

ПРОЯВИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Боярчук О.Р.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України"

Резюме. У 78,2% дітей з гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця виявлені ознаки дисплазії сполучної тканини, серед яких найчастіше зустрічалися малі структурні аномалії розвитку серця та зміни опорно-рухового апарату. Виявлене підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові підтверджує дезорганізацію сполучнотканинного обміну в дітей. Діти з ознаками дисплазії сполучної тканини становлять групу ризику з розвитку гострої ревматичної лихоманки, потребують спостереження та проведення заходів первинної профілактики.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, дисплазія сполучної тканини, діти.

Вступ. Останніми роками патологія сполучної тканини привертає все більше уваги науковців та практичних лікарів. Сполучна тканина складає понад 50% маси тіла людини [1]. Вона входить до складу всіх внутрішніх органів, формує скелет та зовнішні шкірні покриви. Відхилення в розвитку сполучної тканини призводить до змін гомеостазу на всіх рівнях метаболізму та, відповідно, до морфологічних та функціональних порушень з боку органів і систем [2]. На сьогодні відзначають зростання поширеності вроджених порушень структури та функції сполучної тканини, підвищення частоти соматичної патології в дітей на тлі дисплазії сполучної тканини (ДСТ) [3]. Проте, найбільше страждають ті органи й системи, які багаті на сполучну тканину. Це, в першу чергу, опорно-руховий апарат та серцево-судинна система.

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) проявляється системним запальним процесом сполучної тканини, з переважною локалізацією в серцево-судинній системі (кардит), суглобах (мігруючий поліартрит), мозку (хорея) та шкірі (кільцеподібна еритема, ревматичні вузлики), яке розвивається у схильних осіб, переважно молодого віку (7-15 років) [4, 5]. Організм реагує на антигени стрептокока виробленням антитіл. Проте завдяки феномену молекулярної мімікрії, антитіла перехресно реагують з білками та сполучнотканинними антигенами, викликаючи прояви кардиту, артриту, хорей та ураження шкіри [4, 6, 7]. Основу патогенетичних механізмів при ГРЛ складає системна дезорганізація сполучної тканини, яка найбільш виражена й прогресуюча в серці та судинах. Спочатку має місце деполіме-

ризація основної речовини сполучної тканини з накопиченням кислих мукополісахаридів, що при прогресуванні призводить до дезорганізації колагенових волокон, їх набряку, розпаду колагену та відкладання фібриноїду [5]. Очевидно, що в дітей із вродженою ДСТ колагенові волокна будуть більш доступні для руйнування та вразливішими до запального процесу. У пацієнтів із ГРЛ виявляли зростання рівня антитіл до М-протеїну, колагену І типу та міозину [7]. Спостерігалось суттєвіше підвищення рівня антитіл до колагену І типу та фібронектину у хворих із ГРЛ, у яких у подальшому сформувалися вади серця.

Таким чином, дезорганізація сполучної тканини відіграє вагомий роль у патогенезі ГРЛ. У ряді досліджень було показано роль ДСТ у розвитку аутоімунних захворювань [8]. Крім того, було встановлено кореляційний зв'язок між ступенем вираженості деструктивних процесів у сполучній тканині та антитілоутворенням, чим автори пояснюють більшу частоту розвитку аутоімунних, у тому числі ревматичних хвороб, у дітей із ДСТ [2].

Окрім провідної функції структуроутворення, сполучна тканина виконує ще трофічну, репаративну, гомеостатичну та імунорегуляторну функції. Саме з порушенням останньої пов'язують схильність дітей із ДСТ до хронічних вогнищ інфекції, зокрема, хронічного тонзиліту, фарингіту, що дозволило авторам віднести їх у групу ризику ревматизму [9].

Метою нашого дослідження було виявити прояви ДСТ у дітей із ГРЛ та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та дати їм прогностичну оцінку розвитку захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 124 дитини віком від 4 до 17 років. У 22 дітей спостерігалася ГРЛ, у 67 було діагностовано ХРХС та в 35 дітей була перенесена ГРЛ в анамнезі. На час обстеження в останній групі хворих даних за ураження клапанів серця не було виявлено, що дало змогу констатувати видужання в даній когорти дітей. Контрольну групу склали 30 відносно здорових дітей. Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи післязапального краєвого фіброзу стулок клапанів серця [6, 10, 11].

Всі діти основної та контрольної груп були включені в дослідження за умови інформованої згоди батьків на участь їх дітей у обстеженні.

Було проведено ретельне клінічне обстеження дітей для виявлення фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини. Ступінь гіпермобільності суглобів визначали за методом Бейтона [1]. Всім дітям було проведено комплекс лабораторно-інструментального обстеження із проведенням ехокардіографії серця для виявлення ознак ревматичного ураження та малих структурних аномалій розвитку серця, ультразвукового дослідження жовчовивідних шляхів, нирок для встановлення ознак дисплазії сполучної тканини. Діти були оглянуті ортопедом, при необхідності призначалася рентгенографія хребта. Інтенсивність обмінних процесів у сполучній тканині оцінювали за продуктами розпаду колагену, зокрема, вмістом оксипроліну в сироватці крові.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали загальноприйнятими методами непараметричної статистики. Використовували U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох незалежних групах. Для опису кількісних ознак були представлені медіани й межі міжквартильного відрізка [25%; 75%]. За достовірність результатів приймали відмінність при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз (r) здійснювали з обчисленням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Обчислення проводили з використанням пакету прикладних статистичних програм Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

У дітей із ГРЛ найчастіше виявляли кардит (у 17 (77,3%) дітей), рідше - мігруючий поліартрит – у 11 (50,0%) хворих. Мала хорея спостерігалася в 6 (27,3%) дітей, ревматичні вузлики – в 4 (18,2%) пацієнтів, у 3 (13,6%) хворих - кільцепо-

дібна еритема. Фебрильна лихоманка відзначалася в 17 (77,3%) хворих. Попередню стрептококову інфекцію (гострий фарингіт, тонзиліт, скарлатину) спостерігали в 16 (72,7%) дітей. У решти пацієнтів підтвердженням перенесеної стрептокової інфекції був підвищений титр антистрептококових антитіл.

При ХРХС у дітей частіше спостерігалася недостатність мітрального клапана – в 26 (38,8%) дітей. Недостатність аортального клапана відзначалася в 6 (9,0%) пацієнтів. У 8 дітей (11,9%) спостерігався крайовий фіброз стулок мітрального та аортального клапанів внаслідок ревматичного ураження клапанів серця. У решти хворих мали місце комбіновані та поєднані вади серця, переважно з недостатністю мітрального клапана. У 7 (10,4%) дітей розвинувся пролапс мітрального клапана I-II ступеня з регургітацією, що співпадає з літературними даними щодо можливості його формування внаслідок перенесеного ревмокардиту [5].

Ознаки ДСТ виявлено в 97 (78,2%) дітей. У жодної дитини не було виявлено достовірних критеріїв, за якими можна було б віддиференціювати нозологічну форму ДСТ (синдром Марфана, Елерса-Данлоса тощо), що дало можливість розглядати даних хворих як тих, що мають ознаки недиференційованої ДСТ. Найчастіше спостерігалися малі структурні аномалії розвитку серця. Пролапс мітрального клапана (ПМК) відзначався в більшій частині дітей – у 64 (51,6%). У 81,3% пацієнтів із ПМК він був I ступеня, в решти (18,7%) – II ступеня. ПМК II ступеня частіше (71,4%) зустрічався в дітей із ХРХС. Додаткові хорди виявлено в 68 (54,8%) дітей. Серед інших аномалій в поодиноких випадках спостерігалися: двостулковий аортальний клапан, патологічно видовжені хорди, подовжені стулки мітрального клапана, гіпермобільність стулок мітрального клапана, рудиментарний Євстахіїв клапан, сітка Кіарі, ідіопатичне розширення легеневої артерії. Часто відзначалося поєднання ознак сполучнотканинної дисплазії серця. Переважання ПМК II ступеня в дітей із ХРХС може свідчити про прогресування структурних аномалій серця при приєднанні ревматичного ураження клапанів серця. З іншого боку диспластичний клапан чи інші структурні аномалії можуть призводити до змін кровообігу, появи турбулентних потоків крові, що робить клапани ще більш вразливими до запальних та дегенеративних уражень. У той же час діагностика ГРЛ у дітей із

ДСТ викликає труднощі, часто зумовлює гіпердіагностику. ПМК, додаткові хорди в лівому шлуночку мають характерні аускультативні ознаки, часто призводять до порушення серцевого ритму та провідності, що може бути невірно інтерпретовано в дитини з лихоманкою на тлі вірусних чи бактеріальних інфекцій. Важливе значення при цьому має своєчасна діагностика ПМК, інших малих структурних аномалій з боку серця, диспансерне спостереження в дільничного лікаря, кардіоревматолога. Для діагностики ГРЛ у таких хворих важливе значення має сукупність діагностичних критеріїв ГРЛ та обов'язкове проведення доплерокардіографічного обстеження для виявлення ознак ревматичного ураження серця (вальвуліту).

Серед інших проявів ДСТ звертали на себе увагу порушення з боку опорно-рухової системи, які спостерігалися у 84 (67,7%) дітей. Порушення постави відзначали в 48,4% дітей, сколіоз різного ступеня вираженості – в 19,3%, деформацію грудної клітки – у 8,7%, плоскостопість, плосковальгусні стопи – в 26,0% хворих. Гіпермобільність суглобів спостерігалася в 25,8% дітей, частіше була помірна. Викривлення носової перетинки відзначали в 6,5% пацієнтів.

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів у 52 (41,9%) хворих виявлено ознаки дисфункції жовчного міхура, в основному, за гіпокінетичним типом. При дослідженні сечовидільної системи звертають на себе увагу такі прояви диспластичного розвитку як нефроптоз, який мав місце в 21 (16,9%) дитини, зміни з боку видільної системи у вигляді розширення чашечок та мисок – у 12 (9,7%) хворих, розщеплення чашково-мискової системи, подвоєння нирки – в 4 (3,2%) дітей.

Дисфункція вегетативної нервової системи спостерігалася в 30 (24,2%) пацієнтів, частіше за гіпотонічним типом – у 26 (21,0%), яка часто супроводжувалася ангіопатією судин сітківки – в 12 (9,7%). Серед інших захворювань в поодиноких випадках виявляли пупкові кили, міопію, рецидивуючі носові кровотечі судинного характеру, які також є ознаками диспластичного розвитку.

Аналізуючи вміст оксипроліну як маркера метаболізму сполучної тканини в сироватці крові, встановлено найвищі його показники в дітей із ГРЛ (табл.). У дітей із ХРХС показник оксипроліну також достовірно вищий, ніж у контролі ($p < 0,001$). У пацієнтів з одужанням після ГРЛ рі-

вень оксипроліну все ж залишається достовірно вищим, ніж у контролі ($p < 0,05$), але він є також вірогідно нижчим ($p < 0,05$), ніж у дітей із ГРЛ.

Таблиця. Вміст оксипроліну в сироватці крові в дітей із ГРЛ та ХРХС

Групи хворих	Оксипролін, мкмоль/л	p
Контрольна група (n=30)	27,95 [24,95; 30,26]	–
ГРЛ (n=12)	57,62 [42,41; 59,40]	<0,001
ХРХС (n=31)	40,35 [37,55; 65,05]	<0,001
ГРЛ, одужання (n=28)	32,00 [24,79; 48,90]	0,0453

Отже, підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові підтверджує дезорганізацію сполучнотканинного обміну в дітей з ревматизмом. Найбільш виражені порушення відзначаються при ГРЛ, проте, навіть при відсутності клініко-лабораторно-ехоскопічних ознак ХРХС, спостерігаються підвищені показники оксипроліну сироватки крові, які можуть бути пов'язані із вродженою ДСТ. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем оксипроліну та церулоплазміну в сироватці крові ($r=0,71$, $p < 0,01$) та прямий середній зв'язок між рівнем оксипроліну та серомукоїду в сироватці крові ($r=0,56$, $p < 0,05$) у дітей із ГРЛ та ХРХС. Таким чином, високий рівень оксипроліну може служити маркером активності запального процесу при ревматичних захворюваннях.

Окремі автори [2] також відзначають підвищення в крові концентрації вільного оксипроліну у хворих на дифузні хвороби сполучної тканини та в дітей із проявами дисплазії сполучної тканини, що пов'язують з посиленням катаболічної спрямованості обмінних процесів.

Висновки

Ознаки недиференційованої ДСТ виявляються в 78,2% дітей із ГРЛ та ХРХС, найчастіше спостерігаються зміни з боку серцево-судинної та кісткової систем.

Підвищення рівня оксипроліну в сироватці крові може служити маркером дезорганізації сполучнотканинного обміну в дітей із ГРЛ і ХРХС та параклінічним критерієм активності запального процесу.

Діти із проявами ДСТ становлять групу ризику ГРЛ.

Ретельне профілактичне обстеження дітей з метою виявлення ознак ДСТ дасть змогу адекватно проводити первинну профілактику ГРЛ.

Література

1. *Омельченко Л.И., Николаенко В.Б.* Дисплазии соединительной ткани у детей // *Doctor.* – 2004. – №1. – С. 44-47.
2. *Ошлянська О.А.* Маркери деструкції сполучної тканини при вроджених та набутих патологіях її у дітей // *Перинатология и педиатрия.* – 2009. – №4 (40). – С. 57–61.
3. *Омельченко Л.И., Чайковський І.А., Ошлянська О.А., Файнзільберг Л.С.* Нові підходи до скринінгового обстеження серця у дітей з патологією сполучної тканини // *Современная педиатрия.* – 2010. – №4 (32). – С. 117–121.
4. *Белов Б.С., Насонова В.А., Кузьмина Н.Н.* Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. – №5. – С. 51–58.
5. *Волосовець О.П.* Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології // *Здоровье ребенка.* – 2010. – №3 (24). – С. 106–110.
6. *Cassidy J.T., Petty R.E.* Textbook of Pediatric Rheumatology: Fifth Edition / Elsevier Saunders. – 2005. – 792 p.
7. *Guilherme L., Kalil J.* Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. // *Ann N.-Y. Acad Sci.* – 2007. – №1107. – P. 426–433.
8. *Омельченко Л.И., Ошлянська О.А., Чернишов В.П. та ін.* Виявлення аутоантител у хворих на дисплазію сполучної тканини та їх можлива роль у виникненні ревматичних захворювань // *Перинатология и педиатрия.* – 2005. – №3/4 (24). – С. 128–131.
9. *Заремба С.Х., Зімба О.О.* Значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку ревматизму // *Український ревматологічний журнал.* – 2008. – №1 (31). – С. 73–75.
10. *Коваленко В.М., Дорогой А.П., Борткевич О.П.* Ревматизм // *Украинская Медицинская Газета.* – 2006. – №7–8. – С. 8–9.
11. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation. / WHO technical report series.* – 2004. – 923. – 122 p.

SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC HEART DISEASE

Boyarchuk O.R.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary. The aim of our study was to identify the signs of connective tissue dysplasia in children with acute rheumatic fever, rheumatic heart disease and to give them prognostic assessment in the disease course.

In 124 children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease aged 4 to 17 years have general clinical examination and definitions of oxyproline.

The signs of connective tissue dysplasia were revealed in 81.7% children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Small heart structure anomalies and changes of bone system were determined more frequently. Mitral valve prolapse was found in 51.6% of patients, additional chord of the left ventricle – in 54.8% of children. The elevated concentration of oxyproline confirms the destructive processes in the connective tissue. The level of oxyproline correlated with the indexes of ceruloplasmin and seromucoid.

Children with the connective tissue dysplasia signs form risk group of the development of acute rheumatic fever and they need primary prophylaxis.

Key words: acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, connective tissue dysplasia, children.