Порушення метаболізму колагену відіграють ключову роль у патогенезі КД, що дає підстави розцінювати її як захворювання сполучної тканини.

4. КД та фіброз печінки F2 характеризуються інтактністю еластинових структур, на відміну від фіброзу печінки F1, якому притаманна реакція еластинових компонентів сполучної тканини. Порушення метаболізму аргініну відіграє певну роль як у виникненні КД, так і в патогенезі фіброзу печінки, конкретизація якої потребує подальших досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Контрактура Дюпюитрена: епидемиологія, етіологія, патогенез, діагностика и лечение / Г. И. Микушев, 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. Шипулин // 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 / 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 / A. J. Watt, V. R. Hentz // Int. J. Clin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 6, N 2. — P. 123 — 133.