

ПОКАЗАТЕЛИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Берещенко В.В., Данкевич В.И., Лызиков А.Н.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель,
Республика Беларусь*

Введение. Основным структурным белком человека является коллаген. На его долю приходится до 90% межклеточного белка мышц, костей, кожи, паренхиматозных органов. В организме человека различают до 28 типов коллагена. При этом основными представителями, определяющими структуру и функцию экстрацеллюлярного матрикса, являются коллагены 1, 2, 3-го типов. Синтез и разрушение коллагена является сложным биохимическим процессом и зависит от ряда ферментов, ведущими из которых являются матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Известно, что при снижении уровня последних повышается скорость разрушения коллагеновых волокон. ММП секретируются воспалительными и мезенхимальными клетками, такими как макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и хондроциты. Их синтез регулируется факторами роста, цитокинами, интерлейкинами и гормонами. В тоже время активность ММП регулируется многими факторами, такими как регуляторы экспрессии генов ММП, специфическими ТИМП, $\alpha 2$ -макроглобулином плазмы, ингибитором пути тканевого фактора-2, гликопротеином RECK, матриклинами и матрикриптинами, продуктами расщепления коллагена и др. В последние годы отмечается усиленное изучение ММП и их регуляторов.

Известно, что снижение уровня образования коллагена первого типа или при его усиленной деполимеризации и преобладании коллагена третьего типа приводит к образованию грыжевых дефектов в организме человека. Ежегодно в нашей стране проводится более трехсот операций по трансплантации почек пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) в 5Д стадии. Данная операция традиционно предусматривает широкие оперативные доступы. Частота послеоперационных грыж после трансплантации почки составляет от 1,1 до 7,0%. Кроме того, выявляются пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе с наличием грыж. В этой связи интерес представляет изучение биохимических маркеров разрушения коллагеновых волокон и их соотношений у пациентов в терминальной стадии ХБП и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Цель. Изучение уровней ММП-1 и ТИМП-1 у пациентов с ХБП в 5Д стадии и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материалы и методы. Была изучена плазма пациентов, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа

Учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ) – первая основная группа. Вторую основную группу составили пациенты, находящиеся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и Государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница №4» (ГГКБ №4) с грыжами передней брюшной стенки. Группу сравнения составили пациенты без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани, которые проходили лечение в ГГКБ №4.

Первую основную группу составили 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа ГОСКБ. Медиана возраста пациентов составила 60,00 [48,00; 67,00] лет. Мужчин было 21 (53,85%), женщин – 18 (46,15%). Девять (23,08 %) пациентов находились на перитонеальном диализе, 30 (76,92%) – на гемодиализе.

Вторую основную группу составили 24 пациента, находящихся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и ГГКБ №4 с грыжами передней брюшной стенки. Медиана возраста пациентов составила – 51,00 [40,50; 61,50] лет. Мужчин было 14 (58,33%), женщин – 10 (41,67%). В этой группе пациентов преобладали первичные паховые, бедренные и пупочные грыжи – 23(95,83%). Грыжа белой линии живота была у одного пациента – 4,17%.

Группу сравнения составили 25 пациентов, находившиеся на лечении в УГГКБ №4 по поводу других заболеваний без визуальных признаков патологии соединительной ткани. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 49,00 (38,00; 56,00) лет. Мужчин было – 12 (48,00%), женщин – 13 (52,00%).

Для исключения явлений резорбции костной ткани, нами определялись продукты деградации коллагена первого типа – концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) в плазме крови пациентов основных сравниваемых групп и группы сравнения.

Анализ указанных маркеров и ММП-1, ТИМП-1 проводился на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (УО «ГомГМУ») методом иммуноферментного анализа (ИФА). Были использованы диагностикумы Elabscience Biotechnology Inc с чувствительностью 0,1 нг\мл. Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica» 13.0 (Trial-версия). Нормальность распределения числовых признаков определялось с помощью теста Shapiro-Wilk (W). Учитывая, что распределение числовых признаков отличалось от нормального данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q¹; Q³]. Сравнительный анализ числовых данных проводили с использованием тестов Kruskal-Wallis (H) и Mann-Whitney (U). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уровни СТХ-С у пациентов группы сравнения – 0,5335 [0,3976; 1,3523] нг\мл, первой основной группы – 0,2918 [0,1936; 0,6014] нг\мл и второй основной группы 0,436020 [0,231110; 1,701050] нг\мл были в пределах общепринятой нормы резорбции костной ткани. Однако этот показатель был статистически значимо выше у пациентов группы сравнения, в сравнении с пациентами с ХБП ($p < 0,0017$).

Уровень NTX-N у пациентов с ХБП оставался в пределах нормальных значений для метаболизма костной ткани и составлял 1,0385 [0,8221; 1,8049] нг\мл, хотя и был выше, чем у пациентов второй основной группы – 0,829330 [0,591635; 0,829330] нг\мл и выше пациентов группы сравнения – 0,8221 [0,6587; 1,1683] нг\мл.

Полученные данные могут указывать на низкий метаболизм костной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии. Таким образом, на момент исследования у пациентов сравниваемых групп отсутствовали признаки резорбции костной ткани, которая могла бы повлиять на показатели ММП-1 и ТИМП-1.

Уровень ММП-1 у пациентов с ХБП 5Д составил 7,98 [7,33; 8,59] нг\мл, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки – 8,35 [6,87; 9,46] нг\мл и эти показатели были статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения 5,53 [4,75; 6,87] нг\мл, ($p < 0,0001$).

Сравнительный анализ с использованием критерия Mann-Whitney показал, что уровень ТИМП-1 у пациентов с терминальной стадией ХБП составлял 158,85 [110,81; 193,23] нг\мл, и так же был статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения – 73,46 [43,11; 116,04] нг\мл, и второй сравниваемой группы 33,16 [2,80; 61,64] нг\мл ($p < 0,001$). В это же время, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки отмечались статистически значимо низкие показатели ТИМП-1 – 33,16 [2,80; 61,64] нг\мл, в сравнении с пациентами из группы сравнения – 73,46 [43,11; 116,04] нг\мл ($p < 0,001$).

Выводы. Полученные закономерности метаболизма коллагена первого типа могут указывать на его повышенный распад у пациентов в терминальной стадии ХБП и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Об этом свидетельствует статистически значимое повышение ММП-1 у пациентов с ХБП 5Д – 7,98 нг\мл и с грыжами передней брюшной стенки – 8,35 нг\мл в сравнении с группой пациентов без визуальных признаков патологии соединительной ткани ($p < 0,001$).

Таким образом, выявленные количественные различия уровней ММП-1 и ТИМП-1 у пациентов в терминальной стадии ХБП и грыжами передней брюшной стенки могут указывать на риск возможных осложнений, характерных для заболеваний с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.