

©Коллектив авторов

УДК 617.55+616.007.43+547.962.9

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37

Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции

С.Г. Гривенко, Н.Н. Деркач, Э.Р. Кондратюк

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Цель: изучить особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и предложить пути их коррекции. **Материалы и методы:** проспективно обследованы 68 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами разных возрастных групп, у которых проведена скрининг-диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с изучением ее метаболических маркеров. **Результаты:** доказано, что с возрастом отмечается увеличение связанного оксипролина, свидетельствующее о повышенном фибриллогенезе. В группе больных 51-60 лет отмечено увеличение свободного оксипролина, подтверждающее преобладание распада коллагена над его синтезом. С увеличением тяжести НДСТ отмечено повышение уровня свободного оксипролина, что свидетельствует о более выраженном распаде коллагена. В то же время отмечено более быстрое восстановление обмена коллагена в послеоперационном периоде в группах больных с НДСТ средней и легкой степени. **Выводы:** распад коллагена более выражен у больных с тяжелой степенью НДСТ, его восстановление в послеоперационном периоде напрямую связано с выраженностью НДСТ, что требует ее фармакологической коррекции.

Ключевые слова: оксипролин, послеоперационные вентральные грыжи.

Для цитирования: Гривенко С.Г., Деркач Н.Н., Кондратюк Э.Р. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции. *Медицинский вестник Юга России.* 2017;8(3):33-37. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37

Контакты: Гривенко Сергей Геннадьевич, hryva@mail.ru.

Unique features of metabolic disorders of connective tissue in postoperative abdominal hernia and its possible resolution

S.G. Grivenko, N.N. Derkach, E.R. Kondratyuk

V.I. Vernandskiy Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Objective: study and analyse features of metabolic disorders of connective tissue in postoperative abdominal hernia and its possible resolution. **Materials and methods:** 68 patients with postoperative ventral hernias of different age groups were studied and screening of undifferentiated connective-tissue syndromes (UCTS) was carried out, to study its metabolic markers. **Results:** it has been proved that with aging, there is an increase binded hydroxyproline, indicating increased fibrillogenesis. In patients in age group of 51-60 years, there was an increase in the free hydroxyproline, confirming the predominance of collagen breakdown over its synthesis. With increase in severity of UCTS, there was an increase in the level of free hydroxyproline, indicating a more pronounced decay of collagen. At the same time, faster recovery was noticed in collagen metabolism in the postoperative period in groups of patients with mild and moderate UCTS severity. **Conclusions:** collagen breakdown is more pronounced in patients with severe UCTS and its recovery in the postoperative period is directly related to the severity of UCTS that requires pharmacological resolution.

Keywords: hydroxyproline, postoperative ventral hernias.

For citation: Grivenko S.G., Derkach N.N., Kondratyuk E.R. Unique features of metabolic disorders of connective tissue in postoperative abdominal hernia and its possible resolution *Medical Herald of the South of Russia.* 2017;8(3):33-37. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37

Corresponding author: Grivenko Sergey Gennadyevich, hryva@mail.ru.

Введение

В настоящее время одним из актуальных подходов к патологии соединительной ткани и ее роли в патогенезе многих самостоятельных заболеваний, в том числе и грыжевой болезни, является концепция недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [1]. НДСТ представляет собой группу разнородных заболеваний, в основе которых лежат структурные и функциональные перестройки соединительной ткани, сопровождающиеся нарушением функций органов и тканей [2]. Причина НДСТ может состоять в абнормальном синтезе и/или сборке коллагена, чрезмерной его деградации, нарушениях структуры коллагеновых волокон при недостаточной поперечной сшивке, аналогичных аномалиях эластических волокон, аутоиммунных механизмах деструкции соединительной ткани и др. [2,3]. Для диагностики синдрома НДСТ определяют фенотипические проявления со стороны различных органов и систем. Проводят оценку конституции пациента, гипермобильности суставов, развития костно-мышечной системы, наличия висцеральных проявлений, таких как некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь нижних конечностей [2,4,5]. Для более детальной диагностики соединительнотканых нарушений при сочетанной патологии в предоперационном периоде было предложено изучение некоторых метаболических маркеров НДСТ в биологических жидкостях, таких как оксипролин и гиалуроновая кислота [4,6]. В то же время, углубленное изучения данного синдрома позволит не только разработать его диагностические критерии, но и ускорит создание профилактических и лечебных стратегий у данной категории пациентов [7].

Цель исследования — изучить особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и предложить пути их коррекции.

Материал и методы

Материалы исследования базируются на ретроспективном анализе результатов обследования и оперативного лечения 68 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) разных возрастных групп за период с 2006 по 2015 гг. Все больные оперированы в отделении хирургии Симферопольской ЦРКБ, хирургическом отделении городской клинической больницы №6 г. Симферополя и гинеколо-хирургическом отделении ОКБ на ст. Симферополь Приднестровской железной дороги.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; пол мужской и женский; наличие ПОВГ, сформированной после лапаротомии; ширина грыжевых ворот от 5 см и более, информированное согласие пациентов на хирургическое вмешательство, и проведение в послеоперационном периоде лечения.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; грыжи других локализаций, (паховая, бедренная); ширина грыжевых ворот менее 5 см; отказ больного от выполнения опе-

рации; инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения.

Достаточно широкие критерии включения пациентов в исследование связаны с тем, что НДСТ имеет место во всех возрастных группах и с возрастом ее частота увеличивается. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе соединительной ткани: белках внеклеточного матрикса, ферментных системах, клетках и др. [5].

Больные в возрасте 31-50 лет составили группу из 20 пациентов, больные 51-60 лет — из 23 пациентов и больные > 61 года — из 25 пациентов.

Для диагностики НДСТ проведена скрининг-диагностика по методике А.С. Калмыковой, позволяющая оценить нарушения в балльном выражении [8]. Сумма баллов до 9 соответствует легкой степени тяжести (маловыраженная НДСТ); от 10 до 16 — средней степени тяжести (умеренно выраженная НДСТ); от 17 и более — тяжелой степени (выраженная НДСТ). Все больные были разделены на 3 группы (НДСТ легкой степени, НДСТ средней степени, НДСТ тяжелой степени). Для более детальной диагностики соединительнотканых нарушений у этой категории больных было проведено изучение некоторых метаболических маркеров НДСТ в крови. В качестве метаболических маркеров исследовали содержание суммарного, свободного и связанного оксипролина. С этой целью использовали метод П.Н. Шараева, основанный на определении оптической плотности красного хромогена, получаемого в результате окисления молекулы оксипролина хлорамином Б и конденсации продуктов его окисления с парадиметиламинобензальдегидом [9]. Содержимое фракций гидроксипролина рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в микромолях на 1 л сыворотки крови. Забор крови у пациентов производился - в день поступления, на 3 сутки после операции и на 7 сутки после операции. Поскольку именно в эти сроки (7-8 сутки) послеоперационного периода у исследуемых больных снимались швы и они выписывались на амбулаторное лечение, дальнейшее исследования фракций гидроксипролина не производилось. В качестве контроля использовали кровь 19 доноров.

Все биохимические исследования были проведены на базе клинико-диагностической лаборатории 6-й городской клинической больницы скорой и неотложной помощи г. Симферополя.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica 7.0. Данные представлены в виде $M \pm m$ (M — средняя величина, m — стандартная ошибка средней величины). О достоверности различия свидетельствовала величина $p < 0,05$.

Результаты

Исследование содержания оксипролина в биологических жидкостях позволяет судить о метаболизме фибриллярного белка соединительной ткани коллагена, в состав которого входит оксипролин. Оксипролин — одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Оксипролин относится к основной аминокислоте, содер-

жащейся в коллагене, и соотношение его фракций отражает равновесность процессов синтеза и распада коллагена. Свободный оксипролин характеризует активность распада, пептидсвязанный — активность биосинтеза коллагена как процесса, компенсирующего его распад. По данным литературы, нормальный уровень свободного оксипролина составляет $12,20 \pm 3,08$ мкмоль/л, а уровень суммарного оксипролина — $49,8 \pm 8,24$ мкмоль/л [10]. Эти данные коррелируют с полученными в нашем исследовании. В табл. 1 представлены результаты биохимического определения оксипролина у больных с ПОВГ разных возрастных групп, которые свидетельствуют, что с возрастом отмечается увеличение связанного оксипролина. Это, в свою очередь, свидетельствует о повышении фибриллогенезе. Известно, что повышение коллагенообразования обусловлено усиленной выработкой более слабого, незрелого, молодого коллагена III типа. Увеличение свободного оксипролина в группе больных 51-60 лет

свидетельствует, что в этом возрасте процессы распада коллагена преобладают над его синтезом. Именно больные этой группы, по данным литературы и исследований, чаще становятся носителями рецидивной и многократно рецидивирующей грыжи.

Анализ полученных данных показал, что НДСТ различной степени тяжести, основываясь на фенотипических признаках, была выявлена у всех пациентов. Также был изучен уровень свободного и суммарного оксипролина у больных с разными проявлениями синдрома НДСТ. В табл. 2 приведены данные свободного и суммарного оксипролина у больных с ПОВГ в зависимости от тяжести НДСТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с НДСТ тяжелой степени уровень суммарного оксипролина больше, чем у больных с НДСТ средней и легкой степени, что говорит о более выраженных деструктивных и воспалительных процессах в соедини-

Таблица/Table 1

Содержание оксипролина у доноров и больных разных возрастных групп
The content of hydroxyproline in donors and patients of different age groups

Доноры (n=19) и больные с ПОВГ (n=68) <i>Donors (n=19) & Patients with incisional hernia (n=68)</i>	Связанный оксипролин, мкмоль/л <i>Binded Hydroxyproline, mmol/l</i>	Свободный оксипролин, мкмоль/л <i>Free Hydroxyproline, mmol/l</i>
Доноры (n=19) <i>Donors (n=19)</i>	$8,93 \pm 1,92$	$13,60 \pm 0,33$
Больные 31-50 лет (n=20) <i>Patients 31-50 years (n=20)</i>	$12,90 \pm 0,26$	$18,30 \pm 0,13$
Больные 51-60 лет (n=23) <i>Patients 51-60 years (n=23)</i>	$11,80 \pm 0,23$	$20,40 \pm 0,07$
Больные > 61 года (n=25) <i>Patients > 61 years (n=25)</i>	$15,40 \pm 1,13$	$13,00 \pm 0,10$

Таблица/Table 2

Распределение больных по степени выраженности НДСТ и уровню оксипролина
Distribution of patients according to the severity of UDTD and the level of hydroxyproline

Дата <i>Data</i>	Оксипролин <i>Hydroxyproline</i>	НДСТ тяжелой степени (n=20) <i>Severe UDTD (n=20)</i>	НДСТ средней степени (n=20) <i>Moderate UDTD (n=20)</i>	НДСТ легкой степени (n=20) <i>Mild UDTD (n=20)</i>
День поступления <i>Hospitalisation Date</i>	Свободный <i>Free</i>	$19,85 \pm 0,27$	$15,63 \pm 0,25$	$13,40 \pm 0,28$
	Суммарный <i>Total</i>	$69,70 \pm 0,37$	$65,30 \pm 0,32$	$63,10 \pm 0,21$
3 сутки после операции <i>3rd post operative day</i>	Свободный <i>Free</i>	$14,30 \pm 0,29$	$14,00 \pm 0,23$	$13,20 \pm 0,32$
	Суммарный <i>Total</i>	$55,85 \pm 0,35$	$54,12 \pm 0,35$	$53,37 \pm 0,24$
7 сутки после операции <i>7th post operative days</i>	Свободный <i>Free</i>	$13,98 \pm 0,27$	$13,80 \pm 0,21$	$13,30 \pm 0,26$
	Суммарный <i>Total</i>	$59,10 \pm 0,29$	$57,30 \pm 0,36$	$55,40 \pm 0,11$

тельной ткани. Также у больных с НДСТ тяжелой степени уровень свободного оксипролина выше, чем у больных с НДСТ средней и легкой степени, что свидетельствует о более выраженном распаде коллагена. В группах больных с НДСТ средней и легкой степени отмечается более быстрое восстановление обмена коллагена и к 7-м суткам значения суммарного и свободного оксипролина достигают нормальных.

В группе больных с НДСТ тяжелой степени к 7-м суткам процесс восстановления коллагена не заканчивается, что может привести к возможным рецидивам болезни и развитием раневых осложнений.

Обсуждение. Увеличение концентрации суммарного оксипролина в биологических жидкостях свидетельствует об интенсификации обмена коллагена, что наблюдается при деструктивных и воспалительных процессах в соединительной ткани. Увеличение концентрации свободного оксипролина отражает степень распада коллагена, что наиболее выражено в первые этапы патологического процесса, протекающего в соединительной ткани. Содержание пептидно-связанного оксипролина более выражено повышается при интенсификации фибриллогенеза. В проведенном исследовании, распад коллагена более выражен у больных с НДСТ тяжелой степени. Восстановление уровня метаболитов коллагена в послеоперационном периоде напрямую связано с выраженностью НДСТ. Так, у больных с тяжелой степенью дисплазии уровень суммарного гидроксипролина больше, чем у больных со средней и легкой степенью, что свидетельствует о более выраженном распаде коллагена. У больных с легкой и средней степенью дисплазии отмечается более быстрое восстановление обмена коллагена и к 7-м суткам значения суммарного и свободного оксипролина достигают нормы.

Кроме того, больные с НДСТ тяжелой степени в раннем послеоперационном периоде больше подвержены риску рецидива и развитию послеоперационных раневых осложнений, чем больные с НДСТ средней и легкой степени, что подтверждается непосредственными результатами лечения. Так в группе больных с НДСТ тяжелой степени в послеоперационном периоде возникло 3 серомы, в то же время у больных со средней и легкой степенью НДСТ раневые осложнения не диагностированы.

Таким образом, выявленные особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при ПОВГ позволяет отнести НДСТ в разряд важнейших этиопатогенетических факторов грыжеобразования. Поэтому необходим комплексный подход к лечению пациентов с ПОВГ. Параллельно с хирургической коррекцией ле-

чебные мероприятия следует дополнять новыми способами лекарственной и не лекарственной коррекции нарушенного метаболизма соединительной ткани. С этой целью нами предложен и апробирован способ коррекции проявлений синдрома НДСТ при грыжах передней брюшной стенки (патент Украины №112972 от 10.01.2017). В качестве модулятора синтеза коллагена был использован оротат магния. Известно, что препараты органического магния влияют на процессы синтеза коллагена и его надмолекулярных образований в виде фибрилл I типа, способствуя процессам заживления раны, а значит и уменьшению проявлений синдрома НДСТ [3]. В комплексе послеоперационной терапии оротат магния используют, начиная со вторых суток послеоперационного периода. Последний принимают по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 1 таблетке (500 мг) 2-3 раза в день. Продолжительность курса составляет не менее 4-6 недель. Предложенный способ коррекции проявлений синдрома НДСТ при грыжах передней брюшной стенки апробирован у 18 пациентов с ПОВГ на фоне НДСТ. Побочных эффектов препарата не выявлено ни в одном случае. После коррекции лечения ни одного случая рецидива не диагностировано, сроки наблюдения — 3 года. Изучение ближайших и отдаленных результатов его эффективности будет предметом наших дальнейших исследований.

Выводы

1. Особенностью ПОВГ является наличие признаков НДСТ.
2. Распад коллагена более выражен у больных с тяжелой степенью дисплазии. Восстановление уровня метаболитов коллагена в послеоперационном периоде напрямую связано с выраженностью дисплазии соединительной ткани, чем тяжелее степень дисплазии, тем длительнее будет восстановительный период.
3. Особенностью фибриллогенеза у больных с ПОВГ после операции является прямая зависимость от тяжести дисплазии соединительной ткани.
4. Выявленные нарушения метаболизма соединительной ткани при ПОВГ диктуют необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий новых способов их фармакологической коррекции. Применение с этой целью препаратов органического магния является перспективным направлением медикаментозной коррекции НДСТ.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев А.В., Чекушин А.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. – 2010. – Т.18, № 3. – С. 125 – 130. doi: 10.17816/PAVLOVJ20103125-130

REFERENCES

1. Fedoseev AV, Chekushin AA. Undifferentiated connective tissue dysplasia how one of possible mechanism of external hernias formation. *I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2010;18(3):125-130. (In Russ) doi: 10.17816/PAVLOVJ20103125-130

2. Чайкин Д.А., Черданцев Д.В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы) // *Медицина и образование в Сибири*. – 2015. – №3. – С. 23.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // *Русский Медицинский Журнал*. – 2008. – № 4. – С. 230.
4. Велигоцкий Н.Н., Комарчук Е.В., Комарчук В.В. Выбор метода пластики вентральных грыж малых размеров при лапароскопических операциях на органах брюшной полости // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2012. – Т.13, №3. – С. 335 – 337.
5. Борещенко В.В., Лычиков А.Н., Шебушев Н.Г., Чернобаев М.И. Визуальные признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с паховыми и бедренными грыжами. // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2014. – №14(42). – С. 51 – 54.
6. Осадчий Д.М. Вивчення динаміки вмісту гіалуронової кислоти та зв'язаного оксипроліну як маркерів метаболізму сполучної тканини в щурів після вживання різних сітчатих імплантатів // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2013. – №2, т.П(32-II). – С. 131 – 133.
7. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани // *Современная ревматология*. – 2009. – Т.3, №2. – С. 19 – 23. doi: 10.14412/1996-7012-2009-534
8. Калмыкова А.С., Герасимова Т.С., Стрельцова Е.В. Клинические аспекты синдрома дисплазии соединительной ткани сердца // *Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: материалы Первой всерос. науч-практ. конф.* (Омск, 29-30 июня 2005 г.) – Омск, 2005. – С. 27 – 29.
9. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // *Лабораторное дело*. – 1990. – № 5. – С. 283 – 285.
10. Серов В.В., Шехтер А.Б. *Соединительная ткань*. – М: Медицина; 1981.
2. Chaykin DA, Cherdantsev DV. New data on pathogenesis of inguinal hernias (literature review). *Medicine and Education in Siberia*. 2015;(3):23. (In Russ)
3. Torshin IJu, Gromova OA. Dysplasia of connective tissue, cell biology and molecular mechanisms of effects of magnesium. *Russian Medical Journal*. 2008;(4):230. (In Russ)
4. Veligockij NN, Komarchuk EV, Komarchuk VV. Choice of plastics method of small ventral hernia in laparoscopic surgery of the abdomen. *Bulletin of Urgent and Recovery Medicine*. 2012;13(3):335-337. (In Russ)
5. Boreshhenko VV, Lyzиков AN, Shebushev NG, Chernobaev MI. The visual signs of connective tissue dysplasia in patients with inguinal and femoral hernia. *Health and Environment Issues*. 2014;14(42):51-54. (In Russ)
6. Osadchij DM. Hialuronic acid and oxyprolin level determination as connective tissue metabolism intensity markers after different meshes implantation in rats. *Actual problems of transport medicine*. 2013;32(2):131-133. (In Ukrainian)
7. Tyabut TD, Karatysh OM. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani. *Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(2):19-23. (In Russ.) doi:10.14412/1996-7012-2009-534
8. Kalmykova AS, Gerasimova TS, Strel'cova EV. The clinical aspects of the syndrome of dysplasia of heart connective tissue. *Aktual'ne voprosy vnutrennej patologii. Displaziya soedinitel'noj tkani: materialy Pervoy vseros. nauch-prakt. konf.* (Omsk, 29-30 iyunja 2005 g.) – Omsk. 2005:27-29. (In Russ)
9. Sharaev PN. Method for the determination of free and bound serum hydroxyproline. *Laboratornoe delo*. 1990;(5):283-285. (In Russ)
10. Serov VV, Shehter AB. *Connective tissue*. Moscow: Medicina; 1981. (In Russ)

Информация об авторе

Гривенко Сергей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, E-mail: hryva@mail.ru.

Деркач Николай Николаевич — аспирант кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, E-mail: dnn@bk.ru.

Эвелина Рустемовна Кондратюк — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии №2 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, E-mail: evochka.xir@mail.ru.

Information about the author

Sergey G. Grivenko — PhD, associate professor of the Surgery Department No. 2, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: hryva@mail.ru.

Nikolay N. Derkach — Post-graduate student of the Surgery Department No. 2, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: dnn@bk.ru.

Evelina R. Kondratyuk — PhD, Assistant of the Department of Surgery No. 2, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: evochka.xir@mail.ru.

Получено/Received: 17.01.2017

Принято к печати / Accepted: 18.07.2017