

УДК 616.1-008.6-02:616-018.2-007.17]-084-053.2

**О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, Ю.Ю. Остапенко<sup>2</sup>, І.А. Чайковський<sup>3</sup>**

# Профілактика порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ<sup>3</sup>Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України, м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):17-24; doi 10.15574/SP.2020.105.17

**For citation:** Oshlyanskaya EA, Ostapenko YuYu, Tchaikovskiy IA. (2020). Prevention of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 17-24. doi 10.15574/SP.2020.105.17**Мета:** проаналізувати взаємозв'язок між окремими показниками функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) і провідними біохімічними показниками у дітей з клінічними ознаками дисплазії сполучної тканини (ДСТ).**Матеріали і методи.** Проведене загальноклінічне, інструментальне і додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зон підвищеного радіаційного контролю на базі стаціонару клініки ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Проаналізовані скарги хворих, об'єктивний статус і дані інструментальних методів дослідження: електрокардіографії (ЕКГ), дані, отримані за допомогою інформаційно-вимірювального комплексу пульсокардіологічної діагностики (ПАК «Кардіо-пульс»), аналіз біохімічних показників (L-аргінін, сумарна кількість нітритів і нітратів у крові, показники ліпідного обміну і 25(OH)Д у сироватці крові). Проведений кореляційний аналіз отриманих результатів.**Результати.** Найбільш інформативним серед біохімічних маркерів потенційного ризику розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) у дітей з ДСТ є вміст NO у сироватці крові. Максимальний вплив ЕД у дітей з ДСТ проявляється у вигляді порушень вегетативної регуляції, які оптимально визначати за показниками вегетативного дисбалансу (LFn і HFn) при оцінці ЕКГ за допомогою ПАК «Кардіо-пульс». Виявлена обернена залежність між вмістом вітаміну D у сироватці крові дітей з ДСТ і ступенем вегетативних порушень за даними оцінки ЕКГ ПАК «Кардіо-пульс». ЕД у дітей з клінічними ознаками ДСТ сприяє розвитку кардіометаболічних порушень.**Висновки.** Наявність ДСТ є незалежним чинником порушень регуляції стану ССС у дітей, опосередковується ендотеліалезалежними механізмами регуляції судинного тонуусу і сприяє розвитку вторинних кардіометаболічних змін. Окремі показники оцінки ЕКГ і ПАК «Кардіо-пульс», зокрема використання оцінки симетрії зубця Т і його тривалості, можуть вважатися скринінговими факторами виявлення ознак ЕД при ДСТ у дітей і бути несприятливими факторами подальшого розвитку патології ССС.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, судинні порушення, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

## Prevention of disorders of the functional state of the cardiovascular system in children with connective tissue dysplasia

**EA. Oshlyanskaya<sup>1</sup>, Yu.Yu. Ostapenko<sup>2</sup>, IA. Tchaikovskiy<sup>3</sup>**<sup>1</sup>SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after academician O. Lukyanova of the National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup>SI «National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv<sup>3</sup>V.M. Glushkov Institute of Cybernetics of the NAS of Ukraine, Kyiv**Goal.** To analyze the connections between individual indicators of cardiovascular functional status and leading biochemical parameters in children with clinical signs of connective tissue dysplasia (DST).**Materials and methods.** General clinical, instrumental examination and additional biochemical study of 109 children aged 9–17 years from the zones of increased radiation control at the hospital of the National Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, complaints of patients, description of objective status and data of instrumental methods of research: electrocardiography (ECG), data obtained with the help of information-measuring complex of pulsocardiac diagnostics, analysis of biochemical parameters (L-arginine, total amount of nitrites and nitrates in blood, indicators of metabolism and 25(OH)D in serum). Correlation analysis of the obtained results is made.**Results.** The most informative among the biochemical markers of the potential risk of developing endothelium dysfunction (ED) in children with DST is the serum NO content. The maximum effect of ED in children with DST is manifested in the form of disorders of autonomic regulation, which is optimally determined by the indices of vegetative imbalance (LFn and HFn) when evaluating the ECG using PAC «Cardio-pulse». The inverse relationship was found between the content of vitamin D in the serum of children with DST and the degree of vegetative disorders according to the ECG evaluation of PAC Cardio-Pulse. ED in children with clinical signs of DST contributes to the development of cardiometabolic disorders**Conclusions.** Therefore, the presence of DST is an independent factor in disorders of the regulation of the cardiovascular system (CVS) in children, which is mediated by endothelium-dependent mechanisms of regulation of vascular tone and contributes to the development of secondary cardiometabolic changes. Thus, some indicators of the ECG and PAC cardio-pulse assessment, in particular the use of the evaluation of the symmetry of the tooth T and its duration, may be considered as screening factors for the detection of signs of endothelial dysfunction in DST in children and be unfavorable factors for the further development of pathology of CVS.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** children, vascular disorders, undifferentiated connective tissue dysplasia.

## Профілактика порушень функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з дисплазією з'єднаної тканини

Е.А. Ошлянская<sup>1</sup>, Ю.Ю. Остапенко<sup>2</sup>, И.А. Чайковский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

<sup>3</sup>Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины, г. Киев

**Цель:** проанализировать взаимосвязь между отдельными показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и ведущими биохимическими показателями у детей с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

**Материалы и методы.** Проведено общеклиническое, инструментальное и дополнительное биохимическое исследование у 109 детей в возрасте 9–17 лет из зон повышенного радиационного контроля на базе стационара клиники ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины». Проанализированы жалобы больных, объективный статус и данные инструментальных методов исследования: электрокардиографии (ЭКГ), данные, полученные с помощью информационно-измерительного комплекса пульсокардиологической диагностики (ПАК «Кардио-пульс»), биохимические показатели (L-аргинин, суммарное количество нитритов и нитратов в крови, показатели липидного обмена и 25(OH)Д в сыворотке крови). Проведен корреляционный анализ полученных результатов.

**Результаты.** Наиболее информативным среди биохимических маркеров потенциального риска развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у детей с ДСТ является содержание NO в сыворотке крови. Максимальное влияние ЭД у детей с ДСТ проявляется в виде нарушений вегетативной регуляции, которые оптимально определять по показателям вегетативного дисбаланса (LFn и HFn) при оценке ЭКГ с помощью ПАК «Кардио-пульс». Обнаружена обратная зависимость между содержанием витамина Д в сыворотке крови детей с ДСТ и степенью вегетативных нарушений по данным оценки ЭКГ ПАК «Кардио-пульс». ЭД у детей с клиническими признаками ДСТ способствует развитию кардиометаболических нарушений.

**Выводы.** Наличие ДСТ является независимым фактором нарушений регуляции состояния ССС у детей, опосредуется эндотелийзависимыми механизмами регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию вторичных кардиометаболических изменений. Отдельные показатели оценки ЭКГ и ПАК «Кардио-пульс», в частности использование оценки симметрии зубца Т и его продолжительности, могут считаться скрининговыми факторами выявления признаков ЭД при ДСТ у детей и быть неблагоприятными факторами дальнейшего развития патологии ССС.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, сосудистые нарушения, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

### Вступ

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) сьогодні розглядається як системне порушення сполучної тканини, що є несприятливим фактором для розвитку численної кількості патологічних станів або сприяє погіршенню їх перебігу. Всеосяжне поширення сполучної тканини в організмі визначає поліорганичність уражень при її дисплазії: кістково-суглобові зміни, шкірні, м'язові, очні, ураження серцево-судинної системи (ССС), бронхів, легень, патологія шлунково-кишкового тракту, нирок і органів малого тазу [5,6,8,18,37].

До особливостей клінічного перебігу ДСТ належить відсутність або слабка виразність її фенотипових ознак при народженні та їх поступова поява впродовж життя. Оскільки початкові зміни гомеостазу при ДСТ посилюються чинниками зовнішнього середовища, за несприятливих умов (екологічний стан, харчування, часті інфекційні захворювання, стреси) виразність клінічних ознак ДСТ та кількість вторинної патології збільшуються з роками: якщо в перший рік життя у дитини спостерігаються лише рахітоподібні ознаки, у дошкільному віці розвивається міопія і плоскостопість, то в підлітковий період на перший план виступають порушення постави та деформації грудної клітки, частіше виявляються і перші клінічні прояви порушень ССС [21,23].

Останніми роками, на тлі збільшення числа захворювань ССС, з'явилася необхідність у детальному дослідженні ролі факторів, що впливають на їх розвиток, формування клінічних проявів та ускладнень.

Оскільки ремоделювання сполучної тканини після народження дитини обумовлене, перш за все, забезпеченістю нутрієнтами всіх груп, особливо мікроелементами, які є кофакторами ензимів, що контролюють метаболізм і синтез її структурних компонентів [13], нормалізація їх вмісту в біологічних рідинах організму дитини сприятиме покращенню перебігу коморбідних станів при ДСТ.

За даними досліджень, у переважній більшості дітей з ДСТ відмічений дефіцит ряду макро- і мікроелементів: марганцю (53,8%), міді (58,7%), кальцію (64,1%), калію (83,5%), селену (95,6%), кремнію (100%) і магнію (46,6–72,0%) [34,35]. Як відомо, дефіцит кальцію будь-якого походження призводить до підвищення деградації еластинових волокон, знижує тонус кровеносних судин, сприяє ангіоспазму та утрудненню венозного кровотоку [24]. Оскільки широко відома участь кальцію і в забезпеченні скоротливості мускулатури, регуляції згортання крові, передачі нервових імпульсів [22], формуванні численних білкових комплексів, у тому числі тропоніну І [10], вивчення ролі регуляції його рівня при ДСТ стає ще актуальнішим.

Одним з основних регуляторів процесів кальцій-фосфорного обміну є вітамін Д [38]. Обмін вітаміну Д в організмі регулює понад 200 видів генів [27]. Але публікації про вплив вітаміну Д на сполучну тканину і колаген нечисленні і суперечливі [2]. Відомо, що нестача вітаміну Д3 спричиняє підвищення активності металопротеїнази, що призводить до деградації колагенових волокон, наслідком чого можуть бути клінічні прояви ДСТ та вегетативної дисрегуляції [24].

За даними W.P. James [29], у світі понад 1 млрд людей мають нестачу вітаміну Д. У 81,8% населення України його рівень також значно нижчий за норму, і лише 4,6% дорослих мають нормальний його вміст у сироватці крові [1]. За оцінками українських педіатрів, недостатня забезпеченість 25(ОН)Д у дітей підліткового віку за наявності ДСТ досягає 69%, а за відсутності ДСТ — тільки 30% [20].

Оскільки у понад 40 тканинах органів-мішеней виявлені рецептори до вітаміну Д, гіповітаміноз Д є чинником ризику не тільки остеопорозу, але й автоімунних, інфекційних, онкологічних, ендокринних та серцево-судинних хвороб [26].

Вивченню вмісту вітаміну Д у сироватці крові при ДСТ присвячено ряд досліджень. Так, при ранньому остеопорозі у молодих дорослих з ДСТ недостатність 25(ОН)Д виявлялася у 70% [4], доведений низький рівень забезпеченості ним при некомпенсованому карієсі на тлі ДСТ [17]. J.P. Reis та співавт. [17] показано, що зниження рівня вітаміну Д у підлітків сприяє гіперглікемії та розвитку метаболічного синдрому. Це підтверджують дані M. Janner та співавт. [33], які виявили у 87% хворих на цукровий діабет I типу зниження рівня вітаміну Д менше, ніж 75 нмоль/л (30 нг/мл). Л.І. Омельченко та співавт. [30] відзначили високу частоту недостатності/дефіциту вітаміну Д у дітей із ревматичними хворобами [14].

Водночас деякі автори наголошують, що фенотип ДСТ тісно асоційований з недостатністю вітаміну Д, що не залежить від аліментарних, соціальних і ятрогенних чинників [19]. Низький його рівень при ДСТ, на їхню думку, пов'язаний з певними ендогенними біохімічними і/або генетичними особливостями, що викликають формування ДСТ. У цих умовах звичайні екзогенні чинники недостатності вітаміну Д, не граючи провідної ролі, можуть посилювати її прояви [3].

Асоціація низького рівня вітаміну Д з ймовірністю розвитку хвороб ССС вивчалася як

в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях [31,32,36]. Водночас аналіз сучасних наукових джерел не виявив робіт з вивчення впливу вітаміну Д на формування функціональних порушень при ССС у дітей з ДСТ, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень у цьому напрямку. Тому **метою** роботи було визначити вплив призначення препаратів вітаміну Д на функціональні зміни ССС та показники ендотеліальної дисфункції (ЕД) у дітей із клінічними ознаками ДСТ.

### Матеріал і методи дослідження

Проведене загальноклінічне, інструментальне обстеження та додаткове біохімічне дослідження у 109 дітей віком 9–17 років із зон підвищеного радіаційного контролю, які знаходились на стаціонарному лікуванні в дитячому ендокринологічному відділенні клініки Національного наукового центру радіаційної медицини НАМНУ. Серед обстежених було 73 дитини з клінічними ознаками ДСТ, 36 дітей без клінічних ознак ДСТ. У групу дітей з ДСТ включені діти з наявністю не менше трьох ознак ДСТ у різних системах організму [7]. Середній вік обстежених становив  $13,37 \pm 0,25$  року у дітей з ДСТ та  $13,58 \pm 0,37$  року у дітей без клінічних ознак ДСТ відповідно.

Група пацієнтів, залучених у дослідження, обиралась таким чином, щоб на момент обстеження клінічних, інструментальних та лабораторних ознак захворювань ССС, гострих респіраторних вірусних інфекцій або загострення іншої хронічної соматичної патології, яка б могла впливати на зазначені показники, не було.

У межах біохімічного дослідження додатково проведено визначення вільного L-аргініну (LA), вмісту оксиду азоту (NO) та вітаміну Д (25(ОН)Д) у сироватці крові. Визначення вмісту вільного L-аргініну проводили спектрофотометричним методом Сакагучі [9]. NO визначали за сумарною кількістю нітритів та нітратів спектрофотометричним методом із попередньою депротейнізацією [9], 25(ОН)Д — методом електрохемілюмінесцентного аналізу [28].

Визначення функціонального стану ССС проводили всім дітям за оцінкою стандартної 12-канальної ЕКГ та додатково інноваційною методикою з використанням інструментально-вимірювального комплексу пульсо-кардіологічної діагностики (ІВК ПКД) за допомогою програмно-апаратного комплексу (ПАК) «Кардіо-пульс» [11,15,25]. Окрім загальноприйнятих показників (тривалість зубців, сег-

ментів, інтервалів, комплексів та їх амплітуди), ПАК «Кардіо-пульс» вимірювався ряд додаткових параметрів ЕКГ: стандартне відхилення (міра загальної варіабельності серцевого ритму), рівень загального адаптаційного потенціалу вегетативної регуляції (SDNN); швидкість коливання частоти серцевих скорочень (міра симпатичної активності) (LF); абсолютна спектральна потужність регуляції (RMSSD); ентропія; абсолютна спектральна потужність в області низьких частот в області високочастотних хвиль, що являє собою міру активності ядер блукаючого нерва (парасимпатична активність) (HF); співвідношення симпатичної і парасимпатичної регуляції (LF/HF); індекс балансу співвідношення симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (BPI); узагальнені ознаки серцевої недостатності (CH) за даними всіх зубців у 1 відведенні; симетрію зубця Т. Показники пульсової хвилі мали індекси 1 та 2 (права та ліва рука відповідно): АПХ (амплітуда пульсової хвилі), АДХ (амплітуда дикротичної хвилі), ВІ (висота інцизури пульсової хвилі), ІДХ (індекс дикротичної хвилі), ТАФ (тривалість анакротичної фази пульсової хвилі), ТДФ (тривалість дикротичної фази пульсової хвилі), ТФВ (тривалість фази вигнання), ІВХ (індекс висхідної хвилі), ЧН (час наповнення), ТС (тривалість систолічної фази серцевого циклу), ТД (тривалість діастолічної фази серцевого циклу), ЧВХ (час відображення пульсової хвилі) тощо.

Після визначення усереднених значень стандартних інтервалів ЕКГ, ПАК додатково автоматично розраховувались інтегральні показники:  $K1 ((PQ+QTc)/RR)$ ,  $K2 ((QTc+0,5QR)/(PQ+QTc))$ ; індекс Макруза; психоемоційний індекс (співвідношення потужності спектра ряду R-R інтервалів у різних діапазонах з урахуванням когерентності серцевого ритму) [11].

Групі із 33 дітей з ознаками ДСТ додатково призначався вітамін Д (препарат холекальциферолу) у дозі 2000 МО на добу курсом два місяці. У них до та після курсу лікування оцінені та проаналізовані основні з вищевказаних показників.

Проведений математичний аналіз досліджуваних показників з використанням методів статистичного аналізу у пакеті Microsoft Excel та кореляційного методу за допомогою програми SPSS з визначенням критеріїв Спірмена [12].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження

ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

Діти з клінічними ознаками ДСТ на початку обстеження мали численні скарги, які могли бути обумовленими порушеннями з боку ССС та вегетативної нервової системи, з них найчастіше зустрічались наступні: підвищена втомлюваність — у 37 (50,68%) дітей, поява втоми при фізичному навантаженні — у 49 (64,47%), загальна слабкість (більше вранці) — у 28 (36,84%), зниження працездатності — у 34 (44,73%), швидке виснаження — у 47 (61,84%), порушення сну — у 12 (15,79%) дітей з ознаками ДСТ, біль у ділянці серця, неприємні відчуття у ділянці серця — у 38 (50%), задишка при фізичному навантаженні — у 13 (17,1%), серцебиття — у 31 (40,79%), відчуття нестачі повітря — у 28 (36,84%), відчуття «кому в горлі» — у 19 (25%), парестезії у дистальних відділах кінцівок — у 11 (14,47%) дітей, варіабельність артеріального тиску — у 13 (17,1%), головний біль — у 61 (80,26%) пацієнта, у тому числі мігреноподібний — у 11 дітей, запаморочення — у 51 (67,1%), втрата свідомості — у 9 (11,84%) обстежених.

Після курсу прийому препарату вітаміну Д відмічалось значне зменшення частоти скарг астеничного характеру та з боку ССС в обстежених дітей. Найбільш значущі зміни відбулися стосовно наступних скарг: підвищена втомлюваність після курсу вітаміну Д турбувала лише 22 (28,95%) дитини ( $p < 0,05$ ), зниження працездатності зустрічалось у 19 (25%) дітей, швидке виснаження мало місце у 33 (43,42%) пацієнтів, головний біль відмічали 39 (51,31%) обстежених ( $p < 0,05$ ), запаморочення — 29 (38,16%) дітей ( $p < 0,05$ ), неприємні відчуття в ділянці серця виявлені у 25 (32,89%) дітей.

Також при фізикальному огляді на початку обстеження були виявлені зміни нігтьової пластини у вигляді її деформації та ламкості у 41 (56,16%) дитини з ДСТ; хронічний карієс відмічений у 32 (42,1%) пацієнтів; сухість та стоншення шкіри — у 59 (77,6%) дітей з клінічними ознаками ДСТ. Після проведеного курсу відмічались покращання стану нігтьової пластини; вищевказані скарги зберігались лише у 30 (39,47%) дітей ( $p < 0,05$ ) та менше було випадків сухості шкіри (60,53% пацієнтів).

Незважаючи на відсутність клінічно значущого ураження ССС, у 57 (78,08%) дітей з ДСТ

Таблиця 1

Окремі показники варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ на початку обстеження та після профілактичного курсу вітаміну Д та у дітей без ознак ДСТ, M±m

Показник	Значення показника у групі дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=73)		діти без ознак ДСТ (n=36)
	до прийому вітаміну Д	після курсу вітаміну Д	
RMSSD, мс.	53,51±3,63*	58,61±4,12*	68,25±2,37
LFn	67,65±5,23*	47,89±3,01*	42,2±5,33
HFn	47,57±2,95*	51,51±3,05	57,75±3,32
АПХ1, мВ	4409,12±651,2*	2289,26±271,44#	2828,75±404,6
АДХ1, мВ	2542,29±354,6*	1221,13±130,97#	1380,75±307,9
ВІ, мВ	2637,56±371,8*	1251,16±257,41#	1606,92±261,8
Амплітуда зубця р у I відведенні, мВ	426,66±81,1*	446,68±27,44*	700,92±102,65
Амплітуда зубця Q у I відведенні, мВ	-55,29±14,69*	-80,45±36,3*	-16,25±6,97
Амплітуда зубця R у I відведенні, мВ	2112,1±204,12*	2691,19±239,51**	4077,25±648,86
Амплітуда зубця S у I відведенні, мВ	-511,96±287,2*	-603,48±113,71	-668,58±130,1
Амплітуда зубця Т у I відведенні, мВ	1593,15±88,19*	1654,71±130,63*	2607±57,6
Площа зубця Т у I відведенні	63,28±3,59*	58,91±4,77*	102,88±4,38
Підйом точки J над ізолінією, мВ	19,37±9,1*	28,13±23,14	44,39±8,77
Зміщення сегмента ST через 0,08 с після точки J у відведенні I, мВ	0,32±0,02*	0,34±0,04*	0,46±0,06
Площа комплексу QRS у відведенні I	0,09±0,01*	0,09±0,01*	0,13±0,01
Площа зубця Т у відведенні I	60,1±2,24*	58,91±4,77*	79,61±4,53
Тривалість інтервалу QT, мс	0,44±0,002*	0,38±0,009*	0,42±0,007

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05 за критерієм Манна-Вітні); # – різниця достовірна при порівнянні показників до і після курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона).

на початку обстеження відмічені зміни на стандартній 12-канальній ЕКГ. Серед них у 35 (47,94%) обстежених відмічені помірні метаболічні порушення міокарда. Після завершення курсу лікування препаратом холекальциферолу наявність метаболічних змін була виявлена лише у 27 (36,99%) дітей з клінічними проявами ДСТ (p<0,1).

Дані окремих, найбільш інформативних за результатами наших попередніх досліджень [15], показників варіабельності ритму серця, стану міокарда та пульсової хвилі за даними оцінки ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей з ознаками ДСТ на початку обстеження та після профілактичного курсу вітаміну Д наведені в табл. 1.

Аналіз стану міокарда та пульсової хвилі за даними ЕКГ за допомогою ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс» у дітей показав, що призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ призводить до покращання функціонального стану ССС. Згідно з отриманими результатами, вітамін Д у більшій мірі впливав на показники функціонального стану судин, ніж на кардіометаболічні показники та показники функціонального стану міокарда (табл. 1). Так, суттєвих змін у тривалості та амплітуді зубців ЕКГ та площин після прийому вітаміну Д не спостерігалось. Проте відмічене вірогідне зменшення АПХ та АДХ, що свідчило про зменшення вазо-

дилатації та наповнення кровоносних судин. Також відзначена нормалізація глибини інцизури сфінгограми (зменшення ВІ), яка відображала відновлення еластичності судин. Враховуючи спостережене вірогідне зменшення LFn, можна припустити, що на ці процеси мало додатковий вплив підвищення симпатичного тону завдяки нормалізації кальцієвого обміну після використання вітаміну Д. Оскільки поряд з цим відмічене зростання амплітуди зубця R на ЕКГ, зареєстрованій ІВМ ПКД ПАК «Кардіо-пульс», на процес посилення судинного тону могла впливати і більша сила серцевих скорочень. На ЕКГ обстежених дітей з ДСТ, які отримували курс препарату вітаміну Д,

Таблиця 2

Біохімічні маркери ЕД у сироватці крові дітей з ознаками ДСТ до та після курсу вітаміну Д, M±m

Показник	Значення показника в групах дітей		
	діти з ознаками ДСТ (n=33)		діти без ДСТ (n=23)
	до прийому вітаміну Д	після курсу вітаміну Д	
L-аргінін (LA), мкмоль/л	240,13±10,62*	223,07±11,3#	225,96±10,89*
Оксид азоту (NO), мкмоль/л	9,56±1,47*	8,18±1,73*	6,47±1,43*
Вітамін Д 25(ОН)Д, нг/мл	13,49±3,01*	20,42±2,24#	21,68±5,68*

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з показником у групі дітей без ДСТ (p<0,05 за критерієм Манна-Вітні); # – різниця достовірна при порівнянні показників до і після профілактичного курсу вітаміну Д (p<0,05 за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 3

**Зміни взаємозв'язків між вмістом біохімічних маркерів ЕД (оксиду азоту та L-аргініну) і показниками функціонального стану ССС за ПАК «Кардіопульс-П» у дітей з ДСТ до та після призначення вітаміну Д (коефіцієнт кореляції, r)**

Показник ЕКГ за ПАК «Кардіо-пульс»	Показник кореляції у групі дітей								
	з NO			з LA			з LA/NO		
	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ	з ДСТ до лікування	з ДСТ після курсу вітаміну Д	без ДСТ
ЧСС	0,315	-0,136	-0,188	-0,197	-0,268	-0,324	-0,23	-0,331	-0,355
RMSSD	0,138	-0,246	-0,336	0,269	0,330	0,434	0,139	0,241	0,330
PNN50	0,236	-0,399	-0,45	0,289	0,258	0,324	0,11	0,338	0,447
LFn	-0,06	0,689	0,735	-0,129	-0,345	-0,372	-0,154	-0,698	-0,796
HFn	0,095	-0,608	-0,735	0,092	0,303	0,372	0,086	0,681	0,796
оперативний контроль стану міокарда	0,16	-0,268	-0,287	0,403	0,116	0,131	0,039	0,352	0,390
стан резервів міокарда	-0,286	-0,328	-0,379	-0,253	-0,285	-0,354	0,046	0,027	0,035
АПХ1	-0,143	-0,080	-0,101	-0,095	-0,014	-0,018	0,253	-0,022	-0,024
АПХ2	-0,084	0,153	0,189	-0,148	-0,124	-0,134	0,165	-0,003	-0,004
ВІ 1	-0,212	-0,089	-0,112	-0,093	-0,087	-0,108	0,312	-0,092	-0,118
ВІ 2	-0,156	0,109	0,133	-0,171	-0,073	-0,079	0,21	0,065	0,079
Висота зубця Т над ізолінією	0,304	0,663	0,722	0,038	0,140	0,193	-0,122	-0,241	-0,277
Симетрія зубця Т відносно ізолінії	0,15	-0,402	-0,44	0,124	-0,248	-0,288	-0,136	0,260	0,311
К1	-0,196	0,179	0,247	-0,209	-0,307	-0,359	-0,207	-0,276	-0,334
К2	-0,02	0,107	0,132	0,075	0,008	0,009	-0,065	0,047	0,056

була відзначена також тенденція до збільшення підйому точки J над ізолінією.

Оскільки електрофізіологічні зміни у дітей з ДСТ за отриманими нами раніше даними [16] були тісно пов'язані з біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції (ЕД), в обстежених дітей з ДСТ був проаналізований вплив призначення вітаміну Д на її показники (табл. 2).

Як видно з табл. 2, призначення препаратів вітаміну Д, навіть у профілактичній дозі, сприяло підвищенню вмісту сироваткового 25(ОН)Д до середньопопуляційних значень. Водночас в обстежених дітей відмічене вірогідне зниження вмісту L-аргініну та оксиду азоту в крові. Отримані дані свідчили про тенденцію до нормалізації функції ендотелію у дітей з ДСТ після проведення курсу вітаміну Д.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 3) підтвердив позитивний вплив прийому препаратів вітаміну Д на біохімічні та інструментальні показники ЕД у дітей з ДСТ.

Як видно табл. 3, зазначені коефіцієнти кореляції суттєво відрізняються у дітей з ДСТ до та після призначення препаратів вітаміну Д. Після лікування відбувається відновлення взаємозв'язків між показниками, і їх відхилення від нормальних значень (у дітей без ДСТ) не перевищує 30%.

Особливо важливо відмітити нормалізацію взаємозалежності між регуляторними показниками ЕКГ за даними їх розрахунку ПАК «Кардіопульс-П» (RMSSD, PNN50, LFn та HFn, опе-

ративний контроль стану міокарда) зі співвідношенням LA/NO у сироватці крові дітей з ДСТ після прийому вітаміну Д. Також нормалізуються зв'язки між амплітудою і симетрією зубця Т та з усіма біохімічними показниками ЕД, що свідчить про безумовний безпосередній вплив прийому вітаміну Д і на кардіометаболічні порушення у дітей з ДСТ. Оцінка взаємозв'язків показників стану судин (АПХ та ВІ) з LA/NO також продемонструвала їх повне відновлення.

Отримані дані свідчать про можливість швидкої оцінки і моніторингу ЕД за цими показниками ПАК «Кардіопульс-П».

### Висновки:

1. Призначення препаратів вітаміну Д дітям з ДСТ сприяє нормалізації його вмісту в крові, суттєвому зменшенню частоти виявлення клінічних проявів порушень ССС та вегетативної регуляції одночасно з нормалізацією електрофізіологічних показників та біохімічних показників ЕД (LA, NO та LA/NO).

2. У дітей з клінічними ознаками ДСТ після прийому препарату вітаміну Д нормалізуються функціональні показники судинного тону.

3. Для швидкої оцінки та моніторингу ЕД у дітей з ДСТ доцільно використовувати оцінку параметрів реєстрації ЕКГ та сфінгограми за ПАК «Кардіопульс-П», причому достатньою є оцінка показників RMSSD, LFn, АПХ та ВІ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Balats'ka NI. (2013). Defitsyt vitaminu D u naselennya Ukrainy ta chynnyky ryzuku yoho rozvytku. *Visn. nauk. doslidzhen'*. 1: 37—40 [Балацька НІ. (2013). Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Вісн. наук. досліджень*. (1): 37—40].
- Bondarenko LB. (1993). Effect of Vitamin D on connective tissue. *Biopolymers and Cell*. 9 (4): 50—8 [Бондаренко ЛБ. (1993). Влияние витамина D на соединительную ткань. *Biopolymers and Cell*. 9(4): 50—8].
- Danilenko OV, Smirnova NN, Churilov LP. (2017). Nizkaya obespechenost' vitaminom D u lits s nedifferentsirovannoy displaziyei soedinitel'noy tkani. *Tavr. med.-biol. vestn.* 20(4): 50—60 [Даниленко ОВ, Смирнова НН, Чурилов ЛП. (2017). Низкая обеспеченность витамином D у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Тавр. мед.-биол. вестн.* 20(4): 50—60].
- Danylenko OV. (2014). *Vozmozhnosti prymerenyu peptydoterapiyu pry NDST-assotsyrovannom osteoporozе. Materyaly XIX Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. po problemam byoterapii, 19 Apr, 2014. Moscow. Moscow: RehEyoMed: 56* [Даниленко ОВ. (2014). Возможности применения пептидотерапии при НДСТ-ассоциированном остеопорозе. Материалы XIX Междунар. науч.-практ. конф. по проблемам биотерапии, Москва, 19 апр. 2014 р. Москва: РегЕйоМед: 56].
- Eusevieva ME. (2006). Dysplasia of the connective tissue and dysregulation of blood pressure as aspects of preventive cardiology of young age: textbook. allowance. Stavropol: Stavropol. state. med. acad.: 106 [Евсевьева МЕ. (2006). Дисплазия соединительной ткани и дисрегуляция артериального давления как аспекты профилактической кардиологии молодого возраста: учеб. пособие. Ставрополь: Ставроп. гос. мед. акад.: 106].
- Ivanova MJ, Tsomartova DA, Kartashkina NL, Chereshneva EB et al. (2016). Spinal bone compensatory responses in children with connective tissue dysplasia. *Morphology*. 149(3): 92—3 [Иванова МЮ, Цомартова ДА, Карташкіна НЛ, Черешнева ЕВ и др. (2016). Компенсаторные реакции костной ткани позвоночника у детей с дисплазией соединительных тканей. *Морфология*. 149(3): 92—3].
- Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. (2017). Endotelial'na dysfunktsiya ta kardiovaskulyarnyy ryzyk: prychny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proyavy, likuvannya u profilyaktyka. Kyiv: Medknuga: 255 [Катеренчук ІП, Циганенко ІВ. (2017). Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування й профілактика. Київ: Медкнига: 255].
- Kildiaryov RR. (2012). Connective tissue metabolism in adolescents with upper gastrointestinal tract pathology in connective tissue dysplasia. *Health, demography, ecology of fine eels. peoples.* 2: 36—8 [Кильдиярова РР. (2012). Метаболизм соединительной ткани у подростков с патологией верхних отделов пищеварительного тракта при дисплазии соединительной ткани. *Здоровье, демография, экология финно-угор. народов.* 2: 36—8].
- Korenman IN. (1975). Fotometricheskyy analiz. Metody opredeleniya organicheskim soyedineniyem. Moscow: Khimiya: 80 [Коренман ИИ. (1975). Фотометрический анализ. Методы определения органическим соединением. Москва: Химия: 80].
- Krikunova OV, Viskov RV. (2016). Cardiac troponins in the practice of a doctor. Moscow: MEDPRESS-INFORM: 236 [Крикунова ОВ, Висков РВ. (2016). Сердечные тропонины в практике врача. Москва: МЕДпресс-информ: 236].
- Kucherenko AG, Matkeritov DA, Markov KhM. (2002). Oksid azota pri khronicheskom glomerulonefrite u detey. *Pediatrics*. 2: 17—20 [Кучеренко АГ, Маткеритов ДА, Марков ХМ. (2002). Оксид азота при хроническом гломерулонефрите у детей. *Педиатрия*. 2: 17—20].
- Lanh TA. (2011). *Kak opisyvat' statystyku v medytseyne. Annotyrovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov y retsenzentov. Moscow: Prakticheskaya medytseyna: 480* [Ланг ТА. (2011). Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина: 480].
- Oberlis D, Harland B, Skalny A. (2008). The biological role of macro- and microelements in humans and animals. St. Petersburg: Science: 542 [Оберлис Д, Харланд Б, Скальный А. (2008). Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука: 542].
- Omel'chenko LI, Mukvich OM, Lavrenchuk OV. (2017). *Do pytannya vitamin-D-zalezhoi rehulyatsiyi lokal'nykh mekhanizmv nespetsyficnoho zakhystu v ditey iz dysplaziyei spoluchnoy tkanyu. Zdorov'e rebenka.* 12(8): 890—4 [Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. (2017). До питання вітамін-D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Здоров'я ребенка*. 12(8): 890—4].
- Oshlyans'ka OA, Hyndych YuYu, Kryzhanovs'ka VV, Olepir OV et al. (2018). Otsinyuvannya stanu sertsevo-sudynnoyi systemy v ditey z dysplaziyei spoluchnoy tkanyu za dopomohoyu innovatsiynoho informatychno-vymiryuval'noho kompleksu. *Kardiyolohiya: ot nauky k praktyke.* 5—6: 28—49 [Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Крижановська ВВ, Олєпір ОВ та ін. (2018). Оцінювання стану серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини за допомогою інноваційного інформаційно-вимірювального комплексу. *Кардіологія: от науки к практиці*. 5—6: 28—49].
- Oshlyanska OA, Hyndych YuYu, Cwet LO, Studenikina OM, Sribna WD. (2018). The role of endothelial dysfunction in the cardiovascular pathology formation in children with connective tissue dysplasia. *Perinatologiya i Pediatriya.* 3(75): 98—103 [Ошлянська ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студенікіна ОМ, Срібна ВД. (2018). Роль дисфункції ендотелію у формуванні патології серцево-судинної системи в дітей з дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія та педіатрія*. 3(75): 98—103]. doi 10.15574/PP.2018.75.98
- Pavlenko AV, Mel'nychuk VV. (2014). Obespechenost' vytamynam D3 detey pubertatnoho vozrasta s karyesom zubov u dysplaziyei soedynitel'noy tkany. *Sov. stomatologiya.* 5 [Павленко АВ, Мельничук ВВ. (2014). Обеспеченность витамином D 3 детей пубертатного возраста с кариесом зубов и дисплазией соединительной ткани. *Совр. стоматология*. 5].
- Palchik SM, Voronzhev IO, Kramnyy IO. (2016). Morphological, clinical and radiological aspects in diagnostics of bronchopulmonary diseases and their complications in children with dysplasia of connective tissue. *Perinatologiya i Pediatriya.* 2(66): 133—139 [Пальчик СМ, Вороньжев ІО, Крамний ІО. (2016). Морфологічні та променеві аспекти діагностики бронхолегеневих захворювань та їх ускладнень у дітей з дисплазією сполучної тканини (огляд літератури). *Перинатологія та педіатрія*. 2(66): 133—9]. Doi: 10.15574/PP.2016.66.133
- Podchernyaeva NS. (2018). Vyamyn D u revmatycheskye zabolevannya u detey. *Pediatrics*. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. 97(3): 149—60 [Подчерняева НС. (2018). Витамин D и ревматические заболевания у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 97(3): 149—60].
- Pochunok TV, Tyazhka OV, Vasuykova MM, Antoshkina AM et al. (2015). Zabezpechenist' vitaminom D3 ditey z nedyferentsiyovanoju dysplaziyei spoluchnoy tkanyu pidlitkovoho viku. *Mezhdunar. zhurn. pedyatriy, akusherstva u hynekolohyy.* 7(2): 13—7 [Починок ТВ, Тяжка ОВ, Васюкова ММ, Антошкіна АМ та ін. (2015). Забезпеченість вітаміном D3 дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку. *Міжнародн. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 7(2): 13—7].

- ОВ, Васюкова ММ, Антошкіна АМ та ін. (2015). Забезпеченість вітаміном D3 дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*.7(2): 13—7].
21. Semenkin AA, Drokina OB, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. (2013). Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes in the arteries. *Cardiovascular. therapy and prevention*.12(3): 29—34 [Семенкин АА, Дрокина ОВ, Нечаева ГИ, Живилова ЛА, Женатов АБ. (2013). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*.12(3): 29—34].
  22. Skoropok YU, Plotnikova EB, Nagornaya AI, Dietkovskaya LV. (2018). Disorders of calcium metabolism in children: a study-method. help 3<sup>rd</sup> ed. and ext. St. Petersburg: St. Petersburg State University: 48 [Скорородок ЮП, Плотникова ЕВ, Нагорная ИИ, Дитковская ЛВ. (2018). Нарушения обмена кальция у детей: учеб.-метод. пособ. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СПбГПМУ: 48].
  23. Stjzhkhina SN, Knyazev AD, Minakhanov II. (2016). Dysplasia of connective tissue in modern clinical practice. *Modern. innovation*.5: 57—64 [Стяжкіна СН, Князев АД, Минаханов ІІ. (2016). Дисплазія сполучної тканини в сучасній клінічній практиці. *Соврем. инновации*.5: 57—64].
  24. Tyazka OV, Gorobets NI, Pochinok TV et al. (2016). Vegetative status characteristics in children with neurological pathology on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Sovremennaya Peditriya*. 2(74): 139—142 [Тяжка ОВ, Горобець НІ, Починок ТВ, Горобець АО та ін. (2016). Особливості вегетативного статусу у дітей з неврологічною патологією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Соврем. педиатрия*. 2:139—42]. doi: 10.15574/SP.2016.74.139
  25. Chaykovskiy IA. (2013). Analiz elektrokardiogrammy v odnom, шести і двенадцати отведениях с точки зрения информативности: elektrokardiograficheskiy kaskad. *Klin.informatika i teleditsina*.9;10: 20—31 [Чайковский ИА. (2013). Анализ электрокардиограммы в одном, шести и двенадцати отведениях с точки зрения информационной ценности: электрокардиографический каскад. *Клин. информатика и телемедицина*. 9;10: 20—31].
  26. Basit S. (2013). Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*. 70(4): 161—72.
  27. Bringhurst FR, Potts JT Jr. (1982 Jan). Effects of vitamin D metabolites and analogs on bone collagen synthesis in vitro. *Calcif Tissue Int*.34(1): 103—10.
  28. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*.357: 266—281.
  29. James WP. (2008 May). 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*.66(5): 286—90. doi: 10.1111/j.1753—4887.2008.00034.x
  30. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Fluck CE. (2010 Sep 3). High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*.140: w13091. doi: 10.4414/smw.2010.13091
  31. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S et al. (2018 Jun 22). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*.24: 9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4
  32. Rai V, Agrawal DK. (2017 Dec). Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*.46(4): 1039—1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009
  33. Reis JP, Von Muhlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. (2009 Sep). Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*.124(3): e371—9. doi: 10.1542/peds.2009-0213
  34. Senni K, Foucault-Bertaud A, Godeau G. (2003, Mar). Magnesium and connective tissue. *Magnes Res*.16(1): 70—4.
  35. Volpe SL. (2013, May 1). Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*.4(3): 378S-83S. doi 10.3945/an.112.003483.
  36. Wang TJ. (2016). Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*.67: 261—72. doi: 10.1146/annurev-med-051214-025146
  37. Weiner SM. (2018, Jan). Renal involvement in connective tissue diseases. *Dtsch Med Wochenschr*.143(2): 89—100. doi: 10.1055/s-0043-106563
  38. Zold E, Barta Z, Bodolay E. (2011). Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm*.86: 261—86. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00011-3

## Відомості про авторів:

**Ошляньська Олена Анатоліївна** — д.мед.н., пров. н.с. відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>

**Остапенко Юлія Юріївна** — лікар-педіатр відділення ПРР і КД дітям ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 53. <https://orcid.org/0000-0002-4519-4772>

**Чайковський Ілля Анатолійович** — д.мед.н., PhD multiple, ст.н.с., пров.н.с., керівник групи клінічної кібернетики Інституту кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України.

Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 40. <https://orcid.org/0000-0002-4152-0331>

Стаття надійшла до редакції 12.11.2019 р., прийнята до друку 11.02.2020 р.