

БІОХІМІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ СПОЛУЧНО-ТКАНИННИХ ДИСПЛАЗІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ (огляд літератури)

Г.В. Нехимчук, Т.М. Клименко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

РЕЗЮМЕ

В статті приведений огляд літератури, присвяченої сучасним даним про фенотипічні ознаки і можливості біохімічної діагностики недиференційованих сполучно-тканинних дисплазій нирок у новонароджених. Визначення стану обміну колагену IV типу надає можливість зупинити подальше прогресування патології, що диктує необхідність діагностики у неонатальному періоді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: недиференційована дисплазія сполучної тканини, нирки, біохімічні дослідження, колаген IV типу, новонароджені

Сполучна тканина (СТ) розвивається з мезенхіми, яка дає початок різноманітним тканинам: шкірі та кісткам, крові та лімфі, гладким м'язам та хрящам. Названі тканини об'єднують не лише спільне походження, але й спільність структури та функції [12, 16]. Різноманітність та складність морфології й функції СТ передбачає активну участь основних її елементів у розвитку багатьох видів патології [1, 7, 12]. Величезне число генів, що регулюють стан СТ, є передумовою для генетичної гетерогенності аномалій розвитку та захворювань, що протікають з ушкодженням СТ [9, 23, 24, 34]. Дизморфогенез сполучної тканини є преморбідним фоном для розвитку багатьох патологічних станів та хронічних захворювань з прогресивним перебігом. Даний огляд присвячений сучасному погляду на можливості біохімічної діагностики порушень обміну сполучної тканини у неонатальному періоді.

Вроджену патологію СТ, що проявляється зниженням її міцності, прийнято означати терміном "дисплазія" [1, 9]. Дисплазія СТ (ДСТ) – це порушення розвитку СТ в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок генетично зміненого фібрилогенезу позаклітинного матриксу, що призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному та організменному рівнях у вигляді різних морфо-функціональних порушень вісцеральних та локомоторних органів з прогресивним перебігом. Тканинні аномалії онтогенезу тісно пов'язані як з порушенням синтезу колагену та фібрилогенезом, так і зі змінами його біодеградації, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також з дефіцитом різних кофакторів ферментів (Cu, Zn, Mg, аскорбінової кислоти, кисню та ін.), що приймають участь в утворенні поперекових

ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур [16, 30, 36, 39].

Недиференційовані дисплазії СТ (НДСТ) діагностуються, коли у пацієнта набір фенотипічних ознак не укладається ні в одне з диференційованих захворювань. Е.В. Земцовський (2000) виділяє цю групу захворювань як нозологічно самостійний синдром ДСТ полігенно-мультифакторіальної природи, що проявляється зовнішніми фенотипічними ознаками з диспластичними змінами СТ та клінічно значущою дисфункцією одного або декількох внутрішніх органів [9, 15]. НДСТ – не єдина нозологічна одиниця, а генетично гетерогенна група, яка служить основою для формування різноманітних хронічних захворювань.

Синдром НДСТ досить часто поєднується з патологією нирок, такою як полікістіоз, дивертикулез сечового міхура, нефроптоз, атонія чашечно-лоханкової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, ортостатична протеїнурія, обмінна нефропатія [12, 22, 41]. У таких пацієнтів при ангіографічному дослідженні судин нирок нерідко спостерігається пошкодження артерій середнього та мілкового калібру – множинні крупні аневризми ниркових судин з високим ризиком розвитку вазоренальної гіпертензії [6, 12, 21, 24, 37].

При проведенні повного нефрологічного обстеження дітей, що мають 5 та більше фенотипічних ознак НДСТ, захворювання нирок виявляється у 39% дітей, а поєднання високої стигматизації з патологією органів сечової системи в сімейному анамнезі свідчить про захворювання нирок в 90% випадків [2, 10, 11].

Як відмічалось вище, при НДСТ ушкодження не обмежується однією системою. Оскільки диференціювання перелічених структур відбувається в одні й

ті самі строки фетального розвитку, частота поєднання диспластичних змін у хребті, клапанах серця, судинах, шкірі та нирках дуже висока, що погоджується з даними [3], які виявили особливості перебігу різних захворювань нирок (різних варіантів гломерулонефриту, піелонефриту, хронічного циститу) на фоні НДСТ і взаємозв'язок змін серця у дітей з захворюваннями сечовивідної системи, а також з мембрано-деструктивним процесом і недостатністю піридоксину [3, 22].

Патогенетичною основою морфологічних змін при НДСТ нирок є дефіцит колагену IV типу у базальних мембранах клубочків та каналців. Колаген IV типу, який є головним компонентом базальної мембрани, представляє собою спіральну молекулу з трьох альфа ланок. Альфа 1(IV) та 2(IV) ланки кодуються 13-ю хромосомою, присутні в усіх базальних мембранах і виявляються з 11 тижня гестації в нирках [33, 34, 38, 42].

Вроджена недосконалість СТ може бути діагностовано вже на етапі фізикального обстеження хворого при комплексній оцінці фенотипічних маркерів її дисплазії [1, 9, 12]. За даними дослідників для діагностики НДСТ критичною кількістю ознак є наявність 6 і більше стигм дисембриогенезу [9, 14]. При обстеженні хворого необхідно зважати не лише на число фенотипічних проявів, але й ступінь їх вираженості й клінічну значущість.

Однак, так як маніфестація фенотипічних маркерів СТ дезорганізації відбувається у дошкільному і молодшому шкільному віці, діагностика НДСТ у новонароджених на підставі лише фенотипічних маркерів важка. Можна керуватися передумовами про те, що наявність 5 й більше стигм дизембріо-генезу в поєднанні з захворюванням нирок у сім'ї є з великою вірогідністю ознакою НДСТ нирок. З фенотипічних ознак для дітей є НДСТ нирок найбільш характерні такі мікроаномалії: другий палець на стопі більш першого, клинодактилія, сандалевидна щілина на стопі, готичне піднебіння, діастема, порушення прикусу, третій тип мочки вуха, голубі склери, розширене перенісся, епікант [1, 3, 10, 17, 22]. У грудних дітей найбільш частими маркерами ДСТ є вентральні грижі [1].

У діагностиці ДСТ велике значення мають біохімічні методи дослідження, що дозволяють оцінити стан обміну СТ, уточнити діагноз, прогнозувати перебіг захворювання та судити про ефективність реабілітаційної терапії. Найбільш поширеним дослідженням є визначення

рівню оксипроліну і глікозоамінгліканів (ГАГ) в добовій сечі, лізіну, проліну, оксипроліну в сироватці крові [26, 34]. Перспективними методиками можна вважати визначення активності протеолітичних ферментів – колагенази і еластази сироватки крові, інгібіторів еластази, тканинних металопротеаз і їх інгібіторів. Діагностичною цінністю має також визначення рівню вмісту магнію, кальцію, міді, аскорбінової кислоти.

Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищенню кількості легкорозчинних фракцій. Саме тому у хворих з вродженою ДСТ відмічається достовірне підвищення оксипроліну в добовій сечі, вираженість якого корелює з важкістю патологічного процесу [1, 3, 8, 13, 23, 29].

За даними [10] непрямим маркером гіперкатаболізму колагену можна вважати підвищений вміст гідроксипроліну, лізіну і проліну в крові, підвищення рівню яких корелює з підвищенням кількості оксипроліну в добовій сечі [12]. О катаболізмі міжклітинної речовини судять за величиною екскреції ГАГ [4, 12, 13], яка звичайно підвищена при різних клінічних варіантах хвороб СТ [12], і, відповідно, підвищення рівню ГАГ у сироватці крові. У дітей в період клініко-лабора-торної ремісії хронічного циститу на тлі НДСТ в сироватці крові визначався вміст основних метаболітів СТ (глюкуронової кислоти и ГАГ). При цьому відмічалось підвищення рівню ГАГ у дітей з НДСТ, що підтверджувало генетичний дефект СТ й може служити додатковим критерієм біохімічної діагностики НДСТ у дітей [8].

Необхідність біохімічного дослідження метаболізму структурних компонентів СТ для діагностики НДСТ безсумнівна й обумовлена тим, що «дефектні волокна» и вуглеводно-білкові комплекси СТ швидко втрачають свою структурність при впливі різних несприятливих факторів [27, 34].

Однак такі дослідження не дають змоги вивчити стан колагену певного типу, так як метаболіти СТ не мають типоспецифічності. Отримані дані можуть мати значення для виявлення дітей з ризиком розвитку сполучно-тканинної патології [27]. Визначення піридіноліну – специфічного маркера деградації зрілих колагенових фібрил СТ також малоінформативно [32]. Для НДСТ характерні зміни співвідношення колагенів різних типів и порушення структури колагенового волокна [3, 14, 17, 20]. Тому, для більш поглибленого вивчення

патогенезу НДСТ того чи іншого типу, більш точної й ранньої діагностики важливо уточнити, обмін якого саме типу колагену страждає.

Біохімічні методи визначення різних типів колагену знаходяться у стадії розробки. Перспективним, на наш погляд, методом діагностики НДСТ нирок є визначення рівню колагену IV типу в сечі й сироватці крові. Найбільш простим, неінвазивним є визначення колагену в добовій сечі и кореляція з екскрецією креатиніну [30]. Однак існують ускладнення, як з набором матеріалу, так і з підготовкою його до дослідження. Як ви знаєте, зібрати добову сечу у новонародженої дитини просто лише при наявності установленого сечового катетеру. Французькими вченими були запропонована методика разового збору сечі, відпрацьована для колагену I типу [31, 43]. Це набагато легше в виконанні, але такий матеріал потребує старанної підготовки до дослідження, а саме концентрації методом виморозки у вакуумі. Тому найбільш прийнятною на даний момент залишається інвазивний метод визначення вмісту колагену IV типу в сироватці крові с допомогою методики твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), що дозволяє оцінити стан обмінних процесів СТ [25, 30, 39].

В сучасній літературі практично відсутні знання про те, який рівень сироваткового колагену IV типу у новонароджених належить приймати за норму. Існують дані про те, що у недоношених новонароджених ці цифри складали 2,467 нг/мл [25].

Для розробки допоміжних методик використовуються наступні показники: зниження сироваткової концентрації вільних незамінних і замінних амінокислот – у дітей с НДСТ виявлено [19] зниження рівню лізину, аргініну, метіоніну, лейцину, валіну, проліну і тирозину; підвищення рівня сироваткового кальцію дають можливість використовувати в якості діагностичного критерію оксалатно-кальцієву кристалурію [8].

Сучасною і перспективною є молекулярногенетична діагностика (ДНК-діагностика) вродженої ДСТ, що передбачає використання молекулярних методів виявлення генних мутацій і наявності антигенів гістосумісності. При вродженій патології СТ на мембранах лейкоцитів визначається підвищене представництво

антигенів HLA – A28, B35, Cw5, Cw52, знижене – A2, B12, Cw3 [27,36,38]. Існують дослідження, що виявили перевагу антигенів HLA-B12,-B18,-B35 у дітей с різними нефропатіями [10, 23, 29, 40].

Таким чином, у даний момент діагностика НДСТ у дітей базується на фенотипічних маркерах дисплазії, а потім, при появі клініки, на інструментальних дослідженнях. Методи визначення біохімічних маркерів приміняються для визначення ДСТ у дітей і у дорослих, але прийнятної схеми для новонароджених не існує. До того ж приміняється методика визначення метаболітів колагену – оксипроліну й проліну і ГАГ у добовій сечі й у сироватці крові. Ці дослідження мають вагомні недоліки, такі як неспецифічність результатів, можливість трактувати лише ступінь інтенсивності обміну колагену, без можливості уточнити який з процесів переважає – синтез чи деградація колагену. Також суперечне трактування і метод збору матеріалу при даній методиці у новонароджених – метод потребує постановки сечового катетера, що небажано примінять повсюдно через небезпеку інфікування й травматизації сечовідних шляхів. Складності трактування також пов'язані з нестійкістю і підвищеною інтенсивністю обміну колагену у новонароджених.

На сьогодні не розроблений алгоритм діагностики НДСТ, зокрема ниркових проявів, у новонароджених, відсутні чіткі рекомендації відносно подальшого ведення таких хворих (особливості харчування, режиму дітей раннього віку). В літературі зустрічаються лише окремі рекомендації щодо вигодовування дітей – прийом препаратів магнію і міді, повторними курсами в поєднанні з ручними масажем, коригуючою гімнастикою и плаванням у аспекті профілактики розвитку танатогенезу [18].

Зважаючи на те, що НДСТ має прогресивний перебіг, і рання діагностика в період новонародженості може надати можливість припинити подальший розвиток хвороби, вибір інформативно-пошукової системи клінічної, біохімічної й морфологічної діагностики нефро-уринарної патології у новонароджених при НДСТ, яка дозволить диференційовано і індивідуально підходити до діагностики та терапії, представляється вельми актуальною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иваново. - 2002. - 20 с.

2. Вельтищев Ю.Е., Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста. -М.: Медицина. - 1998. – 269 с.
3. Гаврилова В.А., Домницкая Т.М., Фисенко А.П., и др. // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2001. - № 3. - С. 80-83.
4. Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Гречанина Ю.Б. Наследственные заболевания соединительной ткани / Учеб. пос. для врачей. - Харьков. - 1998. - 105 с.
5. Домницкая Т.М., Фисенко А.П., Гаврилова В.А., и др. // Мед.научный и уч.-метод.журнал. - 2003. - № 17. - С.71-77.
6. Донская А.А. Гемодинамика и показатели углеводного обмена у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - 1996. – 21 с.
7. Дорофеева Г.Д., Чурилина А.В., Дорофеев А.Е. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология. - Донецк. - 1998. - 143 с.
8. Дьякова М.Г., Меншикова Л.И., Игнатова О.А., и др. // Сборник материалов международной научно-практической конференции. - Архангельск: Поморский госуниверситет. - 2000. - С.456-462.
9. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. -С-Пб.: Политекс-Норд-Вест. - 2000. - С. 52-66.
10. Инзель Т.Н., Гаглоева Л.М., Ковальский С.В. // Урология. - 2000. - № 3. - С. 8-9.
11. Кабанова Е.А., Кабанов С.П. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. - 1996. - № 2. - С.39.
12. Кадурина Т.И. Наследственные колагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). -С-Пб.: Невский диалект. - 2000. - С. 105-120.
13. Кашина В.Л. Клініко-біохімічна характеристика сполучно-тканинної дисплазія в підлітків. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Харків. - 2002. - 22 с.
14. Ларенышева Р.Д., Гаврилова В.А. // Кремл. Мед. - 2003. - № 4. - С. 25-26.
15. Мальков А.В., Шальнова С.Н. // Успехи Современного Естествознания. - 2003. - № 3. - С.15-18
16. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. // Вестн. Росс. АМН. - 1998. - № 2. - С.47-54.
17. Неймарк А.И., Сибуль И.Э., Таранина Т.С. // Урол. и нефрол. - 1998. - № 1. - С. 29-32.
18. Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А. и др. // Рос.Мед.Вести. - 2004. - № 3. - С. 25-32.
19. Сердюк С.А. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2003. - № 1. - С. 64-67.
20. Сибуль И.Э. Морфологические и клинические признаки мезенхимальной дисплазии у больных с нефроптозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - 1998. - 20 с.
21. Ткаченко Ю.П., Подлианова Е.И. // Врачебная практика. - 2003. - № 2. - С. 95-101.
22. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - 1997. - 21 с.
23. Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н. // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т. 2. - № 5. - С. 61-67.
24. Ягода А.В., Гладких Н.Н. // Клини.мед. - 2004. - Т. 82. - № 7. - С. 30-33.
25. Aghai Z.H., Arevalo R., Lumicao L., et al. // Biol. Neonate. - 2002. - Vol. 81. - №1. - P.16-22.
26. Boudoulas H. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. - 2003. - Vol.1. - № 4. - P. 523-532.
27. Bruckner-Tuderman L. // J. Dermatol. Sci. - 1999. - Vol. 20. - № 2. - P.122 –33.
28. Cuckow P.M., Dinneen M.D., Risdon R.A. et al. // J. Urol. - 1997. - V.158. - №.3. - P. 1004-1007.
29. Frasca G.M., Onetti-Muda A., Mari F., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2005. - Vol. 20. - №.3. - P. 545-51.
30. Kiliš-Pstrusinska K., Wikiera-Magott I., Zwolinska D., et al. // Med. Sci. Monit. - 2002. - Vol. 8. - №.10. - P. 713-719.
31. Lapillonne A., Travers R., DiMaio M., et al. // Pediatrics. - 2002. - Vol. 110. - №.1. - P. 105-109.
32. Loirat C., Heidet L., Bongers E.M., et al. // Am. J. Pathol. - 2003. - Vol. 163. - № 1. - P.145-155.
33. Marin M.P., Esteban-Pretel G., Alonso R., et al. // J. Nutr. - 2005. - Vol. 135. - №.4. - P. 695-701.
34. Martin P. Type IV collagen: Characterization of the COL4A5 gene, mutations in Alport syndrome, and autoantibodies in Alport and Goodpasture syndromes. -Oulu, Finland. - 2000. - 148 p.
35. Molina A., Ubeda M., Escobese M.M., et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. - Vol.16. - №.2. - P. 374-382.
36. Sakai L., Byers P., Ramirez F. // NIAMS. 3rd Meeting on Heritable Disorders of Connective Tissue. Nov. 16-19, 2000. Bethesda, MD. - 597 p.
37. Schievink W.L., Wijdicks E.F., Michels V.V., et al. // Neurology. - 1998. - Vol. 50 - № 4. P.1166 -1169.
38. Soder S., Poschl E. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2004. - Vol. 325. - №.1. - P. 276-280.
39. Sorva R., Anttila R., Siimes M., et al. // Pediatr. Res. - 1997. - Vol. 42. - №.4. - P. 528-532.
40. Szeto C.C., Chan R.W., Lai K.B., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2005. - Vol. 20. - №.1. - P.105-113.
41. Wellesley D., Howe D.T. // Prenat. Diagn. - 2001. - Vol. 21. - № 11. - P. 992-1003.
42. Wu J.S., Kubo S., Tanaka H., et al. // Surg. Today. - 2005. - Vol. 35. - №.1. - P. 41-6.
43. Zanze M., Souberbielle J., Kindermans C., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - Vol. 82. - №.9. - P. 2971-2977.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ДЕТЕМИНАНТЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ДИСПАЗИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)

А.В. Нехимчук, Т.М. Клименко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В статье приведен обзор литературы, посвященной современным данным про возможности биохимической диагностики недифференцированных дисплазий соединительной ткани почек у новорожденных. Определение состояния обмена коллагена IV типа дает возможность приостановить

дальнейшее прогрессирование патологии, что диктует необходимость диагностики в неонатальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, почки, коллаген IV типа, новорожденные

BIOCHEMICAL DETERMINANTS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AT NEONATES (review)

G.V. Nechimtchuk, T.M. Klimenko

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The article presents a review of literature dealing with modern data about the phenotypic features and biochemical markers of undifferentiated dysplasia of connective tissue of kidneys at newborns. The determination of metabolic condition of collagen type IV promotes the ability to prevent further development of the pathology. That's why diagnostics at neonatal period is necessary.

KEY WORDS: undifferentiated dysplasia of the connective tissue, kidneys, collagen type IV, newborns