

УДК 616-018.2-007.17-053.6:616-004.6-092

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF FORMATION OF
ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN ADOLESCENTS WITH
UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE**

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ЗМІН У
ПІДЛІТКІВ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

Rochynok T.V./Починок Т.В.

d.m.s., prof./д.м.н., проф.

Vasiukova M.M./Васюкова М.М.

c.m.s., assoc. prof./к.м.н., доц.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, T. Shevchenka blvd. 13, 01601

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,

Київ, бул. Т. Шевченка 13, 01601

Fik L.O./Фік Л.О.

c.m.s., assoc. prof./к.м.н., доц.

National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pyrogov str., Vinnytsya, 21018

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018

Chernyshova O.V./Чернишова О.В.

c.m.s./к.мед.наук

Kudlatska-Tyshko I.S./Кудлацька-Тишко І.С.

resident doctor/інтерн

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,

9 Dorohozhytska Str., Kyiv, 04112

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київ, вул. Дорогожицька 9, 04112

Анотація. В роботі вивчено механізми розвитку та профілактики атеросклеротичного процесу у підлітків з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. При недиференційованій дисплазії сполучної тканини у дітей підліткового віку спостерігається дисліпідемія, дисбаланс показників імунної системи, підвищена активація систем зсідання крові та фібринолізу, окисний стрес, в основі якого лежать порушення у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту. Виявлені зміни можуть бути факторами ризику розвитку ендотеліальної дисфункції, яка на фоні дисліпідемії та хронічного запалення може сприяти прозапальним, протромботичним, проліферативним та вазоконстрикторним процесам у дітей з означеним коморбідним фоном.

Ключові слова: діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ліпідний обмін, імунна система, зсідання крові, окисний стрес.

Abstract. The mechanisms of development and prevention of atherosclerotic process in adolescents with undifferentiated connective tissue dysplasia are studied. There is dyslipidemia, imbalance of the immune system, increased activation of blood clotting and fibrinolysis, oxidative

stress, which is based on disorders in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection system in adolescents with undifferentiated connective tissue dysplasia. The identified changes may be risk factors for endothelial dysfunction, which, against the background of dyslipidemia and chronic inflammation may contribute to pro-inflammatory, prothrombotic, proliferative and vasoconstrictor processes in children with a certain comorbid background.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, lipid metabolism, immune system, blood clotting, oxidative stress.

Вступ. В сучасному світі хвороби серцево-судинної системи (ССС), в основі яких лежить атеросклеротичний процес (АП), займають перше місце в структурі загальної захворюваності та смертності. За статистичними даними смертність від ішемічної хвороби зросла на 20% у осіб молодше 25-30 років. Слід зазначити, що морфологічні ознаки АП у аорті та коронарних судинах виявляють навіть у дітей до 5-ти літнього віку (у 17%) на аутопсії [1,2,3] та у 100% дітей віком 15 та більше років спостерігається атеросклероз аорти, а у половини цих дітей - коронарний атеросклероз [4].

Метою роботи було провести аналіз предикторів ризику розвитку атеросклеротичного процесу у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) що мають високий ризик формування атеросклерозу.

Виклад основного матеріалу. Для виконання мети дослідження було обстежено 96 дітей (41 дівчинка і 55 хлопчиків) у віці 11-18 років. Діти були поділені на 2 групи: основну - 66 дітей з проявами НДСТ (26 дівчат і 40 хлопчиків) та контрольну – 30 дітей (15 дівчат і 15 хлопчиків). Були використані клініко – інструментальні та біохімічні методи дослідження, анкетування, математично-статистичний аналіз отриманих результатів. Проводилось дослідження рівня екскреції з добовою сечею глікозоаміногліканів (ГАГ) та оксипроліну (ОП); визначення вмісту розчинного фібрину, D-димеру, рівней нітрат-аніону та нітрит-аніону, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА) у сироватці венозної крові; визначення рівнів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в мембранах еритроцитів венозної крові; відновного глутатіону, активності глутатіонпероксидази, Г-6-ФДГ в еритроцитах венозної крові; імунологічні: визначення стану фагоцитозу; кисень-залежного метаболізму нейтрофілів (NBT – тест); рівнів Ig G, IgA, IgM у сироватці крові та IgA та sIgA в слині. З клінічних варіантів НДСТ серед обстежених дітей переважав MASS-феномен (66% дітей), порівнюючи з елелерсоподібним та марфаноїдним фенотипами (15 % та 21 %, відповідно).

При клінічному обстеженні дітей, що мали прояви НДСТ, виявлена наявність вегетативної дисфункції з пароксизмами у 40 дітей (60,6%) при відсутності пароксизмів у дітей без диспластичних змін. У підлітків з НДСТ в 100 % випадків спостерігалася біліарна дисфункція, у 72,2% - міопія, у 36,4% - кіфосколиоз, 39,4% - плоскоступість, 87,9% - хронічний тонзиліт. В той же час у підлітків без диспластичних змін біліарна дисфункція, міопія, кіфосколиоз, плоскоступість та хронічний тонзиліт виявлялися у 10%, 13,3%, 20,0%, 6,7%, 23,3%, відповідно. Надлишкова маса тіла виявлена у 34 (80,9%) дітей з MASS-фенопитом та у 6 (20 %) дітей без дисплазії сполучної тканини. У підлітків з НДСТ переважали малі аномалії серця: пролапс мітрального клапану – 81,8% та додаткові хорди лівого шлуночка 57, 6%, порівнюючи з дітьми без дисплазії сполучної тканини: 3,3% та 10%, відповідно. Аномалії розвитку жовчного міхура виявлено у 80,9 % дітей з НДСТ та у 20% дітей без диспластичних змін.

Аналіз даних сімейного анамнезу показав, що у родичів першого ступеня споріднення дітей з НДСТ частіше виявлялися: пролапс мітрального клапану, телеангіектазії, варікоцеле, геморагічний синдром. А у родичів другого ступеня споріднення – артеріальна гіпертензія, аритмії, варикозне розширення поверхневих та глибоких вен нижніх кінцівок, геморої, тромбози, тромбоемболії, геморагічний синдром. Отримані результати свідчили про прогресування дисплазії сполучної тканини та зростання зазначеної патології з віком. При дослідженні показників ліпідного обміну (ЛЮ) у сироватці венозної крові дітей з НДСТ у порівнянні з дітьми без НДСТ виявлено вірогідні зміни ТГ ($1,12 \pm 0,01$ ммоль/л та $0,81 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,05$), зниження концентрації ЛПВЩ ($1,19 \pm 0,01$ ммоль/л проти $1,59 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,05$), підвищення концентрації в сироватці крові ЛПНЩ та ЛПДНЩ ($3,12 \pm 0,01$ ммоль/л та $0,99 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,05$ проти $2,08 \pm 0,02$ ммоль/л та $0,39 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,05$), зростання ІА ($2,56 \pm 0,12$ та $1,68 \pm 0,02$ відповідно, $P < 0,05$). Дослідження стану імунітету у обстежених дітей з НДСТ показало, що змін з боку гуморальної ланки імунітету (за даними рівней IgG, IgA, IgM у сироватці периферичної венозної крові) у них не спостерігалось у порівнянні з показниками дітей без ДСТ. Аналіз показників клітинної ланки імунітету у дітей з НДСТ, дозволив відмітити, що у них відбувалося зниження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+ - клітин), Т_h- лімфоцитів (CD4+CD3+ - клітин) та NK – клітин (CD16+CD56+CD3- - клітин) у порівнянні з групою дітей без НДСТ та показниками нормальних вікових коливаль. Отримані дані про стан гуморальної та клітинної ланок імунітету у дітей з НДСТ вірогідно є відображенням напруги адаптаційних процесів організму та

певної імунологічної недостатності. Дослідження фагоцитозу показало, що у дітей з НДСТ знижені показники активності фагоцитозу у порівнянні з такими у дітей без ДСТ ($20,3 \pm 1,1\%$ проти $59,1 \pm 0,9\%$ відповідно, $P < 0,05$). Відхилень показників інтенсивності фагоцитозу у дітей з НДСТ не виявлено при порівнянні з зазначеними показниками у дітей без НДСТ ($5,1 \pm 0,3$ проти $6,4 \pm 0,2$ відповідно, $P > 0,05$). Оцінюючи результати кисень – залежного метаболізму нейтрофілів, слід відмітити, що величини спонтанного НСТ – тесту у дітей з не відрізнялися від показників у дітей без НДСТ ($12,1 \pm 1,1\%$ проти $16,4 \pm 1,1\%$, відповідно, $P > 0,05$). Разом з тим, показники стимульованого НСТ – тесту у дітей з НДСТ були вірогідно зниженими у порівнянні з дітьми без НДСТ ($22,1 \pm 1,1\%$ проти $39,6 \pm 0,5\%$ відповідно, $P < 0,05$). У обстежених дітей з НДСТ відмічено також зниження показників фагоцитарного резерву у порівнянні з даними дітей без НДСТ ($10,0 \pm 1,1\%$ проти $23,2 \pm 0,8\%$, відповідно, $P < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася при вивченні місцевого імунітету. Так, у дітей з НДСТ знижені показники в слині IgA ($0,28 \pm 0,02$ г/л проти $0,85 \pm 0,02$ г/л у дітей без НДСТ, $P < 0,05$); sIgA ($0,38 \pm 0,01$ г/л проти $0,94 \pm 0,02$ г/л у дітей без ДСТ, $P < 0,05$), що вказує на слабкість та неповноцінність місцевого імунітету слизових оболонок у дітей з НДСТ. Дослідження концентрації розчинного фібрину (РФ) та D-димеру в плазмі крові дітей з НДСТ показали, що рівень РФ при НДСТ в 3,5 рази вищий ніж у дітей без НДСТ ($3,595 \pm 0,565$ мкг/мл та $1,041 \pm 0,135$ мкг/мл відповідно, $P < 0,05$). Концентрація D-димеру в плазмі крові дітей з НДСТ була приблизно в 2 рази більша за таку у дітей без НДСТ ($51,9 \pm 4,13$ нг/мл та $23,76 \pm 3,76$ нг/мл відповідно, $P < 0,05$).

Одержані дані свідчать про те, що у дітей з НДСТ спостерігається підвищена активація систем зсідання крові та фібринолізу. Маркерами порушеного метаболізму СТ є підвищення виділення з сечею ОП та ГАГ. У дітей з НДСТ нами виявлено підвищену екскрецію з добовою сечею ОП ($108,79 \pm 1,2$ мкмоль/л проти $65,3 \pm 1,1$ мкмоль/л у дітей без ДСТ, $P < 0,05$) та ГАГ ($83,02 \pm 1,2$ мкмоль/л проти $55,4 \pm 1,2$ мкмоль/л, $P_{1-2} < 0,05$) у порівнянні з дітьми без ДСТ. Проведений кореляційний аналіз встановив наявність прямого зв'язку між рівнем екскреції ОП у добовій порції сечі дітей з НДСТ з одного боку, та концентрацією РФ ($r = +0,759$) та D-димеру в плазмі крові ($r = +0,696$), з іншого.

Слід зазначити, що виділення ОП з сечею корелює з тяжкістю клінічних проявів НДСТ у дітей і дозволяє, в певній мірі, прогнозувати порушення в системі зсідання крові та фібринолізу при наявності 10 та більше головних фенотипових ознак НДСТ. Отримані дані про взаємозв'язок між концентрацією РФ та D-димеру в венозній крові та рівнем екскреції ОП з сечею у дітей з НДСТ

дозволяють припустити, що підвищений розпад колагену в організмі дітей з НДСТ, зокрема у судинах, сприяє активізації систем зсідання крові та фібринолізу і, можливо, створює умови для підвищеного тромбоутворення, розвитку ДВС-синдрому і свідчать про доцільність з профілактичною метою цієї категорії дітей застосовувати препарати, які покращують метаболізм СТ.

Встановлено, що пули нітрит–аніону суттєво не змінювалися в плазмі крові дітей з НДСТ, порівнюючи ці показники у дітей без ДСТ ($111,6 \pm 18,5$ пмоль/мг білка проти $69,4 \pm 13,0$ пмоль/мг білка відповідно, $P > 0,05$), проте слід зазначити, що у дітей з НДСТ спостерігалася тенденція до зростання зазначеного показника. Разом з тим, у дітей з НДСТ відмічалось значне, у 4 рази підвищення пулу нітрат–аніону ($65,5 \pm 4,35$ нмоль/мг білка;), проти $16,4 \pm 2,4$ нмоль/мг білка у дітей без ДСТ, $P < 0.001$). Кореляційний аналіз дозволив встановити прямий зв'язок між рівнем екскреції ОП у добовій сечі дітей з НДСТ, з одного боку, та концентрацією нітрат – аніону, з іншого.

Отже у дітей з НДСТ розвивається окисний стрес, який призводить, з одного боку, до підвищення синтезу попередників колагену, а з іншого - до обмеження утворення оксиду азоту eNOS внаслідок конкуренції eNOS і аргінази за спільний субстрат - L-аргінін, що обмежує доступність NO з розвитком ендотеліальної дисфункції і підтримує прозапальні, протромботичні, проліферативні та вазоконстрикторні процеси, що можуть призводити до атеротромбозу [6]. Порухення біодоступності NO може бути пов'язане з активацією ПОЛ та зниженням антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) [7]. Дослідження показників ПОЛ та АОСЗ в еритроцитах венозної крові дітей з НДСТ у порівнянні з групою дітей без ДСТ показало підвищення у них рівня ПОЛ у еритроцитах венозної крові. Підвищувався рівень гідроперекисів ліпідів: $4,065 \pm 0,018$ мкМмоль/1 мл ер. проти $2,437 \pm 0,030$ мкМмоль/1 мл ер., $P < 0,001$ і малонового діальдегіду $94,29 \pm 0,33$ мкМмоль/1мл ер. проти $55,63 \pm 0,45$ мкМмоль/1мл ер., $P < 0,001$). Поряд з цим, виявили зниження показників АОСЗ (відновного глутатіону: $0,484 \pm 0,002$ мМоль GSH/1 мл ер. проти $0,997 \pm 0,015$ мМоль GSH/1 мл ер., $P < 0,001$; глутатіонпероксидази: $15,53 \pm 0,02$ мМоль GSH/1 мл ер проти $20,33 \pm 0,37$ мМоль GSH/1 мл ер, $P < 0,001$; глюкозо-6-фосфатдегідрогенази: $1,415 \pm 0,011$ мкМоль НАДФН2/1 мл ер. проти $1,842 \pm 0,030$ мкМоль НАДФН2/1 мл ер. $P < 0,001$).

Висновки.

1. При НДСТ у дітей підліткового віку спостерігається дисліпідемія, дисбаланс показників імунної системи, підвищена активація систем зсідання крові та фібринолізу, окисний стрес, в основі якого лежать порушення у системі

ПОЛ та АОСЗ.

2. Окисний стрес, поряд з обмеженням доступності оксиду азоту, є фактором ризику розвитку ендотеліальної дисфункції, яка на фоні дисліпідемії та хронічного запалення може сприяти прозапальним, протромботичним, проліферативним та вазоконстрикторним процесам у підлітків з НДСТ.

3. Профілактику атеросклеротичних змін у дітей з НДСТ треба починати з підліткового віку з контролю встановлених факторів ризику розвитку процесу.

Література.

1. Huang RC, Burke V, Newnham JP, et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31:236–44

2. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC, Jr, Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006; 118:1447–55

3. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72 (suppl):1307S–15S.

4. Atherosclerosis in youth: Are hypertension and other coronary heart disease risk factors already at work? *Pediatric Nephrology* 11(1):99-107

5. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, et al. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin. N. Am.* 2008; 37:663–84.

6. Nedelkovic Z.S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / Z.S. Nedelkovic, N. Gorce, J.Loscalzo // *Postgrad Med. J.* – 2003. – №79. – P. 195-200.

7. Wulf D. Free radicals in the physiological control of cell function / *Physiol Rew.* – 2002. – № 82. – P. 47-95.

8. McGill HC Jr¹, Herderick EE, McMahan CA, Zieske AW, Malcolm GT, Tracy RE, Strong JP. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatr.* 2002 Oct;54(5):437-47.

9. Gidding S.S., Rana J. S., McGill H. et all. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age. *Circulation.* 2016;133:139–146