

СИНДРОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ: КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Вступ. Проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження із визначенням фенотипових та вісцеральних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) 30 пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапану (ПМК) та 30 пацієнтів, що склали групу порівняння, із НДСТ без ПМК.

Мета. Встановити роль амінокислотного складу сироватки крові серед маркерів НДСТ та виявити його зв'язок із фенотиповими та вісцеральними стигмами.

Методи. Всім пацієнтам проводилось анкетування за допомогою спеціально розробленої оригінальної анкети відстеження на основі фенотипової карти M.J. Glesby (77 позицій мікроаномалій), визначення амінокислотного складу сироватки крові.

Результати. Встановлено, що кількість фенотипових стигм дизембріогенезу у пацієнтів основної групи та групи порівняння складала в середньому $7,4 \pm 0,2$ та $8,4 \pm 0,2$ стигми відповідно та достовірно не відрізнялись ($p < 0,05$). Середня кількість вісцеральних маркерів НДСТ була достовірно вища в групі пацієнтів із НДСТ та ПМК ($p < 0,05$) та складала в середньому $5,3 \pm 0,2$ стигми. Аналіз амінокислотного складу сироватки крові виявив зниження концентрації низки амінокислот у пацієнтів основної групи та групи порівняння, достовірна різниця була відмічена за рівнями гліцину. В ході дослідження було встановлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю вісцеральних стигм НДСТ та рівнем гліцину сироватки крові у пацієнтів із НДСТ та ПМК ($r = -0,72$). Кореляційний аналіз показав, що в міру збільшення дефіциту гліцину сироватки крові зростає виявлення ідіопатичного ПМК, перегинів та перетяжок жовчного міхура, нефроптозу та гриж стравохідного отвору діафрагми.

Ключові слова: недиференційована дисплазія сполучної тканини, амінокислотний склад сироватки крові.

Вступ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) – генетично детермінований гетерогенний стан організму, що обумовлений порушенням розвитку сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах. Занепокоєння дослідників викликає невпинне зростання кількості пацієнтів із синдромом НДСТ серед дитячого та дорослого населення країни, що обумовлено накопиченням у популяції стигм дизембріогенезу та, як наслідок, порушення структури та функції органів та систем організму.

Діагноз НДСТ може бути встановлений на підставі зовнішнього огляду пацієнтів при виявленні фенотипових (зовнішніх) стигм дизембріогенезу. Враховуючи повсюдність розташування колагену в організмі, виявлення фенотипових маркерів НДСТ дає підставу для пошуку вісцеральних маркерів, наявність яких й обумовлює важкість синдрому НДСТ. Серед уражень внутрішніх органів найбільшу увагу привертає ідіопатичний пролапс мітрального клапану (ПМК), який має найбільшу частоту та може викликати важкі ускладнення (порушення ритму та провідності серця, тромбоемболічні ускладнення тощо). Накопичення інформації щодо

поліморфізму, симптоматики, описання значно кількості фенотипових та вісцеральних стигм НДСТ надихає науку сьогодення на усвідомлення системного характеру даної патології. Проте на зміну суто описовому має прийти аналітичний період, який ставить за мету усвідомлення патогенезу даного стану та відкриття біохімічних шляхів діагностики даного синдрому.

У науковій літературі останніх років було виділено ряд теорій, більшість з яких ґрунтується на виділенні у якості етіопатогенетичного чинника дефіциту іонів магнію. В умовах дефіциту іонів магнію в сироватці крові відбувається прискорена деградація колагенових та, можливо, еластинових волокон, а також полісахаридних ланцюгів гіалуронату, посилено утворюються матриксні металопротеїнази, активуються лізілоксидаза та трансглютаміназа, що, своєю чергою, викликає дестабілізацію тРНК та сповільнює синтез сполучної тканини [6]. Впродовж останнього десятиріччя лабораторна діагностика НДСТ заснована на визначенні рівнів оксипроліну та глікозаміногліканів в сечі, а також лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові. Всі вищезазначені показники є продуктами деградації молекули колагену, проте вони не є патогномонічними маркерами НДСТ. Так, концентрація оксипроліну може підвищуватись при різноманітних соматичних та інфекційних захворюваннях, зокрема системних захворюваннях сполучної тканини, захворюваннях шлунково-кишкового тракту [1], остеопорозі [3] тощо. Детальний аналіз молекули колагену показав впорядковане розташування амінокислоти гліцину у ланцюгах колагену, тобто гліцин посідає кожну третю позицію в амінокислотній послідовності. В той же час пролін знаходиться на кожній дев'ятій позиції амінокислотної послідовності колагену [5]. Враховуючи вищезазначені біохімічні особливості молекули колагену існує необхідність детального вивчення амінокислотного складу сироватки крові, визначення маркерів НДСТ та виділення найбільш значущих показників у пацієнтів із синдромом НДСТ.

Мета. Встановити роль амінокислотного складу сироватки крові серед маркерів НДСТ та виявити його зв'язок із фенотиповими та вісцеральними стигмами.

Матеріали та методи. Обстежено 60 чоловіків із НДСТ віком від 16 до 35 років. Середній вік пацієнтів складав $25,4 \pm 1,01$ роки. Відбір пацієнтів проводився за допомогою фенотипової карти M.J. Glesby у модифікації A.I. Мартинова та співавт. та доповненнями згідно спеціального розробленого оригінального протоколу обстеження (77 позицій мікроаномалій). Діагноз НДСТ був встановлений при виявленні 6 та більше стигм дизембріогенезу. До основної групи ввійшло 30 пацієнтів із верифікованим діагнозом ПМК. Групу порівняння складали пацієнти з НДСТ без ПМК у кількості 30 осіб чоловічої статі аналогічної вікової категорії. Всім пацієнтам було проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження (загальноклінічне, біохімічне, електрокардіографічне, холтеровське моніторування ЕКГ, доплер-ехокардіографічне дослідження, фіброезофагогастроудоденоскопія, УЗД органів черевної порожнини). Ехокардіографічне дослідження в В- та М-режимах з імпульсною доплерографією проводилось на апараті Aloka SSD-630 (Японія) за загально визначеною методикою.

Амінокислотний склад сироватки крові був визначений за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії із визначенням молярної концентрації 37 амінокислот.

Для статистичної обробки результатів дослідження були використані методи варіаційної статистики. Достовірність різниці між показниками при нормальному розподілі кількісних змінних розраховували, використовуючи t-критерій Стьюдента. Порогова величина ймовірності похибки для статистично значимої різниці встановлювалась на рівні 0,05. Для визначення кореляційної залежності вираховувався коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Для підрахунків було використано статистичний пакет прикладних програм «SPSS - 10.0» та «Statistica – 6.0» для операційної системи Windows XP.

Результати та їх обговорення. За результатами анкетування у пацієнтів із НДСТ та ПМК було виявлено в середньому $7,4 \pm 0,2$ фенотипових маркерів, у пацієнтів із НДСТ без ПМК – $8,4 \pm 0,2$ стигми. Таким чином, пацієнти основної групи та групи порівняння за кількістю зовнішніх маркерів НДСТ достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Якісний аналіз виявлених фенотипових стигм дизембріогенезу показав, що у пацієнтів із НДСТ та ПМК найчастіше зустрічались дольхостеномелія (80,0%), радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока (73,3%), астенічний тип конституції (76,7%), гіпотрофія (60,0%), плоскостопість (53,3%), сколіоз (50,0%). До того ж, із поглибленням ступеня ПМК достовірно зростала частота виявлення наступних мікроаномалій: викривлення носової перетинки, міопія, воронкоподібна деформація грудної клітки, сколіоз, стрії, гіпотрофія ($p < 0,05$). Отримані нами дані корелюють із даними Клеменова О.В., який зазначав, що у 78,9% пацієнтів із ПМК виявлялись стигми з боку органу зору, а саме радіально-лакунарний тип райдужної оболонки [2].

У пацієнтів групи порівняння достовірно рідше, ніж у осіб основної групи, зустрічались наступні зовнішні маркери НДСТ: міопія, «оксамитова» шкіра за рахунок надмірної кількості пушкового волосся, стрії та зовсім не було виявлено килеподібної деформації грудної клітки ($p < 0,05$). За даними анкетування у хворих із НДСТ та ПМК було виявлено в середньому $5,3 \pm 0,2$ вісцеральних стигми дизембріогенезу, у пацієнтів із НДСТ без ПМК $2,7 \pm 0,3$ вісцеральні маркери. Серед стигм з боку внутрішніх органів у пацієнтів основної групи (НДСТ та ПМК) найчастіше виявлялись стигми з боку шлунково-кишкового тракту (перегини та перетяжки жовчного міхура – 43,3% та 40,0% відповідно, зміна форми жовчного міхура – 33,3%), малі аномалії серця (аномально-розташовані хорди (АРХ) – 26,7%, двостулковий аортальний клапан – 23,3 %, міксоматозна дегенерація стулоч – 20,0 %) та мікроаномалій з боку сечовидільної системи (нефроптоз – 23,3%, деформація сечовивідних шляхів – 23,3%). Слід відмітити, що із поглибленням ступеня ПМК достовірно збільшувалась частота виявлення малих аномалій серця (АРХ, аневризматичного вип'ячування міжпередсердної перетинки, пролапсу трикуспідального клапану), стигм з боку шлунково-кишкового тракту (зміни форми жовчного міхура, грижі стравохідного отвору діафрагми) та нирок (атопія чашково-мискової системи нирок) ($p < 0,05$).

У пацієнтів із НДСТ та ПМК у порівнянні з пацієнтами з НДСТ без ПМК достовірно частіше ($p < 0,05$) виявлялись перегини, перетяжки, зміни форми жовчного міхура, а також атопія чашково-мискової системи, полікістоз нирок та деформація сечовивідних шляхів. Отримані нами результати співзвучні з дослідженнями Люлякової О.А., в яких було виявлено високу частоту змін форми жовчного міхура у пацієнтів із НДСТ без ПМК [4]. Дослідження амінокислотного складу сироватки крові у пацієнтів основної групи та групи

порівняння виявило зниження молярної концентрації вільних амінокислот у сироватці крові. У осіб із НДСТ та ПМК порівняно із пацієнтами із НДСТ без ПМК достовірно нижчими були рівні наступних амінокислот: гістидину, треоніну, метіоніну, фенілаланіну, лізину, тирозину, гліцину, аргініну, глутаміну, серину, аланіну, аспаргіну ($p < 0,05$). Натомість рівень проліну сироватки крові достовірно не відрізнявся у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). Проаналізувавши склад молекули колагену, слід відмітити, що найбільш виражені зміни були виявлені саме в рівнях тих амінокислот, які складають основу молекули колагену. Так, у 86,6% пацієнтів із НДСТ та ПМК виявилось зниження гліцину сироватки крові (середній рівень складав $141,5 \pm 6,1$ мкмоль/л), в той час як рівень проліну, що свідчить про розпад колагену сполучної тканини визначався лише у 26,6% пацієнтів. Отримані результати свідчать про більш вагомую роль саме амінокислоти гліцину у виникненні ПМК.

Гліцин відіграє особливу роль у будові молекули колагену, посідає кожному третю позицію в амінокислотній послідовності кожного ланцюгу. Таке впорядковане розташування гліцину обумовлює тісне з'єднання поліпептидних ланцюгів молекули колагену, тим самим визначаючи його первинну структуру. Також завдяки такому розташуванню амінокислоти в поліпептидному ланцюгу утворюється унікальна вторинна структура колагену, що відрізняє його від інших білків організму – один виток спіралі складають не 3,6 амінокислот, а лише 3. Відсутність бічного радикалу в структурі гліцину визначає можливість існування третинної структури молекули колагену за рахунок тісного зближення трьох ланцюгів [5]. Таким чином, зниження концентрації гліцину в сироватці крові обумовлює утворення «абнормального» колагену за рахунок порушення первинної, вторинної та третинної структур молекули.

За результатами дослідження виявлено, що із поглибленням ступеня ПМК спостерігалось достовірне зниження ряду амінокислот (гліцин, серин, треонін, лізин) ($p < 0,05$), що свідчить про більш значне порушення синтезу колагену сполучної тканини даної когорти пацієнтів. Проведений кореляційний аналіз виявив сильний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю вісцеральних стигм НДСТ та рівнем гліцину сироватки крові у пацієнтів із НДСТ та ПМК ($r = - 0,72$; $p < 0,05$). Таким чином, у міру поглиблення дефіциту основної складової молекули колагену (гліцину) збільшується кількість структурно «скомпрометованих» органів в цілому. Найбільш залежними від рівня гліцину сироватки крові були наступні вісцеральні маркери НДСТ: ідіопатичний ПМК ($r = - 0,76$; $p < 0,05$), перегини жовчного міхура ($r = - 0,68$; $p < 0,05$), перетяжки жовчного міхура ($r = - 0,62$; $p < 0,05$), нефроптоз ($r = - 0,62$; $p < 0,05$), атопія чашково-мискової системи нирок ($r = - 0,46$; $p < 0,05$), грижі стравохідного отвору діафрагми ($r = - 0,42$; $p < 0,05$).

Таким чином, біохімічною основою розвитку мікроаномалій внутрішніх органів, особливо ідіопатичного ПМК, є глибокий дефіцит амінокислоти гліцину в сироватці крові у пацієнтів із синдромом НДСТ. Виявлене зниження молярної концентрації таких амінокислот як гліцин, серин, треонін, лізин, що беруть участь в утворенні первинної, вторинної та третинної структури молекули колагену, дозволяє забезпечити біохімічне підґрунтя для діагностики синдрому НДСТ.

Висновки. У пацієнтів основної групи (НДСТ та ПМК) та групи порівняння (НДСТ без ПМК) кількість виявлених фенотипових маркерів НДСТ достовірно

не відрізнялась, що підтверджує єдину природу розвитку даних патологічних станів. Середня кількість вісцеральних маркерів НДСТ була достовірно вища в групі пацієнтів із НДСТ та ПМК ($p < 0,05$). Серед пацієнтів із ідіопатичним ПМК виявлене достовірне зниження рівня гліцину сироватки крові ($p < 0,05$) відносно групи порівняння (НДСТ без ПМК). В ході дослідження виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю вісцеральних стигм НДСТ та рівнем гліцину сироватки крові у пацієнтів із НДСТ та ПМК. Кореляційний аналіз показав, що в міру збільшення дефіциту гліцину сироватки крові зростає виявлення ідіопатичного ПМК, перегинів та перетяжок жовчного міхура, нефроптозу та гриж стравохідного отвору діафрагми. Використання визначення амінокислотного складу сироватки крові, а саме рівня гліцину, є перспективним дослідженням у ранній діагностиці ідіопатичного ПМК. Дана когорта пацієнтів потребує корекції амінокислотного складу сироватки крові з метою попередження прогресування та уникнення ускладнень ідіопатичного ПМК, що може значно покращити якість життя хворих із даною патологією.

Література

1. Активность трипсिनоподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О. Е. Акбашева, В. А. Бурковская, А. Е. Деханд [и др.] // РЖГГК. - 2010. - Т.20. - №2. - С.31-38
2. Клеменов А. В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / А. В. Клеменов. – Москва, 2005. – 27, [1] с.
3. Костючек Д. Ф. Ранняя диагностика остеопороза у женщин в пре- и постменопаузе / Д. Ф. Костючек, Т. А. Душенкова, С. В. Ришук // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. - №1. – С. 3-7
4. Лялюкова Е.А. Особенности ведения пациентов с аномалиями панкреато-билиарной системы / Е.А. Люлякова // Открытые системы. – 2010. - №1. – С. 53-56.
5. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: «Медицина». – 1981. – 312 с.
6. Шилов А. М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А. М. Шилов, А. Ю. Свиридова // Фарматека. – 2010. – № 20 (213). – С. 27.

И.П.Осипенко, Е.В.Солейко, Л.П.Солейко

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани: клинико-биохимические особенности

**Винницкий национальный медицинский университет
имени Н.И. Пирогова**

Вступление. Проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование с определением фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) 30 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК) и 30 пациентов, составивших группу сравнения, с НДСТ без ПМК.

Цель. Установить роль аминокислотного состава сыворотки крови среди маркеров НДСТ и выявить его связь с фенотипическими и висцеральными стигмами.

Методы. Всем пациентам проводилось анкетирование с помощью специально разработанной оригинальной анкеты обследования на основе фенотипической

карты М. J. Glesby (77 позиций микроаномалий), определение аминокислотного состава сыворотки крови.

Результаты. Установлено, что количество фенотипических стигм дизэмбриогенеза у пациентов основной группы и группы сравнения составляла в среднем $7,4 \pm 0,2$ и $8,4 \pm 0,2$ стигмы соответственно и достоверно не отличались ($p < 0,05$). Среднее количество висцеральных маркеров НДСТ было достоверно выше в группе пациентов с НДСТ и ПМК ($p < 0,05$) и составляло в среднем $5,3 \pm 0,2$ стигм. Анализ аминокислотного состава сыворотки крови выявил снижение концентрации ряда аминокислот у пациентов основной группы и группы сравнения, достоверная разница была отмечена по уровням глицина. В ходе исследования была установлена сильная обратная корреляционная связь между количеством висцеральных стигм НДСТ и уровнем глицина сыворотки крови у пациентов с НДСТ и ПМК ($r = - 0,72$). Корреляционный анализ показал, что соответственно усугублению дефицита глицина сыворотки крови возрастает выявление идиопатического ПМК, перегибов и перетяжек желчного пузыря, нефроптоза и грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, аминокислотный состав сыворотки крови.

I.P.Osyenko, O.V.Solieiko, L.P.Solieiko

Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: clinical and biochemical features

Vinnitsia National Pyrogov Memorial Medical University

Introduction. The complex clinical and instrumental examination of 30 patients with idiopathic mitral valve prolapse (MVP) and 30 patients with UCTD without MVP was conducted to detect phenotypic and visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Aim. To establish the role of amino acid composition of serum in UCTD markers and detect its connection with phenotypic and visceral stigmas.

Materials and Methods. All patients completed a specially developed original questionnaire based on phenotypic map of M. J. Glesby (77 position), they were determined the amino acid composition in blood serum.

Results. We found that the average number of phenotypic stigmas dysembryogenesis in patients of the main group and the comparison group was $7,4 \pm 0,2$ and $8,4 \pm 0,2$ stigmas respectively and did not differ significantly ($p < 0,05$). The number of visceral markers was significantly higher in patients with MVP and UCTD ($p < 0,05$) and was on average $5,3 \pm 0,2$ stigmas. The analysis of the amino acid composition of serum showed a reduction in the concentration of a number of amino acids in patients of the main group and the comparison group, significant differences were discovered in glycine level. The survey found a strong inverse correlation between the amount of visceral stigmas UCTD and serum glycine levels in patients with UCTD and MVP ($r = - 0,72$). Correlation analysis showed that the increase in serum glycine deficiency increases detection of idiopathic MVP, excesses and constrictions of gallbladder, nephroptosis and hiatal hernia.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, amino acid composition of blood serum.

Відомості про авторів:

Осиленко Ірина Паєлівна – к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 2, ВНМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Солейко Олена Віталіївна – д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.

Солейко Лариса Петрівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, ВНМУ імені М.І. Пирогова.