

УДК 616.345-036.1-018.2-053.2

© Г.Б. Боднар, 2013.

## СТАН ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИСКУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ВРОДЖЕНІЙ ПАТОЛОГІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ

Г.Б. Боднар

*Буковинський державний медичний університет.*

### STATE EXTRACELLULAR MATRIX OF CONNECTIVE TISSUE IN CHILDREN WITH CONGENITAL DISORDERS OF THE COLON

G.B. Bodnar

#### SUMMARY

In the article presents results of the study of metabolic disorders specific components matrix of connective tissue in children with chronic constipation due to the presence of sigmoid elongation (dolihosigmoid). Metabolic disorders that have been found by us during the examination of children with chronic constipation, clearly describe the clinical manifestations and course of the stage. In connection with this study, metabolic components of connective tissue can serve as a basis for the development of complex biochemical criteria for early diagnosis of chronic constipation caused dolihosigmoid, and non-invasive determination of lesions of the colon. All of the above will help to judge the severity of destructive changes in bowel tissue based can be used to formed risk group of children, with a probability of a poor prognosis in chronic constipation with the threat of decompensation of the pathological process.

### СОСТОЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

Г.Б. Боднар

#### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования метаболических нарушений специфических компонентов матрикса соединительной ткани у детей с хроническим запором обусловленным наличием удлинение сигмовидной кишки (долихосигмой). Метаболические нарушения, которые были обнаружены нами при обследовании больных детей с хроническим запором, четко характеризуют клинические проявления и стадии течения. В связи с чем исследование метаболических нарушений компонентов соединительной ткани может служить базой для разработки комплекса биохимических критериев ранней диагностики хронического запора обусловленного долихосигмой, и для не инвазивного определения объема поражения толстой кишки. Все вышеперечисленное поможет судить о выраженности деструктивных изменений ткани кишки на основании чего могут быть сформированы группы риска детей, с вероятностью неблагоприятного течения хронического запора с угрозой декомпенсации патологического процесса.

**Ключові слова:** метаболічні порушення, хронічний запор, доліхосігма.

Захворювання товстої кишки (ТК) займають значне місце в структурі хронічних захворювань травної системи [1, 2]. Поряд з функціональною патологією і запальними захворюваннями привертають до себе увагу стани, обумовлені аномаліями розвитку та положення ТК, серед яких провідне місце за частотою займає доліхосігма (45-50 %) [2]. Рентгенологічною ознакою даної аномалії є подовження сигмовидної кишки. При цьому кишка надмірно рухлива, вільно переміщується в черевній порожнині. Для даної патології характерний чіткий клінічний симптомокомплекс, який характеризується хронічним запором (ХЗ), болем в животі, ознаками хронічної інтоксикації. Тяжкість клінічного перебігу ХЗ обумовленого доліхосигмою, визначається не тільки порушенням анатомічної будови ТК, але і патологічними змінами її гістоструктури [3]. Мор-

фологічні дослідження подовженого відділу сигмовидної кишки виявляють зміни всіх шарів стінки сигмідної кишки, які переважно представлені міофіброзом із набряком сполучної тканини (СТ) на тлі гіпертрофії м'язових волокон, лімфоцитарної інфільтрації, дистрофії епітелію слизової оболонки, збільшення товщини серозної та підслизової оболонок і зменшення товщини м'язової оболонки [2, 3]. При цьому автори вказують на зниження кількості гладеньком'язових клітин до 20% і підвищення до 50% обсягу ретикулярних і колагенових волокон. Вищезазначені деструкції колагенових волокон не можуть розглядатись як вторинні явища а мають бути віднесені до першопричин виникнення порушень моторно-евакуаторної функції кишечника при подовженні сигмоподібної кишки у дітей.

Мета дослідження – дослідити метаболічні по-

рушення специфічних компонентів матриксу СТ у дітей із ХЗ обумовленим доліхосигмою.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами обстежено 121 дитина віком 4-15 років (середній вік  $9,2 \pm 3,1$  роки). Основну групу (91 дитина) склали пацієнти які знаходились на стаціонарному лікуванні в відділеннях дитячої хірургії та гастроентерології миської та обласної дитячих лікарень м.Чернівці з приводу ХЗ, яким при іригографії діагностовано подовження сигмовидної кишки – доліхосигму. За загальноприйнятою класифікацією ХЗ діти були розподілені на підгрупи за стадіями перебігу: 1.1 підгрупа діти з компенсованою стадією перебігу ХЗ – 36 пацієнтів (39,6%), 1.2 – із субкомпенсованою 35 (38,5%), із декомпенсованою – 20 (21,9%). Групу контролю склали 30 практично здорових дітей. За гендерно-віковою характеристикою групи були співставними. Для досягнення встановленої мети вивчили особливості обміну специфічних компонентів матриксу СТ: колагеназу (методом Lindy S., Halme J.); катепсин В (методом Burleigh M.C.), фракції гідроксипроліну (методом Frey S.), гідроксипролін (методом Stegemann H.J.); активність еластази (методом Мурашова Б.Ф. та Осадчука М.А.); активність антиеластази (методом Geokos M.C.) [4, 5].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливістю ХЗ обумовленого доліхосигмою у дітей є довготривалий перебіг захворювання, який супроводжується явищами хронічного колостазу з ураженням всіх шарів ТК. Стан хворого зумовлений не тільки місцевими змінами в ураженій кишці, але й порушеннями діяльності життєво важливих

органів, внаслідок затяжного перебігу захворювання. При упорному запорі відбувається пошкодження сполучної тканини (СТ) стінки ТК, що супроводжується метаболічними порушеннями складових цієї тканини. Ступінь біохімічних порушень визначає тяжкість перебігу патологічного процесу.

Досягнуті успіхи в лікуванні ХЗ не вирішують проблеми патобіохімічних порушень у тканині ТК. Все ще залишаються не вивченими метаболічні порушення основних компонентів сполучнотканинної основи ТК (колаген, еластин, глікозаміноглікани), на тлі яких розвивається патологічний процес.

Без вивчення біохімічних змін, які виникають в СТ, не можливо вирішити проблеми ранньої діагностики, визначити ефективність лікування даного контингенту хворих, а також розробити нові методи лікування з врахування метаболічних змін.

Біохімічні дослідження, які були проведені різними дослідниками при доліхосигмі відображають, в основному, загальні зміни в організмі але не є специфічними для даної патології. У зв'язку з цим нами були проведені дослідження з вивчення порушень метаболізму за вищевказаними показниками сироватки крові у хворих із доліхосигмою.

Як показують дані (табл. 1) ми найбільш значні метаболічні порушення нами виявлені серед пацієнтів підгрупи 1.3. Так, вміст фракції білковозв'язаного гідроксипроліну (ГП) в сироватці крові у хворих цієї підгрупи до початку лікування мав тенденцію до зниження відносно нормальних показників. На відміну від пацієнтів підгруп 1.1 і 1.2 які в середньому досягають  $12,10 \pm 0,45$ ,  $12,00 \pm 0,50$  мкмоль/л відповідно, що і складало 102% и 101% контрольних показників.

Таблиця 1

**Біохімічні показники сироватки крові хворих дітей із хронічним запором обумовленим доліхосигмою**

Показники	Контрольна група	Основна група		
		Підгрупа 1.1	Підгрупа 1.2	Підгрупа 1.3
Колагеназа, мкмоль/л/год	$3,14 \pm 0,04$	$3,82 \pm 0,15^*$	$5,12 \pm 0,25$	$7,63 \pm 0,10$
Катепсин В, мкмоль/л/год	$7,66 \pm 0,75$	$8,69 \pm 0,40^*$	$10,53 \pm 0,55$	$13,26 \pm 0,90$
Фракції ГП, білковозв'язана, мкмоль/л	$11,90 \pm 0,29$	$12,00 \pm 0,50^*$	$12,10 \pm 0,45$	$11,07 \pm 0,40$
Фракції ГП, вільна, мкмоль/л	$5,75 \pm 0,21$	$5,25 \pm 0,23^*$	$5,44 \pm 0,41$	$6,12 \pm 0,38$

Примітка: \* - різниця вірогідна,  $p < 0,05$ .

Збільшення концентрації білковозв'язаного гідроксипроліну, біохімічного маркера синтетичної фази метаболізму колагену, свідчить про зростання, синтезу білку колагену.

Вільна фракція гідроксипроліну, біохімічного маркера катаболічної фази метаболізму колагену, у пацієнтів підгрупи 1.3 мала тенденцію до зростання на відміну на відміну від даного показника підгру-

пи 1.2 ( $5,44 \pm 0,35$  мкмоль/л, 94% контрольних величин), 1.1 ( $5,25 \pm 0,23$  мкмоль/л), що і підтверджує зростання процесу синтезу над катаболізмом при сприятливому перебігу ХЗ.

При дослідженні активності колагенази в сироватці крові хворих з ХЗ її найбільш значні зміни спостерігали при декомпенсованій стадії перебігу, активність помітно зростала і досягала  $7,63 \pm 0,10$  мкмоль/л/год, у той час, коли цей показник у контрольній групі складав  $3,14 \pm 0,04$  мкмоль/л/год, або 243% по відношенню до контролю.

Активність колагенази у пацієнтів підгрупи 1.2 становила  $5,12 \pm 0,25$ , а у 1.1 –  $3,85 \pm 0,15$  мкмоль/л/год, що відповідно складає 163% і 123% по відношенню до контролю.

Слід зазначити, що між активністю ферменту колагенази та вмістом вільної фракції гідроксипроліну спостерігалась пряма кореляційна залежність, тобто чим вища активність ферменту, тим вищий вміст вільної фракції гідроксипроліну.

Активність ферменту катепсину В (табл. 2) була найвищою у дітей із ХЗ підгрупи 1.3 і становила  $13,26 \pm 0,90$  мкмоль/л/год, тобто 173% по відношенню до показників хворих контрольної групи. Даний показник для пацієнтів підгрупи 1.2 становив  $10,53 \pm 0,55$ , або складав 137%, а для 1.1 –  $8,75 \pm 0,40$  мкмоль/л/год (114%).

Аналізуючи, отримані дані при дослідженні катаболізму колагену і активності ферментів, що беруть участь у цьому процесі, можна стверджувати, що при декомпенсації патологічного процесу показники, що досліджувалися збільшуються, при ком-

пенсації наближені до показників контрольної групи, але не досягають рівня, який є характерним для здорових дітей.

Показники концентрації еластину, одного з компонентів СТ, (табл. 2) у сироватці крові дітей із ХЗ, показали, що спостерігається тенденція до зниження його в період декомпенсації процесу.

Так, якщо в нормі цей показник дорівнює  $5,80 \pm 0,80$ , то у дітей з ХЗ 1.3 підгрупи він дорівнював  $5,20 \pm 0,10$  мкмоль/л, тобто 9% по відношенню до контролю. Концентрація метаболітів еластину 1.2 підгрупи становила  $8,73 \pm 0,25$  мкмоль/л, тобто 116% по відношенню до контрольних величин. У дітей 1.1 підгрупи даний показник  $5,15 \pm 0,30$  мкмоль/л, що і складає 89%. Можливо припустити, що зниження концентрації метаболітів еластину пов'язане з інгібуванням синтезу еластину високою концентрацією його при субкомпенсованій стадії перебігу, як це відбувається при високій концентрації глікозаміногліканів і колагену, тобто вступає в силу принцип зворотної дії. Таке зниження може бути також пов'язане зі збільшенням швидкості включення метаболітів еластину в новостворені волокна сполучної тканини кишки.

У ці ж терміни дослідження активності еластази (ферменту, який приймає участь в катаболізмі еластину), у підгрупі 1.3 ми спостерігали його високу активність (табл. 2), яка досягла  $0,52 \pm 0,08$  мкмоль/л/год (у контрольній групі він дорівнює  $0,21 \pm 0,02$  мкмоль/л/год). Це підвищення складає 247% та більше, ніж у 2 рази у хворих із ХЗ по відношенню до показника, який характерний для здорових дітей.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові дітей із хронічним запором обумовленим доліхосигмою

Показники	Контрольна група	Основна група		
		Підгрупа 1.1	Підгрупа 1.2	Підгрупа 1.3
Еластаза, мкмоль/л/год	$0,21 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,08^*$	$0,36 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,08$
Антиеластаза, мкмоль/л/год	$0,63 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,47 \pm 0,10$	$0,48 \pm 0,05$
Коеф. віднош. еластази до антиеластази	0,33	3,0*	0,76	>0,58
Еластин, мкмоль/л	$5,80 \pm 0,80$	$5,20 \pm 0,10^*$	$6,73 \pm 0,25$	$5,15 \pm 0,30$

Примітка: \* - різниця вірогідна,  $p < 0,05$ .

Для пацієнтів 1.2 підгрупи даний показник складав  $0,36 \pm 0,05$  мкмоль/л/год, тобто до 171 %, для 1.1 наближався до показників контрольної групи, але не досягав величин, характерних для здорових дітей. Зростання активності еластази при декомпенсованій стадії перебігу ХЗ можливо пояснити тим, що даний фермент приймає участь у процесах катаболізму

еластину, який руйнується при дегенеративних змінах тканин ТК. При порівнянні співвідношення еластину до активності еластази виявляли, що цей коефіцієнт найбільш близький до показників, які характерні для здорових дітей саме в підгрупі 1.1 і складає 24,3, а у здорових – 27,6. У дітей підгрупи 1.2 даний показник дорівнює 10, у підгрупі 1.3 – 18,4.

Вищевказаний коефіцієнт може бути найбільш об'єктивним показником метаболічних порушень у порівнянні з абсолютними показниками еластину та еластази.

Дані, отримані при дослідженні активності інгібітора еластази – антиеластази у дітей із ХЗ, виявили зниження до  $0,17 \pm 0,02$  при нормі  $0,63 \pm 0,04$  мкмоль/л/год, або 27% по відношенню до нормальний величин (табл. 2). У хворих 1.2 підгрупи дослідний показник склав  $0,47 \pm 0,10$  а 1.1 –  $0,48 \pm 0,05$  мкмоль/л/год, або відповідно 75 і 76 %. При декомпенсації ХЗ даний показник починає знижуватись. Зниження активності інгібітору еластази - антиеластази можливо пояснити виснаженням фермент-інгібуючої системи еластази, тобто, коли при збільшенні ферментативної активності відбувається недостатній біосинтез і викид інгібіторів у навколишнє середовище, або великою витратою інгібіторів для утворення комплексу фермент-інгібітор.

На наш погляд, велике значення має коефіцієнт співвідношення активності еластази до антиеластази, а не абсолютна їх активність кожного зокрема. Якщо для пацієнтів 1.3 підгрупи цей коефіцієнт склав 3,0, то для 1.2 – він дорівнює, відповідно 0,76 і 0,58, а у здорових дітей – 0,33.

Таким чином, при декомпенсованій стадії перебігу ХЗ обумовленого доліхосигмою у дітей, зростає активність еластази у сироватці крові, та активність інгібітора антиеластази знижується. При компенсованому перебігу дані показники наближаються до показників, характерних для здорових дітей, хоча їх і не досягають.

#### ВИВОДИ

Отже, узагальнюючи отримані дані, треба відмітити, що метаболічні порушення які були виявлені нами при обстеженні хворих дітей із ХЗ, чітко характеризують клінічні прояви і стадії перебігу. У зв'язку з чим дослідження метаболічних порушень в компонентів СТ буде служити базою для розробки комплексу біохімічних критеріїв для ранньої діагностики ХЗ обумовленого доліхосигмою, визначення обсягу ураження ТК, допоможе судити про виразність деструктивних змін тканини кишки та формування груп ризику, щодо несприятливого перебігу ХЗ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Ю. Доліхосигма у дітей частота, клінічна симптоматика, принципи консервативної терапії / О.Ю. Белоусова // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2003. – №6. – С. 17-19.
2. Зимницкая Т.В. Принципы дифференцированной коррекции двигательных нарушений толстой кишки у детей с доліхосигмой / Т.В. Зимницкая, Т.А. Велиева // Педіатрична гастроентерологія і нутриціологія: матеріали наук. практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2010. – С. 51-53.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
4. Лёнюшкин А.И. Особенности изменения соединительнотканного остова и гладкой мускулатуры толстой кишки у детей при хроническом толстокишечном стазе / А.И. Лёнюшкин, И.В. Киргизов, А.М. Сухоруков, Н.С. Горбунов // Мед. науч. и учебно метод. журнал. – 2006. – № 32. – С. 12-18.
5. Zannad F. Biomarkers of extracellular matrix turnover / F. Zannad, B. Pitt // Heart Fail Clin. – 2009. – Vol. 5. – No.4. – P. 589-599.