

*А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко,
И.А. Деркач*

*Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев*

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Резюме

У 31 больного неспецифическим язвенным колитом (НЯК), 29 больных с сочетанием НЯК и мочекаменной болезни (МКБ) и 31 здорового человека из контрольной группы изучался уровень матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 9, их тканевого ингибитора (ТИМП1), а также соотношения ММП9/ТИМП1. Установлено, что в группе пациентов с НЯК по сравнению с контрольной группой статистически значимо повышено содержание ММП9, ТИМП1 и соотношение ММП9/ТИМП1. У больных с НЯК и МКБ по сравнению со здоровыми статистически значимо повышен уровень ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, а также понижен ММП1. У больных с НЯК и МКБ по сравнению с больными изолированным НЯК статистически значимо ниже содержание ММП1 и ТИМП1.

Ключевые слова

Воспалительные заболевания кишечника, мочекаменная болезнь, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ.

За последнее десятилетие значительно увеличилась распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). У больных ВЗК обнаружено повышение уровня нескольких типов матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их тканевых ингибиторов (ТИМП). Показано, что при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК) имеется четкая прямая корреляция между активностью кишечного процесса и уровнем ММП9, ТИМП1, а также соотношением ММП9/ТИМП1 [8].

К одному из внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника относят уролитиаз. Показано, что у 12-28% больных ВЗК обнаруживались камни в почках [1]. Отмечается, что при активном НЯК риск развития мочекаменной болезни (МКБ) повышается в 4,2 раза [2]. Выдвигается множество гипотез, объясняющих взаимосвязь этих заболеваний. Лучше изучены механизмы камнеобразования при БК, в то же время особенности литогенеза у больных с НЯК до конца неясны. Среди потенциальных механизмов повреждения паренхимы почек и канальцевого эпителия, являющихся пусковым звеном развития нефролитиаза, рассматривается активация матриксных металлопротеиназ [4].

ММП относятся к цинксодержащим эндопептидазам, выполняющим функцию расщепления всех компонентов внеклеточного матрикса. МПП пред-

ставлены во всех органах и тканях человека, в т.ч. почках и кишечнике. В настоящее время показано их участие в прогрессировании повреждения почек и кишечника при разной патологии, включая хроническое воспаление [5, 6].

Учитывая потенциальную роль ММП в исходном повреждении почечной паренхимы и канальцевого эпителия, мы изучили уровень трех ММП и их тканевого ингибитора в разных группах пациентов.

Материалы и методы

Мы обследовали 31 больного с изолированным НЯК (средний возраст — 39,7±5,4 года) и 29 с сочетанием НЯК и МКБ (средний возраст — 43,8±4,3 года). Контрольную группу (31 человек, средний возраст — 41,5±5,2 года) составили практически здоровые лица с отсутствием симптомов НЯК, сонографических признаков МКБ и приступов почечной колики в анамнезе.

Диагноз НЯК выставлялся на основании клинико-эндоскопических данных с обязательным морфологическим подтверждением. В исследование не включались пациенты с высокой активностью НЯК. Исключались больные, подвергшиеся колэктомии. Диагноз МКБ выставлялся на основании обзорной экскреторной урографии и сонографии, а при необходимости подтверждался при помощи спиральной компьютерной томографии. Исключались больные с аномалиями мочевыводящих пу-

© А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, И.А. Деркач

тей, активной інфекцією мочевиводящих путей, тяжелою ХПН (III-IV) і єдиною ниркою.

Общая характеристика обследованных. Во всех группах было 52% мужчин и 48% женщин. Среди пациентов с изолированным НЯК у 22 встречался дистальный вариант (E1 по Монреальской классификации), а у 9 — левосторонний (E2). По тяжести: у 23 — легкое течение (S1), у остальных 8 — средней тяжести (S2); частота обострений — $1,9 \pm 1,3$ раза в год. У больных с сочетанием НЯК и МКБ в 19 случаях диагностирован вариант E1, в 10 — E2; по тяжести: S1 — у 18, S2 — у 11. Средняя частота обострений НЯК у них составляла $2,1 \pm 1,4$ раза в год. Продолжительность течения НЯК составляла $8,4 \pm 2,1$ и $9,2 \pm 2,5$ года соответственно. Таким образом, между обеими группами больных отсутствовали статистически значимые различия в длительности течения, распространенности, тяжести и частоте обострения НЯК ($p > 0,05$).

Исследования химического состава камней проводилось на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss, Jena, Germany) в матрице KBr (калий, бром) в интервале частот $4000-400 \text{ см}^{-1}$ путем изучения количества, положения и интенсивности полос поглощения в инфракрасных спектрах изучаемых образцов. У всех исследуемых изучался уровень содержания ММП1, ММП3, ММП9 и ТИМП1 иммуноферментным методом ELISA с использованием сертифицированных тест-систем.

Результаты и их обсуждение

При НЯК у 48,3% больных обнаруживались оксалатные камни, уратные камни встречались у 20,7%, смешанные оксалатно-фосфатные также у 20,7%, у 4,8% найдены фосфатные и у 3,4% — струвитные камни.

У пациентов с НЯК уровень ММП1 статистически значимо не отличался от контроля ($p > 0,05$). При сочетании НЯК с МКБ по сравнению с контрольной группой уровень этой металлопротеиназы оказался сниженным почти на 40% ($p < 0,002$) и на 53% ниже, чем у больных с изолированным НЯК ($p < 0,001$).

Нами также определялось содержание ММП3 в изучаемых группах. Оказалось, что уровень этой металлопротеиназы в обеих исследуемых группах статистически значимо не отличается от уровня контрольной.

У пациентов с НЯК отмечалось повышение концентрации ММП9 на 98% по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$). При сочетании НЯК и МКБ ее уровень более чем вдвое превышал содержание у здоровых людей ($p < 0,01$). Не обнаружено статистически значимого отличия в содержании этой металлопротеиназы при смешанной патологии по сравнению с изолированным НЯК ($p > 0,05$).

Нами установлено, что у больных НЯК статистически значимо более высокое содержание ТИМП1

по сравнению с контрольной группой на 31% ($p < 0,05$), а также группой сочетания НЯК и МКБ — на 30% ($p < 0,02$). Показано, что отсутствуют статистически значимые различия в содержании этого тканевого ингибитора между контрольной группой обследованных и группой больных с сочетанием НЯК и МКБ ($p > 0,05$).

Большее патофизиологическое значение, чем абсолютные цифры уровней ММП, может иметь их соотношение с концентрацией тканевых ингибиторов. Так как содержание ММП9 более чем на порядок превышает содержание ММП1 и ММП3, мы проанализировали соотношение уровней ММП9 к ТИМП1.

По сравнению с контрольной группой, у больных с НЯК и сочетанием НЯК и МКБ отмечается статистически значимо повышение соотношения ММП9/ТИМП1 на 93 и 114% соответственно ($p < 0,05$). В то же время между больными с изолированным НЯК и сочетанием НЯК и МКБ различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, как видно из рисунка, у больных с сочетанием МКБ и НЯК при сравнении с контрольной группой практически здоровых людей отмечается статистически значимое снижение уровня ММП1, повышение ММП9 и повышение соотношения ММП9/ТИМП1. По сравнению с больными изолированным НЯК при сочетанной патологии обнаружено статистически значимо более низкое содержание ММП1 и ТИМП1. В то же время у пациентов с изолированным язвенным колитом отмечается статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой только уровня ММП9 и соотношения ММП9/ТИМП1.

В настоящее время у человека обнаружено 24 отличающихся по составу и функциям ММП. Лучше всего изучены ММП1 (из семейства коллагеназ), желатиназа ММП9 и ММП3 (стромелизин). В здоровом организме отмечается баланс между активностью ММП и их естественными ограничителями — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, которые обратимо ингибируют металло-

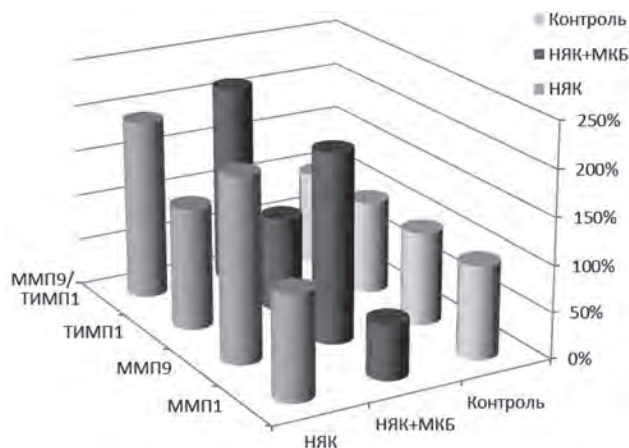


Рис. Уровень ММП1, ММП9, ТИМП1 и соотношения ММП9/ТИМП1 в группах обследуемых (в % к контрольной группе)

протеиназы в соотношении 1:1. На сегодняшний день обнаружено четыре типа таких ингибиторов.

Как показало наше исследование, у больных с НЯК по сравнению с контрольной группой отмечается повышение содержания ММП9 и ТИМП1, однако степень повышения металлопротеиназы превосходит увеличение уровня ее ингибитора, поэтому их соотношение оказывается также достоверно повышенным по сравнению со здоровыми людьми. Повышение сывороточного уровня ММП9 и ТИМП1, а также соотношения ММП1/ТИМП1 при НЯК было показано в исследованиях Lakatos G. et al., причем их содержание коррелировало с выраженностью воспалительной активности в кишечнике [8]. Интересно отметить, что при других воспалительных колитах ММП9 не повышалась [7]. В то же время у больных НЯК отмечалось повышение содержания ММП3 только в воспаленных участках кишечной стенки, а в невоспаленных и при БК этих изменений не наблюдалось [3]. Именно с этим и может быть связано отсутствие повышения уровня ММП3 в сыворотке крови у наших больных. У больных с НЯК как в кишечной стенке, так и в сыворотке определяли увеличение содержания ММП1 [10]. В нашем исследовании уровень этой ММП при НЯК превышал содержание в контрольной группе на 13%, однако эти изменения оказались статистически незначимыми. Эти различия могут объясняться преобладанием среди наших больных НЯК низкой активности, а в исследовании Wang Y.D. большинство пациентов было с активностью средней и высокой степени.

В группе пациентов НЯК с МКБ получены данные, несколько отличающиеся от группы больных с изолированным НЯК. По сравнению со здоровыми людьми у этих пациентов также статистически значимо повышено содержание ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, в то же время повышение

уровня ТИМП1 оказалось статистически незначимым. В отличие от группы с изолированным НЯК у пациентов с вовлечением почек обнаружено статистически значимое снижение уровня ММП1. При сравнении этих двух групп выявлено статистически значимое различие в содержании ММП1 и ТИМП1. В доступной литературе мы не нашли данных об уровне изучаемых металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с МКБ. В обзоре Tan R.J., Liu Y. достаточно подробно рассматривается роль ММП в патогенезе поражения почек при метаболических и иммунных заболеваниях [6]. В эксперименте показана взаимосвязь повышения ММП и развития кальцификации сосудов при уремии [9]. Выявленное нами повышение содержания ММП9 у больных при МКБ на фоне НЯК, а также повышение соотношения ММП9/ТИМП1 может отражать важную роль этой металлопротеиназы в генезе камнеобразования в почках. В то же время пониженное содержание ММП1 в этой группе пациентов может свидетельствовать о ее протективной роли в литогенезе. Разнонаправленное действие ММП1 и ММП9 при уролитиазе может быть связано с разными субстратами (типами коллагена), разрушаемыми этими ферментами.

Выводы

1. В группе пациентов с НЯК по сравнению с контрольной группой статистически значимо повышено содержание ММП9, ТИМП1 и соотношение ММП9/ТИМП1.
2. У больных с НЯК и МКБ по сравнению со здоровыми статистически значимо повышен уровень ММП9 и соотношение ММП9/ТИМП1, а также понижен ММП1.
3. У больных с НЯК и МКБ по сравнению с больными изолированным НЯК статистически значимо ниже содержание ММП1 и ТИМП1.

Список использованной литературы

1. Corica D. Renal involvement in inflammatory bowel diseases / D. Corica, C. Romano // *J. Crohns Colitis*. — 2016. — Vol. 10. — P. 226-235.
2. Cury D.B. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community / D.B. Cury, A.C. Moss, N. Schor // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2013. — Vol. 6. — P. 139-142.
3. High levels of proinflammatory cytokines, but not markers of tissue injury, in unaffected intestinal areas from patients with IBD / A.J. León, E. Gómez, J.A. Garrote [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2009. — Vol. 2009. — ID580450.
4. Khan S.R. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs / S.R. Khan, B.K. Canales // *Urolithiasis*. — 2015. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. 109-123.
5. O'Sullivan S. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update / S.O'Sullivan, J.F. Gilmer, C. Medina // *Mediators Inflamm.* — 2015. — Vol. 2015. — ID964131.
6. Tan R.J. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases / R.J. Tan, Y. Liu // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2012. — Vol. 302. — P. F1351-1361.
7. The behavior of matrix metalloproteinase-9 in lymphocytic colitis, collagenous colitis and ulcerative colitis / G. Lakatos, F. Sipos, P. Miheller [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 85-91.
8. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases / G. Lakatos, I. Hritz, M.Z. Varga [et al.] // *Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 30. — P. 289-295.
9. The matrix metalloproteinases 2 and 9 initiate uraemic vascular calcifications / E. Hecht, C. Freise, K.V. Websky [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2016. — Vol. 31. — P. 789-797.
10. Wang Y.D. Correlation of plasma MMP-1 and TIMP-1 levels and the colonic mucosa expressions in patients with ulcerative colitis / Y.D. Wang, X.Y. Tan, K. Zhang // *Mediators Inflamm.* — 2009. — Vol. 2009. — ID275072.

Надійшла до редакції 01.07.2016