МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УДК 616.5-005.1-053.2-018.74-073.432.19-078:57.088.6:612.071.1(043.3)

На правах рукопису

**Яворович Марія Вадимівна**

**ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СТАНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ПРОФІБРОГЕННИХ МЕДІАТОРІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ**

14.01.10-педіатрія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Одинець Юрій Васильович

Харків – 2017

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4

ВСТУП 7

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКУ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ПЕРЕБІГУ ГЕМОРАГІЧНОГО ВАСКУЛІТУ У ДІТЕЙ 14

1.1. Сучасні уявлення про клініко-патогенетичні та діагностичні особливості геморагічного васкуліту у дітей 14

1.2. Сучасний погляд на функцію ендотелію. 23

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ 34

2.1. Об’єкт дослідження 34

2.2. Методи дослідження. 35

2.3 Контрольні дані 40

2.4. Методи статистичного аналізу 44

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ 46

3.1. Загальна характеристика хворих 46

3.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, хворих на геморагічний васкуліт, залежно від ступеня активності патологічного процесу. 54

3.3. Характеристика системи гемостазу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт. 65

3.4. Показники клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт. 69

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ 80

4.1. Вміст метаболітів оксиду азоту та ФВ в сироватці крові при геморагічному васкуліті у дітей. 80

4.2. Аналіз структурного та функціонального стану ендотелію у дітей з ГВ за даними ультразвукової доплерографії судин. 98

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВМІСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ 1 У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ 121

РОЗДІЛ 6. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НИРКОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ. 139

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 146

ВИСНОВКИ 165

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 167

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 168

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| А –  | згортаюча активність на другій хвилині |
| АКТ – | аутокоагуляційний тест  |
| АТ – | антитромбін  |
| АЧТЧ –  | активований частковий тромбопластиновий час |
| ВООЗ – | Всесвітня Організація Охорони Здоров'я |
| ВШГ – | васкуліт Шенлейн-Геноха |
| ГВ – | геморагічний васкуліт |
| ГМК – | клітини гладеньких м'язів |
| ДВЗ – | дисеміноване внутрішньосудинне згортання |
| ДІ – | довірчий інтервал |
| ДМН –  | дисметаболічна нефропатія |
| ЕЗВД – | ендотелійзалежна вазодилатація |
| ЕКГ – | електрокардіограма |
| ЗСА – | загальна сонна артерія |
| ІІТ – | індекс інактивації тромбопластина |
| ІЛ – | інтерлейкін |
| КД – | коефіцієнт дилатації |
| КІМ – | комплекс інтима-медіа |
| ЛКБ – | лізосомально-катіонні білки |
| МА – | максимальна згортаюча активність |
| МАК – | мембраноатакуючий комплекс |
| МНС – | міжнародне нормалізоване співвідношення |
| МОЗ – | міністерство охорони здоров’я  |
| МП – | мієлопероксидаза |
| МСР-1 – | моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 |
| ПА – | плечова артерія |
| ПТІ – | протромбіновий індекс |
| СРБ – | С-реактивний білок |
| СЦК – | середній цитохімічний коефіцієнт |
| Т1 – | час досягнення половини максимальної згортаючої активності  |
| Т2 – | час досягнення максимальної активності |
| УЗД – | ультразвукове дослідження  |
| Ф – | фібриноліз |
| ФВ – | фактор Віллебранда |
| ФНП – | фактор некрозу пухлини |
| ХНН – | хронічна ниркова недостатність |
| цГМФ – | циклічний гуанозинмонофосфат |
| ЦІК – | циркулюючі імунні комплекси |
| ШКТ – | шлунково-кишковий тракт |
| ШОЕ – | швидкість осідання еритроцитів |
| CD16 – | НК-клітини |
| CD22 – | В-лімфоцити |
| CD3 – | Т-лімфоцити загальні |
| CD4 – | Т-хелпери |
| CD8 – | Т-кілери |
| d – | діаметр |
| H – | критерій Краскла-Уолліса |
| IgG –  | Імуноглобулін G |
| IgА – | імуноглобулін А |
| IgМ – | імуноглобулін М |
| KW – | дисперсійний аналіз Краскла-Уоліса |
| LE – | lupus eritematosis (вовчакові клітини) |
| Lq – | нижній квартиль |
| Me – | медіана |
| MW – | статистичний метод попарного порівняння Манна-Уітні  |
| NO – | оксид азоту |
| NOS – | NO-синтаза |
| NST-тест – | тест спонтанного поглинання і відновлення нітросинього тетразолію |
| PI –  | індекс пульсації |
| r – | коефіцієнт Спірмена |
| RI – | індекс резистивності |
| RR –  | relative risk |
| SD – | систолодіастолічне співвідношення |
| T – | критерій Вілкоксона |
| Uq – | верхній квартиль |
| Ved – | максимальна діастолічна швидкість кровотоку |
| Vps – | максимальна систолічна швидкість кровотоку |

# ВСТУП

**Актуальність теми.** Геморагічний васкуліт (ГВ) у країнах СНД, анафілактоїдна пурпура та хвороба Шенлейн-Геноха в англо-американській школі, синдром Шенлейн-Геноха в італійській, ревматоїдна пурпура у французькій. Існує багато назв даної хвороби, але визначення залишається одне: це розповсюджене захворювання, переважно дитячого віку, з групи системних васкулітів, яке характеризується системним ураженням капілярів, артеріол, венул, головним чином шкіри, суглобів, черевної порожнини та нирок.

У зв’язку зі значною поширеністю геморагічний васкуліт представляє серйозну медико-соціальну проблему, враховуючи нерідкі випадки блискавичних форм та ниркових ускладнень з формуванням у подальшому хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка потребує великих поєднаних медичних, фінансових (економічних), соціальних зусиль для тривалого збереження функціонального стану нирок, підтримки якості життя, подовження додіалізного періоду, запобігання дочасної інвалідності, проведення у випадках термінальної ниркової недостатності гемо- чи перитонеального діалізу або трансплантації нирок.

Згідно літературних даних, геморагічний васкуліт є поліетіологічним захворюванням зі складними патогенетичними механізмами, які перебігають з безпосереднім залученням у патологічний процес ендотелію. За даними науковців порушення функції ендотелію є обов’язковим компонентом патогенезу будь-якого серцево-судинного, хронічного запального та автоімунного захворювання. Виконуючи величезну кількість функцій, таких як судинно-рухову, антитромбоцитарну, антикоагулянтну, тромболітичну, протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну, судинний ендотелій продовжує цікавити дослідників та клініцистів [31, 56].

За даними літератури, важкість перебігу ГВ обумовлена залученням в патологічний процес нирок. У більшості розвинених країн спостерігається тенденція до неухильного зростання числа осіб зі стійким зниженням функції нирок, що потребують доволі дорогих методів лікування [66]. У цей час вважається, що патоморфологічною основою прогресування ниркової недостатності є накопичення екстрацелюлярного матриксу та атрофія канальців з формуванням тубулоінтерстиціального фіброзу [44]. Крім того, прогресуючі захворювання нирок перебігають в тісному зв'язку з порушенням функції судинного ендотелію, в тому числі й перитубулярних капілярів [29].

Вазорегулююча функція ендотелію виконується на рівні автокринної регуляції завдяки синтезу ендотеліальними клітинами вазоконстрикторів (ендотелін-1) та вазодилятаторів (оксид азоту). Існують повідомлення, що такий потужний вазодилататор, як оксид азоту, синтезується в більших концентраціях на ендотелії судин саме малого калібру, а тому є важливим показником стану його функції при ГВ [48, 133].

Механізми, які лежать в основі розвитку геморагічного васкуліту та ураження при цьому ендотелію вивчені не достатньо. В якості міжклітинних месенжерів для контролю міграції та активації лейкоцитів, залучених в запальний процес і імунітет, заслуговує на увагу сімейство хемокінів, зокрема моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (МСР-1), відомий також як моноцитарний хемотаксичний і активуючий фактор (MCAF), або моноцит-специфічний хемоатрактант.

Порушення тканинних процесів в артеріальній стінці може призвести до певних морфофункціональних змін судин, тому існує таке поняття, як вазомоторна форма ендотеліальної дисфункції, яка є показником ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при системних захворюваннях. Збільшення комплексу інтима-медіа вважають предиктором розвитку серцево-судинної патології [70].

Таким чином, результати оцінки функції ендотелію у хворих на геморагічний васкуліт на фоні сучасних методів терапії можуть бути використані для визначення ступеня тяжкості захворювання, запобігання розвитку та своєчасного виявлення ускладнень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, темами.** Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний №0111U001400). Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури з питань, що вивчались, проведено обстеження й формування груп дітей з геморагічним васкулітом, виконано його систематизацію та аналіз.

**Мета дослідження.** Вдосконалення прогнозування перебігу та своєчасної діагностики ускладнень геморагічного васкуліту у дітей на підставі вивчення моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда та морфофункціонального стану судин, як показників вазорегуляторної функції ендотелію.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості вмісту МСР-1, метаболітів оксиду азоту та фактору Віллебранда в сироватці крові в динаміці в залежності від віку, статі дітей, особливості нозологічної структури та перебігу геморагічного васкуліту.
2. Оцінити інформативність показників МСР-1, метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда, товщини комплексу інтима-медіа та ендотелійзалежної дилатації плечової артерії в якості діагностично-прогностичних критеріїв перебігу геморагічного васкуліту.
3. Визначити наявність взаємозв’язків клініко-лабораторних, імунологічних, інструментальних показників та рівня МСР-1 в сироватці крові.
4. Розробити алгоритм прогнозу та діагностичної значимості визначення МСР-1, метаболітів оксиду азоту та фактору Віллебранда в сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа та ендотелійзалежної дилатації плечової артерії для монітогінгу перебігу геморагічного васкуліту.

***Об’єкт дослідження:*** геморагічний васкуліт у дітей.

***Предмет дослідження:*** показники МСР-1, NO2, NO3, S-нітрозотіолу, фактору Віллебранда, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

***Методи дослідження:*** загально–клінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні, аналітико-статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше розроблено математичну модель прогнозування несприятливого перебігу та розвитку ниркового синдрому при геморагічному васкуліті у дітей з урахуванням показників товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у сукупності з визначенням рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну 1 та фактору Віллебранда.

Уперше створено та впроваджено спосіб ранньої діагностики розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, на підставі визначення стабільних метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіолу).

Доведено вплив МСР-1, NO та фактору Віллебранда на перебіг запальних процесів судинної стінки, коагуляційний потенціал крові та специфічні і неспецифічні фактори захисту організму.

Отримані нові дані біохімічних та ультразвукових маркерів дисфункції ендотелію та МСР-1 у дітей, хворих на ГВ, в залежності від форми та активності захворювання в гострий період та період клініко-лабораторної ремісії. Визначено вагомі порушення функції ендотелію у дітей із важким перебігом ГВ та при наявності ниркового синдрому.

Доведено наявність морфологічних та функціональних змін судин у дітей із геморагічним васкулітом за даними товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та показників ультразвукової доплерографії плечової артерії, які найбільш вагомі у дітей із важким перебігом захворювання та змішаною формою ГВ з нирковим синдромом.

Наукова новизна одержаних результатів підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано необхідність лікуючому лікарю виявляти негативні чинники: наявність хронічних вогнищ інфекції ЛОР-органів та обтяжливий алергоанамнез, що сприяють виникненню та розвитку геморагічного васкуліту у дітей. Означені чинники слід ураховувати під час визначення тактики лікування та імовірності формування ниркового синдрому у дітей з ГВ.

Використання показників метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда, МСР-1 в сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА) в ролі маркерів важкості перебігу та ускладнень захворювання дозволить лікарю педіатру та загальної практики підвищити якість діагностики тяжких форм ГВ.

Впровадження в роботу дитячих лікарень алгоритму прогнозування виникнення ниркового синдрому (додаткове визначення рівнів МСР-1, фактору Віллебранда, товщини КІМ ЗСА) сприятиме своєчасній діагностиці ускладнень та покращенню ефективності лікування ГВ.

Результати дослідження впроваджено в роботу відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16», КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», «Дорожньої» дитячої клінічної лікарні ДП «Одеська залізниця», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Комунального закладу Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», відділу охорони здоров’я Сумської міської ради «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди», Комунальної установи «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня».

**Особистий внесок здобувача.** Самостійно здійснено підбір хворих, розроблено та заповнено карти обстеження та опитування анамнезу, проведено клінічне обстеження дітей. Самостійно проведено об’єктивне обстеження дітей, трактування отриманих результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Автором сформовано комп’ютерну базу даних та проаналізовано матеріали клініко-інструментальних досліджень хворих, проведений статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, написані розділи наукової роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікацій.

**Апробація роботи.** Результати дисертаційної роботи представлено на науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (ХМАПО, м. Харків, 27 листопада 2014 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття" (м. Харків, ХНМУ, 20 січня 2015 р., 20 січня 2016 р.), міжнародній науково-практичній конференції "Забезпечення здоров’я нації та здоров’я особистості як пріоритетна функція держави"(м. Одеса, 23-24 січня 2015 р.), українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю "Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією" (м. Харків, 20 березня 2015 р., 18 березня 2016 р.), 7th International Student Medical Congress in Kosice (м. Кошице, 24-26 червня 2015 р.), міжвузівській науково-практичній конференції "Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії" (м. Харків, 12-13 жовтня 2015 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров’я» (м. Полтава, 20 листопада 2015р.), І науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії" (м. Харків, 16 березня 2016р.), 12th Warsaw International Medical Congress (м. Варшава, 12-15 травня 2016 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 6 – статей у фахових виданнях, рекомендованих МОЗ України, 2 деклараційні патенти на корисну модель, 15 тез у матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 166 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 16 рисунками, 63 таблицями. Дисертаційна робота складається з вступу, аналітичного огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури містить 175 найменувань (68 – кирилицею, 107 – латиницею).

# РОЗДІЛ 1СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКУ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ПЕРЕБІГУ ГЕМОРАГІЧНОГО ВАСКУЛІТУ У ДІТЕЙ

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

## Сучасні уявлення про клініко-патогенетичні та діагностичні особливості геморагічного васкуліту у дітей

Геморагічний васкуліт входить до складу системних васкулітів та уявляє собою генералізований, імунокомплексний мікротромбоваскуліт [57, 140, 143]. За даними літератури, щорічно реєструють від 10 до 20 випадків ГВ на 100000 дитячого населення віком до 17 років [139, 143, 144, 162]. Більш ніж 75% дітей, хворих на ГВ, молодше 10 років; пік захворюваності приходиться на вік від 4 до 6 років [73]. Як вітчизняними, так і закордонними дослідженнями доведена сезонність, яка притаманна даному захворюванню, а найбільшу частоту захворювання зафіксовано восени та взимку, що майже вдвічі більше ніж у весняно-літній період [57,139,122].

У 2010 році EULAR/PRINTO/PReS опубліковано новий склад діагностичних критеріїв ГВ. Згідно цих критеріїв, обов’язкова наявність пурпури та одного з наступних проявів: дифузний абдомінальний біль, підтверджені гістологічно IgA депозити в біоптаті шкіри, артрит або артралгії будь-якого суглоба та ураження нирок, про що свідчить протеїнурія та/або гематурія. Чутливість і специфічність цих критеріїв класифікації складає 100% і 87% відповідно [136].

Аналізуючи дані вітчизняної та закордонної літератури щодо причин виникнення ГВ, ми зіткнулись з великою кількістю різноманітних чинників. Це супроводжується складнощами у діагностиці на ранніх етапах та підвищенням захворюваності в усіх вікових групах. Підвищення захворюваності в осіннє-зимовий період вказує на інфекційну природу виникнення ГВ, що підтверджується низкою досліджень, які вказують на зв'язок маніфестації клінічних проявів хвороби та перенесених напередодні гострих респіраторних інфекцій [24, 63]. Кількість патогенів, які пов’язані з розвитком ГВ, вражає своєю безліччю, включаючи бактеріальні (β-гемолітичний стрептокок групи А, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis, Chlamydia pneumonia, Legionella longbeachae, Helicobacter pylori, Salmonella enterocolitica, Yersinia enterocolitica, Neisseria meningitidis, Kingella kingae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Bartonella henselae, Brucella, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium), вірусні (парвовірус В19, вірус Коксакі, аденовірус, гепатити А і В, герпетична інфекція, Haemophilus influenzae та parainfluenzae, ВІЧ-інфекція) та паразитарні інвазії (Toxocara canis, Entamoeba histolytica) [7, 24, 30, 60, 63, 109, 144, 145, 157, 171]. Наступним після інфекційних чинників розвитку ГВ є алергезуюча дія харчових продуктів, побутових алергенів та лікарських препаратів [60, 32]. Аналіз зв’язку між вакцинацією та ГВ представлено в роботі закордонних досліджень, які вказують на 11 випадків виникнення хвороби протягом місяця після імунізації з 2000 року [141]. Крім вказаних вище, провокуючими факторами сенсибілізованого напередодні організму може бути психічна та фізична травма, переохолодження та перегрівання організму [60]. Активно ведуться пошуки генетичних особливостей осіб, що захворюють на геморагічний васкуліт. Встановлено, що сімейна схильність пов'язана з наявністю антигенів HLA В8, Bw35, А1, А2, А10, а також з дефіцитом компонента комплементу С7, а при розвитку нефриту – компонента С3. Представляють інтерес результати дослідників з Китаю, які проаналізували варіанти алелей гена трансформуючого фактора росту β (TGF-β-509) у хворих. Виявилося, що вірогідно частіше, порівняно з контролем, у хворих на геморагічний васкуліт виявлявся генотип ТТ TGF-β-509. Причому у цих пацієнтів відзначали й тяжчі в прогностичному відношенні прояви ниркового синдрому, ніж при наявності у хворого ТС + СС генотипів зазначеного гена [57]. Не зважаючи на різноманітність відомих на сучасному етапі етіологічних чинників, діагностика ГВ буває не досить вчасною та визначити провокуючий фактор вдається далеко не у всіх випадках.

Хоча патогенетичні механізми розвитку ГВ ще не повністю з'ясовані, спостерігається активне залучення до патологічного процесу імунної системи. На сучасному етапі більшість дослідників вважають, що при васкулітах у розвитку пошкодження судин одночасно грають роль кілька імунних, а можливо, і не імунних патогенетичних механізмів [36].

Сьогодні вже доказана імунокомплексна природа захворювання, при якому в судинах дрібного калібру розвивається «асептичне запалення» з деструкцією стінок, з подальшим тромбуванням та виникненням пурпури внаслідок пошкодження низькомолекулярними імунними комплексами та активованими компонентами системи комплементу [16, 173].

Як правило, чинники ушкодження (наприклад, мікробні ендотоксини, продукти розпаду колагену) активують відразу кілька структурних складових програми запалення, до яких можна віднести: плазмові системи комплементу й гемостазу, ендотеліоцити 2-го типу посткапілярних венул, мастоцити й мігруючі в осередок запалення лейкоцити. У той же час, виражена активація будь-якої ланки може залучити всю систему запальної реактивності в цілому, оскільки всі вони взаємопов'язані та діють у межах єдиного процесу, який і визначає високу чутливість розвитку запалення до альтерації будь-якої природи [17].

Ураховуючи імунопатологічні основи запуску імунної реакції, ГВ можна віднести до типу імунокомплексної гіперчутливості або артюсоподібного ІІІ типу [10].

Згідно механізмів гіперчутливості ІІІ типу, імунні комплекси здатні ініціювати різноманітні запальні процеси. Вони взаємодіють з системою комплементу, сприяючи утворенню анафілатоксинів С3а та С5а, які стимулюють виділення вазоактивних амінів та хемотаксичних чинників із опасистих клітин і базофілів. Компонент С5 служить також хемоатрактантом для базофілів, еозинофілів і нейтрофілів. У присутності імунних комплексів активуються макрофаги, що вивільняють цитокіни, зокрема ФНПα та ІЛ-І, які грають важливу роль в процесах запалення.

Вазоактивні аміни, які виділяються тромбоцитами, базофілами і опасистими клітинами викликають ретракцію клітин ендотелію, збільшуючи тим самим проникність судин, і створюють можливість відкладення імунних комплексів на їх стінках [20].

Система комплементу активується в каскаді протеолітичних реакцій і складається з більш ніж 60 розчинних і мембранозв'язуючих білків, включаючи рецептори й регулятори. Існують три шляхи активації комплементу – класичний, альтернативний та лектиновий, які відрізняються складом компонентів і пусковими механізмами. Кінцевий етап, так званий термінальний каскад комплементу, ідентичний для всіх трьох шляхів. Цей каскад запускається розщепленням С3 компонентів комплементу на активні фрагменти під дією С3-конвертази і призводить до формування мембраноатакуючого (С6-С9) комплексу (МАК) або кінцевого продукту активації комплементу. Вбудовуючись у плазматичну мембрану, МАК призводить до її перфорації та лізису клітини. МАК може також виступати тригером апоптозу, ініціювати продукцію клітинами медіаторів запалення, цитокінів, простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів, активних форм кисню і експресію адгезивних молекул [2].

Активований комплемент викликає вторинну альтернацію у вогнищі імунного запалення. Побічні продукти його активації (С3а та С5а) провокують дегрануляцію тканевих базофілів та є потужними хемотаксинами для нейтрофілів. Проміжний продукт, такий як С3б, має властивості опсонінів, чим спрощує процес фагоцитозу. Окрім цього, проміжні продукти, які проявляють протеазну активність, можуть активувати калікреїн-кінінову систему та систему зсідання крові [3].

Науковцями з’ясовано, що підвищення вмісту С3, С4 та IgA у сироватці крові у дітей з ГВ вказує на залучення імунологічних компонентів у патогенез захворювання. Оскільки IgA активує систему комплементу за альтернативним шляхом, тому для ГВ притаманна участь у патогенетичних механізмах саме альтернативного шляху [172].

Проте існує декілька досліджень, які демонструють наявність гіпокомплементемії у дітей з ГВ, а саме низький вміст С3 та/або С4, що трактується як транзиторне явище [127, 132].

До речі, неконтрольована активація комплементу, яка веде до гіперпродукції опсонінів, медіаторів запального процесу і цитолітичних комплексів, у патологічних умовах може призводити до пошкодження здорових тканин організму [2].

За даними літератури, інтраваскулярний імунітет є наслідком взаємодії гуморальної, клітинної складових імунної системи та інфекційного агента [108].

У дослідженні Pan Y. та співавт. [137], яке було присвячене вивченню стану імунної системи при ГВ, рівні CD4 були знижені, та, як наслідок, зафіксовано зниження співвідношення CD4/CD8. Також виявлено зниження рівнів ІЛ-2 та CD3. А як відомо, ІЛ-2 бере участь у диференціації та проліферації Т-лімфоцитів [100], що обумовлює їх односпрямоване зниження.

Комплекси антиген-антитіло при еквімолярному їх співвідношенні в плазмі, як відомо, преципітують і елімінуються з циркуляції фагоцитуючими клітинами. Розчинні або циркулюючі комплекси утворюються при значному кількісному переважанні антигену над антитілами. Саме вони та активований ними комплемент викликають васкуліт із фібриноїдним некрозом, периваскулярним набряком, блокадою мікроциркуляції, лейкоцитарною інфільтрацією, геморагіями і дистрофічними змінами аж до некрозів у осередках ураження [34].

Виникнення геморагічного синдрому при васкулітах обумовлено первинним ураженням судинної стінки з можливим вторинним розвитком коагуляційних та тромбоцитарних порушень [33].

Пошкодження судинної стінки служить ініціатором активації тромбоцитарної, а потім і коагуляційної ланок системи гемостазу. Активація системи зсідання призводить до розвитку мікротромбозів. Характерний також тромбоз лімфатичних судин з підвищенням їх проникності, припиненням резорбції білка і рідини з тканин і розвитком гострих набряків. Зміни в системі гемостазу при геморагічному васкуліті схожі з такими при ДВЗ-синдромі, проте є відмінності від «класичного» ДВЗ. При ГВ процес відрізняється дрібновогнищевим пристінковим ураженням і обмежується І (гіперкоагуляційною) стадією [146].

Науковцями відзначено, що при ГВ резерв антитромбінової активності крові знижений за рахунок зменшення фізіологічного антикоагулянту, який є кофактором гепарину - антитромбіну III (АТ III). Його дефіцит, вочевидь, обумовлений інтенсивним споживанням АТ III на початкових стадіях захворювання, так як він витрачається на блокування активованих факторів згортання крові. Крім цього, настає виснаження резерву фібринолітичної системи [54, 57].

Згідно досліджень вітчизняних науковців, стан вторинного гемостазу при геморагічному васкуліті у дітей характеризується змішаними змінами: гіпокоагуляція за АЧТЧ, за значенням тромбінового часу і протромбінового індексу; гіперкоагуляція за рівнем фібриногену і МНС. Зміни в коагулограммі та ступінь їх вираженості при ГВ у дітей залежать від клінічної форми захворювання, ступеня тяжкості та варіанту перебігу. Найбільш значимі зрушення в бік гіперкоагуляції відзначені при шкірній формі захворювання. При наявності ниркового синдрому відзначаються гіпокоагуляція по АЧТЧ і гіперкоагуляція за рівнем фібриногену [61].

Таким чином, багатогранність та складність патогенетичних механізмів розвитку ГВ обумовлює можливість виникнення рецидивів захворювання, перехід у хронічну форму з залученням внутрішніх органів, розвитком нефриту, ХНН, що може призвести до інвалідизації дитини та летального наслідку.

Виразність клінічних проявів та наслідків ГВ за багатьма джерелами різниться між собою, що може бути пов’язано з різноманітністю критеріїв постановки діагнозу, які досить часто змінюються [77]. Окрім діагностичних критеріїв, які опубліковані EULAR/PRINTO/PReS у 2010 році, виділяють діагностичні критерії ГВ, Американської асоціації ревматологів (1990), а саме: геморагічний висип, що пальпується на шкірі і не пов`язаний із тромбоцитопенією; початок хвороби у пацієнтів віком до 20 років; ішемія кишківника (дифузний біль у животі, який посилюється після прийому їжі, діарея з геморагічним вмістом); виявлення нашарувань гранулоцитів у стінках артеріол та венул під час біопсії. Наявність у хворого двох і більше критеріїв дозволяє діагностувати ГВ з чутливістю 87,1% і специфічністю 87,7%. Для того, щоб розрізняти гіперсенсетивний васкуліт і ГВ, Michel і співавт., провели дослідження в порівнянні 93 хворих з гіперсенситивним васкулітом і 85 пацієнтів з ГВ та визначили 6 критеріїв останнього: наявна пурпура, яка не пов'язана з тромбоцитопенією, ішемія кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, вік ≤20 років на початку хвороби і відсутність інформації про прийом ліків на початку захворювання [129

Вважається, пошкодження нирок при ГВ є головним чинником, що детермінує результат захворювання [154]. За даними літератури, у більшості дітей з нефритом при ГВ процес закінчується майже повним одужанням, в той час як у 40% дорослих зберігається персистуюча гематурія, а у 10% –розвивається ХНН [113]. Розвиток патології нирок в цілому не пов'язано з позанирковими проявами. Педіатри описують системне захворювання з помірним і транзиторним нирковим ураженням, у той час як нефрологи відзначають набагато більш тяжке ушкодження нирок як у дітей, так і у дорослих. Ретроспективне дослідження в Італії 95 дорослих і 57 дітей за 5-річний термін виявило, що зміни в аналізах сечі зберігаються у 31% дорослих і 24% дітей, а ХНН у дорослих розвивалася в 2 рази частіше, ніж у дітей (15,8% і 7, 0% відповідно) [140].

Існують роботи авторів, в яких вивчали різницю клінічних проявів та результатів захворювання серед дітей та дорослих. Так, за даними Hung S. P. та співавт. [111], під час проведення ретроспективного аналізу нефрит при ГВ у дорослих має підвищений ризик до прогресування ниркової недостатності. Схожі результати представлені корейськими дослідниками, які з’ясували, що у дітей переважає змішана форма ГВ, ураження нирок у дорослих склало 79,2 %, а у дітей – 30,4 % [118].

Важливо відмітити, що багаточисленні дослідники розглядають ГВ, як одну з серйозних та частих причин ураження нирок у дітей [103, 150, 151, 160]. За даними Т.В. Єгорової [22], у Прибайкаллі спостерігається висока частота ураження нирок у хворих на ГВ, а саме: гломерулонефрит виявляється у 69,4% хворих на ГВ, причому у більшості (85%) він набуває хронічного перебігу. У пацієнтів, старших за 15 років, нефротичний і гіпертонічний синдроми гломерулонефриту реєструються частіше, у порівнянні з пацієнтами, хворими в дитячому віці.

За даними літературних джерел, геморагічний васкуліт є зазвичай самовиліковним захворюванням, триваючим у середньому 4 тижні. Рецидиви відзначаються у невеликої частини пацієнтів. Однак частота рецидивів зазвичай знижується після 6 місяців від початку захворювання. Нефрит зустрічається у 40% пацієнтів (протягом 1 місяця від початку захворювання в 85% випадків і майже у всіх протягом 6 місяців) [123]. Стійка пурпура, важкі абдомінальні симптоми і більш старший вік є значними факторами ризику розвитку подальшої нефропатії. У цілому, у пацієнтів з мікрогематурією і невеликою протеїнурією відзначається сприятливий прогноз. Навпаки, наявність нефритичного або нефротичного синдрому має несприятливий прогноз, з розвитком у 20-40% пацієнтів стійкого порушення функції нирок. Описана слабка кореляція між гістологічними проявами і наслідками захворювання [119].

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на васкуліт Шенлейн-Геноха (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейн-Геноха) (ВШГ) №676 затверджено в Україні у 2006 році. Таким чином, за останні 10 років не переглядались алгоритми ранньої клініко-лабораторної діагностики патологічного процесу та профілактичні заходи, що дали б змогу попередити рецидиви захворювання та перехід у хронічну форму.

Лікування ГВ повинно бути раннім, активним, комплексним, із включенням заходів щодо усунення етіологічних чинників з урахуванням патогенезу захворювання, форми й тяжкості клінічних проявів [58].

Патогенетична терапія передбачає вплив на основні механізми патогенезу шляхом: блокування утворювання циркулюючих імунних комплексів та їх елімінації, припинення імунокомплексного запалення та корекції гемостазу.

За даними літератури, раннє призначення глюкокортикостероїдів скорочує тривалість абдомінального болю, знижує ризик інвагінації та як наслідок знижується ризик хірургічного втручання [147, 168, 169].

Хоча деякі науковці вважають, що раннє призначення ГКС запобігає розвитку нефриту та хронічної ниркової недостатності [169], в огляді Hahn D. та співавт. [102], під час рандомізованих контрольованих досліджень дійшли висновку про відсутність доказів щодо раннього призначення ГКС з метою запобігання розвитку ниркового синдрому.

Ряд дослідників вказують на потенційну ефективність циклоспорину у дітей з ГВ та нирковим синдромом у досягненні ремісії, ліквідації протеїнурії та покращання гістологічної картини нирок [115, 138].

Як альтернативний метод призупинення імунопатологічного процесу при важкому перебігу ГВ застосовують процедуру плазмаферезу [153].

Також існує ряд методів лікування, які з успіхом застосовані різними науковцями в невеликих групах хворих на ГВ, а саме: використання внутрішньовенного імуноглобуліну, комбінація імуносупресорів та антитромботичної терапії, тонзилектомії, ритуксимаба та мофетила мікофенолата [89, 90, 112, 117].

Таким чином, ГВ – це системний васкуліт, який притаманний дитячому віку і в більшості випадків зі сприятливим результатом лікування. Проте, існує певна частина хворих із залученням у патологічний процес нирок, подальшим розвиненням ХНН, у тому числі й термінальної стадії, які потребують тривалого діалізу та трансплантації нирки.

## 1.2. Сучасний погляд на функцію ендотелію.

Дослідження останніх 10-15 років істотно змінили уявлення про роль ендотелію судин у загальному гомеостазі. З’ясувалось, що ендотелій синтезує велику кількість біологічно активних речовин, які грають важливу роль у багатьох процесах у нормі та патології (гемодинаміці, гемостазі, імунних реакціях, регенерації та ін.) [64].

Судинний ендотелій – це не просто напівпроникний бар'єр між кров`ю і тканинами, а найбільший активний ендокринний орган, що дифузно розсіяний по всіх тканинах. Збалансоване виділення ендотелієм різних регуляторних речовин (дилататорних і констрикторних, агрегантних і дезагрегантних, тромботичних і антикоагулянтних, ангіогенних та ін.) і визначає цілісну роботу системи кровообігу [64].

При фізіологічних умовах ендотелій виконує ряд важливих функцій. Так, він грає ключову роль у забезпеченні гемостатичного балансу шляхом збереження реологічних властивостей крові та запобігання тромбоутворення. Усі речовини, які секретуються ендотелієм і беруть участь у гемостазі й тромбозі, можна, певною мірою, умовно, розділити на дві групи: тромбогенні та атромбогенні. До речовин, що індукують адгезію і агрегацію тромбоцитів, відносяться фактор Віллебранда, фактор активації тромбоцитів, аденозиндифосфорна кислота, тромбоксан А2. Адгезія тромбоцитів до ендотелію і субендотеліального матриксу – початковий етап гемостазу й тромбозу. У нормі адгезії тромбоцитів до непошкодженого ендотелію не відбувається, а в умовах патології адгезія обмежується, як правило, зоною, прилеглої до області ушкодження судинної стінки. Це пов'язано з утворенням ендотеліальними клітинами простацикліну, NО, екто-АДФази та інших чинників, які пригнічують адгезію і агрегацію тромбоцитів [104, 164]. У фізіологічних умовах утворення атромбогенних речовин у ендотелії переважає над утворенням тромбогенних, що забезпечує збереження рідкого стану крові при пошкодженнях судинної стінки. Секреція атромбогенних речовин визначає тромборезистентність кровоносних судин [53].

Ендотеліальні клітини відіграють важливу регуляторну роль у кровообігу не тільки як фізичний бар’єр, але й як джерело різноманітних регулюючих речовин. Деякі речовини можуть викликати гіперполяризацію клітин гладкої мускулатури. За своєю дією вазоактивні речовини діляться на вазоконстриктори і вазодилататори. Однак не всі вазоактивні речовини можна чітко віднести до зазначених груп. По-перше, для ряду речовин існує кілька типів рецепторів: через одні з них опосередковуються судинозвужувальні, а через інші – вазодилататорні ефекти. Крім того, активація рецепторів одного типу, розташованих на ендотелії й на клітинах гладеньких м'язів судин, нерідко обумовлює протилежний ефект. По-друге, у судинах безперервно реалізується принцип антагоністичної регуляції, оскільки вплив судинозвужувальних чинників майже завжди супроводжується одночасною стимуляцією утворення вазодилатуючих речовин [72, 81].

Ендотеліальні клітини також є джерелом інгібіторів і активаторів росту, таких як гепарин і гепарину сульфат, фактор росту тромбоцитів і тромбоспондин. Неоангіогенез спостерігається в умовах гіпоксії, під час загоєння ран і нерідко супроводжує запалення. Одним з головних умов ангіогенезу є підвищення проникності ендотелію, що пов'язують переважно з дією NО. Підвищення проникності судин необхідно для виходу білків плазми крові, і в, першу чергу, фібриногену, що призводить до утворення фібринової основи для подальшої міграції ендотеліоцитів. Головним механізмом регуляції процесів неоангіогенезу є вивільнення ангіогенних чинників, джерелами яких можуть бути ендотеліальні клітини, опасисті клітини, макрофаги та інші клітини. Під дією ангіогенних факторів росту й цитокінів відбувається активація проліферації ендотеліоцитів, яка завершується їх диференціюванням і подальшим «дозріванням» судини або її ремоделюванням, після чого знову сформована судина набуває стабільний стан [134].

«Стратегічне» розташування ендотеліальних клітин обумовлює той факт, що вони першими залучаються до різних патологічних процесів. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, які він утворює. При несприятливих умовах (гіпоксія, порушення обміну речовин, атеросклероз і т. п.) ендотелій становиться ініціатором багатьох патологічних процесів у організмі [64, 142].

Таким чином, широкий спектр ендотеліальних функцій і різноманітність речовин, які секретуються, дозволяють підійти до діагностики функції ендотелію з різних напрямків. Методи оцінки функції ендотелію можна розділити на 3 основні групи: біохімічні маркери, інвазивні та неінвазивні методи [1].

Найбільш точними методами оцінки функції ендотелію вважаються інвазивні тести, які пов'язані з введенням до кровотоку вазоактивних препаратів і оцінкою ендотелійзалежних реакцій. Найчастіше в якості фармакологічного діагностичного агента використовується ацетилхолін. Взаємодіючи з непошкодженим ендотелієм, ацетилхолін стимулює вироблення NO та інших факторів релаксації, викликаючи ендотелійзалежну дилатацію артерії. Якщо функції ендотелію порушені, ацетилхолін викликає або послаблену, або парадоксальну (констрикція) реакцію. Реакція судин на ацетилхолін є показником стану ендотелію судин та використовується в якості тесту його функціонального стану [101]. Інтракоронарне введення ацетилхоліну в процесі коронарографії з наступною комп'ютерною оцінкою діаметра артерії вважається «золотим стандартом» серед ендотеліальних тестів. В останні роки для підвищення чутливості методики використовується інтракоронарний катетер із доплерівським датчиком. За допомогою датчика оцінюється зміна параметрів коронарного кровотоку у відповідь на введення ендотеліального стимулу. Недоліком даної методики є її складність, дорожнеча, достатньо висока ймовірність ускладнень. Для впровадження методики дослідження функції ендотелію в широку клінічну практику необхідні більш доступні й нетравматичні методи [91, 95].

Перспективною видається можливість виявлення кількісного аналізу циркулюючих у крові біохімічних маркерів ендотеліальної функції.

Багато уваги дослідників за останні роки привертає молекула оксиду азоту, яка є вазодилатуючим фактором. NO утворюється з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну за участю NO-синтази (NOS). Існують три ізоформи ферменту NOS: дві постійно функціонуючі або конститутивні ферменти – нейрональна (NOS 1 або nNOS) та ендотеліальна (NOS 3 або еNOS) NO-синтази та індуцибельна (NOS 2 або іNOS) [47, 78, 101]. NO-синтази здійснюють приєднання молекулярного кисню до атома азоту з термінальної гуанідинової групи L-аргініну [76, 131]. У цій ферментній реакції бере участь ряд допоміжних факторів, включаючи нікотинові і флавінові коферменти, тетрагідробіоптерін, іони кальцію, кальмодулін. NO утворюється в організмі при відновленні неорганічних нітратів і нітритів. Проникаючи з ендотеліальних клітин у клітини гладеньких м'язів (ГМК) судинної стінки, він активує гем, який містить фермент - розчинну гуанілатциклазу, у результаті в ГМК підвищується рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і, відповідно, цГМФ-залежних протеїнкіназ, знижується концентрація Са2 + та відбувається розслаблення судин [19].

За останні роки підвищилась кількість досліджень, які підтверджують значення nNOS у ряді сигнальних синаптичних процесів. Так, Zhou L. та співавт. [175], відобразили залучення нейрональної синтази до модуляції фізіологічних функцій, таких як навчання, пам'ять та нейрогенез.

Індуцибельна NOS, зазвичай, не синтезується в клітинах, але її експресія може бути індукована бактеріальними ліпополісахаридами, цитокінами та іншими агентами. Також, науковці Кембріджського університету вказують на участь іNOS у гибелі нейронів внаслідок гіпоксії, шляхом інгібування цитохромоксидази, що, у свою чергу, призводить до вивільнення глутамату та ексцитотоксичності [75]. Немаловажним і є той факт, що іNOS грає вирішальну роль у патогенезі септичного шоку, який характеризується масивною вазодилатацією, артеріальною гіпотонією та мікросудинним ушкодженням. Ряд медіаторів, таких як тромбоцитарний активуючий фактор, тромбоксан А2, простаноїди та цитокіни, а саме ІЛ-1, ФНП-α, та γ-інтерферон, підвищені при септичному шоці та залучені в його патогенез. Проте, зниження артеріального тиску відбувається саме в наслідок підвищення продукції іNOS, яка індукується в стінці судин [121].

Ендотеліальна NOS, як правило, експресується клітинами ендотелію, проте, цей ізофермент також виявляли у кардіоміоцитах, тромбоцитах, нейронах головного мозку, трофобластах плаценти та у ниркових тубулярних клітинах епітелію. Ендотеліальна NOS виконує ряд важливих фізіологічних функцій в організмі, а саме: розширення судин, пригнічення агрегації та адгезії тромбоцитів, інгібування адгезії лейкоцитів і запалення судин, контроль проліферації гладких м'язів судин, стимуляція ангіогенезу [92].

NО – це лабільна молекула з часом життя кілька секунд. Однак ця молекула може стабілізуватися, що дозволяє їй виконувати не тільки аутокринні, але й паракринні функції. Стабілізація NО відбувається за допомогою включення його в динітрозильні комплекси заліза з тіоловими лігандами або в S-нітрозотіоли, які в подальшому можуть поступово вивільняти NО. Такі комплекси утворюють у тканинах фізіологічно активні депо NО. На цей час застосовується тільки непрямий спосіб оцінки продукції NО в організмі. У біологічних системах NО є дуже нестабільним з'єднанням. У клітинних культурах NО швидко перетворюється в 2+ іон нітриту (NО2), але в присутності гемового заліза і деяких інших перехідних металів NО2 перетворюється в більш стабільний іон нітрату (NО3) [47].

Таким чином, оксид азоту має низку властивостей, які мають важливе значення для фізіології і патофізіології органів та систем, що пояснює великий інтерес до цієї молекулі з точки зору розвитку дисфункції ендотелію – ведучого патогенетичного чинника багатьох захворювань.

У 1964 році в ендотеліальних клітинах виявлені особливі цитоплазматичні включення, які в подальшому були названі за іменами вчених, які їх винайшли: румунського фізіолога Джорджа Еміля Палладі та швейцарського анатома Евальда Вейбеля. Тільця Вейбеля-Палладі служать для зберігання синтезованих клітиною білків, які можуть швидко секретуватись з клітини при її активації. У везикулах містяться два основних білка: фактор фон Віллебранда і P-селектин. Фактор фон Віллебранда – олігомерний білок, який є важливим компонентом системи згортання крові [64].

В якості потенційного маркера активації дисфункції ендотелію доцільно розглянути фактор Віллебранда (ФВ), який синтезується в ендотелії та мегакаріоцитах, бере участь у первинному (судинно-тромбоцитарному) гемостазі за рахунок забезпечення адгезії тромбоцитів до колагену судинної стінки [87]. Відомо, що ФВ грає важливу роль при формуванні тромбу в дрібних артеріях. У нормальних умовах циркулюючий фактор Віллебранда не пов'язує тромбоцити. Коли субендотеліальний матрикс стінки кровоносних судин піддається впливу внаслідок пошкодження стінки судини, фактор Віллебранда зв'язується з первинним матриксним компонентом, полегшуючи агрегацію тромбоцитів і утворення тромбоцитарної пробки. Відповідно до сучасних уявлень, фактор Віллебранда взаємодіє, у першу чергу, з колагеном і мікрофібрилами субендотелію, у результаті чого відбуваються конформаційні зміни, необхідні для подальшого приєднання до глікопротеїну Ib тромбоцитів [159]. Таким чином, фактор Віллебранда стає зв’язуючим елементом між тромбоцитами та оголеним субендотеліальним шаром. Таке його з'єднання з тромбоцитарними рецепторами призводить до подальшої активації тромбоцитарних комплексів IIb/IIIa. У зв'язку з цим збільшення вмісту ФВ в плазмі крові, поряд з підвищенням концентрації фібриногену, можна розглядати як основний предиктор гіперкоагуляції [12], а також як фактор, який характеризує функціональний стан ендотелію судин.

Підвищення концентрації фібриногену та активності ФВ в кровотоці сприяють підвищенню агрегаційної активності тромбоцитів. Активації тромбоцитів сприяє також втрата ендотелієм природної антиагрегантної здатності [43, 86, 166]. В результаті постійної активації системи гемостазу запускається процес мікротромбоутворення, в свою чергу, активовані тромбоцити ініціюють і запускають мезангіальну проліферацію [94]. Наслідком порушень у мікроциркуляторному руслі нирок є морфологічні зміни, а саме наявність фібринових мікротромбів, які в подальшому дають розвиток склеротичного процесу в клубочковому апараті. Під час прогресування захворювання в патологічний процес поступово залучаються й інші відділи нефрона з можливим розвитком надалі ниркової недостатності [18].

Неінвазивними методами дослідження стану ендотелію прийнято вважати ультразвукове дуплексне ангіосканування, яке останнім часом в алгоритмі діагностичної програми займає одне з провідних місць внаслідок його безпечності, а також високої чутливості та специфічності [55]. Загальновизнаним інструментальним методом діагностики ендотеліальної дисфункції, з метою вивчення змін діаметру судин та швидкості кровотоку, вважають ультразвукову доплерографію плечових (ПА) та загальних сонних (ЗСА) артерій [51]. Застосовується визначення та оцінка товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій, як предиктора запального процесу судинної стінки та ремоделювання судинного русла, а також дослідження реактивності плечової артерії з застосуванням фармакологічних та функціональних проб [65].

Дані численних досліджень, отримані при ультразвуковому дослідженні з використанням високочастотних датчиків, підтверджують наявність достовірного взаємозв'язку товщини КІМ ЗСА з такими показниками розвитку ендотеліальної дисфункції як ожиріння, гіперхолестеринемія, спадкова комбінована гіперліпідемія, цукровий діабет 1-го типу як у дорослих, так і у дітей [82, 163].

Треба відмітити, що при дослідженні дітей пацієнтів, які мають в анамнезі ранній інфаркт міокарда, Cuomo і співавт. [84] наголошують на доцільності включення в клінічну практику ультразвукового дослідження КІМ ЗСА у підлітків з високим ризиком коронарних захворювань. У літературі описано потовщення КІМ ЗСА у молодих хворих, що мають кінцеву стадію захворювання нирок у дитинстві та у дітей з термінальною стадією ХНН. Під час порівняння, товщина КІМ ЗСА була найбільш високою у дітей, які перебувають на діалізі, але збільшення КІМ також було присутнє й у реципієнтів із нирковим трансплантатом, і навіть у дітей із II - IV стадією ХНН [37, 128, 148].

В 1992 році Celermajer D. та співавт., розробили методику оцінки ендотеліальної дисфункції судин [79, 114]. Дослідження вазорегулюючої функції ендотелію за допомогою ультразвуку високого дозволу має незаперечні переваги перед ангіографічними методами, так як є неінвазивним. Ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) – це тест судинної дисфункції, який вимірює зміну діаметра артерії у відповідь на реактивну гіперемію. Порушення ЕЗВД пов'язано зі зміною метаболізму ендотеліального релаксуючого фактора, а саме оксид азоту. У пацієнтів із дисфункцією судин, зазвичай, дилатація знижується або відсутня [97].

Також ЕЗВД являється загальновизнаним методом оцінки майбутнього ризику серцево-судинних захворювань. Крім того, низький рівень ЕЗВД є предиктором ризику виникнення кардіоваскулярних випадків як у здорових людей, так і у пацієнтів із обтяжливим анамнезом щодо патології судин [105, 152, 174]. За даними ряду дослідників, на кожний 1% зниження приросту діаметру ПА відносний ризик розвитку серцево-судинних захворювань склав 0,87 (95% ДІ 0.83-0.91) [114].

При вивченні функції ендотелію у хворих на гіперхолестеринемію була виявлена знижена ЕЗВД. Дисфункцію ендотелію знаходили у дітей, батьки яких страждали дисліпідеміями [46].

Дисфункція ендотелію відзначається при самих різних патологічних станах, а саме при захворюваннях органів серцево-судинної системи, органів дихальної систем, захворюваннях нирок, обмінних і гормональних порушеннях, захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту, ревматологічних і онкологічних захворюваннях та при багатьох інших. Як відомо, особливістю геморагічного васкуліту є ураження судин мікроциркуляторного русла та, в подальшому, розгортання імунопатологічного процесу на ендотелії. Тому, на нашу думку, своєчасна та точна діагностика рівня його ураження грає важливу роль під час визначення найбільш ефективних методів терапії хворих на ГВ.

За останнє десятиріччя показано, що одними з провідних молекулярних маркерів пошкодження ендотелію судинного русла можна вважати моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (МСР-1) [45]. Відповідно до сучасної класифікації хемокіни розділені на 4 підродини: СХС, СС, С і СХ3С. Також хемокіни підрозділяють на дві основні функціональні підродини: запальні та гомеостатичні. Запальні хемокіни контролюють вербовку лейкоцитів при запаленні та ушкодженні тканин. Гомеостатичні хемокіни виконують такі функції, як переміщення лейкоцитів до та в середині вторинних лімфоїдних органів, а також кістковому мозку та тімусі [167]. МСР-1 є членом СС сімейства хемокінів та сильнодіючим хемотаксичним фактором для моноцитів.

MCP-1 продукується різними клітинами, у тому числі, моноцитами, Т-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами судин, епітеліальними та гладком'язовими клітинами бронхів [88]. MCP-1 є ефективним хемоатрактантом для моноцитів, активованих CD4 та CD8 Т-лімфоцитів, зв'язуючись з ними за допомогою рецептору CCR2. У результаті зв'язування клітини зсуваються в напрямку вогнища запалення. Крім того, MCP-1 може індукувати експресію інтегринів, які необхідні для хемотаксису [26, 161]. МСР-1 є не тільки хемоатрактантом, що забезпечує міграцію та екстравазацію мононуклеарних клітин у вогнище запалення, але й медіатором запалення, активуючи при цьому резидентні клітини.

Дослідження рівнів МСР-1 при ревматоїдному артриті вказує на підвищення його рівнів, окрім цього, зафіксовано зворотний кореляційний зв'язок рівнів МСР-1 та ЕЗВД, що підтверджує його участь у патогенетичних механізмах розвитку дисфункції ендотелію [107].

Ohlsson S. та співавт. [135], проведено дослідження рівнів МСР-1 у сечі у дітей з ANCA-асоційованим васкулітом дрібних судин. Відмічено підвищення рівнів МСР-1 у сечі хворих на ANCA-асоційований васкуліт дрібних судин та ступінь екскреції вірогідно корелювала з результатом захворювання, враховуючи критичне ушкодження та смерть. Зв'язок несприятливого прогнозу був сильніший із МСР-1, ніж зі звичайними маркерами захворювання, таких як СРБ та ANCA.

Ряд авторів вказує на те, що 1,25 (ОН)2D3 знижує синтез MCP-1 та інших прозапальних медіаторів преадіпоцитами й зменшує міграцію моноцитів. Таким чином, порушуючи згубний цикл набору макрофагів, вітамін D3 може сприяти зменшенню розповсюдження жирової тканини при ожирінні, тим самим знижуючи ризик інсулінорезистентності та судинної дисфункції [93].

Встановлено, що будь-яке пошкодження клітин паренхіми нирок, у тому числі компонентами протеїнурії, призводить до продукції ними медіаторів запалення. Під впливом прозапальних цитокінів, стимулюється продукція моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1, який забезпечує міграцію лейкоцитів і моноцитів у місце ушкодження та формування запального інфільтрату. Основними джерелами МСР-1 у сечі вважаються клітини тубулярного епітелію [28].

Під впливом MCP-1 відбувається проліферація гладких м'язів судин, секреція ними прозапальних цитокінів, що сприяють прогресуванню ниркового захворювання за рахунок судинного ушкодження. Встановлено залучення МСР-1 в процеси інтерстиціального фіброзу і гломерулосклерозу. Цей протеїн стимулює вироблення тубулярними епітеліальними клітинами основного профіброгенного цитокіну – трансформуючого фактору росту бета 1 (TGF-β1) [98, 156].

Недавні дослідження вказують на роль МСР-1 при різних станах: імунодефіцитних захворюваннях [71, 149, 170], ожирінні [74, 83, 110], цукровому діабеті [69, 99, 116, 120, 158], серцево-судинних захворюваннях [96, 106, 165], бронхіальній астмі [125, 155]захворюваннях нирок [80, 85]та онкологічних захворюваннях [124, 126].

Таким чином, здається можливою участь вищевказаних патологічних механізмів у патогенезі геморагічного васкуліту, враховуючи імунокомплексну природу захворювання, яке відноситься до системних захворювань та розвиває патологічний процес на ендотелії. Порушення функції ендотелію, як відображено нами в огляді, має значну роль у патогенезі багатьох захворювань. Але на сучасному етапі не достатньо вивчені патогенетичні механізми формування ендотеліальної дисфункції при геморагічному васкуліті у дітей. Також не розроблено алгоритми ранньої клініко-лабораторної діагностики патологічного процесу та профілактичні заходи, що дали б змогу попередити рецидиви захворювання, виникнення ускладнень та перехід у хронічну форму.

# РОЗДІЛ 2МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконувалась впродовж 2013-2016 рр. в умовах гематологічного та педіатричного відділень КУОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16» (головний лікар – Харченко Т.В.), що є клінічною базою кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, а також у центральній науково-дослідницькій лабораторії Харківського національного медичного університету (зав. лабораторії – Іваненко Т.О.).

## 2.1. Об’єкт дослідження

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 6 від 1 червня 2016 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводиться на людях. Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципам ІСН GСP (2008 р.), GLР (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти були повністю інформовані про методи та об’єм досліджень.

До дослідження увійшло 77 дітей віком від 1 до 18 років. З них 60 хворих на ГВ (25 дівчат та 35 хлопчиків), які перебували на лікуванні у КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16». Діагноз захворювання верифікували та встановлювали за допомогою загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних показників згідно протоколу МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейн-Геноха (геморагічній васкуліт, пурпура Шенлейн-Геноха) (ВШГ)».

До основної групи увійшли діти, хворі на геморагічний васкуліт, віком від 1 до 18 років зі шкірною, шкірно- суглобовою, змішаною та змішаною з ураженням нирок формами; з І, ІІ та ІІІ ступенем активності та мають гострий, рецидивуючий та затяжний перебіг захворювання.

## 2.2. Методи дослідження

Основними методами дослідження стало ретельне вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, дані об’єктивного дослідження, клініко-лабораторні та інструментальні дані.

Під час збору скарг та анамнезу захворювання намагались з’ясувати з чим пов’язане його виникнення. Вивчення анамнестичних даних хворих включало відомості про перебіг вагітності матері, розвиток дитини на першому році життя, особливості вигодовування, перенесені захворювання, дані про спадкові й сімейні захворювання, інформацію про алергійний статус. Особлива увага приділялася супутнім соматичним захворюванням та наявності хронічних вогнищ інфекції. Оцінку фізичного розвитку проводили згідно стандартних методик [50].

Клінічні дослідження крові й сечі проводили за загальноприйнятими методами (В.Е. Предтеченський, 1960). Біохімічні дослідження крові: рівні глікопротеїдів та серомукоїдів – уніфікованим орциновим методом після гідролізу сірчаною кислотою (В.В.Меньшиков, 1987); вміст загального білка в сироватці крові – уніфікованим біуретовим методом (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1972), фракціонування білків – методом горизонтального електрофорезу, стан систем зсідання та протизсідання крові оцінювали за аутокоагуляційним (АКТ) тестом (З.С.Баркаган, 1975), визначали показники А – згортаючи активність на другій хвилині (%), МА – максимальну згортаючу активність (%), Т1 – час досягнення половини максимальної згортаючої активності (у хвилинах), Т2 – час досягнення максимальної активності (в хвилинах), ІІТ – індекс інактивації тромбопластина, як показник активності антитромбіна ІІІ (у.о.), Ф – фібриноліз (у хвилинах), а також протромбіновим індексом (ПТІ)- за Quick (1943) та рівнями фібриногену крові - за Rutberg (1959); стан тромбоцитарного ланцюга гемостазу характеризували за кількістю тромбоцитів в периферійній крові, адгезивності та агрегації їх (В.В.Меньшиков, 1987); обстеження на LE клітини (метод Цинкхома-Конли в модифікації Е.Н. Новоселовой.); рівень сечової кислоти крові визначали уніфікованим фосфорно-вольфрамовим методом; функціональні проби печінки, групу крові.

При залученні нирок у патологічний процес проводили оцінку їх функцій, дослідження сечі за Зимницьким, визначався рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові та кліренсу ендогенного креатиніну - за А. Гіттером, Л. Хейльмейером (1966), прив'язаного до стандартної поверхні тіла, ШКФ розраховували за формулою Шварца.

Мікробіологічне обстеження зіву проводилося всім хворим: посів на тверді й рідкі середовища з наступним виділенням збудника. Збільшення мікрофлори визначали методом культивування на селективних живильних середовищах.

Дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах методом їх визначення за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівнів Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові методом G.Mancini (1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Росія), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом V. Haskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978), показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагоєва (1983)). Розраховували середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) вмісту мієлопероксидази (МП) в нейтрофілах за методом Грехема-Кнолля та середній цитохімічний коефіцієнт вмісту лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) за методом М.Г. Шубіча (Д.В. Белокриницкий, 1987). Визначення активності ФВ проводили за ристоцетиновим тестом методом агрегації [6, 42].

Визначення МСР-1 у сироватці крові проводилось за допомогою імуноферментного набору для кількісного визначення людського MCP-1 Bender MedSystems GmbH, (Австрія) в сироватці крові за наявною інструкцією на додаваних реагентах. Результати виражали в пг/мл.

Вміст оксиду азоту в сироватці крові вимірювали за концентрацією його стабільних метаболітів оксиду азоту – NO2, NO3 та S-нітрозотіолу [21]. Усім дітям спектрофотометричним методом визначали рівні NO2 та NO3 за допомогою реактиву Гриса з сульфаніловою кислотою та 1-нафтоламіном. Результати виражали в мкмоль/л. S-нитрозотіол визначали за допомогою спектрофотометричного виміру нітриту, присутнього в зразку до і після додавання Hg 2+, яка, діючи як специфічний руйнівник S-N зв'язку, каталізує вивільнення з S-нитрозированих тіолів оксиду азоту, який, окислюючись до NO2, визначається за допомогою реактиву Гриса при 540 нм. До 0,5 мл досліджуваного зразка додавали 0,5 мл 0,2% HgCl2 в 1% розчині сульфаніламіду (досвід). До 0,5 мл досліджуваного зразка (сироватка, плазма, лімфа) додавали 0,5 мл 1% розчину сульфаніламіду в 0,5 М HCl (контроль). Обидві проби інкубували в темряві при 37°З впродовж 10 хвилин. Потім в обидві проби додавали по 0,5 мл 0,2% розчину N -(1-нафтил)-этилендіаміну. Після цього проби інкубували в темряві при 37°З впродовж 10 хвилин. Після цього зразки центрифугували при 10000g 10 хвилин для видалення осаду (за необхідності). Далі визначали оптичну щільність обох зразків при 450 нм. Розрахунок проводили за формулою: С= (Ео - Ек) / 50000, де С - концентрація S- нитрозотіолів, ммоль/л; Ео - екстинкція досвідченої проби; Ек - екстинкція контрольної проби; 50000 - коефіцієнт перерахунку.

Всім дітям основної та контрольної груп проведені ультразвукові дослідження з доплерографією згідно стандартних методик за допомогою апарату ULTIMA PA фірми «РАДМІР» м. Харків.

Для оцінки товщини комплексу інтима-медіа при дуплексному скануванні використовували стандартні УЗ-системи, оснащені ультразвуковим лінійним датчиком з частотою 7 МГц, вбудованим блоком ЕКГ і програмним забезпеченням для судинних досліджень. Вимірювання товщини КІМ проводили за стандартною методикою (P. Pignoli, 1986): у загальній сонній артерії на 1,0-1,5 см проксимальніше її біфуркації по задній (по відношенню до датчика) стінці артерії. У нормі сонні артерії мають прямолінійний КІМ однорідної структури і ехогенності, складається з двох чітко диференційованих шарів - ехопозитивної (білої) інтими і ехонегативної (темної) медії, поверхня її рівна.

Також проводили пробу з реактивною гіперемією або визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії за методикою D. Celermajer та співавт. (1992). Дослідження проводиться в положенні хворого на спині після 10-15 хвилинного відпочинку. Датчик розташовували у поздовжньому напрямку на фіксованій ділянці верхньої (найчастіше на 2-15 см вище ліктьової ямки) кінцівки. Швидкість кровотоку вимірювали доплерівським методом одним лінійним датчиком. Діаметр судини визначали як відстань між проксимальним і дистальним по відношенню до датчика допплерівського сигналами. Об'ємні показники кровотоку за допомогою відповідних формул розраховували виходячи з діаметру артерій (площі перерізу артерії - S = 3D2p / 4) і швидкості кровотоку. Протягом всього дослідження датчик не зміщувався. Діаметр судини оцінювали строго в одному й тому ж місці. Одночасно здійснювали паралельну реєстрацію І відведення ЕКГ.

Хворому аускультативним способом вимірювали артеріальний тиск. Потім вимірювали діаметр артерії (відстань між протилежними стінками артерії). Вимірювання проводили в фазу систоли, відповідної зубцю Т на ЕКГ, в декількох послідовних циклах. У манжеті нагнітався тиск, рівний систолічному + 50 мм рт. ст., на 5 хвилин. Рівно через 5 хвилин прибирався тиск. Відразу ж проводилось вимірювання діаметра артерії. Потім діаметр артерії вимірювався через 30 с та 60 с. Використання 7-8 Мгц датчиків дозволяв оцінити діаметр з точністю до 0.1-0.2 мм. При цьому помилка вимірювань, розрахована на "фантомах" - штучних моделях судин з відомим діаметром, зазвичай не перевищує 1-3%.

Нормальною реакцією прийнято вважати дилатацію артерії на тлі реактивної гіперемії більш ніж на 10% від вихідного діаметра, менше її значення або вазоконстрикція вважається патологічною. Зміни діаметра судини оцінювали в процентному відношенні до вихідної величини. Коефіцієнт дилатації (КД) плечової артерії обчислювався за формулами:

* КД30=((d30\*d0)/ d0)\*100, (2.1)

де d30 – діаметр плечової артерії на 30 с після оклюзії, d0 – вихідний діаметр плечової артерії;

* КД60=((d60\*d0)/ d0)\*100, (2.2)

де d60– діаметр плечової артерії на 60 с після оклюзії, d0 – вихідний діаметр плечової артерії.

Також оцінювались параметри периферичного судинного опору: індекс периферичного опору, або індекс резистивності, або індекс Pource-lot (RI), пульсаційний індекс, або індекс пульсації, або індекс Gosling (PI), систолодіастолічне співвідношення (SD).

Індекс периферичного опору визначали за формулою:

RI=(Vps-Ved)/Vps (2.3)

RI- індекс периферичного опору, Vps- максимальна систолічна швидкість кровотоку, Ved- максимальна діастолічна швидкість кровотоку.

Індекс пульсації вираховувався:

PI=(VpsVed)/TAMX (2.4)

Дослідження проводили в динаміці: у гострий період геморагічного васкуліту (І період), коли клінічні та лабораторні ознаки були виражені найбільш яскраво та при виписці хворого зі стаціонару (ІІ період) та розвитку ознак клініко-лабораторної ремісії, або при розвитку ускладнень захворювання.

## 2.3 Контрольні дані

До контрольної групи увійшло 17 практично здорових дітей (10 хлопчиків та 7 дівчаток) віком від 4 до 17 років. На час огляду діти не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого хронічного захворювання. Фізичний розвиток дітей відповідав віковим нормам.

Основні показники складу периферійної крові у практично здорових дітей наведені в табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Основні показники периферійної крові у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| 1 | 2 |
| Гемоглобін, г/л | 125 (123;129) |
| Еритроцити, 1012/л | 4,3 (4,2;4,6) |

*Продовження таблиці 2.1*

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 2 |
| Лейкоцити, 109/л | 5,9 (5,6;6,3) |
| Тромбоцити, 1012/л | 266 (250;287) |
| Палочкоядерні, % | 1,2 (1,0;2,0) |
| Сегментоядерні, % | 50,7 (48,0;54,0) |
| Еозінофіли, % | 1,1 (1,0;1,0) |
| Лімфоцити, % | 42,3 (40,0;45,0) |
| Моноцити, % | 4,4 (3,0;6,0) |
| ШОЕ, мм/г | 7,7 (7,0;9,0) |

У обстежених дітей контрольної групи не спостерігалось відхилень у окремих біохімічних показниках крові (табл. 2.2), які співпадали з нормою.

*Таблиця 2.2*

**Основні показники біохімічних досліджень у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| Серомукоїд, од. опт. щ. | 3,9 (3,6;4,3) |
| Глікопротеїди, од. опт. щ. | 0,300 (0,265;0,345) |
| Загальний білок, г/л | 69,7 (66,0;75,0) |
| Альбуміни, % | 57,0 (54,8;58,0) |
| Глобуліни:α1, % | 5,0 (4,6;5,6) |
| α2, % | 9,0 (7,9;10,1) |
| β, % | 12,1 (11,6;12,6) |
| γ, % | 15,7 (14,6;16,9) |

У дітей групи контролю перевірено стан системи гемостазу. Відхилень знайдено не було, та показники співпадали з заявленими нормативами (табл. 2.3).

*Таблиця 2.3*

**Основні показники системи гемостазу у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| А, % | 16, 0 (15,6;16,5) |
| Т1, хв. | 3,4 (3,2;3,5) |
| Т2, хв. | 10,0 (10,0;10,0) |
| МА, % | 97,0 (96,0;98,0) |
| Ф, хв | 54,0 (53,0;54,0) |
| ІІТ, у.о. | 2,0 (2,0;2,1) |
| Фібриноген, г/л | 3,0 (2,8;3,3) |
| Протромбіновий індекс, % | 99,8 (99,5;100,0) |

Діти, які увійшли до групи контролю, обстежені для визначення рівнів показників клітинного та гуморального ланок імунітету та фагоцитозу (табл. 2.4). Дані співпадають з нормативами.

*Таблиця 2.4*

**Показники клітинної та гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| 1 | 2 |
| CD3 (Т заг.), абс.ч.\*109/л | 1,6 (1,4;1,8) |
| % | 69 (65;72) |
| CD4 (Т хелп.), абс.ч.\*109/л | 0,9 (0,8;1,0) |
| % | 37 (35;40) |
| CD8 (Т кіл.), абс.ч.\*109/л | 0,74 (0,7;0,8) |
| % | 30 (27;32) |
| CD4/ CD8 | 1,17 (1,12;1,25) |
| CD22 (В лімф.), абс.ч.\*109/л | 0,5 (0,4;0,6) |

*Продовження таблиці 2.4*

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 2 |
| % | 17 (13;19) |
| CD16 (NK), абс.ч.\*109/л | 0,3 (0,2;0,3) |
| % | 12 (10;14) |
| Нейтрофіли фагоцитуючі, % | 82 (78;86) |
| Фагоцитарне число | 4,2 (3,8;4,8) |
| ІАН | 1,09 (1,00;1,15) |
| Мієлопероксидаза, СЦК | 2,56 (2,55;2,57) |
| ЛКБ, СЦК | 1,23 (1,22;1,24) |
| NST-тест, % | 9 (7;12) |
| ЦІК, у.о. | 29 (25;34) |
| Ig G, г/л  | 9,95 (8,16;11,24) |
| Ig A, г/л | 1,22 (0,90;1,62) |
| Ig M, г/л | 0,98 (0,82;1,11) |

Результати, отримані під час обстеження 17 дітей віднесених до групи контролю, прийняті нами в якості нормальних показників рівнів МСР-1, метаболітів оксиду азоту (N02, NO3, S-нітрозотіол), фактору Віллебранда (табл. 2.5).

*Таблиця 2.5*

**Показники рівнів рівнів МСР-1, метаболітів оксиду азоту (N02, NO3, S-нітрозотіол), фактору Віллебранда в сироватці крові у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| МСР-1, пг/мл | 370,6 (350,3;400,0) |
| N02, мкмоль/л | 12,79 (12,35;14,00) |
| NO3, мкмоль/л | 30,93 (28,79;32,05) |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 0,33 (0,28;0,36) |
| Фактор Віллебранда, % | 100,0 (95,4;102,4) |

Також усім 17 дітям групи контролю проведене комплексне доплерехографічне обстеження параметрів гемодинаміки плечової артерії, ендотелій залежну дилатацію плечової артерії за загальновизнаною методикою Целемайєра-Соренса з датчиком дуплексного сканування 7,5 Гц, та аналіз структурно-функціонального стану судин у відповідності до розмірів комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (табл. 2.6).

*Таблиця 2.6*

**Показники гемодинаміки, ендотелій залежної дилатації плечової артерії та КІМ ОСА у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення |
| PI | 1,4 (1,3;1,5) |
| PI після оклюзії | 1,3 (1,2;1,5) |
| RI | 0,86 (0,80;0,90) |
| RI після оклюзії | 0,80 (0,76;0,85) |
| S/D | 6,86 (5,60;7,90) |
| S/D після оклюзії | 5,40 (4,80;6,30) |
| КІМ ЗСА, мм | 0,62 (0,61;0,64) |
| d ПА до оклюзії | 3,00 (2,50;3,30) |
| КД30, % | 20,00 (18,75;24,00) |
| КД60, % | 23,33 (17,64;25,80) |

## 2.4. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS”. Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілка або χ2 Пірсона. Для виборок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох виборок - непараметричний U-критерій Манна-Уітні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при р < 0,05. Під час зіставлення показників, які характеризувалися порівнянням більше ніж 2 точок, використовували дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при р^=p/k, де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою p’=p/m-1 , де m – кількість груп в експерименті.

Для чинників, що мали статистичну значущість (р<0,05), було розраховано відносний ризик (RR) виникнення події з визначенням 95% інтервалу надійності.

Оцінку зв’язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Бісеріальний коефіцієнт кореляції (rbs) використовували для оцінки зв’язку між якісними та кількісними ознаками.

Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення коефіцієнта детермінації R 2, що показує частку впливу всіх предикторов моделі на дисперсію залежною змінною). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - РС).

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв’язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [4, 39, 40].

# РОЗДІЛ 3КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

## 3.1. Загальна характеристика хворих

Загалом під спостереженням знаходилось 60 дітей у віці від 1 року до 17 років з ГВ. Розподіл дітей за статтю серед загального числа хворих не виявив статистично значущої розбіжності: хлопчики - 35(58,3%), дівчата склали 25(41,7%). Також була обстежена контрольна група з 17 здорових осіб, до якої увійшли діти, які не страждають на ГВ: 10 хлопчиків і 7 дівчаток у віці від 4 до 16 років.

Діагноз захворювання встановлювали згідно протоколу МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейн-Геноха (геморагічній васкуліт, пурпура Шенлейна-Геноха) (ВШГ)». Відповідно до класифікації ГВ проводився розподіл за формами захворювання: шкірна, шкірно-суглобова та шкірно-суглобова з абдомінальним (змішана) і змішана з нирковим синдромами. Ступінь активності патологічного процесу і тяжкість перебігу захворювання оцінювали за такими параметрами як клінічні прояви (загальний стан хворого, температура тіла, маніфестність та тяжкість симптомів захворювання) та дані лабораторних методів дослідження, а саме рівень лейкоцитів у периферичній крові, ШОЕ, показників гострої фази запалення (серомукоїд, глікопротеїди), гамма-глобуліни.

Згідно схеми періодизації дитячого віку, запропоновану проф. Н.П. Гундобіним, проведено розподіл дітей на наступні вікові групи [35]. Аналіз вікових особливостей дітей основної групи показав, що 29 дітей (48,3±6,42%) потрапили до групи дошкільного віку, 23 дитини (38,3±6,2%) – до періоду шкільного віку та лише 8 хворих (13,3±4,3%) до періоду статевого дозрівання. Таким чином, 86,6±4,3% (р=0,003) дітей хворіють на ГВ у віці до 12 років, що свідчить про значне «омолодження» цієї патології. Розподіл дітей за статевою ознакою та віком також не вказує на перевагу хлопчиків серед вказаних вікових груп, що йде в розріз з даними літератури [16] (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

**Розподіл хворих на геморагічний васкуліт за віком і статтю**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ВікСтать | 1 рік – 6 років 11 міс 29 днів | 7 років – 12 років 11 міс 29 днів | 13 років - 17 років11 міс 29 днів | Усього |
| n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% |
| Хлопчики | 15 | 51,8±9,2 | 14 | 60,8±10,1 | 6 | 75±15,3 | 35 | 58,3±6,3 |
| Дівчатка | 14 | 48,2±9,2 | 9 | 39,2±10,1 | 2 | 25±15,3 | 25 | 41,7±6,3 |
| Усього | 29 | 48,3±6,4\* | 23 | 38,3±6,2\* | 8 | 13,3±4,3\* | 60 | 100 |
| К | 1,07 | 1,55 | 3 | 1,4 |

 Примітки:

1. 

2. n – кількість спостережень; р% - вибіркова доля в відсотках; sp% - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях); \* - % від загальної кількості хворих.

Як відомо, ГВ притаманна сезонність захворюваності, пік якої припадає на осінь та весну. З’ясовано, що 37 (61,0±6,2%) дітей з ГВ хворіли саме в осінньо-весняний період, 17 (28,3±5,8%) дітей – взимку та лише 6 (10,0±3,8%) хворих – влітку, що співпадає з літературними даними.

При аналізі особливостей перебігу вагітності встановлено, що 18 (30,0±5,9%) матерів мали обтяжливий акушерський анамнез, з них 12 (66,6±11,1%) матерів мали загрозу переривання вагітності, 5 (27,7±10,5%) – прояви гестозу та пієлонефриту та у 1 (11,1±7,4%) матері вагітність перебігала на фоні анемії. Останніми роками зростає інтерес дослідників до проблеми стану здоров'я дитини після народження шляхом операції кесарева розтину. За даними акушерського анамнезу 7 (11,6±4,0%) хворих серед дітей основної були народжені шляхом операції кесарева розтину, що є статистично незначущим і ймовірно не мало вплив в подальшому на розвиток ГВ. Всі діти основної групи народжені доношеними у терміні 39,3±0,57 тижнів, не мали патологічних станів новонароджених та народжені з середньою масою тіла 3310,9±398,5 г, серед яких 48 (80,0±5,1%) – з нормальною масою тіла, 3 (5,0±2,8%) – з надмірною масою тіла та 9 (15,0±4,6%) – з малою масою тіла.

Раціональне харчування дітей першого року життя забезпечує в подальшому морфофункціональне дозрівання органів і систем організму дитини і гарантує досягнення генетично детермінованого кінцевого росту і вікового розвитку [68]. Серед обстежених більшість дітей знаходилась на природному вигодовуванні (38 (63,0±6,2%)), з них майже половина (47,3±8,1%) отримувала материнське молоко більше, ніж 1 рік , що забезпечує правильний, повноцінний розвиток цих дітей в майбутньому. 13 (21,0±5,2%) дітей знаходились на змішаному вигодовуванні та 9 (15,0±4,6%) – вигодовувались штучно. Під час оцінки критеріїв сили зв'язку між дітьми, які знаходились на штучному та змішаному вигодовуванні і дітьми, у яких діагностовано середньоважкий та важкий перебіг геморагічного васкуліту, встановлений слабкий зв'язок, що свідчить про відсутній вплив вигодовування дитини а важкість перебігу ГВ.

Констатовано, що 55 (91,6±3,5%) дітей основної групи щеплені за діючим календарем, 4 дитини (6,6±3,2%) щеплені за індивідуальним планом та 1 (1,6±1,6%) дитина не була щеплена.

Проведене ретельне опрацювання даних алергологічного анамнезу. Встановлено, що 30 (50,0±6,4%) хворих основної групи мали алергічну настроєність організму, а саме у 11 (18,3±4,9%) – відмічали харчову алергію, у 5 (8,3±3,5%) – медикаментозну та у 14 (23,3±5,4%) дітей – змішану алергію.

Часті гострі респіраторні захворювання (4 та більше раз на рік) спостерігали у 44 (73,3±5,7%) дітей, наявність хронічних вогнищ інфекцій ЛОР-органів виявлено у 27 (45,0±6,4%) дітей, часті запальні захворювання дихальної системи – у 6 (10,0±3,8%) хворих та у 8 (13,3±4,3%) дітей виявлена персистуюча герпетична інфекція. Все це може значно впливати на захисні сили організму та сприяти в подальшому розвитку ГВ. Також на загальний стан організму впливає супутня соматична патологія, яка стає загальним несприятливим фоном, на тлі якого підвищується ризик виникнення різноманітних захворювань у тому числі і геморагічного васкуліту. У 17 (28,3±5,8%) хворих виявлена наявність дизметаболічної нефропатії. У 6 (10,0±3,8%) хворих зафіксований кетоацидотичний стан, у 6 (10,0±3,8%) хворих – жовчнокам’яна хвороба. Таким чином приведені дані свідчать про те, що у 41 (68,3±6,0%) хворих з ГВ були порушення обміну речовин (табл. 3.2).

*Таблиця 3.2*

**Частота несприятливих анамнестичних факторів серед дітей з ГВ**

|  |  |
| --- | --- |
| Фактор | Усього |
| Абс. | (р%±sp%) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Алергія | харчова | 11 | 18,3±4,9 |
| медикаментозна | 5 | 8,3±3,5 |
| змішана | 14 | 23,3±5,4 |
| Преморбідний фон | часті гострі респіраторні захворювання | 44 | 73,3±5,7 |
| хронічні вогнища інфекцій ЛОР-органів | 27 | 45,0±6,4 |
| часті запальні захворювання дихальної системи | 6 | 10,0±3,8 |
| персистуюча герпетична інфекція | 8 | 13,3±4,3 |

*Продовження табл. 3.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Супутні захворювання | дисметаболічна нефропатія | 17 | 28,3±5,8 |
| кетоацидотичний стан | 6 | 10,0±3,8 |
| жовчнокам’яна хвороба | 6 | 10,0±3,8 |

Проаналізовано та систематизовано фактори, які могли послужити пусковим механізмом розвитку ГВ. У 34 (56,6±6,3%) хворих основної групи найбільшу частоту факторів, які передували розвитку ГВ, склали гострі респіраторні захворювання. Зафіксовано, що майже у кожного 4 хворого основної групи розвитку хвороби сприяли ті чи інші алергійні процеси (23,3±5,4%), що підкреслює важливу патогенетичну роль алергії в розвитку ГВ у дітей. Згідно даним, які наводяться в літературі про високу значимість ангіни в розвитку ГВ, нами вона напередодні захворювання на ГВ відмічена у 7 (11,6±4,1%) хворих (табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

**Ймовірні причинно-значущі фактори, що передували розвитку геморагічного васкуліту у дітей**

|  |  |
| --- | --- |
| Захворювання та патологічні стани | Усього |
| Абс. | (р%±sp%) |
| Гострі респіраторні захворювання | 34 | 56,6±6,3 |
| Ангіна | 7 | 11,6±4,1 |
| Гострий бронхіт | 5 | 8,3±3,5 |
| Харчова алергія | 11 | 18,3±4,9 |
| Інсектна алергія  | 2 | 3,3±2,3 |
| Медикаментозна алергія | 1 | 1,6±1,6 |

При надходженні до стаціонару встановлено, що у 57 (95,0±2,81%) дітей загальний стан був середньої важкості та у 3 (5,0±2,81%) – важкий. Аналізуючи скарги дітей з’ясовано, що у 25 (42,0±6,3%) дітей відмічалося підвищення температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр. 60 (100%) дітей скаржились на наявність геморагічного висипу, 50 (83,3±4,8%) дітей пред’являли скарги на біль та набряк суглобів, 25 (42,0±6,3%) дітей відмічали скарги з боку ШКТ у вигляді болі в животі, нудоти, блювоти та послаблення стулу та у 37 (61,6±6,2%) хворих спостерігали загальні скарги у вигляді головного болю, слабкості та зниження апетиту.

*Таблиця 3.4*

**Частота клінічних синдромів геморагічного васкуліту у дітей**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Синдром | Абс. | (р%±sp%) |
| Шкіряний | 60 | 100,0 |
| Суглобовий | 50 | 83,3±4,8 |
| Абдомінальний | 25 | 42,0±6,3 |
| Нирковий | 9 | 15,0±4,6 |

Як свідчать дані табл. 3.4, шкіряний синдром реєстрували у всіх дітей основної групи. Не на багато менше, а саме у 50 (83,3±4,8%) дітей зафіксований суглобовий синдром. Також з’ясовано, що майже у кожної 2 хворої дитини реєструвався абдомінальний синдром та у кожної 5 – нирковий синдром. Таким чином, дивлячись на представлені дані, число зареєстрованих синдромів більше числа дітей, які знаходились під наглядом, що пояснюється різноманітними варіантами поєднання синдромів у дітей , хворих на геморагічний васкуліт.

Під час розгляду нозологічної структури обстежуваних дітей, виявлено, що у 8 (13,3±4,3%) хворих зареєстрована шкірна форма захворювання, у 24 (40,0±10,0%) – шкірно-суглобова, у 19 (31,6±6,0%) – змішана форма ГВ та у 9 (15,0±4,6%) дітей – змішана форма з нирковим синдромом. У 40 (66,6±6,2%) дітей реєструвався гострий перебіг захворювання, у 3 (5,0±2,8%) – затяжний та у 17 (28,3±5,8%) – рецидивуючий перебіг ГВ. З табл. 3.5 видно, що гострий перебіг захворювання зустрічався переважно при шкірно-суглобовій та змішаній формах ГВ (77,5±6,6%), затяжний перебіг зафіксовано лише при змішаній та змішаній формах з нирковим синдромом та рецидивуючий перебіг захворювання, який зустрічався майже у третини хворих, найчастіше припадав на шкірну та шкірно-суглобову форму ГВ (70,5±11,0%).

*Таблиця 3.5*

**Розподіл хворих за формою та перебігом геморагічного васкуліту**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПеребігФорма | Гострий | Затяжний | Рецидивуючий | Усього |
| n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% |
| шкірна | 3 | 7,5±4,1 | 0 | 0 | 5 | 29,4±11 | 8 | 13,3±4,3 |
| шкірно-суглобова | 17 | 42,5±7,8 | 0 | 0 | 7 | 41,1±11,9 | 24 | 40,0±6,3 |
| змішана форма | 14 | 35,0±7,5 | 1 | 33,3±27,2 | 4 | 23,5±10,2 | 19 | 31,6±6 |
| змішана форма з нирковим синдромом | 6 | 15,0±5,6 | 2 | 66,6±27,2 | 1 | 5,8±5,6 | 9 | 15,0±4,6 |
| Усього | 40 | 66,6±6\* | 3 | 5,0±2,8\* | 17 | 28,3±5,8\* | 60 | 100 |

Примітка. \* - % від загальної кількості хворих.

В залежності від виразності клінічних проявів захворювання та ступеня змін лабораторних показників (аналогічно критеріям Киселя-Джонса-Нестерова – при гострій ревматичній лихоманці) виділили І, ІІ та ІІІ ступень активності геморагічного васкуліту. З’ясовано, що з І ступенем активності спостерігали 19 (31,6±6,0%) хворих, 22 (36,6±6,2%) хворих – з ІІ ступенем та 19 (31,6±6,0%) хворих – з ІІІ ступенем активності захворювання. Як видно з табл. 3.6, серед дітей з І ступенем переважали хворі зі шкірно-суглобовою формою (52,6±11,4%), ІІ ступінь майже порівну розділили між собою шкірно-суглобова та змішана форми (40,9±10,1% та45,5±10,6% відповідно) та серед дітей з ІІІ ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом (47,7±11,4%), а діти зі шкірною формою з ІІІ ступенем активності не реєструвались.

Як відомо, шкірний синдром при геморагічному васкуліті є обов’язковим та являється «паспортом» даного захворювання. У всіх випадках висип проявлявся у вигляді симетричних плямисто-папульозних геморагічних висипань, які розташовувались у 60 (100,0%) хворих на нижніх кінцівках, у 36 (60,0±6,3%) хворих висип розповсюджувався на сідниці, у 21 (35,0±6,1%) хворого – на верхні кінцівки та у найбільш тяжких випадках (4 (6,6±3,2%) хворих) – на шию та обличчя. У 16 (26,6±5,7%) висип супроводжувався свербежем, у 12 (20,0±5,1%) хворих – печінням. У половини хворих (31 (51,6±6,4%)) висип носив зливний характер.

*Таблиця 3.6*

**Розподіл хворих на геморагічний васкуліт за формою та активністю захворювання**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| АктивністьФорма | І ступінь | ІІ ступінь | ІІІ ступінь | Усього |
| n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% |
| шкірна | 5 | 26,3±10,1 | 3 | 13,6±7,3 | 0 | 0 | 8 | 13,3±4,3 |
| шкірно-суглобова | 10 | 52,6±11,4 | 9 | 40,9±10,4 | 5 | 26,3±10,1 | 24 | 40,0±6,3 |
| змішана форма | 4 | 21,0±9,3 | 10 | 45,5±10,6 | 5 | 26,3±10,1 | 19 | 31,6±6,0 |
| змішана форма з нирковим синдромом | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 47,7±11,4 | 9 | 15,0±4,6 |
| Усього | 19 | 31,6±6,0\* | 22 | 36,6±6,0\* | 19 | 31,6±6,0\* | 60 | 100 |

Примітка. \* - % від загальної кількості хворих.

Суглобовий синдром зустрічався другим за частотою у 50 (83,3±4,8%) хворих та виникав водночас зі шкірним. Клінічно даний синдром проявлявся артралгіями, набряком та обмеженням рухів. У 8 (16,0±5,1%) хворих зафіксована гіперемія уражених суглобів. Найбільш часто уражались гомілкові суглоби (47 (94,0±3,3%) хворих), на другому місці колінні суглоби – у 19 (38,0±6,8%) хворих, потім – променевозапястні (7 (14,0±4,9%) дітей) та лише у однієї дитини зафіксовано ураження ліктьового суглобу.

Абдомінальний синдром встановлено у 25 (42,0±6,3%) хворих, який проявлявся у всіх хворих вираженими схваткоподібними болями без чіткої локалізації. Крім цього у 8 (32,0±9,3%) хворих зареєстровані диспептичні розлади з боку ШКТ у вигляді нудоти та блювання та у 2 хворих – у вигляді послаблення стулу.

Нирковий синдром зустрічався у 9 (15,0±4,6%) хворих наряду з іншими трьома синдромами. Його наявність характеризувалась змінами в загальному аналізі сечі у вигляді гематурії, протеїнурії та циліндрурії, а також порушенням функції нирок з подальшим збільшенням значень креатинину, сечовини та зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

## 3.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, хворих на геморагічний васкуліт, залежно від ступеня активності патологічного процесу

З урахуванням важкості перебігу та ступеня активності патологічного процесу всі діти були поділені на наступні групи: 1 група - пацієнти з легким перебігом захворювання або І ступенем активності (n=19), 2 група - діти із середньотяжким перебігом або ІІ ступенем активності ГВ (n=22) і 3 група - з важким перебігом або ІІІ ступенем активності (n=19). Розподіл хворих за віком і статтю в обстежуваних групах дітей представлений в табл. 3.7.

Як видно з табл. 3.7, серед дітей 1, 2 та 3 груп спостерігається тенденція до зростання відносної кількості пацієнтів чоловічої статі (52,6±6,4%, 63,6±6,2%, 57,8±6,3%, відповідно). Отримані результати співпадають із загальновідомими даними літератури щодо більшої вірогідності розвитку геморагічного васкуліту серед пацієнтів чоловічої статі. В нашому дослідженні загальна кількість хлопчиків серед дітей 1 групи в 1,1 рази більше, серед дітей 2 групи в – 1,75 рази більше хлопчиків, серед дітей 3 групи в – 1,37 рази більше хлопчиків, ніж дівчаток. Також під час аналізу вікових особливостей серед дітей 1, 2 та 3 груп спостерігається чітка тенденція до зростання питомої ваги дітей дошкільного та шкільного віку (89,2±7,1%, 77,1±8,9%, 94,7±5,1%, відповідно).

*Таблиця 3.7*

**Розподіл хворих обстежуваних груп дітей з геморагічним васкулітом за віком і статтю**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | 1 рік – 6 років 11 міс 29 днів | 7 років – 12 років 11 міс 29 днів | 13 років - 17 років11 міс 29 днів | Усього |
| n | р%±sp% | N | р%±sp% | n | р%±sp% | n | р%±sp% |
| 1-а гр. | Хлопчики | 5 | 26,3±10,1 | 3 | 15,7±8,3 | 2 | 10,5±7 | 10 | 52,6±6,4 |
| Дівчатка | 6 | 31,5±10,6 | 3 | 15,7±8,3 | 0 | 0 | 9 | 47,4±6,4 |
| Усього | 11 | 57,8±6,3\* | 6 | 31,4±5,9\* | 2 | 10,5±3,9\* | 19 |
| К | 0,83 | 1 |  | 1,1 |
| 2-а гр. | Хлопчики | 5 | 22,7±8,9 | 6 | 27,2±9,4 | 3 | 13,6±7,3 | 14 | 63,6±6,2 |
| Дівчатка | 5 | 22,7±8,9 | 1 | 4,5±4,4 | 2 | 9,1±6,1 | 8 | 36,4±6,2 |
| Усього | 10 | 45,4±6,4\* | 7 | 31,7±6,1\* | 5 | 22,7±5,4\* | 22 |
| К | 1 | 6 | 1,5 | 1,75 |
| 3-а гр. | Хлопчики | 5 | 26,3±10,1 | 5 | 26,3±10,1 | 1 | 5,3±5 | 11 | 57,8±6,3 |
| Дівчатка | 3 | 15,7±8,3 | 5 | 26,3±10,1 | 0 | 0 | 8 | 42,2±6,3 |
| Усього | 8 | 42,1±6,3\* | 10 | 52,6±6,4\* | 1 | 5,3±2,8\* | 19 |
| К | 1,6 | 1 |  | 1,37 |

Примітки:

1. 

2. \* - % від загальної кількості дітей відповідної групи

Таким чином, проведений статистичний аналіз групових вікових і статевих відмінностей серед обстежених дітей 1, 2 та 3 груп виявив наступні тенденції: зростання питомої ваги дітей дошкільного та шкільного віку, а також відповідне підвищення кількості хлопчиків серед обстежених дітей.

З І ступенем активності патологічного процесу означено 19 (31,6±6%) хворих. З’ясовано, що у 17 (89,4±7%) дітей захворювання розпочалось після перенесених гострих респіраторних захворювань та у 2 (10,0±7%) дітей батьки не змогли пов’язати маніфестацію ГВ з конкретною причиною. Майже кожний другий пацієнт (47,3±11,4%) вказував на наявність різноманітних алергійних реакцій в анамнезі. Важливо, що 8 (42,1±11,3%) дітей мали хронічні вогнища інфекції з боку верхніх дихальних шляхів.

Всі діти з мінімальним ступенем активності надходили до стаціонару у стані середньої важкості. При зовнішньому огляді у 8 (42,1±11,3%) дітей звертала на себе увагу блідість шкірних покровів. Висип на шкірі у всіх хворих носив плямисто-папульозний характер, у 4 (21,1±10,3%) дітей відмічалась тенденція до злиття. У всіх хворих висип локалізувався на нижніх кінцівках, у 7 (36,8±11,1%) дітей розповсюджувався на сідниці та у 5 (26,3±10,1%) – окрім того і на верхні кінцівки. Суглобовий синдром зафіксовано у 13 (68,4±10,6%) хворих, який проявлявся артралгіями та набряком уражених суглобів. В патологічний процес залучались гомілкові та колінні суглоби. Абдомінальний синдром спостерігали лише у 4 (21,1±10,3%) хворих, його проявами служили переймоподібні болі в животі. Нирковий синдром у дітей першої групи не спостерігали.

Показники загального аналізу крові дітей, хворих на геморагічний васкуліт з легким перебігом в гострий період, свідчили про достовірно вищі рівні ШОЕ (рІ-к=0,000). Також, нами відмічено статистично достовірне зниження рівнів тромбоцитів у дітей з І ступенем активності патологічного процесу як в гострий період захворювання, так і в період клініко-лаборатоної ремісії (рІ-к=0,000, рІІ-к=0,000 відповідно).

*Таблиця 3.8*

**Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з І ступенем активності в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=19 | ІІ n=19 |
| Гемоглобін, г/л | 125 (123;129) | 125 (121;134) | 124 (117;132) |
| Еритроцити, 1012/л | 4,3 (4,2;4,6) | 4,2 (4,0;4,5) | 4,2 (3,9;4,5) |
| Лейкоцити, 109/л | 5,9 (5,6;6,3) | 5,9 (4,5;6,9) | 5,0 (4,3;5,4) |
| Тромбоцити, 109/л | 266 (250;287) | 212 (187;255)\* | 214 (185;235)\* |
| Палочкоядерні, % | 1,2 (1,0;2,0) | 1,0 (1,0;1,0) | 1,0 (1,0;1,0) |
| Сегментоядерні, % | 50,7 (48,0;54,0) | 55,0 (50,0;60,0) | 50,0 (42,0;62,0) |
| Еозінофіли, % | 1,1 (1,0;1,0) | 2,0 (1,0;2,0) | 1,0 (1,0;2,0) |
| Лімфоцити, % | 42,3 (40,0;45,0) | 40,0 (32,0;43,0) | 42,0 (32,0;50,0) |
| Моноцити, % | 4,4 (3,0;6,0) | 3,0 (2,0;4,0) | 5,0 (4,0;6,0) |
| ШОЕ, мм/г | 7,7 (7,0;9,0) | 14,0 (10,0;20,0)\* | 7,0 (5,0;12,0) \*\* |

Примітка. Тут і надалі в таблицях 3.9, 3.11, 3.12, 3.14,3.15: І, ІІ – періоди захворювання (І – гострий період, ІІ – період клініко-лабораторної ремісії), \* - достовірна різниця показників в порівнянні з показниками дітей контрольної групи (к), \*\* - достовірна різниця показників І та ІІ періодів.

В табл. 3.9 відображені отримані дані біохімічних досліджень дітей з легким перебігом геморагічного васкуліту, які свідчать про активність патологічного процесу.

В гострий період захворювання відмічалось достовірне підвищення рівня глікопротеїдів (рІ-к=0,005) та явища диспротеїнемії у вигляді підвищення рівнів гамма-глобулінів і зниження значень бета-глобулінів (рІ-к=0,000, рІІ-к=0,008 відповідно).

*Таблиця 3.9*

**Динаміка показників гострої фази запалення та протеїнограми у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з І ступенем активності в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=19 | ІІ n=19 |
| Серомукоїд,од. опт. щ. | 3,9(3,6;4,3) | 4,4(3,5;6,7) | 3,5(3,1;3,8) |
| Глікопротеїди,од. опт. щ. | 0,300(0,265;0,345) | 0,435 (0,318;0,454)\* | 0,256 (0,255;0,354) \*\* |
| Загальний білок, г/л | 69,7(66,0;75,0) | 67,4(65,0;72,0) | 68,4(64,5;69,0) |
| Альбуміни, % | 57,0 (54,8;58,0) | 58,4 (53,1;59,8)\* | 56, 0 (54,0;58,0) |
| Глобуліни:α1, % | 5,0 (4,6;5,6) | 5,3 (2,9;6,5) | 4,3 (2,5;4,9) |
| α2, % | 9,0 (7,9;10,1) | 8,5 (7,5;11,5) | 8,4 (6,7;9,4) |
| β, % | 12,1 (11,6;12,6) | 10,6 (9,7;11,5)\* | 7,6 (5,6;8,9)\*,\*\* |
| γ, % | 15,7 (14,6;16,9) | 20,0 (15,8;21,3)\* | 16,7 (15,6;18,7)\*\* |

На фоні проведеної терапії повністю куповані клінічні прояви захворювання. Лабораторні показники клінічних та біохімічних досліджень набули нормальних рівнів в порівнянні з показниками групи контролю. А саме знизились рівні ШОЕ (Т=7,5, рІ-ІІ=0,000), серомукоїду та глікопротеїдів (Т=3, рІ-ІІ=0,000; Т=6, рІ-ІІ=0,000 відповідно), що дозволило розцінювати це як розвиток клініко-лабораторної ремісії.

Діти з середньоважким перебігом захворювання (або із ІІ ступенем активності патологічного процесу) надходили до стаціонару у стані середньої важкості. Всі діти на момент первинного огляду мали геморагічний плямисто-папульозний висип на шкірі, серед них 11 (50,0±10,6%) дітей скаржились на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, 18 (81,8±8,2%) дітей відмічали симптоми загальної інтоксикаціі, 19 (86,3±7,3%) дітей пред’являли скарги на болі та набряк в суглобах та 10 (45,4±10,6%) дітей – на болі в животі.

Анамнестичні дані свідчать, що у 17 (77,2±8,9) хворих захворювання почалось після перенесених запальних захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів. 5 (22,7±8,9%) дітей пов’язували розвиток хвороби з погрішністю в дієті. Алергічні реакції в анамнезі засвідчили батьки 9 (40,9±10,4%) дітей, наявність хронічних вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів мали 10 (45,4±10,6%) хворих.

Шкірний синдром у всіх хворих з середньо важким перебігом ГВ протікав з обов’язковою локалізацією висипу на нижніх кінцівках та відсутністю його на шиї та обличчі. У 12 (54,5±10,4%) дітей висип проявлявся тенденцією до злиття та свербежем.

Суглобовий синдром зустрічався у 19 (86,3±7,3%) хворих цієї групи та проявлявся артралгіями, набряком та обмеженням рухів. Найбільш частіше до патологічного процесу залучались гомілкові (18 (81,8±8,2%) спостережень), колінні (7 (31,8±9,9%) спостережень) та променезап'ясткові (3 (13,6±7,3%) спостережень) суглоби. Абдомінальний синдром проявлявся у 10 (45,4±10,6%) дітей на фоні шкірного та суглобового синдромів та протікав у вигляді переймоподібного болю в животі, у 2 хворих спостерігали нудоту та послаблення стулу. Даних на користь розвитку ниркового синдрому у жодної дитини зафіксовано не було.

Показники гемограми представлені в табл. 3.10 та характеризуються достовірним збільшенням рівнів лейкоцитів з сегментоядерним нейтрофільозом та ШОЕ (рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000 відповідно).

Серед показників гострої фази запалення та протеїнограми можна відмітити достовірне збільшення рівнів серомукоїду, глюкопротеїдів та гамма-глобулінів (табл. 3.10).

*Таблиця 3.10*

**Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з ІІ ступенем активності в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=22 | ІІ n=22 |
| Гемоглобін, г/л | 125 (123;129) | 128 (121;138) | 125 (119;136) |
| Еритроцити, 1012/л | 4,3 (4,2;4,6) | 4,3 (4,1;4,7) | 4,3 (4,0;4,4) |
| Лейкоцити, 109/л | 5,9 (5,6;6,3) | 7,8 (6,3;10,8)\* | 5,2 (4,8;5,8)\*\* |
| Тромбоцити, 109/л | 266 (250;287) | 215 (190;342) | 196 (177;209) |
| Палочкоядерні, % | 1,2 (1,0;2,0) | 1,0 (1,0 6,0) | 1,0 (1,0;1,0)\*\* |
| Сегментоядерні, % | 50,7 (48,0;54,0) | 60,0 (48,0;62,0)\* | 49,5 (46,0;54,0)\*\* |
| Еозінофіли, % | 1,1 (1,0;1,0) | 1,0 (1,0;2,0) | 2,0 (1,0;3,0)\*\* |
| Лімфоцити, % | 42,3 (40,0;45,0) | 30,5 (24,0;38,0)\* | 42,0 (37,0;46,0)\*\* |
| Моноцити, % | 4,4 (3,0;6,0) | 6,0 (3,0;9,0) | 4,0 (3,0;9,0) |
| ШОЕ, мм/г | 7,7 (7,0;9,0) | 20,0 (14,0;27,0)\* | 6,0 (5,0;10,0)\*\* |

У більшості хворих через тиждень перебування в стаціонарі відмічали позитивну клінічну динаміку, у вигляді нормалізації температурної реакції, покращення самопочуття, зворотного розвитку висипу. У 4 (18,1±8,1%) хворих зафіксовано рецидив шкірного синдрому на фоні гострого респіраторного захворювання та приєднання симптомів загальної інтоксикації.

Позитивна динаміка клінічних проявів ГВ, а саме покращення на 3-4 тижні захворювання загального стану дітей, відсутність шкірного, суглобового та абдомінальних синдромів та нормалізація клінічних та біохімічних показників, зокрема статистично достовірне зниження рівнів лейкоцитів (Т=23, рІ-ІІ=0,000), палочкоядерних нейтрофілів (Т=2, рІ-ІІ=0,005), сегментоядерних нейтрофілів (Т=23, рІ-ІІ=0,015), ШОЕ (Т=3, рІ-ІІ=0,000), серомукоїду, глікопротеїдів та гамма-глобулінів (Т=2, рІ-ІІ=0,000, Т=6, рІ-ІІ=0,000, Т=19,5, рІ-ІІ=0,000 відповідно), що свідчило про розвиток клініко-лабораторної ремісії у хворих з ІІ ступенем активності ГВ (табл. 3.11).

*Таблиця 3.11*

**Динаміка показників гострої фази запалення та протеїнограми у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з ІІ ступенем активності, в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=22 | ІІ n=22 |
| Серомукоїд,од. опт. щ. | 3,9(3,6;4,3) | 5,9(4,5;7,9)\* | 3,8(3,4;4,2)\*\* |
| Глікопротеїди,од. опт. щ. | 0,300(0,265;0,345) | 0,391(0,322;0,533)\* | 0,301 (0,264;0,344)\*\* |
| Загальний білок, г/л | 69,7(66,0;75,0) | 67,5(63,2;70,0) | 66,2(63,4;69,2) |
| Альбуміни, % | 57,0 (54,8;58,0) | 52,1 (49,0;56,4) | 56,0 (52,0;58,0) |
| Глобуліни:α1, % | 5,0 (4,6;5,6) | 4,9 (2,9;7,0) | 4,4 (3,2;6,6) |
| α2, % | 9,0 (7,9;10,1) | 9,1 (6,0;11,8) | 9,7 (7,7;11,3) |
| β, % | 12,1 (11,6;12,6) | 12,7 (11,1;15,0) | 11,5 (7,5;13,8) |
| γ, % | 15,7 (14,6;16,9) | 20,3 (18,1;23,9)\* | 16,0 (13,0;21,0)\*\* |

Діти, хворі на ГВ з ІІІ ступенем активності патологічного процесу надходили до стаціонару переважно в стані середньої важкості (16 (84,2±8,3%) хворих) та 3 (15,7±8,3%) дітей перебували в важкому стані. Всі хворі цієї групи скаржились на досить виражені симптоми загальної інтоксикації у вигляді головного болю, слабкості, млявості та зниження апетиту. Також всім дітям був притаманний рясний геморагічний висип, 18 (94,7±5,1%) хворих пред’являли скарги на болі в суглобах, 11 (57,8±11,3%) хворих – на абдомінальні болі та у 5 (26,3±10,1%) дітей спостерігали нудоту, блювання та послаблення стулу.

У 13 (68,4±10,6%) хворих ГВ розпочався після перенесених напередодні гострих респіраторних захворювань та 6 (31,5±10,6%) дітей пов’язували розвиток хвороби з похибками в дієті, прийманням ліків та укусів комах. З анамнезу життя відомо, що 12 (63,1±11,1%) дітей мали алергійну налаштованість та половина (52,6±11,4%) хворих мали захворювання верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів.

Під час аналізу характеру шкірного синдрому нами з’ясовано наступне: висип носив розповсюджений характер з тенденцією до злиття та супроводжувався свербіжем та печінням.

Суглобовий синдром зареєстровано у 18 (94,7±5,1%) хворих та також як і у попередніх хворих проявлявся артралгіями, периартикулярним набряком та обмеженням рухів . До патологічного процесу залучались гомілкові (18 (94,7±5,1%) дітей), колінні – (8 (42,1±11,3%) дітей), променезап'ясткові (4 (21,1±9,3%) дітей) суглоби та у одного хворого зафіксовано ураження ліктьових суглобів.

Абдомінальний синдром розвився у 10 (52,6±11,4%) хворих та протікав на фоні шкірного та суглобового синдромів. Проявами його стали колікоподібні болі в животі, нудота, блювання.

Ураження нирок зафіксовано у 9 (47,3±11,4%) хворих з ІІІ ступенем активності патологічного процесу на фоні шкірного, суглобового та абдомінального синдромів. У 2 хворих зміни в аналізах сечі зафіксовані в перші дні захворювання, у інших 7 хворих – на 2-3 тижні. Головним чином залучення нирок в патологічний процес фіксували у вигляді сечового синдрому (транзиторна гематурія, протеїнурія та циліндрурія).

Лабораторні показники загального аналізу крові підтверджували важкість перебігу ГВ у дітей цієї групи, а саме статистично достовірне підвищення рівнів лейкоцитів, палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, ШОЕ (рІІІ-к=0,000, рІ-к=0,019, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000 відповідно) та зниження рівнів тромбоцитів та лімфоцитів (рІ-к=0,000, рІ-к=0,000 відповідно) (табл. 3.12).

*Таблиця 3.12*

**Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з ІІІ ступенем активності, в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=19 | ІІ n=19 |
| Гемоглобін, г/л | 125 (123;129) | 123 (117;140) | 119 (115;129) |
| Еритроцити, 1012/л | 4,3 (4,2;4,6) | 4,2 (3,9;4,5) | 4,0 (3,7;4,3)\* |
| Лейкоцити, 109/л | 5,9 (5,6;6,3) | 11,8 (6,4;15,0)\* | 7,3 (6,0;8,5)\* |
| Тромбоцити, 109/л | 266 (250;287) | 194 (156;256)\* | 188 (160;217)\* |
| Палочкоядерні, % | 1,2 (1,0;2,0) | 4,0 (1,0;5,0)\* | 1,0 (1,0;1,0) |
| Сегментоядерні, % | 50,7 (48,0;54,0) | 60,0 (55,0;70,0)\* | 50,0 (46,0;57,0) |
| Еозінофіли, % | 1,1 (1,0;1,0) | 1,0 (1,0;2,0) | 1,0 (1,0;2,0) |
| Лімфоцити, % | 42,3 (40,0;45,0) | 29,0 (19,0;36,0)\* | 40,0 (36,0;47,0) |
| Моноцити, % | 4,4 (3,0;6,0) | 4,0 (2,0;5,0) | 5,0 (4,0;7,0) |
| ШОЕ, мм/г | 7,7 (7,0;9,0) | 25,0 (22,0;28,0)\* | 6,0 (5,0;10,0) |

Реєстрували також достовірне підвищення рівнів серомукоїду, глікопротеїдів та гамма-глобулінів, як маркерів гострої фази запалення, в порівнянні з показниками дітей групи контролю (рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, відповідно) (табл 3.13).

На фоні проведеної терапії у 11 (57,8±11,3%) хворих спостерігався рецидив шкірного синдрому. У хворих зі змішаною формою з нирковим синдромом сечовий синдром зберігався на протязі 1-2 місяців.

*Таблиця 3.13*

**Динаміка показників гострої фази запалення та протеїнограми у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з ІІІ ступенем активності, в динаміці захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Період захворювання |
| І n=19 | ІІ n=19 |
| Серомукоїд, од.опт. щ. | 3,9 (3,6;4,3) | 7,2 (4,8;9,1)\* | 4,2 (3,7;4,5) |
| Глікопротеїди, од. опт. щ. | 0,300 (0,265;0,345) | 0,492 (0,338;0,554)\* | 0,333 (0,273;0,456) |
| Загальний білок, г/л | 69,7 (66,0;75,0) | 65,5 (60,0;75,0) | 65,0 (60,0;68,0) |
| Альбуміни, % | 57,0 (54,8;58,0) | 55,6 (50,0;60,6) | 54,0 (50,0;57,0) |
| Глобуліни:α1, % | 5,0 (4,6;5,6) | 4,4 (3,0;5,0)\* | 4,9 (3,3;6,9) |
| α2, % | 9,0 (7,9;10,1) | 9,5 (7,6;11,4) | 8,9 (8,4;12,1) |
| β, % | 12,1 (11,6;12,6) | 10,0 (8,6;11,0)\* | 13,0 (10,5;14,1) |
| γ, % | 15,7 (14,6;16,9) | 25,0 (21,5;26,0)\* | 14,2 (8,9;20,5) |

Стосовно лабораторних показників, то в динаміці рівні лейкоцитів знизились (Т=26, рІ-ІІ=0,005), але залишились достовірно вищими за рівні групи контролю (рІІ-к=0,008). Рівні палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та ШОЕ статистично достовірно змінились (Т=0, рІ-ІІ=0,003, Т=26, рІ-ІІ=0,005, Т=22, рІ-ІІ=0,003, Т=1, рІ-ІІ=0,000 відповідно) та відповідали нормам. Показники гострої фази запалення також знизились та досягли нормальних рівнів (серомукоїд Т=6, рІ-ІІ=0,000, глікопротеїдиТ=24, рІ-ІІ=0,004).

## 3.3. Характеристика системи гемостазу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Патогенез розвитку геморагічного васкуліту у дітей в значній мірі визначається порушеннями систем зсідання та проти зсідання, що спричинені пошкодженим ендотелієм судинної стінки в системі мікроциркуляції. Зміни в системі гемостазу при геморагічному васкуліті схожі з такими при ДВЗ-синдромі, проте є відмінності від «класичного» ДВЗ. При васкулиті процес обмежується I (гіперкоагуляційною) стадією. Вкрай рідко (тільки при блискавичній формі) виникають ознаки, властиві II і III стадіями ДВЗ.

Про стан коагуляційного потенціалу крові судили за результатами показників аутокоагуляціоного тесту (АКТ), рівнів протромбінового часу (індексу) і фібриногену, а також тромбоцитів крові. Показники аутокоагуляційного тесту дозволяють оцінити ранні етапи утворення тромбопластину і тромбіну, про що судять за показниками активності зсідання (А, %) на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші, максимальної активності зсідання (МА, %), Т1-часу (хв.) досягнення половини МА, Т2-часу (хв.) досягнення максимальної активності зсідання, індексу інактивації тромбопластину і тромбіну (ІІТ, у.о.), що дозволяє побічно судити про рівень антитромбіну-III в крові, фібринолізу (Ф, хв.). Оскільки висхідна частина кривої АКТ відображає наростання і максимальну активність зсідання крові, а спадна - швидкість і інтенсивність інактивації тромбіну, то АКТ дає досить переконливе уявлення про стан системи гемостазу.

На нашу думку, доцільним було проведення аналізу показників коагуляційного гемостазу в залежності від ступеня активності ГВ, як в гострий період, так і в період клініко-лабораторної ремісії (табл. 3.14).

Встановлено, що у дітей з мінімальним ступенем активності в гострий період статистично достовірно підвищувались рівні А та фібриногену (р1-к=0,000, р1-к=0,000, відповідно) та зменшувались рівні T2, ІІТ та протромбінового індексу (р1-к=0,000, р1-к=0,016, р1-к=0,028) в порівнянні з показниками дітей контрольної групи.

*Таблиця 3.14*

**Показники систем зсідання та проти зсідання крові у дітей хворих на геморагічний васкуліт в залежності від ступеня активності захворювання в гострий період, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Ступень активності |
| Іn=19 | ІІn=22 | ІІІn=19 |
| А, % | 16, 0 (15,6;16,5) | 28,0 (26,0;30,0)\* | 26,0(24,0;28,0)\* | 30,5(24,0;33,0)\* |
| Т1, хв. | 3,4 (3,2;3,5) | 3,1 (2,8;3,7) | 3,5 (3,4;3,7) | 3,6 (3,2;3,9) |
| Т2, хв. | 10,0 (10,0;10,0) | 8,0(8,0;9,0)\* | 8,0(8,0;10,0)\* | 8,0(8,0;10,0)\* |
| МА, % | 97,0(96,0;98,0) | 98,0 (93,0;103,0) | 103,5 (100,0;105,0)\* | 105,0 (98,0;108,0)\* |
| Ф, хв | 54,0 (53,0;54,0) | 53,0 (50,0;54,0) | 54,0 (50,0;60,0) | 54,0 (53,0;60,0) |
| ІІТ, у.о. | 2,0(2,0;2,1) | 2,0(1,8;2,0)\* | 1,9(1,7;2,0)\* | 1,8(1,7;2,0)\* |
| Фібриноген, г/л | 3,0 (2,8;3,3) | 3,8 (3,6;4,0)\* | 3,6 (2,7;4,4) | 4,4 (3,6;5,0)\* |
| Протромбіновий індекс, % | 99,8 (99,5;100,0) | 98,0 (84,0;100,0)\* | 94,5 (87,0;100,0)\* | 96,0 (90,0;100,0) |
| KWH (А, %)=43,23, p=0,000, KWH (Т2, хв.)=19,58, p=0,000, KWH (МА, %)=21,89, p=0,000, KWH (ІІТ, у.о.)=11,55, p=0,000, KWH (Фібриноген, г/л)=24,88, p=0,000 |

Примітки:

1. \*- р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.
2. І, ІІ, ІІІ – ступінь активності

У дітей з ІІ ступенем активності виявили ідентичні зміни показників системи гемостазу, але ще більш виражені та до них долучилось підвищення рівня максимальної активності зсідання (р2-к=0,000). Зміни показників систем зсідання та проти зсідання у дітей з важким перебігом та ІІІ ступенем активності ГВ мали найбільш виражений характер порушень. Наведені дані свідчать про суттєві порушення системи гемостазу, які проявляються різним ступенем гіперкоагуляції, яка, в свою чергу знаходилась в прямій залежності від важкості перебігу захворювання.

Виявлені наступні кореляційні зв’язки між деякими біохімічними показниками та рівнями значень системи зсідання та проти сідання. Так, у хворих з мінімальним ступенем активності ГВ зафіксовано достовірні прямі кореляційні зв’язки рівнів активності зсідання (А, %) на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші та рівнів ШОЕ, серомукоїду, глікопротеїдів, максимальної активності зсідання (МА, %), фібриногену (rxy=0,70, rxy= 0,68, rxy= 0,64, rxy= 0,47, rxy= 0,51 відповідно (р<0,05)), рівнів Т2 та рівнів тромбоцитів, ІІТ (rxy = 0,64, rxy = 0,52 відповідно (р<0,05)). Зворотній кореляційний зв'язок спостерігали серед рівнів А та показників Т1, Т2 (rxy=-0,53, rxy=-0,54, відповідно (р<0,05)), між рівнем Т1 та рівнем фібриногену (rxy=-0,47, відповідно (р<0,05)), рівнів Т2 та рівнів серомукоїду (rxy = -0,56, відповідно (р<0,05)). У хворих з ІІ ступенем активності ГВ зареєстровані достовірні прямі кореляційні зв’язки рівнів А та показників лейкоцитів, ШОЕ, серомукоїду, фібриногену (rxy = 0,50, rxy = 0,58, rxy = 0,63, rxy = 0,45 відповідно (р<0,05)), між рівнями МА та фібриногену (rxy = 0,45 відповідно (р<0,05)), рівнів фібриногену та рівнів лейкоцитів, ШОЕ, серомукоїду (rxy = 0,46, rxy = 0,58, rxy = 0,43, rxy = 0,52 відповідно (р<0,05)). Зворотній кореляційний зв'язок спостерігали серед рівнів А та показників Т1 (rxy = -0,66, відповідно (р<0,05)), рівнів МА та рівнів ІІТ (rxy = -0,42, відповідно (р<0,05)). У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ виявлені достовірні позитивні кореляційні зв’язки рівнів А та рівнів ШОЕ, тромбоцитів, серомукоїду, глікопротеїдів, гамма-глобулінів, фібриногену крові (rxy = 0,46, rxy = 0,53, rxy = 0,71, rxy = 0,47, rxy = 0,60, rxy = 0,73, rxy = 0,60 відповідно (р<0,05)). Зворотні кореляційні зв’язки рівнів А та Т1, Т2 (rxy = -0,57, rxy = -0,67, відповідно (р<0,05)), рівнів Т2 та серомукоїдів, глікопротеїдів, гамма-глобулінів крові (rxy = -0,58, rxy = -0,49, rxy = -0,54, відповідно (р<0,05)).

Таким чином, наявними кореляційними зв’язками підтверджено залежність характеру та вираженості коагуляційних порушень від важкості та активності запального процесу.

*Таблиця 3.15*

**Показники систем зсідання та проти зсідання крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в залежності від ступеня активності захворювання в період клініко-лабораторної ремісії, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к) n=17 | Ступень активності |
| Іn=19 | ІІn=22 | ІІІn=19 |
| А, % | 16, 0 (15,6;16,5) | 18,0 (16,0;23,0) | 17,9 (12,0;20,5) | 24,0 (20,0;25,0)\* |
| Т1, хв. | 3,4 (3,2;3,5) | 3,0 (2,7;3,4) | 3,4 (3,3;3,6) | 3,0 (2,8;3,3)\* |
| Т2, хв. | 10,0 (10,0;10,0) | 10,0 (10,0;10,0) | 10,0 (8,0;11,0) | 10,0 (10,0;10,0) |
| МА, % | 97,0 (96,0;98,0) | 100,0 (98,0;103,0) | 100,0 (94,0;103,0) | 100,0 (100,0;103,0)\* |
| Ф, хв | 54,0 (53,0;54,0) | 52,0 (52,0;52,0)\* | 52,0 (52,0;53,0)\* | 54,0 (52,0;54,0) |
| ІІТ, у.о. | 2,0 (2,0;2,1) | 2,0 (1,8;2,0) | 2,0 (2,0;2,1) | 2,0 (2,0;2,1) |
| Фібриноген, г/л | 3,0 (2,8;3,3) | 3,0 (2,2;3,6) | 3,1 (2,4;3,6) | 3,1 (2,4;3,6) |
| Протромбіновий індекс, % | 99,8 (99,5;100,0) | 98,0 (86,0;100,0) | 93,0 (83,0;98,0)\* | 98,0 (92,0;104,0) |
| KWH (А, %)=26,29, p=0,000, KWH (Т1, хв.)=17,40, p=0,000, KWH (МА, %)=14,31, p=0,002 |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

В динаміці, в період формування клініко-лабораторної ремісії спостерігали зменшення ознак гіперкоагуляції та покращення процесів фібринолізу, що сприяло врівноваженню функціональній активності систем зсідання та проти зсідання крові (табл. 3.15).

## 3.4. Показники клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Щоб мати уявлення про специфічні та неспецифічні показники захисту організму у дітей, хворих на ГВ, в динаміці захворювання вивчались наступні показники: абсолютні та відносні рівні CD3 (Т заг.), абсолютні та відносні рівні CD4 (Т хелп.), абсолютні та відносні рівні CD8 (Т кіл.), співвідношення CD4/CD8, абсолютні та відносні рівні CD22 (В лімф.), абсолютні та відносні рівні CD16 (NK), ЦІК, Ig G, Ig A, Ig M. Ig M, г/л, нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число, ІАН, мієлопероксидаза, ЛКБ, NST-тест.

Стосовно клітинних ефекторів імунної системи в гострий період захворювання, то їх зміни носили різноспрямований характер при різних ступенях важкості ГВ. Так, вміст Т-лімфоцитів в крові у дітей з І ступенем активності патологічного процесу статистично не відрізнявся від показників групи контролю.

У дітей з ІІ ступенем активності зафіксовано підвищення загального числа абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів (2,50 (2,20;3,20) \*109/л, 73 (68;80) %) в порівнянні з показниками крупи контролю, що свідчить про гіперреактивність системи. Також виявлено підвищення показника співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів за рахунок підвищення перших та зниження останніх в порівнянні з показниками групи контролю. Також рівень натуральних кілерів був в 2 рази вище за рівні даних групи контролю. У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ виявлені аналогічні зміни стану Т-клітинної ланки, але ще більш виражені. Зниження функції CD8 веде до переважання стимулюючого впливу Т-хелперів, в тому числі і на В-лімфоцити, які продукують антитіла. При цьому їх кількість може досягти критичного рівня, що здатне викликати пошкодження власних тканин організму (табл. 3.16).

*Таблиця 3.16*

**Показники клітинної ланки імунітету в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| CD3 (Т заг.), абс.ч.\*109/л | 1,60(1,56;1,68) | 2,50(2,20;3,20)\* | 5,70(4,00;6,90)\* | 1,60(1,40;1,80) |
| % | 67(65;68) | 73(68;80) | 79(76;80)\* | 69(65;72) |
| CD4 (Т хелп.), абс.ч.\*109/л | 0,90(0,90;1,00) | 1,75(1,50;2,00)\* | 3,90(3,20;4,50)\* | 0,90(0,80;1,00) |
| % | 36(34;40) | 37(36;39) | 53(51;60)\* | 37(35;40) |
| CD8 (Т кіл.), абс.ч.\*109/л | 0,75(0,65;0,75) | 0,75(0,70;0,80) | 1,70(1,00;2,00)\* | 0,74(0,70;0,80) |
| % | 32(30;34) | 26(22;30) | 27(24;30) | 30(27;32) |
| CD4/ CD8 | 1,28(1,20;1,53) | 2,31(1,50;2,85)\* | 2,38(1,85;2,73)\* | 1,17(1,12;1,25) |
| CD16 (NK), абс.ч.\*109/л | 0,34(0,30;0,35) | 0,60(0,50;0,90)\* | 1,80(0,90;2,00)\* | 0,30(0,20;0,30) |
| % | 12(11;12) | 18(15;19)\* | 23(18;25)\* | 12(10;14) |

Примітка. \*-р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Наведені дані підтверджує аналіз рівнів клітинних ефекторів гуморальної ланки імунітету (CD22), який вказує на їх підвищення та наявність прямої залежності від важкості перебігу ГВ (табл. 3.17).

*Таблиця 3.17*

**Показники гуморальної ланки імунітету в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| CD22 (В лімф.), абс.ч.\*109/л | 0,60(0,50;0,65)\* | 1,21(1,10;1,32)\* | 1,90(1,60;2,40)\* | 0,50(0,40;0,60) |
| % | 18(17;20) | 26(22;29)\* | 35(27;37)\* | 17(13;19) |
| Ig A,г/л | 2,29 (2,12;2,43)\* | 3,25 (2,90;3,50)\* | 2,70 (2,20;3,30)\* | 1,22 (0,90;1,62) |
| Ig M,г/л | 1,70 (1,10;2,00)\* | 2,15 (2,00;2,60)\* | 1,55 (1,26;2,40)\* | 0,98 (0,82;1,11) |
| Ig G,г/л | 10,70 (9,98;12,30) | 14,35 (13,00;15,70)\* | 9,98 (8,00;12,70) | 9,95 (8,16;11,24) |
| ЦІК, у.о. | 67 (59;74)\* | 81 (76;86)\* | 136 (100;162)\* | 29 (25;34) |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

В гострий період захворювання реєстрували підвищення рівнів ЦІК в крові. Статистична обробка отриманих даних вказують на достовірні відмінності рівнів ЦІК у дітей від мінімального до максимального ступеня активності ГВ (67 (59;74) у.о., 81 (76;86) у.о., 136 (100;162) у.о., відповідно). Підчас аналізу рівнів Ig A в сироватці крові в гострий період ГВ виявлені статистично значущі відмінності з показниками групи контролю. Найбільш виражені зміни виявлені у дітей з ІІ ступенем активності (3,25 (2,90;3,50) г/л). Стосовно рівнів Ig G в сироватці крові, то достовірне підвищення зареєстровано у дітей з середньоважким перебігом ГВ (14,35 (13,00;15,70) г/л). Рівень Ig M в сироватці крові достовірно підвищено в гострий період захворювання у дітей всіх ступенів активності (табл. 3.17).

*Таблиця 3.18*

**Показники фагоцитозу в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| Нейтрофіли фагоцитуючі, % | 88 (85;94)\* | 67 (64;77)\* | 50 (47;55)\* | 82(78;86) |
| Фагоцитарне число | 6,0 (4,3;6,5)\* | 3,2 (3,1;5,0) | 2,4 (2,2;3,1)\* | 4,2(3,8;4,8) |
| ІАН | 0,98 (0,90;1,00)\* | 1,10 (0,90;1,30) | 0,92 (0,78;0,92)\* | 1,09 (1,00;1,15) |
| Мієлопероксидаза, СЦК | 2,30 (2,25;2,45)\* | 2,25 (2,25;2,34)\* | 2,00 (1,88;2,50)\* | 2,56 (2,55;2,57) |
| ЛКБ, СЦК | 1,26 (1,20;1,30) | 1,27 (1,22;1,35) | 1,24 (1,12;1,26)\* | 1,23 (1,22;1,24) |
| NST-тест, % | 26 (24;30)\* | 35 (30;38)\* | 18 (14;20)\* | 9 (7;12) |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Процеси фагоцитозу реалізуються за рахунок киснезалежних механізмів, які в свою чергу здійснюються за допомогою пероксидази або перексидазонезалежних реакцій про які судять за NST-тестом, або кисненезалежних механізмів, про які судять за рівнями лізосомальних катіонних білків.

У хворих з мінімальним ступенем активності в гострий період захворювання спостерігається достовірне збільшення показників факоцитуючих нейтрофілів та фагоцитарного числа (88 (85;94) %, 6,0 (4,3;6,5), відповідно). У дітей з ІІ та ІІІ ступенем активності ГВ реєстрували поступове зниження цих показників, що може свідчити про низький резерв компенсаторних можливостей фагоцитозу у хворих даних груп та виснаження їх у зв’язку з залученням їх до елімінації продуктів запалення та ЦІК із організму.

У всіх хворих з різним ступенем активності захворювання зафіксовано достовірне збільшення показників NST-тесту в порівнянні з показниками групи контролю. Найбільші цифри реєстрували у дітей з ІІ ступенем активності (35 (30;38) %).

Активність мієлопероксидази лейкоцитів, за даними середнього цитохімічного коефіцієнту, в гострий період знижена у хворих всіх груп в порівнянні з показниками контрольної групи, особливо у дітей з ІІІ ступенем активності ГВ (2,00 (1,88;2,50), СЦК) (табл. 3.18).

Показники ЛКБ у дітей з І та ІІ ступенем активності статистично не відрізнялись від показників групи контролю, достовірне їх збільшення зафіксовано у дітей з ІІІ ступенем активності (1,24 (1,12;1,26), СЦК).

Аналізуючи показники клітинної ланки імунітету в період клініко-лабораторної ремісії з’ясовано, що у дітей з мінімальною активністю ГВ достовірних відмінностей в порівнянні з показниками групи контролю не виявлено. У дітей з ІІ ступенем активності також результати наближались до нормальних значень окрім абсолютних значень CD16 (0,50 (0,30;0,70) \*109/л). У дітей з максимальною активністю патологічного процесу зберігались досить значні порушення клітинної ланки імунітету, а саме високі рівні Т-хелперів (1,60 (1,10;2,30) \*109/л). Проте дещо підвищились рівні Т-супресорів (1,0 (0,75;2,10) \*109/л), за рахунок чого прийшов до нормальних значень показних співвідношення CD4/CD8. Вміст абсолютного та відносної кількості CD16 залишався на високому рівні та статистично відрізнявся від показників групи контролю (1,30 (0,50;1,80) \*109/л, 20 (14;24) %) (табл. 3.19).

*Таблиця 3.19*

**Показники клітинної ланки імунітету в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в період клініко-лабораторної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| CD3 (Т заг.), абс.ч.\*109/л | 1,61 (1,51;1,65) | 1,85 (1,70;2,10) | 4,20 (2,84;4,80)\* | 1,60(1,40;1,80) |
| % | 66 (64;68) | 68 (63;75) | 72 (70;74) | 69 (65;72) |
| CD4 (Т хелп.), абс.ч.\*109/л | 0,90 (0,80;0,90) | 1,10 (0,80;1,40) | 1,60 (1,10;2,30)\* | 0,90(0,80;1,00) |
| % | 35 (34;37) | 37 (35;39) | 31 (25;36)\* | 37 (35;40) |
| CD8 (Т кіл.), абс.ч.\*109/л | 0,70 (0,65;0,75) | 0,80 (0,75;0,95) | 1,0 (0,75;2,10)\* | 0,74(0,70;0,80) |
| % | 30 (28;31) | 30 (28;34) | 31 (28;35) | 30 (27;32) |
| CD4/ CD8 | 1,20 (1,14;1,28) | 1,34 (0,88;1,57) | 1,21 (0,91;2,00) | 1,17(1,12;1,25) |
| CD16 (NK), абс.ч.\*109/л | 0,30 (0,25;0,32) | 0,50 (0,30;0,70)\* | 1,30 (0,50;1,80)\* | 0,30(0,20;0,30) |
| % | 12 (11;12) | 12 (11;14) | 20 (14;24)\* | 12 (10;14) |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Показники гуморальної ланки імунітету у дітей різних ступенів активності ГВ в період клініко-лабораторної ремісії представлені в табл. 3.20. Реєстрували підвищення абсолютних значень CD22 (0,86 (0,80;0,99) \*109/л) у дітей з ІІ ступенем активності ГВ в період клініко-лабораторної ремісії. Рівні ЦІК у дітей всіх ступенів активності патологічного процесу перевищували показники контрольної групи проте виявлена чітка тенденція до їх зниження.

В період одужання рівні Ig A у дітей з І та ІІ ступенем активності статистично не відрізнялись від такових дітей контрольної групи, проте у дітей з максимальним ступенем активності вміст Ig A в сироватці крові значно перевищував показники групи контролю (2,30 (1,90;3,00) г/л). Також у дітей з ІІІ ступенем активності залишався підвищений рівень Ig G (15,00 (12,10;15,78) г/л). Показники Ig M статистично не відрізнялись від показників групи контролю у дітей з І та ІІІ ступенів активності та перевищували їх у дітей з ІІ ступенем активності (табл. 3.20).

*Таблиця 3.20*

**Показники гуморальної ланки імунітету в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в період клініко-лабораторної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD22 (В лімф.), абс.ч.\*109/л | 0,55 (0,50;0,60) | 0,86 (0,80;0,99)\* | 0,60 (0,30;1,00) | 0,50(0,40;0,60) |
| % | 17 (17;18) | 20 (17;23) | 19 (11;21) | 17 (13;19) |
| Ig A,г/л | 1,41(1,24;1,55) | 1,17(0,90;1,40) | 2,30(1,90;3,00)\* | 1,22 (0,90;1,62) |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ig M,г/л | 1,37 (0,77;1,67) | 1,30 (1,20;1,70)\* | 1,10 (1,00;1,50) | 0,98 (0,82;1,11) |
| Ig G,г/л | 9,50 (8,78;11,10) | 8,90 (7,90;10,60) | 15,00 (12,10;15,78)\* | 9,95 (8,16;11,24) |
| ЦІК, у.о. | 47 (45;51)\* | 59 (54;64)\* | 62 (49;74)\* | 29 (25;34) |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

В період констатації одужання процеси фагоцитозу дещо нормалізувались та набули нормальних значень. Проте у дітей з ІІ ступенем активності ГВ рівні мієлопероксидази та ЛКБ залишались нижче показників групи контролю. На етапі одужання показники NST-тесту залишались вище показників групи контролю та статистично значимо відрізнялись від них. Такі дані, ймовірно, відображають напругу функціональних метаболічних резервних можливостей лейкоцитів з напрацювання форм активованого кисню, які забезпечують знешкодження та загибель чужорідних речовин та ЦІК в умовах порушення гемостазу.

*Таблиця 3.21*

**Показники фагоцитозу в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Нейтрофіли фагоцитуючі, % | 76 (72;80)\* | 76 (73;82) | 76 (74;80) | 82 (78;86) |

*Продовження таблиці 3.21*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Фагоцитарне число | 3,90 (3,90;4,20) | 4,25 (3,90;5,10) | 3,60 (3,30;4,20)\* | 4,2(3,8;4,8) |
| ІАН | 1,00 (1,00;1,10) | 1,15 (1,00;1,30) | 0,93 (0,75;1,25) | 1,09 (1,00;1,15) |
| Мієлопероксидаза, СЦК | 2,28 (1,95;2,60) | 2,16 (1,95;2,55)\* | 2,10 (1,98;2,63) | 2,56 (2,55;2,57) |
| ЛКБ, СЦК | 1,21 (1,15;1,25) | 0,98 (0,94;1,10)\* | 1,24 (1,11;1,26) | 1,23 (1,22;1,24) |
| NST-тест, % | 22 (21;24)\* | 25 (21;28)\* | 12 (10;15)\* | 9 (7;12) |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Узагальнюючи результати отриманих даних, можна констатувати, що специфічні та неспецифічні фактори захисту при ГВ у дітей мають значні зміни. Ці зміни неоднозначні та характеризуються, а першу чергу, підвищенням рівнів ЦІК, ступінь яких знаходиться в прямій залежності від важкості перебігу ГВ від мінімального до максимального ступеня активності патологічного процесу. Підвищеним утворюванням ЦІК представляється можливим пояснити підвищення рівнів всіх класів Ig, які є постачальниками антитіл при утворювання імунних комплексів. Враховуючи, що В-лімфоцити експерсують всі види Ig, можна пояснити їх підвищення наявними кореляційними зв’язками у дітей з ІІ ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (rxy = +0,44, rxy = +0,53, rxy = +0,73 відповідно, n=22) та у у дітей з ІІІ ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (rxy = +0,86, rxy = +0,80, rxy = +0,82, відповідно, n=19). Що стосується клітинного імунітету, то зміни його показників характеризувались підвищенням рівнів Т-хелперів та зниженням рівнів Т-супресорів та внаслідок чого підвищення показника співвідношення CD4/CD8, який знаходився в прямій залежності від активності патологічного процесу.

Отримані дані відносно процесів фагоцитозу вказують на виснаження його компенсаторних можливостей, киснезалежних та кисненезалежних механізмів кілінга та відчиняє шлях до хронізації імунокомплексного процесу, розвитку імунопатологічних органних уражень, ускладнень, включаючи і формування гломерулонефриту, на що вказують найбільш виражені зміни у дітей з максимальним ступенем активності.

Висновки до розділу 3

Більшість дітей хворіють на ГВ у віці до 12 років, що свідчить про значне «омолодження» цієї патології. Кожна друга дитина основної групи мала алергічну настроєність організму та наявні хронічні вогнища інфекцій ЛОР-органів, що може значно впливати на захисні сили організму та сприяти в подальшому розвитку ГВ. Шкіряний синдром реєстрували у всіх дітей основної групи. У більш ніж 80% дітей зафіксований суглобовий синдром, у кожної 2 хворої дитини реєструвався абдомінальний синдром та у кожної 5 – нирковий. Таким чином число зареєстрованих синдромів більше числа дітей, які знаходились під наглядом, що пояснюється різноманітними варіантами поєднання синдромів у хворих. Серед дітей з І ступенем переважали хворі зі шкірно-суглобовою формою, ІІ ступінь майже порівну розділили між собою шкірно-суглобова та змішана форми та серед дітей з ІІІ ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом.

Лабораторні показники клінічного аналізу крові та показники гострої фази запалення відображали ступінь активності патологічного процесу, які на фоні отриманої терапії приходили до нормальних значень. Наявними кореляційними зв’язками підтверджено залежність характеру та вираженості коагуляційних порушень від важкості та активності запального процесу.

Зниження функції CD8 веде до переважання стимулюючого впливу Т-хелперів, в тому числі і на В-лімфоцити, які продукують антитіла. При цьому їх кількість може досягти критичного рівня, що здатне викликати пошкодження власних тканин організму. Рівні ЦІК у дітей всіх ступенів активності патологічного процесу перевищували показники контрольної групи проте виявлена чітка тенденція до їх зниження в період одужання. Підвищеним утворюванням ЦІК представляється можливим пояснити підвищення рівнів всіх класів Ig, які є постачальниками антитіл при утворювання імунних комплексів. Враховуючи, що В-лімфоцити експерсують всі види Ig, можна пояснити їх підвищення наявними кореляційними зв’язками.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому рівні, що знайшло відображення в таких публікаціях:

1. Яворович М.В. Особливості перебігу геморагічного васкуліту у дітей / Ю.В. Одинець, М.В. Яворович // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, 18 березня 2016 р. –Харків, 2015. – С.109-110.

# РОЗДІЛ 4ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

## Вміст метаболітів оксиду азоту та ФВ в сироватці крові при геморагічному васкуліті у дітей

На сучасному етапі велика увага приділяється вивченню ролі оксиду азоту (NO), як універсального трансмітера, в розвитку різних патологічних станів, а саме стану функції ендотелію. Щоб мати уявлення про вміст оксиду азоту визначали концентрацію стабільних його метаболітів (NO2, NO3, S-нітрозотіол) в сироватці крові. При фізіологічних умовах ендотелій судин продукує велику кількість біологічно активних факторів, які безперервно пов'язані з гомеостазом, фібринолізом, порушенням судинного тонусу і проникністю судин. Однією з таких речовин і є фактор Віллебранда, який визначався у дітей з геморагічним васкулітом в якості одного з провідних показників функціонального стану ендотелію судин.

Як свідчать дані табл. 4.1, рівні NO2 в кожній віковій групі не відрізнявся від показників контрольної групи, але його рівні у підлітків були достовірно вищими (14,49 (12,99;16,34) мкмоль/л) ніж у дітей дошкільного та шкільного віку. Показники NO3  та S-нітрозотіолу були достовірно вищими у дітей дошкільного віку та підлітків (35,82 (14,98;46,57) мкмоль/л, 0,56 (0,24;0,64) ммоль/л та 45,22 (35,21;47,28) мкмоль/л, 0,54 (0,46;0,62) ммоль/л, відповідно) в порівнянні з показниками дітей групи контролю в гострий період захворювання. Рівень ФВ був майже в півтора рази вищим у дітей всіх вікових груп ніж у дітей групи контролю в гострий період захворювання. При аналізі окремих лабораторних показників функції ендотелію (NO2, NO3, S-нітрозотіол, фактор Віллебранда) в залежності від віку ми відмітили, що найбільша схильність до розвитку ендотеліальної дисфункції при геморагічному васкуліті характерна для дітей віком 1-6 років та 13-17 років, про що свідчать дані табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Показники метаболітів оксиду азоту та фактору Віллебранда у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| NO2,мкмоль/л | 12,79(12,35;14,00) | 12,45(6,54;13,62) | 11,45(6,89;14,20) | 14,49(12,99;16,34)\*\*,\*\*\* |
| NO3,мкмоль/л | 30,93(28,79;32,05) | 35,82(14,98;46,57)\* | 30,55(14,62;48,26) | 45,22(35,21;47,28)\* |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 0,33(0,28;0,36) | 0,56(0,24;0,64)\* | 0,36(0,10;0,54) | 0,54(0,46;0,62)\* |
| Фактор Віллебранда,% | 100,0(95,4;102,4) | 168,52(138,64;179,64)\* | 175,34(146,54;188,45)\* | 156,95(149,06;164,26)\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю; \*\* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників пацієнтів від 1 до 6 років; \*\*\* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників пацієнтів від 7 до 12років.

На нашу думку, доцільним було оцінити залежність цих показників від форми захворювання (табл. 4.2). Встановлено, що у дітей із шкірною формою в гострий період захворювання підвищувався рівень NO3, S-нітрозотіолу та ФВ (46,20 (44,79;49,30) мкмоль/л, 0,59 (0,45;0,73) ммоль/л, 145,03 (133,68;160,99) %, відповідно), при збереженні нормальних рівнів NO2.

*Таблиця 4.2*

**Показники метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда у дітей в залежності від форми геморагічного васкуліту в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна (n= 8)  | Шкірн о-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| NO2, мкмоль/л | MeLqUq | 14,2112,4715,33 | 12,83 11,52 14,45 | 12,89 6,54 14,64  | 6,76 5,64 6,96\* | 12,79 12,35 14,00  |
| NO3, мкмоль/л | MeLqUq | 46,2044,7949,30\* | 34,7430,31 44,93\* | 43,2214,68 48,97 \* | 14,6213,86 14,79 \* | 30,9328,79 32,05  |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | MeLqUq | 0,590,450,73\* | 0,530,32 0,60 \* | 0,540,18 0,68 \* | 0,110,09 0,15 \* | 0,330,28 0,36  |
| Фактор Віллебранда, % | MeLqUq | 145,03133,68160,99\* | 154,92137,61169,01\* | 175,34155,61 185,31\* | 188,96188,34 194,56\* | 100,095,4 102,4  |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Аналогічна ситуація спостерігалась у дітей із шкірно-суглобовою формою ГВ (NO2 (12,83 (11,52;14,45) мкмоль/л, NO3 34,74 (30,31;44,93) мкмоль/л, S-нітрозотіол (0,53 (0,32;0,60) ммоль/л, фактор Віллебранда (154,92 (137,61;169,01) %). У дітей зі змішаною формою захворювання рівні метаболітів азоту залишались на рівні нормальних при порівнянні з показниками групи контролю, а вміст ФВ продовжував зростати (175,34 (155,61;185,31) %). При вивченні вищенаведених показників у дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом, зясовано, що рівні метаболітів оксиду азоту знизились майже вдвічі (NO2 (6,76 (5,64;6,94) мкмоль/л, NO3 (14,62 (13,86;14,79) мкмоль/л,), а рівень S-нітрозотіолу – втричі (0,11 (0,09;0,15) ммоль/л) в порівнянні з показниками групи контролю. Рівень ФВ підвищувався більш ніж в півтора рази в порівнянні з показниками групи контролю (188,96 (188,34;194,56)%).

В табл. 4.3 наведені отримані результати біохімічних показників дисфункції ендотелію в залежності від ступеня активності патологічного процесу в гострий період захворювання.

Аналізуючи показники в залежності від ступеня активності патологічного процесу методом множинного порівняння рівнів показників критерій Краскла-Уолліса (Н) за всіма параметрами високо значущий, а саме: NO2 – Н=44,2, р=0,0000, NO3 – Н=59,1, р=0,0000, S-нітрозотіол – Н= 59,5, р=0,0000, фактор Віллебранда – Н=66,8, р=0,0000. Наведені дані дають право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи ступеня активності процесу.

*Таблиця 4.3*

**Показники метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда у дітей в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| NO2,мкмоль/л | MeLqUq | 13,4512,3914,78 | 13,7812,5614,64 | 6,545,246,96\*,\*\* | 12,7912,3514,00 |
| NO3,мкмоль/л | MeLqUq | 44,2733,4246,78\* | 44,9336,1451,24\* | 13,9813,2114,73\*,\*\* | 30,9328,7932,05 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | MeLqUq | 0,640,520,69\* | 0,550,480,64\* | 0,110,080,18\*,\*\* | 0,330,280,36 |
| Фактор Віллебранда, % | MeLqUq | 136,58129,30140,52\* | 168,68159,03175,51\* | 188,96175,46195,76\*,\*\* | 100,095,4102,4 |

Примітки: \* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; \*\* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників пацієнтів з І та ІІ ступенем активності.

Під час міжгрупового попарного порівняння рівнів цих показників встановлено, що статистична значущість відсутня у дітей з ГВ з І та ІІ ступенями активності за показниками метаболітів оксиду азоту та визначена серед інших показників (NO2 (MW U Test: p1-2=0,063, p1-3=0,000, p2-3=0,000, pк-1=0,168, pк-2=0,089, pк-3=0,000), NO3 (MW U Test: p1-=0,020, p1-3=0,000, p2-3=0,000, pк-1=0,000, pк-2=0,000, pк-3=0,000), S-нітрозотіол (MW U Test: p1-2=0,229, p1-3=0,000, p2-3=0,000, pк-1=0,000, pк-2=0,000, pк-3=0,000), фактор Віллебранда (MW U Test: p1-2=0,000, p1-3=0,000, p2-3=0,000, pк-1=0,000, pк-2=0,000, pк-3=0,000).

З’ясовано, що у дітей з І та ІІ ступенем активності рівень NO2 не відрізняється від рівнів показників групи контролю, а у дітей з ІІІ ступенем активності зафіксоване зменшення рівнів його вдвічі відносно дітей групи контролю (рис. 4.1). Дані, отримані при аналізі показників NO3 та S-нітрозотіолу, свідчать, що у дітей з мінімальним та середнім ступенем активності ГВ рівні майже вдвічі вищі за рівні у дітей групи контролю (44,27(33,42;46,78) мкмоль/л, 0,64(0,52;0,69) ммоль/л та 44,93(36,14;51,24) мкмоль/л, 0,55(0,48;0,64) ммоль/л відповідно), та навпаки у дітей з ІІІ ступенем активності значне зменшення рівнів NO3 та S-нітрозотіолу (13,98(13,21;14,73) мкмоль/л, 0,11(0,08;0,18) ммоль/л, відповідно) (рис.4.2, 4.3).



Рисунок 4.1 Рівень NO2 в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання в залежності від активності процесу. Примітка: тут і на рис 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 – І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту.

Підвищення концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові (NO2, NO3, S-нітрозотіол) у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з мінімальним та середнім ступенем активності патологічного процесу в гострий період захворювання, ймовірно, пов’язано в умовах розпалу патологічного процесу з компенсаторною реакцією організму, спрямованої на дилатацію мікроциркуляторного русла, з метою виведення з поверхні ендотелію ЦІК та продуктів гіперкоагуляції за рахунок активації ендотеліальної NOS.



Рисунок 4.2 Рівень NO2 в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання в залежності від активності процесу.

Аналізуючи отримані результати, слід відмітити, що простежувалась чітка залежність рівнів ФВ в сироватці крові від важкості перебігу захворювання. Так, в гострий період рівень ФВ було підвищено у всіх хворих, від першого до третього ступеня активності патологічного процесу. Разом з тим, слід вказати, що найбільш значиме підвищення його рівня реєстрували у хворих з максимальним ступенем активності (188,96(175,46;195,76)%), що майже вдвічі вище, ніж у дітей групи контролю (рис. 4.4).



Рисунок 4.3 Рівень S-нітрозотіолу в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання в залежності від активності процесу.



Рисунок 4.4 Рівень фактору Віллебранда в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання в залежності від активності процесу.

Проведено дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса для множинного та Мана-Уітні для попарного порівнянь статистичних характеристик біохімічних показників функції ендотелію судин в сироватці крові у дітей, хворих на ГВ в залежності від форми захворювання, дані яких наведені в табл. 4.4. Зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса Н за вказаними параметрами високо значущий. Це дає нам змогу стверджувати, що його статистичні характеристики у хворих при різних формах ГВ та показників групи контролю суттєво (статистично значуще) відрізняються між собою.

*Таблиця 4.4*

**Статистичні характеристики множинного та попарного порівняння рівнів NO2, NO3, S-нітрозотіолу, ФВ в сироватці крові дітей, хворих на ГВ в залежності від форми захворювання.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | NO2 | NO3 | S-нітрозотіол | фактор Віллебранда |
| KW | H | 18,7 | 27,3 | 29,7 | 49,8 |
| p | р=0,0009\* | р=0,0000\* | р=0,0000\* | р=0,0000\* |
| MW | p | р1-2=0,1121р1-3=0,2536р1-4=0,0005р2-3=0,9415р2-4=0,0004р3-4=0,0078рк-1=0,1298рк-2=0,8530рк-3=0,9873рк-4=0,0000\* | р1-2=0,0131р1-3=0,2882р1-4=0,0005р2-3=0,1949р2-4=0,0009р3-4=0,0084рк-1=0,0000\*рк-2=0,0253рк-3=0,0198рк-4=0,0000\* | р1-2=0,1223р1-3=0,3391р1-4=0,0005р2-3=0,5328р2-4=0,0002р3-4=0,0037рк-1=0,0000\*рк-2=0,0064\*рк-3=0,0276рк-4=0,0000\* | р1-2=0,4083р1-3=0,0168р1-4=0,0007р2-3=0,0154р2-4=0,0005р3-4=0,0098рк-1=0,0000\*рк-2=0,0000\*рк-3=0,0000\*рк-4=0,0000\* |

Примітки: \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю; 1 – шкірна форма; 2 – шкірно-суглобова форма; 3 – змішана форма; 4 – змішана форма з нирковим синдромом, к – група контролю.

Підтвердження факту участі метаболітів оксиду азоту та ФВ в патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції при геморагічному васкуліті у дітей можливо шляхом співставлення показників системоутворення кореляційних структур в залежності від ступеня активності патологічного процесу.

Про залежність концентрації метаболітів оксиду азоту та ФВ від активності запалення у дітей з І ступенем активності ГВ свідчили достовірні коефіцієнти кореляції рівнів NO2 та сегментоядерних нейтрофілів (rxy= +0,58, n=19), рівнів NO3 та ШОЕ (rxy= +0,62, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності – рівнів NO2 та сегментоядерних нейтрофілів (rxy= +0,46, n=22), рівнів лейкоцитів в периферичній крові та NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy= +0,64, rxy= +0,42, rxy= +0,52, відповідно, n=22). У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ залежність метаболітів оксиду азоту та ФВ від активності запального процесу ще більш виражена, але не однозначна. Так зафіксовано достовірні кореляційні зв’язки показників лейкоцитів в периферичній крові та NO2, NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy= -0,62, rxy= -0,59, rxy= -0,59, rxy = +0,78 відповідно, n=19), рівнів ШОЕ та NO2, NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy= -0,65, rxy= -0,48, rxy= -0,53, rxy = +0,65 відповідно, n=19), рівнів серомукоїду та NO2, NO3 (rxy= -0,61, rxy= -0,57, відповідно, n=19).

Якщо при ІІІ ступені активності ГВ зберігається позитивна кореляція показників ФВ з показниками вираженості запального процесу (рівнями лейкоцитів в периферичній крові, ШОЕ, серомукоїду), мало того, не тільки зберігається, але й зростає у порівнянні з аналогічними показниками у хворих з І та ІІ ступенем активності, виражаючи пряму залежність цього судинного фактору від тяжкості захворювання, то достовірна зворотна кореляція метаболітів оксиду азоту з показниками гостроти захворювання потребує пояснення. На наш погляд, зворотна кореляційна залежність в даному випадку також підтверджує таку залежність.

Відомо, що виділяють 3 типи фізіологічних ефектів оксиду азоту: регуляторний вплив, захисна дія, пошкоджуюча дія, які певним чином, залежать від активності NO-синтаз: ендотеліальної (eNOS), нейрональної (nNOS) та макрофагальної (mNOS), їх взаємовідношенню, механізму дії та біологічному значенню для організму (конститутивна – сNOS чи індуцибельна – iNOS ізоформи) місця та виразності запального процесу.

Підвищення рівнів метаболітів оксиду азоту при І та ІІ ступені активності ГВ носить, вочевидь, компенсаторний характер чим і пояснюється позитивний характер кореляційних взаємовідносин їх з показниками гострої фази запалення. При ІІІ ступені активності проявляється фактор «виснаження» синтезу оксиду азоту, а значить його метаболітів. Невипадково одному з метаболітів оксиду азоту, зокрема S-нітрозотіолу приписують депонуючу функцію. Таким чином, при ІІІ ступені активності захворювання і просліджується наступне: чим нижче рівень метаболітів оксиду азоту, тим вище значення показників гострої фази запалення.

На нашу думку реалізація запалення у дітей з ГВ проходила за участю імунологічних факторів, які свідчать про взаємозв’язок між активністю маркерів ендотеліальної дисфункції та імунних і фагоцитарних факторів захисту, що підтверджується наявними статистично достовірними кореляційними зв’язками, представленими в табл. 4.5.

Отримані дані закономірно відображають патологічну направленість запального процесу, оскільки ГВ являється представником імунозапального, зокрема імунокомплексного захворювання, чим і зумовлена, вірогідно пряма кореляційна залежність рівнів ЦІК, Ig A, M, G, CD22 (В-лімфоцитів) і метаболітів оксиду азоту та ФВ при І та ІІ ступенях активності ГВ. Відомо, що В-лімфоцити являються продуцентами імуноглобулінів різних класів, а найбільш пошкоджуючим впливом володіють ЦІК за участю Ig А. При ІІ та ІІІ ступенях активності ГВ реєструються кореляційні зв’язки метаболітів оксиду азоту і ФВ та субпопуляцій Т-лімфоцитів, зокрема CD4 (Т-хелперів) – позитивні коефіцієнти кореляції і CD8 – негативні, характеризуючи, очевидну, подальшу наростаючу напруженість імунного запалення з розвитком дисфункції CD4/CD8 в напрямку переважання кількісної і відносної кількості CD4 (про що свідчать і коефіцієнти кореляції CD4 і CD8 з названими біохімічними показниками), сприяючи подальшому розвитку запального процесу за участю активованихTh-2.

*Таблиця 4.5*

**Кореляційні зв’язки окремих маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками специфічних та імунологічних і неспецифічних показників захисту у обстежених дітей з ГВ різного ступеня активності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Лабораторний показник | NO2 | NO3 | S-нітрозотіол | фактор Віллебранда |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| І ступінь активності (n=19) |
| CD3 (Т заг.), % |  |  |  | +0,48\* |
| ЦІК, у.о. |  | +0,69\* |  |  |
| Ig A, г/л |  | +0,67\* | +0,59\* |  |
| Ig M, г/л |  | +0,76\* | +0,53\* |  |
| ІІ ступінь активності (n=22) |
| CD3 (Т заг.), абс.ч.\*109/л |  | +0,62\* | +0,45\* | +0,50\* |
| % |  | +0,49\* | +0,43\* |  |
| CD4 (Т хелп.), абс.ч.\*109/л |  | +0,50\* |  | +0,56\* |
| % |  | +0,52\* |  | +0,45\* |

*Продовження таблиці 4.5*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD8 (Т кіл.), абс.ч.\*109/л |  | -0,67\* | -0,47\* | -0,58\* |
| % |  | -0,56\* |  | -0,63 |
| CD4/ CD8 |  | +0,60\* |  | +0,62 |
| CD22 (В лімф.), абс.ч.\*109/л |  |  | +0,46\* |  |
| Нейтрофіли фагоцитуючі, % |  | -0,43\* |  |  |
| ІАН |  | +0,53\* |  |  |
| NST-тест, % |  |  | +0,43\* |  |
| Ig A, г/л |  |  | +0,48\* |  |
| ІІІ ступінь активності (n=19) |
| CD3 (Т заг.), % |  |  | -0,51\* |  |
| CD8 (Т кіл.), % |  |  | +0,51\* | -0,47\* |
| ЛКБ, СЦК |  | +0,46\* |  |  |

Примітка. \* - p<0,05 – різниця вірогідна відносно означених біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Звертає на себе увагу ще одна обставина – при ІІ та ІІІ ступенях активності появляються достовірні коефіцієнти кореляції рівнів метаболітів оксиду азоту і фагоцитарної функції гранулоцитів з активацією кисневозалежної функції (NST-тест) нейтрофілів, так і при активності запалення ІІІ ступеня – кисневонезалежної функції (ЛКБ) фагоцитозу. Вбачаючи в цьому позитивну функцію активації неспецифічних факторів захисту, спрямовану на елімінацію циркулюючих імунних комплексів, слід зауважити, що надмірна активація фагоцитозу може супроводжуватись і активацією iNOS з утворенням токсичних радикалів азоту. Активні радикали азоту активують або інгібують інші міжмолекулярні зв’язки, порушують баланс внутрішньоклітинних шляхів і активують запалення, переводячи компенсаторну реакцію на рейки патологічного процесу.

Встановлені статистично достовірні кореляційні зв'язки між маркерів ураження ендотелію та показників гемостазу. У дітей з І ступенем активності зареєстрована зворотна кореляція показників значення часу досягнення половинної згортаючої активності (Т1) та рівнів NO2, S-нітрозотіола в сироватці крові (rxy= -0,48, rxy= -0,47 n=19), рівнів тромбоцитів в периферичній крові, ІІТ, фібриногену та фактору Віллебранда (rxy= -0,54, rxy= -0,54, rxy= +0,48, відповідно, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ виявлена пряма кореляція показників тромбоцитів та NO3, ФВ (rxy = +0,44, rxy = +0,54, відповідно, n=22). У дітей з ІІІ ступенем активності встановлена зворотна кореляція рівнів фібриногену та NO2, NO3 (rxy= -0,54, rxy= -0,54, відповідно, n=19), рівнів активності зсідання (А, %) та NO3 (rxy = -0,47, n=19). Вищевказані результати свідчать про причетність показників дисфункції ендотелію до змін коагуляційного потенціалу крові, зокрема активації згортаючої системи крові та судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, а значить і формування судинно-тромбоцитарного синдрому при геморагічному васкуліті.

Вивчення отриманих результатів в період клініко-лабораторної ремісії в залежності від вікових особливостей показав, що рівні NO2 в сироватці крові у дітей кожної вікової групи не відрізнявся від показників групи контролю. Рівні NO3 та S-нітрозотіола статистично не відрізнялись від показників групи контролю. В період одужання спостерігалась тенденція до зменшення рівнів ФВ, але залишались статистично достовірно більшими відносно показників групи контролю (табл. 4.6).

*Таблиця 4.6*

**Показники метаболітів оксиду азоту та ФВ у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт в період клініко-лабораторної ремісії, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| NO2,мкмоль/л | 12,79(12,35;14,00) | 12,42(11,29;12,79) | 12,62(11,44;13,44) | 13,84(12,23;15,14)\*\* |
| NO3,мкмоль/л | 30,93(28,79;32,05) | 30,23(25,08;39,31) | 25,76(23,73;34,89) | 33,80(29,85;39,86) |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 0,33(0,28;0,36) | 0,33(0,31;0,38) | 0,32(0,25;0,40) | 0,36(0,29;0,41) |
| Фактор Віллебранда,% | 100,0(95,4;102,4) | 118,09(101,34;141,46)\* | 120,60(110,32;137,63)\* | 128,20(117,06;135,81)\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей контрольної групи; \*\* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників пацієнтів від 1 до 6 років.

Нами з’ясовано, що у досліджуваних пацієнтів, в залежності від форми захворювання в період клініко-лабораторної ремісії були виявлені наступні зміни показників метаболітів оксиду азоту: у дітей зі шкірною формою рівень NO3 був вищий за рівень у дітей групи контролю на 19,3 %, у дітей зі шкірно-суглобовою та змішаною формами показники не відрізнялись від показників дітей групи контролю. У дітей зі змішаною формою з нирковим синдромом рівень NO2 склав 11,51 (10,39;11,71) мкмоль/л, NO3 – 23,51 (22,75;23,68) мкмоль/л, S-нітрозотіолу– 0,16 (0,14;0,20) ммоль/л, що достовірно нижче, ніж у дітей групи контролю. У дітей всіх форм рівень ФВ був статистично достовірно вищий, ніж аналогічні показники дітей групи контролю (табл. 4.7).

*Таблиця 4.7*

**Показники метаболітів оксиду азоту та ФВ у дітей в залежності від форми геморагічного васкуліту в період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна(n= 8) | Шкірн о-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| NO2,мкмоль/л | MeLqUq | 13,5611,8515,28 | 12,9011,7313,71 | 12,5611,5513,44 | 11,5110,3911,71\* | 12,7912,3514,00 |
| NO3,мкмоль/л | MeLqUq | 36,9231,2740,59\* | 29,3825,4733,81 | 32,7425,2043,61 | 23,5122,7523,68\* | 30,9328,7932,05 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | MeLqUq | 0,380,330,41 | 0,330,310,38 | 0,350,300,41 | 0,160,140,20\* | 0,330,280,36 |
| Фактор Віллебранда, % | MeLqUq | 107,49104,18132,74\* | 112,30101,40128,45\* | 120,60105,30148,47\* | 137,63137,01143,23\* | 100,095,4102,4 |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Оцінка маркерів дисфункції ендотелію в залежності від активності захворювання в період клініко-лабораторної ремісії показала, що у дітей 1 групи рівні метаболітів оксиду азоту не відрізнялись від показників дітей групи контролю Рівень ФВ реєструвався з незначною тенденцією до збільшення (104,32 (98,78;110,32) %).

*Таблиця 4.8*

**Показники метаболітів оксиду азоту та ФВ у дітей в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту в період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| NO2,мкмоль/л | MeLqUq | 13,4312,4314,54 | 12,5811,3613,44 | 11,6411,2912,73\*,\*\* | 12,7912,3514,00 |
| NO3,мкмоль/л | MeLqUq | 30,8928,7434,89 | 40,9830,7845,88\* | 23,7323,1424,50\*,\*\* | 30,9328,7932,05 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | MeLqUq | 0,350,320,40 | 0,380,310,40 | 0,260,160,30\*,\*\* | 0,330,280,36 |
| Фактор Віллебранда, % | MeLqUq | 104,3298,78110,32\* | 139,73130,98147,29\* | 119,78110,78137,63\*,\*\* | 100,095,4102,4 |

Примітки: \* - р<0,01 - різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; \*\* - р<0,01 - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів з І та ІІ ступенем активності.

Аналізуючи аналогічні показники дітей, що мали ІІ ступінь активності захворювання, нами доведено, що показники NO2 та S-нітрозотіолу були на рівнях встановленої норми, рівень NO3 статистично достовірно перевищував рівень групи контролю на 32,4%. Так, достовірно вищим був рівень ФВ, що становив (139,73 (130,98;147,29) %, що 1,4 рази вище рівня ФВ дітей контрольної групи. У дітей з ІІІ ступенем активності патологічного процесу зясовано, що рівні метаболітів оксиду азоту достовірно нижчі, ніж у дітей групи контролю, а рівень ФВ на 19,7 % вищий за аналогічний показник групи контролю (табл 4.8).

Нами проведена оцінка статистичної значущості показників ендотеліальної дисфункції в динаміці захворювання (табл. 4.9).

*Таблиця 4.9*

**Статистичні характеристики порівняння рівнів NO2, NO3, S-нітрозотіолу, ФВ в сироватці крові обстежених дітей в гострий період та період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | NO2 | NO3 | S-нітрозотіол | фактор Віллебранда |
| І ступінь активності (n=19) |
| Т | 69 | 0 | 0 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,2954 | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |
| ІІ ступінь активності (n=22) |
| Т | 0 | 2 | 0 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| ІІІ ступінь активності (n=19) |
| Т | 0 | 0 | 0 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна відносно показників гострого періоду (І) та клініко-лабораторної ремісії (ІІ).

## Аналіз структурного та функціонального стану ендотелію у дітей з ГВ за даними ультразвукової доплерографії судин

Всім дітям з ГВ, для визначення структурного та функціонального стану ендотелію при ГВ, виконано ультразвукову доплерографію ЗСА з якісною оцінкою її структури за допомогою вимірюванням величини КІМ в середній третині загальних сонних артерій. Результати визначення КІМ ЗСА у дітей в гострий період захворювання на ГВ представлені в табл. 4.10.

*Таблиця 4.10*

**Показники КІМ ЗСА у дітей різного віку, хворих на ГВ в гострий період захворювання (Me(Lq;Uq)).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| КІМ ЗСА, мм | 0,62 (0,61;0,64) | 0,60 (0,50;0,90) | 0,80 (0,60;1,00)\* | 0,70 (0,65;0,77) |

Примітка.\*-р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Ми порівняли розміри комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у дітей різного віку в гострий період та виявили, що найменша ширина КІМ зареєстрована у дітей в віці 1 – 6 років - (0,60 (0,50;0,90) мм, що не відрізняється від показників дітей групи контролю. А у дітей віком від 7 до 12 років, хворих на ГВ, ширина КІМ мала найбільші показники (0,80 (0,60;1,00) мм), що в 1,3 раз більше порівняно з контрольною групою. У дітей підліткового віку показники КІМ ЗСА не відрізнялись від показників групи контролю.

Також нами проведений аналіз залежності показників функції ендотелію ЗСА в залежності від форми захворювання. У дітей зі шкірною, шкірно-суглобовою та змішаною формами показники товщини КІМ ЗСА не відрізнялись від показників дітей групи контролю. Достовірне потовщення КІМ ЗСА зареєстровано при змішаній формі з нирковим синдромом (1,00 (0,90;1,00) мм), порівняно з показником дітей групи контролю, що свідчить про виражені прояви ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з даною формою захворювання (табл. 4.11).

*Таблиця 4.11*

**Показники КІМ ЗСА у дітей, хворих на геморагічний в залежності від форми ГВ в гострий період захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна(n= 8) | Шкірно-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| КІМ ЗСА, мм | MeLqUq | 0,60 0,450,75 | 0,65 0,500,80 | 0,700,500,90 | 1,000,901,00\* | 0,620,610,64 |

Примітка.\* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Нами відмічено, що у досліджуваних пацієнтів виявлене потовщення КІМ СА лише у дітей з максимальним ступенем активності (0,90 (0,90;1,00) мм), що майже на 50 % вище ніж у дітей з групи контролю (рис. 4.5). У дітей з І та ІІ ступенем активності змін товщини КІМ ЗСА виявлено не було (табл. 4.12).

*Таблиця 4.12*

**Показники КІМ ЗСА у дітей в залежності від ступеня активності ГВ в гострий період захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| КІМ ЗСА, мм | MeLqUq | 0,600,450,70 | 0,600,500,70 | 0,900,901,00\* | 0,620,610,64 |

Примітка.\* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.



Рисунок 4.5 Товщина КІМ ЗСА у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, в залежності від ступеня активності в гострий період.

Ендотелійзалежна вазодилатація є важливим показником, що відображає функціональний стан судинної стінки. Встановлено, що вимір ступеня ендотелій-залежної дилатації плечової артерії в період реактивної гіперемії є неінвазивним і доступним об'єктивним методом оцінки функції ендотелію. Результати визначення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії при ГВ у дітей різного віку в гострий період захворювання надані в табл. 4.13.

Аналіз отриманих результатів показав, що діаметр плечової артерії до оклюзії статистично достовірно не відрізнявся від показників групи контролю. У дітей всіх вікових груп при проведенні ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії зафіксована вазоконстрикція на 30 с після оклюзії. Найбільші зміни притаманні дітям віком від 1 до6 років (-6,66 (-12,00;-3,44) %) та дітям від 7 до 12 років (-6,25 (-10,71;-3,33) %), що достовірно відрізняється від показників групи контролю.

*Таблиця 4.13*

**Показники ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії дітей різного віку в гострий період захворювання на ГВ, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| d ПА до оклюзії, мм | 3,00 (2,50;3,30) | 2,80 (2,50;3,10) | 2,90 (2,80;3,00) | 3,10 (2,75;3,50) |
| КД30, % | 20,00(18,75;24,00) | -6,66(-12,00;-3,44)\* | -6,25(-10,71;-3,33)\* | -4,00(-7,73;0,13)\* |
| КД60, % | 23,33(17,64;25,80) | -8,00(-15,38;-3,33)\* | -9,30(-11,53;-5,00)\* | -3,51(-9,45;0,00)\* |

Примітка.\* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

У дітей підліткового віку також спостерігалась патологічна реакція при проведенні ЕЗВД у вигляді вазоконстрикції (-4,00 (-7,73;0,13) %), Крім цього, отримані матеріали дозволили констатувати, що показники приросту d ПА на 60 с після оклюзії у дітей в віці від 1 до6 років та у дітей від 7 до 12 років погіршились (-8,00 (-15,38;-3,33) %, -9,30 (-11,53;-5,00) % відповідно), а у дітей старшого віку вони залишились статистично незмінними (-3,51 (-9,45;0,00) %) (табл. 4.13).

*Таблиця 4.14*

**Показники ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії дітей, хворих на ГВ, в залежності від форми в гострий період захворювання.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна(n= 8) | Шкірно-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| d ПА до оклюзії, мм | MeLqUq | 2,852,403,25 | 2,902,553,00 | 2,902,803,10 | 3,002,803,40 | 3,002,503,30 |
| КД30, % | MeLqUq | -3,585,94-1,42\* | -3,92-6,780,00\* | -10,71-13,79-3,44\* | -12,00-14,28-9,67\* | 20,0018,7524,00 |
| КД60, % | MeLqUq | 2,852,403,25\* | -3,92-8,68-1,66\* | -10,71-16,12-3,44\* | -14,70-16,66-10,00\* | 23,3317,6425,80 |

Примітка.\*-р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Також нами проведений аналіз показників ЕЗВД плечової артерії в залежності від форми захворювання (табл. 4.14). Результати d ПА до оклюзії дозволили констатувати відсутність залежності цього показника від форми захворювання. Процент приросту діаметра ПА на 30 с після оклюзії у дітей зі всіма формами ГВ мав негативні значення, що статистично достовірно відрізнялось від показників дітей групи контролю. Найбільші зміни зафіксовано у дітей зі змішаною формою та змішаною з нирковим синдромом (-10,71 (-13,79;-3,44) % та -12,00 (-14,28;-9,67) % відповідно). Відносно показників коефіцієнта дилатації на 60 с, то статистично значимих відмінностей з показниками КД30 нами не встановлено.

Аналізуючи функції ендотелію у дітей, хворих на ГВ, в залежності від активності захворювання, статистично значущих відмінностей розміру вихідного діаметра ПА в порівнянні з дітьми групи контролю не виявлено. Показники ЕЗВД як на 30 с, так і на 60 с мали негативну реакцію, а саме прояви вазоконстрикції та мали достовірну різницю в порівнянні з показниками групи контролю (табл. 4.15, рис. 4.6, 4.7).

*Таблиця 4.15*

**Показники ендотелійзалежної дилатації плечової артерії дітей, хворих на ГВ в залежності від активності в гострий період захворювання.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| d ПА до оклюзії, мм | MeLqUq | 2,802,503,00 | 2,902,603,10 | 3,002,903,20 | 3,002,503,30 |
| КД30, % | MeLqUq | -3,84-5,000,00\* | -5,20-10,71-2,85\* | -12,50-14,28-8,00\* | 20,0018,7524,00 |
| КД60, % | MeLqUq | 0,00-6,660,00\* | -8,45-10,71-3,84\* | -13,79-17,14-9,67\* | 23,3317,6425,80 |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

****

Рисунок 4.6 Відсоток приросту діаметра ПА на 30 с у дітей, хворих на ГВ в залежності від ступеня активності в гострий період.

****

Рисунок 4.7 Відсоток приросту діаметра ПА на 60 с у дітей, хворих на ГВ, в залежності від ступеня активності в гострий період.

Всім дітям проводилась ультразвукова доплерографія ПА та оцінювались параметри периферичного судинного опору. Як видно з табл. 4.16, вірогідної різниці в показниках RI до оклюзії у обстежених дітей різних вікових груп не з’ясовано. Встановлено, що у дітей всіх вікових груп були статистично достовірно підвищені рівні індексу резистивності після оклюзії в порівнянні з показниками дітей контрольної групи. Слід відмітити, що показники РІ, S/D до та після оклюзії були достовірно нижчими порівнюючи з показниками практично здорових дітей (р<0,01) в усіх вікових групах.

*Таблиця 4.16*

**Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій дітей, хворих на ГВ, різних вікових груп в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| RI | 0,86 (0,80;0,90) | 0,85 (0,84;0,90) | 0,85 (0,83;0,87) | 0,87 (0,83;0,90) |
| RI після оклюзії | 0,80 (0,76;0,85) | 0,86 (0,84;0,88)\* | 0,86 (0,84;0,90)\* | 0,87 (0,85;0,88)\* |
| PI | 1,4(1,3;1,5) | 1,20 (1,10;1,40)\* | 1,20 (1,10;1,35)\* | 1,20 (1,15;1,35) |
| PI після оклюзії | 1,3(1,2;1,5) | 1,10 (1,00;1,30)\* | 1,20 (1,00;1,20)\* | 1,20 (1,15;1,32) |
| S/D | 6,86 (5,60;7,90) | 4,90 (3,50;5,40)\* | 4,80 (3,30;5,20)\* | 4,95 (4,75;5,35)\* |
| S/D після оклюзії | 5,40 (4,80;6,30) | 4,80 (3,20;5,20)\* | 4,70 (3,00;5,00)\* | 4,85 (4,67;5,15)\* |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Для оцінки функціонального стану судинної стінки, також ми провели аналіз показників ультразвукової доплерографії ПА в залежності від форми захворювання (табл. 4.17). Рівні індексу резистивності до оклюзії залишались в межах нормальних в порівнянні з показниками практично здорових дітей, але після проведення компресії ПА ми зафіксували статистично достовірне його підвищення у дітей з різними формами ГВ.

Пульсаційний індекс та систоло-діастоличне співвідношення до та після оклюзії, були знижені у дітей, хворих на ГВ, порівняно з показниками практично здорових дітей, що свідчить про підвищення загального периферичного опору судини, але суттєво не відрізнялись в залежності від форми захворювання (шкірної, шкірно – суглобової та змішаної). Проте, нами відмічено, що найбільш виражені зміни спостерігались при змішаній формі з нирковим синдромом: PI - (1,10 (1,05;1,15) і 0,90 (0,90;0,95)), до та після оклюзії відповідно, що на 21-30% нижче показників дітей групи контролю, S/D - (3,10 (3,00;3,20) і 2,80 (2,70;2,90)), до та після оклюзії відповідно, що на 54 % та 48 % менше, відносно результатів групи контролю.

Аналізуючи функції ендотелію у дітей, хворих на ГВ, в залежності від активності захворювання, нами не зареєстровано суттєвих змін рівнів індексу резистивності до оклюзії між результатами досліджуваних та практично здорових дітей, та не виявлено зв'язку з активністю захворювання, але після оклюзії рівень RI достовірно збільшився у всіх дітей з ГВ не залежно від ступеня активності патологічного процесу в порівнянні з показниками групи контролю. Рівні пульсаційного індексу до та після компресії ПА достовірно знижувались у дітей з середнім (1,20 (1,10;1,20), 1,20 (1,10;1,30), відповідно) та важким (1,15 (1,10;1,20), 1,00 (0,90;1,05)) перебігом ГВ. Встановлено достовірне зниження значень S/D у обстежених дітей порівняно з показником практично здорових дітей до оклюзії ПА від мінімальної активності до максимальної на 19 %, 28 % та 53 %, відповідно.

*Таблиця 4.17*

**Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій дітей, хворих на ГВ в залежності від форми в гострий період захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
|  | Шкірна(n= 8) | Шкірно-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| RI | MeLqUq | 0,870,850,88 | 0,850,830,89 | 0,850,830,88 | 0,840,830,87 | 0,860,800,90 |
| RI після оклюзії | MeLqUq | 0,870,850,90\* | 0,870,840,90\* | 0,860,840,88\* | 0,840,830,86\* | 0,800,760,85 |
| PI | MeLqUq | 1,371,151,45 | 1,301,201,40 | 1,201,101,30\* | 1,101,051,15\* | 1,401,301,50 |
| PI після оклюзії | MeLqUq | 1,251,151,35 | 1,201,171,30 | 1,101,001,25\* | 0,900,900,95\* | 1,301,201,50 |
| S/D | MeLqUq | 5,355,005,55\* | 5,054,405,45\* | 4,803,505,10\* | 3,103,003,20\* | 6,865,607,90 |
| S/D після оклюзії | MeLqUq | 5,004,855,25 | 4,904,355,25\* | 4,703,204,90\* | 2,802,702,90\* | 5,404,806,30 |

Примітка.\* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю.

Відносно показників S/D після оклюзії ПА, то зменшення їх від мінімальної активності до максимальної становило на 2 %, 11 % та 46 %, відповідно (табл. 4.18). Слід зауважити, що виявлені нами зміни показників ультразвукової доплерографії плечових артерій дітей, хворих на ГВ, можуть свідчити про підвищення загального периферичного опору судин, що більш виражене у дітей з максимальною активністю захворювання. (рис. 4.8, 4.9)

*Таблиця 4.18*

**Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій дітей, хворих на ГВ в залежності від активності в гострий період захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| RI | MeLqUq | 0,860,830,90 | 0,850,840,87 | 0,850,830,89 | 0,860,800,90 |
| RI після оклюзії | MeLqUq | 0,860,840,88\* | 0,870,850,90\* | 0,860,830,90\* | 0,800,760,85 |
| PI | MeLqUq | 1,451,401,50 | 1,201,101,20\* | 1,151,101,20\* | 1,401,301,50 |
| PI після оклюзії | MeLqUq | 1,301,201,35 | 1,201,101,30\* | 1,000,901,05\* | 1,301,201,50 |
| S/D | MeLqUq | 5,505,405,70\* | 4,904,805,00\* | 3,203,103,40\* | 6,865,607,90 |
| S/D після оклюзії | MeLqUq | 5,305,105,40 | 4,804,704,90\* | 2,902,803,10\* | 5,404,806,30 |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей контрольної групи.

Рисунок 4.8 Рівні РІ до та після оклюзії ПА у дітей, хворих на ГВ, в залежності від ступеня активності в гострий період.

Рисунок 4.9 Рівні S/D до та після оклюзії ПА у дітей, хворих на ГВ, в залежності від ступеня активності в гострий період.

Аналіз результатів дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса для множинного порівняння статистичних характеристик показників КІМ ЗСА, d ПА до оклюзії, КД30, та КД60 обстежуваних груп дітей за ступенем активності наведені в табл. 4.19. Зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса Н високо значущий за параметрами коефіцієнта дилатації на 30 с та 60 с. Для виявлення різниці показників серед обстежуваних груп при попарному порівнянні зафіксовані достовірні відмінності показників КД30, КД60 та показників групи контролю. Значущої відмінності серед дітей різних ступенів активності не виявлено, окрім показників КД60 у дітей з І та ІІІ ступенями активності.

*Таблиця 4.19*

**Статистичні характеристики множинного та попарного порівняння КІМ ЗСА, d ПА до оклюзії, КД30 та КД60 обстежених дітей, хворих на ГВ, в залежності від ступеня активності в період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | КІМ ЗСА, мм | d ПА до оклюзії, мм | КД30, % | КД60, % |
| KW | H | 7,07 | 3,89 | 41,78 | 43,69 |
| p | 0,0697 | 0,2733 | 0,0000\* | 0,0000\* |
| MW | p | рІ-ІІ=0,0280рІ-ІІІ=0,0318рІІ-ІІІ=0,4721рк-І=0,0572рк-ІІ=0,7446рк-ІІІ=0,6010 | рІ-ІІ=0,0672рІ-ІІІ=0,0876рІІ-ІІІ=0,9478рк-І=0,2347рк-ІІ=0,9887рк-ІІІ=0,8368 | рІ-ІІ=0,4252рІ-ІІІ=0,0504рІІ-ІІІ=0,4176рк-І=0,0000\*рк-ІІ=0,0000\*рк-ІІІ=0,0000\* | рІ-ІІ=0,1167рІ-ІІІ=0,0008\*\*рІІ-ІІІ=0,9791рк-І=0,0000\*рк-ІІ=0,0000\*рк-ІІІ=0,0000\* |

Примітки: \* - р<0,01 - різниця вірогідна з показником дітей групи контролю; \*\* - р<0,01 - різниця вірогідна між показниками дітей різних ступенів. І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту, к – група контролю.

Результати проведеного дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса для множинного порівняння статистичних характеристик показників RI, PI та S/D до оклюзії серед обстежуваних груп представлено в табл. 4.20. Необхідно відмітити високо значущий критерій Краскла-Уолліса (Н) за параметрами PI та S/D до оклюзії, що дає право стверджувати на наявні відмінності серед обстежуваних груп. При подальшому попарному порівнянні цих показників з показниками групи контролю достовірні відмінності зафіксовані лише відносно показників S/D до оклюзії у дітей ІІ та ІІІ ступеня активності. При порівнянні показників PI та S/D до оклюзії серед дітей різних ступенів активності виявлені достовірні відмінності обох показників у дітей з І та ІІ ступенями активності та у дітей з І та ІІІ ступенями активності.

*Таблиця 4.20*

**Статистичні характеристики множинного та попарного порівняння RI, PI та S/D до оклюзії обстежених дітей, хворих на ГВ в залежності від ступеня активності в період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | RI | PI | S/D |
| KW | H | 1,96 | 26,96 | 46,18 |
| p | 0,5787 | 0,0000\* | 0,0000\* |
| MW | p | рІ-ІІ=0,8959рІ-ІІІ=0,2610рІІ-ІІІ=0,1781рк-І=0,5684рк-ІІ=0,4966рк-ІІІ=0,9747 | рІ-ІІ=0,0000\*\*рІ-ІІІ=0,0000\*\*рІІ-ІІІ=0,3740рк-І=0,0216рк-ІІ=0,1652рк-ІІІ=0,3664 | рІ-ІІ=0,0000\*\*рІ-ІІІ=0,0000\*\*рІІ-ІІІ=0,0006\*\*рк-І=0,0961рк-ІІ=0,0006\*рк-ІІІ=0,0000\* |

Примітки: \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю; \*\* - р<0,01 - різниця вірогідна між показниками дітей різних ступенів. І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту, к – група контролю

Критерій Краскла-Уолліса (Н) для показників RI, PI та S/D після оклюзії у дітей з ГВ в період клініко-лабораторної ремісії має високе значення. Це дає нам змогу стверджувати, що існують відмінності серед порівнюваних груп. При попарному порівнянні за допомогою критерію Манна-Уітні виявлені достовірні відмінності показників S/D після оклюзії серед дітей групи контролю та дітей з ІІІ ступенем активності ГВ. Також достовірно відрізнялись рівні PI та S/D після оклюзії дітей з І та ІІ ступенями активності та І та ІІІ ступенями активності патологічного процесу(табл. 4.21).

*Таблиця 4.21*

**Статистичні характеристики множинного порівняння показників RI, PI та S/D після оклюзії обстежених дітей, хворих на ГВ, в залежності від ступеня активності в період клініко-лабораторної ремісії.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння  | RI  | PI | S/D |
| KW | H | 18,69 | 31,88 | 44,96 |
| p | 0,0003\* | 0,0000\* | 0,0000\* |
| MW | p | рІ-ІІ=0,0451рІ-ІІІ=0,7481рІІ-ІІІ=0,0798рк-І=0,0035рк-ІІ=0,0002рк-ІІІ=0,0026 | рІ-ІІ=0,0000\*\*рІ-ІІІ=0,0000\*\*рІІ-ІІІ=0,1229рк-І=0,0198рк-ІІ=0,5710рк-ІІІ=0,7998 | рІ-ІІ=0,0000\*\*рІ-ІІІ=0,0000\*\*рІІ-ІІІ=0,0002\*\*рк-І=0,3259рк-ІІ=0,0103рк-ІІІ=0,0001\* |

Примітки: \* - р<0,01- різниця вірогідна з показником дітей групи контролю; \*\* - р<0,01 - різниця вірогідна між показниками дітей різних ступенів. І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту, к – група контролю

При проведенні кореляційного аналізу між ступенем активності ГВ та окремими інструментальними показниками ендотеліальної дисфункції (КІМ ЗСА, d ПА до оклюзії, КД30, КД60) отримані наступні результати: rxy = +0,75, rxy = +0,29, rxy = -0,53, rxy = -0,63 відповідно при р<0,05.

Виявлені нами кореляційні зв’язки між загальноприйнятими лабораторними ознаками активності запального процесу та окремими інструментальними показниками ендотеліальної функції серед обстежених дітей, хворих на ГВ з різним ступенем активності, представленими в табл. 4.22, свідчать про розвиток та маніфестацію запального процесу на ендотелії та безпосередній вплив на розвиток його дисфункції при ГВ у дітей, особливо при максимальній активності патологічного процесу.

*Таблиця 4.22*

**Кореляційні зв’язки між загальноприйнятими лабораторними ознаками активності запального процесу та окремими інструментальними показниками ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з різним ступенем активності ГВ в гострий період**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | КІМ ЗСА, мм | d ПА до оклюзії, мм | КД30, % | КД60, % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| І ступінь n=19 |
| Лейкоцити,109/л | -0,22 | +0,02 | -0,23 | -0,09 |
| ШОЕ, мм/г | -0,16 | +0,43 | -0,33 | -0,49\* |
| Серомукоїд, од.опт.щ. | -0,24 | +0,52\* | -0,15 | -0,38 |
| Глікопротеїди, од.опт.щ. | -0,27 | +0,08 | -0,29 | -0,36 |
| γ-глобуліни, % | -0,48\* | -0,06 | +0,44 | +0,21 |
| ІІ ступінь n=22 |
| Лейкоцити,109/л | +0,14 | +0,25 | -0,52\* | -0,55\* |
| ШОЕ, мм/г | -0,35 | -0,39 | +0,14 | +0,20 |
| Серомукоїд, од.опт.щ. | -0,13 | -0,21 | -0,04 | +0,01 |
| Глікопротеїди, од.опт.щ. | -0,29 | -0,16 | +0,19 | +0,11 |

*Продовження таблиці 4.22*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| γ-глобуліни, % | -0,19 | -0,14 | -0,38 | -0,37 |
| ІІІ ступінь n=19 |
| Лейкоцити,109/л | +0,33 | +0,17 | -0,45\* | -0,36 |
| ШОЕ, мм/г | +0,53\* | +0,34 | -0,71\* | -0,75\* |
| Серомукоїд, од.опт.щ. | +0,64\* | +0,11 | -0,23 | -0,29 |
| Глікопротеїди, од.опт.щ. | +0,57\* | +0,01 | -0,00 | -0,09 |
| γ-глобуліни, % | +0,66\* | +0,07 | -0,32 | -0,35 |

Примітка. \* - p<0,05 – різниця вірогідна відносно означених показників активності запального процесу.

Треба відмітити, що процес запалення та порушення функції ендотелію розгортались при участі специфічних та неспецифічних факторів захисту, що підтверджують виявлені достовірні кореляційні зв’язки між окремими показниками імунологічної і фагоцитарної активності та окремими інструментальними показниками ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності. Так, у дітей з мінімальною активністю виявлені зворотні кореляційні зв’язки значень КІМ ЗСА та NST-тесту (rxy = -0,47, n=19) та показників d ПА до оклюзії і фагоцитуючих нейтрофілів, NST-тесту, Ig A, Ig M, Ig G (rxy = -0,52, rxy = -0,55, rxy = -0,51, rxy = -0,56, rxy = -0,47, n=19, відповідно), показників КД30 та абсолютної кількості CD22 (rxy = -0,53, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності виявили наявність прямих кореляційних зв'язків показників КІМ ЗСА та ІАН, Ig A (rxy = +0,52, rxy = +0,46, n=22, відповідно), що свідчить про причетність цих імунологічних показників до структурних та функціональних порушень ендотелію судин. Також показово, що підчас проведення кореляційного аналізу між субпопуляціями Т-лімфоцитів та показниками ЕЗВД плечової артерії виявлені багаточисленні достовірні прямі (CD8, CD22, CD16) кореляційні зв’язки. Серед дітей з максимальним ступенем активності зафіксовані наступні коефіцієнти кореляції: рівнів КІМ ЗСА та абсолютної кількості CD22, фагоцитуючих нейтрофілів, Ig М (rxy = +0,49, rxy = -0,48, rxy = +0,49, n=19, відповідно).

*Таблиця 4.23*

**Кореляційні зв’язки показників метаболітів оксиду азоту та ФВ та окремих інструментальних показників ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | КІМ ЗСА, мм | d ПА до оклюзії, мм | КД30, % | КД60, % |
| І ступінь n=19 |
| NO2, мкмоль/л | +0,17 | +**0,46\*** | -0,20 | **-0,48\*** |
| NO3, мкмоль/л | +0,15 | +0,31 | -0,20 | -0,37 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | -0,08 | +0,25 | -0,23 | -0,24 |
| Фактор Віллебранда, % | +0,25 | +0,34 | **-0,59\*** | **-0,56\*** |
| ІІ ступінь n=22 |
| NO2, мкмоль/л | -0,19 | +0,28 | +0,09 | +0,04 |
| NO3, мкмоль/л | +0,21 | +0,29 | **-0,55\*** | **-0,50\*** |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | +0,06 | -0,05 | -0,36 | -0,31 |
| Фактор Віллебранда, % | -0,01 | +0,10 | **-0,48\*** | **-0,51\*** |
| ІІІ ступінь n=19 |
| NO2, мкмоль/л | -0,42 | -0,04 | +**0,66\*** | +**0,62\*** |
| NO3, мкмоль/л | **-0,49\*** | -0,19 | +**0,52\*** | +0,44 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | **-0,57\*** | -0,28 | +**0,69\*** | +**0,57\*** |
| Фактор Віллебранда, % | +**0,47\*** | +0,41 | **-0,55\*** | **-0,51\*** |

Примітка. \* - p<0,05 – різниця вірогідна відносно означених показників ендотеліальної дисфункції.

Наявні кореляційні зв’язки, наведені в табл. 4.23, між окремими інструментальними показниками ендотеліальної функції у обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції, які найбільш яскраво проявляються у дітей з максимальним ступенем активності, свідчать про безпосередню участь метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіола) та ФВ в потенціюванні запального процесу судинної стінки і, як слідство, ремоделювання судинного русла.

Аналіз показників КІМ ЗСА та ЕЗВД плечової артерії в період клініко-лабораторної ремісії на фоні проведеної терапії виконували методом оцінки статистичної значущості між двома залежними групами, результати якого представлені в табл. 4.24.

*Таблиця 4.24*

**Статистичні характеристики порівняння рівнів КІМ ЗСА, d ПА до оклюзії, КД30, КД60 обстежених дітей в гострий період та період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | КІМ ЗСА, мм | d ПА до оклюзії, мм | КД30, % | КД60, % |
| І ступінь активності (n=19) |
| Т | 74 | 0 | 7 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,9057 | 0,1088 | 0,0006\* | 0,0001\* |
| ІІ ступінь активності (n=22) |
| Т | 62 | 9 | 18 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,7563 | 0,0593 | 0,0004\* | 0,0000\* |
| ІІІ ступінь активності (n=19) |
| Т | 0 | 0 | 1 | 0 |
| рІ-ІІ | 0,0001\* | 0,0022\* | 0,0001\* | 0,0001\* |

Примітка. \* - р<0,01 - різниця вірогідна відносно показників гострого періоду (І) та клініко-лабораторної ремісії (ІІ).

Висновки до розділу 4

Таким чином, за даними наших досліджень з’ясовано зростання рівнів метаболітів оксиду азоту у дітей з Іта ІІ ступенем активності патологічного процесу та у дітей зі шкірною, шкірно-суглобовою та змішаною формами ГВ, що, ймовірно, пов’язано в умовах розпалу патологічного процесу з з компенсаторною реакцією організму, спрямованої на дилатацію мікроциркуляторного русла, з метою виведення з поверхні ендотелію ЦІК та продуктів гіперкоагуляції за рахунок активації ендотеліальної NOS. Навпаки, зменшення рівнів метаболітів NO в сироватці крові у дітей з максимальним ступенем активності ГВ та змішаною формою з нирковим синдромом більш, ніж в 2 рази в порівнянні з показниками групи контролю можливо вказують на виснаження компенсаторних реакцій організму в цілому. Такі результати можуть свідчити на користь більшої схильності дітей з даним ступенем активності та форми ГВ до розвитку ендотеліальної дисфункції, виникнення більш виражених клініко-лабораторних проявів захворювання та ускладнень.

Оскільки важливим маркером, що відображає стан ендотеліальних клітин, є фактор Віллебранда, його рівні у дітей, хворих на ГВ, достовірно вказують на наявність ендотеліальної дисфункції та її ступінь в залежності від активності патологічного процесу ГВ.

За нашими даними, серед інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш вагомими слід вважати товщину КІМ ЗСА, ЕЗВД плечовоїартерії, PІ та S/D за допомогою ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій у дітей, хворих на ГВ. Показники товщини КІМ ЗСА підвищувалась у дітей з важким перебігом ГВ та у дітей зі змішаною формою з нирковим синдромом, тому цей показник також може виступати як маркер тяжкості патологічного процесу при ГВ. Зафіксована патологічна реакція ендотелій-залежної вазодилатації ПА, яку ми реєстрували у всіх дітей, хворих на ГВ, що свідчить про безпосереднє залучення в патологічний процес ендотелію. Треба відмітити, що зниження рівнів PІ та S/D дітей, хворих на ГВ в гострий період, може свідчити про підвищення загального периферичного опору судин, що більш виражене у дітей з максимальною активністю захворювання.

Аналіз показників рівнів метаболітів NO на фоні терапії показав нормалізацію або тенденцію до неї у дітей з І та ІІ ступенем активності, але у дітей з важким перебігом ГВ ці показники статистично відрізнялись від показників дітей групи контролю. Рівні ФВ також знизились, але перевищували нормальні.

Також під час порівняння показників КІМ ЗСА нами виявлена позитивна динаміка на фоні терапії. Проте, стан ендотеліальної функції залишався негативним, за даними ЕЗВД та за даними показників судинного опору, відображаючи, напевно, відставання біологічної репарації запального процесу від показників клінічної ремісії.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому, регіональному та міжнародному рівнях, що знайшло відображення в таких публікаціях:

1. Яворович М.В. Ендотеліальна дисфункція – як діагностично-прогностичний критерій перебігу геморагічного васкуліту у дітей // Ю.В. Одинець, М.В. Яворович // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 1. – С. 61–64.
2. Яворович М.В. Ультразвуковые и биохимические показатели дисфункции эндотелия при геморрагическом васкулите у детей / Ю.В.Одинец, М.В. Яворович // Здоровье ребенка. – 2016. – №. 2 (70). – С. 16-20.
3. Яворович М.В. Характеристика показателей функционального состояния эндотелия в динамике заболевания у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Здоровье ребенка. – 2016. – №. 6 (74). – С. 93-97.
4. Яворович М.В. Эндотелиальная дисфункция у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович, Л.Б. Бутенко // Актуальные вопросы физиологии, патологи и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22-23 жовтня 2014 р. – Харків, 2014. – С.60.
5. Яворович М.В. Оценка функционального состояния эндотелия сосудов при геморрагическом васкулите у детей / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 27 листопада 2014 р. – Харків, 2014. – С. 82.
6. Яворович М.В. Функциональное состояние эндотелия сосудов при геморрагическом васкулите у детей / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 20 січня 2015 р. – Харків, 2015. – С.229-230.
7. Яворович М.В. Диагностическая и прогностическая значимость состояния эндотелиальной функции у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Забезпечення здоров’я нації та здоров’я особистості як пріоритетна функція держави: збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції, 23-24 січня 2015 р. – Одеса, 2015. - C.85-87.
8. Яворович М.В. Особенности дисфункции эндотелия сосудов при геморрагическом васкулите у детей / М.В. Яворович // Новини і перспективи медичної науки: матеріали XV конференції студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2015 р. –Дніпропетровськ, 2015. – С.75.
9. Yavorovych M.V. Endothelial dysfunction in children with Henoch-Schonlein purpura / Yu.V. Odynets, M.V. Yavorovych // Folia Medica Cassoviensia, Tomus 70,N1, Suppl. 1, 2015.- Р.165-166.
10. Яворович М.В. Маркери дисфункції ендотелію у дітей, хворих на геморагічний васкуліт / М.В. Яворович // Проблеми сьогодення в педіатрії: матеріали І науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 16 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С.68.
11. Яворович М.В. Исследование эндотелиальной функции сосудов у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Вопросы современной медицинской науки: материалы научной конференции студентов-медиков с международным участием, 3-4 апреля 2015 г. – Самарканд, 2015. –С. 129-128.
12. Яворович М.В. Нарушение функции эндотелия у детей с геморрагическим васкулитом / М.В. Яворович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации: 69-я научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, 15-17 апреля 2015 г. – Минск, 2015 – С. 40.
13. Яворович М.В. Особливості функції ендотелія у дітей з геморагічним васкулітом / М.В. Яворович // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – №3(90). – С. 53.

# РОЗДІЛ 5ОЦІНКА ВМІСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ 1 У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

Типовою гістопатологічною особливістю ГВ є периваскулярне накопичення нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів в місцях розвинення гострого запального процесу. В нашій роботі ми звернули увагу на визначення МСР-1, як потужного хемоатрактанта для макрофагів та моноцитів.

*Таблиця 5.1*

**Показники МСР-1 в сироватці крові у дітей різного віку, хворих на ГВ в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| МСР-1, пг/мл | 370,6(350,3;400,0) | 1220,1(955,3;1900,3)\* | 1350,2(960,4;2350,6)\* | 1269,7(1010,3;1385,3)\* |
| KW H=39,53, р=0,0000, MW р1-2=0,4954, р1-3=0,8826, р2-3=0,6845,рк-1=0,0000\*, рк-2=0,0000\*, рк-3=0,0000\* |

Примітки: :\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; 1 – пацієнти від 1 до 6 років; 2 – пацієнти від 7 до 12 років; 3 – пацієнти від 13 до 17 років.

Аналіз рівнів МСР-1 в залежності від віку вказує на підвищення показників в кожній віковій групі. Зокрема у дітей дошкільного та старшого віку медіана склала 1220,1 (955,3; 1900,3) пг/мл та 1269,7 (1010,3;1385,3) пг/мл, що майже в 6 разів перевищує показники групи контролю. У дітей віком від 7 до 12 років рівні МСР-1склали 1350,2 (960,4;2350,6) пг/мл (табл. 5.1).

Зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса Н за вказаним параметром високо значущий. Проведений попарний аналіз за критерієм Манна-Уітні дає право стверджувати, що статистичні характеристики МСР-1 в сироватці крові серед дітей різних вікових груп статистично не відрізняються між собою і мають однонаправлені зміни, а тільки в порівнянні з групою контролю були отримані суттєві відмінності. Міжгрупові співвідношення рівнів МСР-1 в сироватці крові у дітей різних вікових груп, хворих на ГВ в гострий період захворювання представлені на рис. 5.1.



Рисунок 5.1 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання.

Згідно даних, представлених на рис. 5.2, показники МСР-1 в сироватці крові у обстежених нами дітей, хворих на ГВ, була в майже в 4 рази більшою порівняно з показником групи контролю та не мала вірогідної різниці в залежності від статі.



Рисунок 5.2 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей різної статі, хворих на геморагічний васкуліт, в гострий період захворювання.

Проведений аналіз рівнів МСР-1 в залежності від форми захворювання: шкірної, шкірно – суглобової, змішаної та змішаної з нирковим синдромом. Відзначено, що достовірне збільшення показників МСР-1 зареєстровано при всіх формах захворювання в обстежених нами дітей з ГВ, порівняно з показником дітей групи контролю (р<0,01), але найвищий результат був при змішаній формі з нирковим синдромом – 2350,6 (2225,3;2864,3) пг/мл, що в 6,3 рази вище відносно результату групи контролю. У пацієнтів зі шкірно-суглобовою та змішаною формами рівні МСР-1 достовірно не різнились та склали 1239,4 (900,4;1627,4) пг/мл та 1290,6 (980,6;2039,4) пг/мл відповідно. Найнижчий результат зафіксовано у хворих зі шкірною формою ГВ (958,6 (880,3;1065,4) пг/мл) (табл. 5.2).

Порівняння рівнів моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 в залежності від форми ГВ в гострий період захворювання представлено на рис. 5.3.

*Таблиця 5.2*

**Показники МСР-1 в сироватці крові у дітей в залежності від форми ГВ в гострий період захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна (n= 8)  | Шкірно-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| МСР-1,пг/мл | MeLqUq | 958,6880,31065,4\* | 1239,4900,41627,4\* | 1290,6980,6 2039,4\* | 2350,62225,3 2864,3\* | 370,6350,3400,0 |
| KW H=52,92, р=0,0000; MW р1-2=0,6015, р1-3=0,0710, р1-4=0,0005\*\*, р2-3=0,1389, р2-4=0,0000\*\*, р3-4=0,0002\*\*, рк-1=0,0000\*, рк-2=0,0000\*, рк-3=0,0000\*, рк-4=0,0000\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; \*\* - рівень статистичної значущості, згідно поправки Бонфероні, при порівнянні показників різних груп – р<0,01; 1 – шкірна форма; 2 – шкірно-суглобова форма; 3 – змішана форма; 4 – змішана форма з нирковим синдромом, к – група контролю.

Критерій Краскла-Уолліса для показників МСР-1 виявився високо значущий та склав 52,92, при р=0,0000, що вказує на наявність відмінностей серед порівнювальних груп. Враховуючи це, проведено аналіз попарного порівняння за критерієм Манна-Уітні та встановлені статистично значущі відмінності рівнів МСР-1 у дітей означених форм ГВ відносно показників групи контролю. Треба зазначити, що показники МСР-1 у дітей зі змішаною формою з нирковим синдромом достовірно відрізнялась не тільки від показників групи контролю, а й відносно всіх інших форм геморагічного васкуліту.



Рисунок 5.3 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей з різними формами геморагічного васкуліту, в гострий період захворювання. Примітка: 1 – шкірна форма, 2 – шкірно-суглобова форма, 3 – змішана форма, 4 – змішана форма з нирковим синдромом.

Ураження мікроциркуляторного русла нирок при ГВ, як правило визначає прогноз захворювання, будучи потенційно небезпечним проявом. Показник відносного ризику розвитку ниркового синдрому у дітей з ГВ при рівні МСР-1 у сироватці крові вище ніж 2040 пг/мл склав RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1. Встановлено, що у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, можна прогнозувати виникнення ниркового синдрому.

Оцінка показників МСР-1 в залежності від активності патологічного процесу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт вказує, на значне збільшення його значень, зокрема треба відмітити залежність рівнів МСР-1 в сироватці крові від ступеня активності ГВ. Так, у дітей з І ступенем активності реєстрували найменші значення (870,4 (786,5;955,3) пг/мл), у дітей із ІІ ступенем показники склали 1280,6 (1127,4;1430,2) пг/мл. Найвищі показники зафіксовано у дітей з ІІІ ступенем активності ГВ (2350,6 (2050,2;2780,6) пг/мл), що майже в 6,3 рази більше за показники дітей групи контролю (табл. 5.3).

Зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса рівнів МСР-1 серед представлених груп склав 70,53 при р=0,0000, що вказує на наявність відмінностей серед представлених груп. Дані отримані при попарному порівнянні вказують на достовірну різницю дітей з різним ступенем активності ГВ як відносно показників групи контролю, так і між собою (рис. 5.4)

*Таблиця 5.3*

**Показники МСР-1 в сироватці крові у дітей в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту в гострий період захворювання.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| МСР-1,пг/мл | MeLqUq | 870,4786,5955,3\* | 1280,61127,41430,2\* | 2350,62050,22780,6\* | 370,6350,3400,0 |
| KW H=70,53, р=0,0000, рІ-ІІ=0,0000\*\*, рІ-ІІІ=0,0000\*\*, рІІ-ІІІ=0,0000\*\*,рк-І=0,0000\*,рк-ІІ=0,0000\*, рк-ІІІ=0,0000\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; \*\* - рівень статистичної значущості, згідно поправки Бонфероні, при порівнянні показників різних груп – р<0,01; І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту.



Рисунок 5.4 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей з різними ступенями активності геморагічного васкуліту, в гострий період захворювання. Примітка: І, ІІ, ІІІ – ступень активності ГВ.

Нами проведено дослідження рівнів МСР-1 в сироватці крові у дітей різних вікових груп, хворих на ГВ в період клініко-лабораторної ремісії. Зазначимо, що при проведенні множинного порівняння рівнів МСР-1 за критерієм Краскела-Уоліса існує статистично значуща відмінність серед означених груп. У дітей дошкільного віку рівні МСР-1 в сироватці крові склали 1086,4 (760,5;1494,1) пг/мл, у дітей від 7 до 12 років – 1293,3 (758,3;2003,8) пг/мл та у дітей старшого віку цей показник склав 1065,6 (876,2;1106,5) пг/мл. проте відмінностей серед вікових груп не виявлено. Під час попарного порівняння показників МСР-1 різних вікових груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Проте існує достовірна відмінність показників всіх вікових груп в порівнянні з показниками дітей групи контролю (табл. 5.4).

*Таблиця 5.4*

**Показники МСР-1 у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт в період клініко-лабораторної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (к)n=17 | Вік дітей, хворих на ГВ |
| 1 рік – 6 років 11 міс 29 днівn=29 | 7 років – 12 років 11 міс 29 днівn=23 | 13 років - 17 років11 міс 29 днівn=8 |
| МСР-1, пг/мл | 370,6(350,3;400,0) | 1086,4 (760,5;1494,1)\* | 1293,3 (758,3;2003,8)\* | 1065,6 (876,2;1106,5)\* |
| KW H=39,68, р=0,0000, MW р1-2=0,4018, р1-3=0,8826, р2-3=0,4965,рк-1=0,0000\*, рк-2=0,0000\*, рк-3=0,0000\* |

Примітки: :\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; 1 – пацієнти від 1 до 6 років; 2 – пацієнти від 7 до 12 років; 3 – пацієнти від 13 до 17 років.

Аналіз результатів МСР-1 в сироватці крові в період клініко-лабораторної ремісії в залежності від форми ГВ вказує на збереження високих значень їх рівнів відносно показників групи контролю, що підтверджується достовірними значеннями отриманими при попарному порівнянні за критерієм Мана-Уітні. Також на фоні проведеної терапії залишились високі значення МСР-1 у дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом (2254,0 (2003,8;2517,4) пг/мл) в порівнянні з показниками інших форм захворювання. Найнижчі показники зареєстровані у дітей зі шкірною формою (763,9 (715,4;1083,5) пг/мл. (табл. 5.5).

*Таблиця 5.5*

**Показники МСР-1 в сироватці крові у дітей в залежності від форми ГВ в період клініко-лабораторної ремісії захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Форма геморагічного васкуліту | Група контролю(n=17) |
| Шкірна (n= 8)  | Шкірно-суглобова(n=24) | Змішана(n=19) | Змішана знирковим синдромом(n=9) |
| МСР-1,пг/мл | MeLqUq | 763,9715,41083,5\* | 984,0665,61275,8\* | 1086,4960,31499,0\* | 2254,02003,82517,4\* | 370,6350,3400,0 |
| KW H=53,49, р=0,0000; MW р1-2=0,6952, р1-3=0,0997, р1-4=0,0005\*\*, р2-3=0,2123, р2-4=0,0000\*\*, р3-4=0,0001\*\*, рк-1=0,0000\*, рк-2=0,0000\*, рк-3=0,0000\*, рк-4=0,0000\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; \*\* - рівень статистичної значущості, згідно поправки Бонфероні, при порівнянні показників різних груп – р<0,01; 1 – шкірна форма; 2 – шкірно-суглобова форма; 3 – змішана форма; 4 – змішана форма з нирковим синдромом, к – група контролю.

Зазначимо, що рівні МСР-1 в сироватці крові у дітей всіх ступенів активності залишались вище, ніж показники групи контролю. Так, найменші рівні зафіксовано у дітей з мінімальним ступенем активності (660,4 (540,4;758,3) пг/мл). У дітей з ІІ ступенем активності рівень МСР-1 склав 1077,4 (1032,4;1291,4) пг/мл та найвищі показники виявлені у дітей з максимальним ступенем активності патологічного процесу в період клініко-лабораторної ремісії (2003,8 (1504,9;2254,0) пг/мл). При попарному порівнянні показники МСР-1 кожного ступеня активності статистично достовірно відрізнялись один від одного (табл. 5.6).

*Таблиця 5.6*

**Показники МСР-1 в сироватці крові у дітей в залежності від ступеня активності ГВ в період клініко-лабораторної ремісії захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Статистичний показник | Ступень активності | Група контролю (n=17) |
| І(n=19) | ІІ(n=22) | ІІІ(n=19) |
| МСР-1,пг/мл | MeLqUq | 660,4540,4758,3\* | 1077,41032,41291,4\* | 2003,81504,92254,0\* | 370,6350,3400,0 |
| KW H=70,33, р=0,0000, рІ-ІІ=0,0000\*\*, рІ-ІІІ=0,0000\*\*, рІІ-ІІІ=0,0000\*\*,рк-І=0,0000\*,рк-ІІ=0,0000\*, рк-ІІІ=0,0000\* |

Примітки:\* - р<0,01- різниця вірогідна з показниками дітей групи контролю; \*\* - рівень статистичної значущості, згідно поправки Бонфероні, при порівнянні показників різних груп – р<0,01; І, ІІ, ІІІ – ступінь активності геморагічного васкуліту.

Під час проведення аналізу показників МСР-1 в сироватці крові дітей, хворих на ГВ з різним ступенем активності патологічного процесу в гострий період захворювання та в період клініко-лабораторної ремісії встановлені статистично достовірні відмінності (р<0,01). Зокрема, рівні МСР-1 достовірно знижувались у дітей від мінімального до максимального ступеня активності ГВ, що ймовірно свідчить на користь зменшення або ліквідації активного запального процесу судин, як наслідок тенденція до нормалізації порушень функції ендотелію та ефективності проведених лікувальних заходів.

Результати отримані при порівнянні двох залежних вибірок, а саме рівні МСР-1 в гострий період та в період клініко-лабораторної ремісії, представлені в табл.5.7 та на рис. 5,5-5.7, вказують на їх позитивну динаміку.

*Таблиця 5.7*

**Статистичні характеристики порівняння рівнів МСР-1 в сироватці крові обстежених дітей в гострий період та період клініко-лабораторної ремісії**

|  |  |
| --- | --- |
| Статистичні критерії порівняння | МСР-1 |
| І ступінь активності (n=19) |
| Т | 0 |
| рІ-ІІ | 0,0001\* |
| ІІ ступінь активності (n=22) |
| Т | 21 |
| рІ-ІІ | 0,0006\* |
| ІІІ ступінь активності (n=19) |
| Т | 0 |
| рІ-ІІ | 0,0001\* |

Примітка. \* - р<0,01- різниця вірогідна відносно показників гострого періоду (І) та клініко-лабораторної ремісії (ІІ).

Виявлені статистично значущі позитивні кореляційні зв’язки рівнів МСР-1 в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт різних ступенів активності в гострий період та загальноприйнятих маркерів запалення свідчать про безпосередню участь цього хемокіну в процесі запалення судинної стінки. А саме, у дітей з мінімальним ступенем активності патологічного процесу про це свідчили коефіцієнти кореляції рівнів ШОЄ, серомукоїду та рівнів МСР-1 (rxy = +0,77, rxy = +0,53, відповідно, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ наявні кореляційні зв’язки рівнів лейкоцитів в периферичній крові, палочкоядерних нейтрофілів, сегментоядерних нейтрофілів та рівнів МСР-1 (rxy = +0,61, rxy = +0,50, rxy =-0,49, відповідно, n=22). У дітей з максимальним ступенем активності ГВ виявлені достовірні коефіцієнти кореляції рівнів лейкоцитів в периферичній крові, ШОЕ, серомукоїду, γ-глобулінів та та рівнів МСР-1 (rxy = +0,54, rxy = +0,92, rxy = +0,65, rxy = +0,60 відповідно, n=19). Більшість хемокінів синтезується лейкоцитами, проте відомо, що МСР-1 продукує культура клітин ендотелію, причому активація цих клітин цитокінами, що сприяють розвитку запалення, ще більш посилює синтез. Таким чином ці механізми підтверджують наявні кореляційні зв’язки.



Рисунок 5.5 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей з І ступенем активності ГВ в гострий період (І) та період клініко-лабораторної ремісії (ІІ).

Враховуючи, що геморагічний васкуліт протікає на фоні порушень системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції, нами проведено кореляційний аналіз зв’язку МСР-1 в сироватці крові та показників коагулограмми. Зафіксовані достовірні коефіцієнти кореляції рівнів активності зсідання (А, %) на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші та рівнів МСР-1 у дітей від І до ІІІ ступеня активності ГВ (rxy = +0,66, n=19, rxy = +0,42, n=22, rxy = +0,46, n=19).Такі дані можуть свідчить на користь впливу хемокінів на коагуляційний потенціал крові за рахунок потенціювання запальної реакції, яка, зокрема, при ГВ розгортається на ендотелії.



Рисунок 5.6 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей з ІІ ступенем активності ГВ в гострий період (І) та період клініко-лабораторної ремісії (ІІ).



Рисунок 5.7 Рівень МСР-1 в сироватці крові у дітей з ІІІ ступенем активності ГВ в гострий період (І) та період клініко-лабораторної ремісії (ІІ).

Оскільки МСР-1 служить хемоаттрактантом не тільки для моноцитів та базофілів, а також привертає до вогнища запалення і Т-лімфоцити, натуральні кілери та впливає на процеси фагоцитозу, доречним є проведення кореляційного аналізу рівнів МСР-1 в сироватці крові у дітей з ГВ та показників клітинної та гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Треба зазначити, що у дітей з І ступенем активності достовірно значимих кореляційних зв’язків не виявлено.

У дітей з ІІ ступенем активності ГВ на користь участі МСР-1 в активації Т-клітинної ланки імунітету свідчать прямі достовірні коефіцієнти кореляції рівнів МСР-1 в сироватці крові та абсолютних і відносних рівнів CD4, співвідношенням CD4/CD8 (rxy = +0,87, rxy = +0,72, rxy = +0,84 відповідно, n=22) та зворотні кореляційні звязки рівнів МСР-1 та абсолютними та відносними рівнями CD8 (rxy = -0,65, rxy = -0,91, відповідно, n=22). Однонаравлений кореляційний зв'язок рівнів МСР-1 та абсолютною та відносною кількістю CD22 ймовірно вказує на експресію МСР-1 В-лімфоцитами (rxy = +0,50, rxy = +0,50, відповідно, n=22). Аналізуючи кореляційні зв'язки МСР-1 та показників фагоцитозу нами відмічені зворотні коефіцієнти кореляції рівнів фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та рівнів МСР-1в сироватці крові (rxy = -0,51, rxy = -0,53, відповідно, n=22). Такі дані можуть свідчити на користь зниження компенсаторних можливостей фагоцитозу, який в умовах активної запальної реакції спрямований на елімінацію продуктів запалення та ЦІК. В свою чергу, в умовах недостатньої активності фагоцитарної ланки імунітету підвищується синтез МСР-1 з метою залучення до вогнища запалення макрофагів та компенсувати процес виснаження. Також нами відмічені прямі кореляційні зв'язки рівнів Ig A, Ig M, Ig G та рівнів МСР-1 (rxy = +0,45, rxy = +0,48, rxy = +0,45 відповідно, n=22), що вказує на вплив даного хемокіну на гуморальну ланку імунітету.

Аналогічні дані отримані нами при кореляційному аналізі імунологічних показників та показників МСР-1 в сироватці крові у дітей з ІІІ ступенем ГВ. Прямі коефіцієнти кореляції визначені між рівнями абсолютної, відносної кількості CD4, абсолютної, відносної кількості CD16, абсолютної, відносної кількості CD22, Ig A, Ig M та МСР-1 (rxy = +0,71, rxy = +0,74, rxy = +0,80, rxy = +0,64, rxy = +0,76, rxy = +0,50, rxy = +0,72, rxy = +0,55 відповідно, n=19). Зворотні кореляційні зв'язки виявлено серед рівнів абсолютної, відносної кількості CD8, фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та МСР-1 (rxy = -0,68, rxy= -0,72, rxy = -0,83, rxy = -0,54 відповідно, n=19).

Нами проведено кореляційний аналіз зв'язків МСР-1 та окремих маркерів дисфункції ендотелію. Отримані дані представлені в табл. 5.8.

*Таблиця 5.8*

**Кореляційні зв’язки МСР-1 в сироватці крові та окремих маркерів ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ГВ різного ступеня активності.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | NO2, мкмоль/л | NO3, мкмоль/л | S-нітрозотіол, ммоль/л | фактор Віллебранда, % |
| І ступінь активності (n=19) |
| МСР-1, пг/мл | 0,29 | 0,74\* | 0,61\* | 0,40 |
| ІІ ступінь активності (n=22) |
| МСР-1, пг/мл | 0,07 | 0,58\* | 0,44\* | 0,53\* |
| ІІІ ступінь активності (n=19) |
| МСР-1, пг/мл | -0,55\* | -0,46\* | -0,46\* | 0,51\* |

Примітка. \* - p<0,01 – різниця вірогідна відносно означених біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

У дітей з мінімальною активністю ГВ виявлені наступні достовірні прямі кореляційні зв'язки рівнів NO3, S-нітрозотіолу та рівнів МСР-1 в сироватці крові (rxy = +0,74, rxy = +0,61, відповідно, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ також виявлені однонапрвлені кореляційні зв'язки NO3, S-нітрозотіолу, фактору Віллебранда та МСР-1 (rxy = +0,58, rxy = +0,44, rxy = +0,53 відповідно, n=22). Такі взаємозв’язки рівнів МСР-1 та метаболітів оксиду азоту можливо пов’язані з пошкоджуючим впливом пероксинитриту, який утворюється внаслідок взаємодії оксиду азоту з супероксидом або пероксидом водороду, на ендотелій судин. В свою чергу, ендотеліальні клітини у відповідь на ушкодження починають активно експресувати МСР-1. У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ кореляційні зв'язки рівнів NO2, NO3, S-нітрозотіолу та рівнів МСР-1 набувають зворотного характеру (rxy = -0,55, rxy = -0,46, rxy = -0,46, відповідно, n=19). Такі зміни, ймовірно, свідчать про наростання ушкодження ендотелію при підвищеному синтезі МСР-1 та знижених рівнів метаболітів NO.

*Таблиця 5.9*

**Кореляційні зв’язки показників МСР-1 в сироватці крові та окремих інструментальних показників ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | КІМ ЗСА, мм | d ПА до оклюзії, мм | КД30, % | КД60, % |
| І ступінь n=19 |
| МСР-1, пг/мл | 0,02\* | 0,23\* | -0,49\* | -0,59\* |
| ІІ ступінь n=22 |
| МСР-1, пг/мл | -0,02 | 0,40 | -0,76\* | -0,80\* |
| ІІІ ступінь n=19 |
| МСР-1, пг/мл | 0,44\* | 0,30 | -0,58\* | -0,64\* |

Примітка. \* - p<0,05 – різниця вірогідна відносно означених інструментальних показників ендотеліальної дисфункції.

Висновки до розділу 5

Роль МСР-1 в патогенетичних механізмах ушкодження ендотелію та розвитку її дисфункції підтверджується виявленими статистично значущими різнонаправленими кореляційними зв’язками рівнів МСР-1 в сироватці крові та показниками ЕЗВД. Також під впливом МСР-1 відбувається проліферація гладких м'язів судин з секрецією ними прозапальних цитокінів, що сприяють прогресуванню захворювання за рахунок судинного ушкодження. Такі дані підтверджуються наявним позитивним коефіцієнтом кореляції рівнів МСР-1 та товщиною КІМ ЗСА у дітей з максимальним ступенем активності (табл. 5.9).

Таким чином, підвищення рівнів МСР-1 та ендотеліальна дисфункція у дітей, хворих на ГВ представляються тісно асоційованими процесами, що призводять до прогресування захворювання з подальшим виникненням ускладнень.

Результати дослідження показали, що при ГВ ендотелій судин являється не тільки плацдармом, на якому розвивається запальний процес, а й активним співучасником патофізіологічних подій з порушенням численних функцій ендотелію, в реалізації котрих суттєва значимість морфофункціональних змін судинної стінки, фактору Віллебранда, метаболітів оксиду азоту, МСР-1. Виразність змін цих показників являється не тільки маркером ендотеліальної дисфункції, а можуть бути також і прогностичними ознаками несприятливого перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому, регіональному та міжнародному рівнях, що знайшло відображення в таких публікаціях:

1. Яворович М.В. Оцінка інформативності показників МСР-1 та S-нітрозотіолу в якості діагностично-прогностичних критеріїв перебігу геморагічного васкуліту у дітей / М.В. Яворович // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15. – №. 4 (52). – С.143-146.
2. Yavorovych M.V. Тhe role of monocyte chemoattractant protein 1 in immune response formation in children with hemorrhagic vasculitis / Yu.V. Odynets, M.V. Yavorovych // Inter Collegas. – 2016. – Vol. 3, №. 2. – P. 81-86.
3. Яворович М.В. Характеристика взаимосвязи иммунологических показателей и МСР-1 у детей с геморрагическим васкулитом / М.В. Яворович // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії: матеріали 3-ї Міжвузівської науково-практичної конференції, 12-13 жовтня 2015 р. –Харків, 2015. – С.20.
4. Яворович М.В. Оценка связей МСР-1 и маркеров дисфункции эндотелия у детей с геморрагическим васкулитом / М.В. Яворович // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. – Харків, 2016. - С.279.
5. Yavorovych M.V. Biochemical markers of endothelial dysfunction in children with Henoch-Schonlein purpura./ Yu.V. Odynets, M.V. Yavorovych //12th Warsaw International Medical Congress for young scientists, 12-15 May 2016. –Warsaw, 2016. – Р. 269.

# РОЗДІЛ 6МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НИРКОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ.

Відомо, що в основі патогенезу ГВ лежить асептичне ушкодження ендотелію мікросудин циркулюючими імунними комплексами, що проявляється поширеним мікротромбозом, геморагіями, розладами мікроциркуляції [57]. Беручи до уваги, що перші клініко-лабораторні ознаки розвитку ниркового синдрому при ГВ, як правило, виявляють на 3-4 тижні від початку захворювання, існує необхідність як можна раніше передбачити несприятливі наслідки хвороби [22]. Висока частота ГВ, важкість перебігу та можливість залучення в процес нирок, з подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності визначають актуальність вивчення даного захворювання [140].

Однією з основних проблем теоретичної та практичної нефрології є прогресування хронічних захворювань нирок, яке супроводжується наростанням ниркової недостатності, що вимагає замісної ниркової терапії на термінальній стадії [143].

Встановлено, що будь-яке пошкодження клітин паренхіми нирок призводить до секреції ними медіаторів запалення. Під впливом прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1β і ФНП - α, стимулюється продукція MCP-1, який забезпечує приплив лейкоцитів і моноцитів в область ушкодження і формує запальний інфільтрат [162]. Цей хемокін експресується також мононуклеарами і ендотеліальними клітинами судин. Встановлено залучення МСР-1 в процеси інтерстиціального фіброзу і гломерулосклероза. Цей протеїн викликає підвищення вироблення тубулярними епітеліальними клітинами основного профіброгенного цитокіна - трансформуючого фактора росту бета-1 [143].

З огляду на виявлені статистично значущі відмінності біохімічних та імунологічних параметрів у хворих на ГВ в залежності від форми захворювання, ми провели математичне моделювання ймовірності розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ. Для того щоб з’ясувати, які фактори слід обов’язково враховувати під час здійснення прогнозу формування розвитку ниркового синдрому виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де бінарною залежною змінною було обрано відповідно розвиток ниркового синдрому – «1» і відсутність розвитку ниркового синдрому – «0». Кожну якісну ознаку було закодовано як «1», якщо в дитини наявна ця ознака, або «0», якщо цієї ознаки не було зафіксовано.

Потенційні незалежні предиктори розбили на три групи:

- Якісні ознаки та кількісні ознаки активності патологічного процесу;

- Імунологічні показники (показники клітинного і гуморального імунітету, фагоцитозу);

- Параметри, які на нашу думку характеризують стан ендотеліального компоненту при ГВ.

Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - РС). Цей показник рівний частці спостережень, які було правильно перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближчий цей показник до 100%, тим вища якість одержаної моделі.

Математично модель логістичної регресії представлена у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних:

 1

Р= ---------------- ,

 1 + е-Z

де Р - ймовірність прогнозованої події,

z = а + b 1 \*X 1 + b 2 \*Х 2 + ...+ b n \*X n;

е - математична константа 2,72;

а - константа моделі;

X1 , Х 2 , X n — значення незалежних змінних,

b1 , b 2 , b n — коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії,

n - порядковий номер предіктора, включеного до рівняння.

Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення коефіцієнта детермінації R 2, що показує частку впливу всіх предикторов моделі на дисперсію залежною змінною).

Було з’ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ГВ рівень ШОЕ, обтяжливий алергоанамнез та наявність вогнищ хронічної інфекції ЛОР-органів. Інші чинники, які вивчалися, не продемонстрували сили зв’язку й ступеня значущості (табл. 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Статистині характеристики множинної логістичної регрессії факторів анамнезу життя та активності патологічного процесу, які потенційно спроможні впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Змінна | Коефіцієнт | P |
| Constant | -0,372 |  |
| ШОЕ | 0,012 | <0,001 |
| Обтяжливий алергоанамнез | 0,177 | <0,001 |
| Наявність вогнищ хронічної інфекції ЛОР-органів | 0,563 | <0,001 |

Примітка: R2 = 0,814, p<0,001

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність ниркового синдрому, 0 = відсутність ниркового синдрому), що спостерігаються, було протиставлено, що передбачені на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 52 випадок з 60, що складає 86,6%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

z = -0,372+ (0,012 \* ШОЕ ) + (0,177 \*обтяжливий алергоанамнез) + (0,563\* хр. інф. ЛОР-органів)

Якщо ми розглянемо випадок з дитиною із геморагічним васкулітом, змішаною формою з нирковим синдромом, яка в результаті обстеження мала наявні вогнища хронічної інфекції ЛОР-органів, обтяжливий алергоанамнез та рівень ШОЕ 33 мм/год, то виходячи із рівняння:

z = -0,372 + (0,012\* 33) + (0,177 \* 1) + (0,563\*1)

z= 0,764

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини ниркового синдрому:

 1

р= ---------------- = 0,68

 1 + е -0,764

Таким чином, імовірність розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, враховуючи анамнестичні дані та лабораторні показники активності патологічного процесу дорівнює 0,68 або 68%. Проте, такий рівень прогнозу та показники, які увійшли до моделі не можуть задовільнити сучасного клініциста та науковця, що потребує більш глибшого дослідження пацієнтів з даною нозологічною одиницею.

Нами запропоновано побудування прогностичної моделі розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом за даними дослідження показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Результати побудови регресійної моделі представлені в табл. 6.2. Конкордантність проаналізованих предикторів за результатами склала 83,3%. Було з’ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом, відносяться рівні CD16, фагоцитуючих нейтрофілів та Ig M. Інші чинники, які вивчалися, не продемонстрували сили зв’язку й ступеня значущості.

*Таблиця 6.2*

**Статистині характеристики множинної логістичної регрессії показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу, які потенційно спроможні впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Змінна | Коефіцієнт | Станд.похибка | P |
| Constant | -0,586 | 0,149 |  |
| CD16 | 0,736 | 0,0360 | <0,001 |
| Фагоцитуючі нейтрофіли | 0,005 | 0,00151 | <0,001 |
| Ig M | 0,090 | 0,0192 | <0,001 |

Примітка: R2 = 0,961, p<0,001

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

z= -0,586 + (0,736 \* CD16) + (0,005 \* Фагоцитуючі нейтрофіли) + (0,090 \* Ig M).

Якщо ми розглянемо випадок з дитиною із геморагічним васкулітом, яка за даними обстеження мала наступні результати: CD16 – 2,1\*109/л, фагоцитуючі нейтрофіли – 41 %, Ig M – 2,5 г/л, то виходячи із рівняння:

z= -0,586 + (0,736 \* 2,1) + (0,005 \* 41) + (0,090 \* 2,5)

z= 0,94

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини розвитку ниркового синдрому:

 1

р= ---------------- = 0,71.

 1 + е -0,94

Таким чином, імовірність дорівнює 0,71 або 71 %.

Враховуючи не досить високий рівень прогнозу розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом виходячи з отриманих вище результатів нами проведено множинний логістичний аналіз з побудуванням формули логістичної регресії за даними біохімічних та ультразвукових показників оцінки функції ендотелію та МСР-1.

Було з’ясовано, чинниками, значення яких слід враховувати під час прогнозування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, є рівні МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА. Інші чинники, які задіяні під час розрахунків, не продемонстрували сили зв’язку й ступеня значущості, достатніх для їхнього врахування в якості впливових (табл. 6.3).

*Таблиця 6.3*

**Статистині характеристики множинної логістичної регрессії показників МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА, які потенційно спроможні впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Змінна | Коефіцієнт | Станд.похибка | P |
| Constant | 0,150 | 0,219 |  |
| МСР-1 | 0,000608 | 0,0000656 | <0,001 |
| фактор Віллебранда | 0,00683 | 0,0016 | <0,001 |
| товщина КІМ ЗСА | -0,397 | 0,166 | <0,001 |

Примітка: R2 = 0,981, p<0,001

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

z = 0,150 + (0,000608 \* МСР-1) + (0,00683 \* фактор Віллебранда) –

– (0,397 \* товщина КІМ ЗСА)

Якщо ми розглянемо випадок дитини із геморагічним васкулітом, яка в результаті біохімічного обстеження мала наступні показники : МСР-1 – 2980,43 пг/мл, фактор Віллебранда - 197,18 %, товщина КІМ ЗСА – 1,2 мм, то виходячи із рівняння

z = 0,150 + (0,000608 \* 2980,43) + (0,00683 \* 197,18) –

– (0,397 \* 1,2)

z= 2,83

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини бронхіальної астми

 1

р= ---------------- = 0,944

 1 + е -2,83

Таким чином, імовірність дорівнює 0,944 або 94,4%.

Висновки до розділу 6

За допомогою логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу було з’ясовано, що чинниками, значення яких слід враховувати під час прогнозування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, є рівні МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА. Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгруп (1 = наявність ниркового синдрому, 0 = відсутність ниркового синдрому)), що спостерігаються. Загалом, вірно було розпізнано 52 випадків з 60, що складає 86,6%. Рівень прогнозу розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом має складати не менше 75%.

# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Геморагічний васкуліт належить до групи захворювань, відомих як системні васкуліти. Дане захворювання являється мультисистемним за участю шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок, яке в більшості випадків вражає дітей. Розповсюдженість ГВ сягає від10 до 20 випадків на 100000 дитячого населення віком до 17 років [139, 143, 144, 162]. Більш ніж 75% дітей, хворих на ГВ, молодше 10 років; пік захворюваності приходиться га вік від 4 до 6 років [73]. Протягом останнього десятиріччя захворюваність дітей на геморрагічний васкуліт збільшилась в усіх вікових групах, що потребує покращання діагностики, методів лікування та реабілітації з метою зниження ризику розвитку рецидивів та ускладнень захворювання [132].

Причини та умови розвитку пурпури Шенлейн-Геноха складні та не повністю з'ясовані. Тим паче, можна виділити ряд тригерних факторів, що мають вплив на розвиток даного захворювання. До провокуючих чинників належать: вірусні інфекції, бактеріальні захворювання, паразитарні інвазії, харчові та медикаментозні алергени, охолодження, перегрівання, фізичні травми та оперативні втручання.

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що патологічний процес виникає на фоні пошкодження судинного ендотелію, який відіграє провідну роль в розвитку тромбозу, процесах ремоделювання судин, внутрішньо-судинній активації тромбоцитів та лейкоцитів [168]. Ендотеліальній дисфункції відведена суттєва роль в розвитку клінічних проявів, перебігу захворювання та виникненні ускладнень при васкулітах [24].

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на васкуліт Шенлейна — Геноха (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна — Геноха) (ВШГ) №676 затверджено в Україні у 2006 році. Таким чином, за останні 10 років не переглядались алгоритми ранньої клініко-лабораторної діагностики патологічного процесу та профілактичні заходи, що дали б змогу попередити рецидиви захворювання та розвиток ускладнень.

«Стратегічне» розташування ендотеліальних клітин обумовлює той факт, що вони першими залучаються до різних патологічних процесів. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, які він утворює. При несприятливих умовах (гіпоксія, порушення обміну речовин, атеросклероз і т. п.) ендотелій становиться ініціатором багатьох патологічних процесів в організмі [64, 142].

Як відомо, особливістю геморагічного васкуліту є ураження судин мікроциркуляторного русла та, в подальшому, розгортання імунопатологічного процесу на ендотелії. Тому, на нашу думку, своєчасна та точна діагностика рівня його ураження грає важливу роль при обранні найбільш ефективних методів терапії хворих на ГВ.

Вазорегулююча функція ендотелію виконується на рівні автокринної регуляції, завдяки синтезу ендотеліальними клітинами вазоконстрикторів (ендотелін-1) та вазодилятаторів (NO) [162]. Існують повідомлення, що такий потужний вазодилататор, як оксид азоту, синтезується в більших концентраціях на ендотелії судин саме малого калібру, а тому є важливим показником стану його функції при ГВ [122]. Але , на жаль, тривалість життя молекули оксиду азоту складає лише 6 секунд, тому в крові визначаються стабільні метаболіти, такі як S-нітрозотіол, нітрити та нітрати. Дані літератури свідчать про участь NO в інгібуванні процесів адгезії та агрегації тромбоцитів, які при ГВ внаслідок ураження судинної стінки активуються під впливом ФВ та розгортаються ознаки ДВС-синдрому, але не внаслідок коагулопатії споживання, а внаслідок некротизації та дезорганізаціі стінки судин [57]. Також відомо, що оксид азоту пригнічує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує проліферацію міоцитів та міграцію ендотеліальних клітин [73].

Існує багато методів оцінки функції ендотелію, які можна розділити на 3 основні групи: біохімічні маркери, інвазивні та неінвазивні методи [144].

«Золотим стандартом» оцінки стану ендотеліальної функції є коронарографія з введенням ацетилхоліну, але цей метод є високоінвазивним та потребує багато коштів для проведення [130]. Ультразвукове дослідження грає важливу роль в діагностиці захворювань судин. Даний метод здатний визначати як ендотеліальну дисфункцію так і товщину комплексу інтима-медіа і виявляти стенози, оклюзії або аневризми [125]. На сьогоднішній день неінвазивні ультразвукові методи застосовують для виявлення перших доклінічних ознак захворювання [5, 130]. У той же час, не дивлячись на малоінвазивність даних методів, застосування їх в педіатричній практиці, а саме у дітей з геморагічним васкулітом недостатньо вивчено.

За останнє десятиріччя показано, що одними з провідних молекулярних маркерів пошкодження ендотелію судинного русла можна вважати моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (МСР-1) [45]. На наш погляд недостатньо уваги в питанні патогенезу ГВ приділялася профіброгенним медіаторам. Цитокіни хемотаксису, так само відомі як хемокіни, являють собою групу запальних та імуномодулюючих поліпептидних факторів, які вивільняються різними клітинами, такими як макрофаги, моноцити, еозинофіли, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини судин, гладенькі м'язи і опасисті клітини в ділянках запалення, що є важливим патогенним фактором пошкодження тканин при розвитку ГВ.

Тому метою нашого дослідження стало вдосконалення прогнозування перебігу та своєчасної діагностики ускладнень геморагічного васкуліту у дітей на підставі вивчення моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МСР-1), метаболітів оксиду азоту, ФВ та морфофункціонального стану судин, як показників вазорегуляторної функції ендотелію.

Для виконання поставлених задач дослідження, що проводилось впродовж 2013-2016 рр. в умовах КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16», було проведено клініко-інструментальне обстеження 60 (35 хлопчиків і 25 дівчат) дітей віком від 1 до 17 років з геморагічним васкулітом різних форм та перебігу та 17 практично здорових дітей аналогічного віку та статі в якості групи контролю. Крім загальноприйнятих в педіатрії клінічних та параклiнiчних методів обстеження, що передбачені відповідними стандартами та протоколами, проведено комплекс спеціальних досліджень по визначенню в сироватці крові моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МСР-1), метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіол), ФВ, а також оцінка функції ендотелію за допомогою ультразвукових методів дослідження. Дослідження проводили в динаміці: в гострий період геморагічного васкуліту (І період), коли клінічні та лабораторні ознаки були виражені найбільш яскраво та при виписці хворого зі стаціонару (ІІ період) та розвитку ознак клініко-лабораторної ремісії, або при розвитку ускладнень захворювання.

Використані різноманітні статистичні методи і показники, які дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв’язків (чи їх відсутність) з високим ступенем достовірності отриманих результатів.

29 дітей (48,3±6,42%) потрапили до групи дошкільного віку, 23 дитини (38,3±6,2%) – до періоду шкільного віку та лише 8 хворих (13,3±4,3%) до періоду статевого дозрівання. Таким чином, 86,6±4,3% (р=0,003) дітей хворіють на ГВ у віці до 12 років, що свідчить про значне «омолодження» цієї патології. 37 (61±6,2%) дітей з ГВ хворіли саме в осінньо-весняний період, 17 (28,3±5,8%) дітей – взимку та лише 6 (10±3,8%) хворих – влітку. 30 (50±6,4%) хворих основної групи мали обтяжливий алеогоанамнез, а саме у 11 (18,3±4,9%) – батьки відмічали наявність харчової алергії, у 5 (8,3±3,5%) – медикаментозної та 14 (23,3±5,4%) дітей – мали змішану алергію. Часті гострі респіраторні захворювання (4 та більше раз на рік) спостерігали у 44 (73,3±5,7%) дітей, наявність хронічних вогнищ інфекцій ЛОР-органів виявлено у 27 (45±6,4%) дітей, часті запальні захворювання дихальної системи – у 6 (10±3,8%) хворих та у 8 (13,3±4,3%) дітей виявлена персистуюча герпетична інфекція. У 41 (68,3±6%) хворих з ГВ зареєстровано порушення обміну речовин. У 34 (56,6±6,3%) хворих найбільшу частоту факторів, які передували розвитку ГВ, склали гострі респіраторні захворювання, майже у кожного 4 хворого розвитку хвороби сприяли ті чи інші алергійні процеси (23,3±5,4%), що підкреслює важливу патогенетичну роль алергії в розвитку ГВ у дітей. Згідно даним, які наводяться в літературі про високу значимість ангіни в розвитку ГВ, нами остання відмічена напередодні захворювання у 7 (11,6±4,1%) хворих.

Виявлено, що у 8 (13,3±4,3%) хворих зареєстрована шкірна форма захворювання, у 24 (40±10%) – шкірно-суглобова, у 19 (31,6±6%) – змішана форма ГВ та у 9 (15±4,6%) дітей – змішана форма з нирковим синдромом. У 40 (66,6±6,2%) дітей захворювання мало гострий перебіг, у 3 (5±2,8%) – затяжний та у 17 (28,3±5,8%) – рецидивуючий перебіг ГВ. І ступінь активності спостерігали у 19 (31,6±6%) хворих, у 22 (36,6±6,2%) хворих – ІІ ступінь та у 19 (31,6±6%) хворих –ІІІ ступінь активності захворювання. Серед дітей з І ступенем переважали хворі зі шкірно-суглобовою формою (52,6±11,4%), серед дітей з ІІ ступенем зафіксовано шкірно-суглобову та змішану форми (40,9±10,1% та45,5±10,6% відповідно) та серед дітей з ІІІ ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом (47,7±11,4%).

Діти з І ступенем активності надходили до стаціонару у стані середньої важкості. Висип на шкірі носив плямисто-папульозний характер з переважною локалізацією на нижніх кінцівках, у 7 (36,8±11,1%) дітей розповсюджувався на сідниці та у 5 (26,3±10,1%) – окрім того і на верхні кінцівки. Суглобовий синдром зустрічався у 13 (68,4±10,6%) хворих та проявлявся артралгіями і набряком уражених суглобів. У 4 (21,1±10,3%) хворих спостерігали абдомінальний синдром. Лабораторно в гострий період достовірно збільшувались рівні ШОЕ (рІ-к=0,000), глікопротеїдів (рІ-к=0,005), гамма-глобулінів і зниження значень бета-глобулінів (рІ-к=0,000, рІІ-к=0,008 відповідно). На фоні проведеної терапії повністю куповані клінічні прояви захворювання. Лабораторні показники клінічних та біохімічних досліджень набули нормальних рівнів в порівнянні з показниками групи контролю, що дозволило розцінювати це як розвиток клініко-лабораторної ремісії.

Діти, хворі на ГВ з ІІ ступенем активності, на момент надходження до клініки мали геморагічний плямисто-папульозний висип на шкірі. У 17 (77,2±8,9%) хворих захворювання почалось після перенесених запальних захворювань ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів, у 5 (22,7±8,9%) дітей – після порушень в дієті. Алергічні реакції в анамнезі засвідчили батьки 9 (40,9±10,4%) дітей, наявність хронічних вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів мали 10 (45,4±10,6%) хворих. Шкірний геморагічний синдром протікав з локалізацією висипу на нижніх кінцівках. Суглобовий синдром спостерігали у 19 (86,3±7,3%) хворих, який клінічно проявлявся артралгіями, набряком та обмеженням рухів. Найбільш частіше до патологічного процесу залучались гомілкові (18 (81,8±8,2%) спостережень), колінні (7 (31,8±9,9%) спостережень) та променезап'ясткові (3 (13,6±7,3%) спостережень) суглоби. Абдомінальний синдром діагностовано у 10 (45,4±10,6%) дітей, який проявлявся на фоні шкірного та суглобового синдромів та характеризувався переймоподібним болем в животі, у 2 хворих спостерігали нудоту та послаблення стулу. Лабораторні показники в гострий період характеризувалися достовірним збільшенням рівнів лейкоцитів з сегментоядерним нейтрофільозом та ШОЕ (рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000 відповідно), серомукоїду, глікопротеїдів та гамма-глобулінів. У 4 (18,1±8,1%) хворих спостерігали рецидив шкірного синдрому на фоні гострого респіраторного захворювання та приєднання симптомів загальної інтоксикації. Позитивна динаміка клінічних проявів ГВ, а саме покращення на 3-4 тижні захворювання загального стану дітей, відсутність шкірного, суглобового та абдомінальних синдромів, нормалізація клінічних та біохімічних показників свідчили про розвиток клініко-лабораторної ремісії у хворих з ІІ ступенем активності ГВ.

Хворі на ГВ з ІІІ ступенем активності патологічного процесу надходили до стаціонару переважно в стані середньої важкості (16 (84,2±8,3%) хворих) та 3 (15,7±8,3%) дітей перебували в важкому стані. Всім хворим були притаманні симптоми загальної інтоксикації, рясний геморагічний висип, 18 (94,7±5,1%) хворих скаржились на болі в суглобах, 11 (57,8±11,3%) хворих – на абдомінальні болі та у 5 (26,3±10,1%) дітей спостерігали нудоту, блювання та послаблення стулу. 13 (68,4±10,6%) дітей пов’язували розвиток хвороби з перенесеними напередодні гострими респіраторними захворюванями та 6 (31,5±10,6%) дітей – з похибками в дієті, прийманням ліків та укусами комах. З анамнезу життя відомо, що 12 (63,1±11,1%) дітей мали алергійну налаштованість та половина (52,6±11,4%) хворих мали захворювання верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів. Клінічно висип носив розповсюджений характер з тенденцією до злиття та супроводжувався свербежем та печінням. Суглобовий синдром зареєстровано у 18 (94,7±5,1%) хворих. До патологічного процесу залучались гомілкові (18 (94,7±5,1%) дітей), колінні – (8 (42,1±11,3%) дітей), променезап'ясткові (4 (21,1 ±9,3%) дітей) суглоби та у одного хворого зафіксовано ураження ліктьових суглобів. Абдомінальний синдром зареєстровано у 10 (52,6±11,4%) хворих та проявлявся на фоні шкірного та суглобового синдромів. Ураження нирок зафіксовано у 9 (47,3±11,4%) хворих на фоні шкірного, суглобового та абдомінального синдромів. У 2 хворих зміни в аналізах сечі зафіксовані в перші дні захворювання, у інших 7 хворих – на 2-3 тижні. Головним чином залучення нирок в патологічний процес фіксували у вигляді сечового синдрому (транзиторна гематурія, протеїнурія та циліндрурія). Лабораторні показники вказували на статистично достовірне підвищення рівнів лейкоцитів, палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, ШОЕ (рІІІ-к=0,000, рІ-к=0,019, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000 відповідно), підвищення рівнів серомукоїду, глікопротеїдів та гамма-глобулінів в порівнянні з показниками дітей групи контролю (рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, рІ-к=0,000, відповідно). В подальшому, на фоні лікування у 11 (57,8±11,3%) хворих спостерігався рецидив шкірного синдрому. У дітей з ГВ, який перебігав з нирковим синдромом, сечовий синдром зберігався на протязі 1-2 місяців. На фоні лікування рівні лейкоцитів знизились (Т=26, рІ-ІІ=0,005), але залишились достовірно вищими за рівні групи контролю (рІІ-к=0,008). Рівні палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та ШОЕ відповідали нормативним значенням (Т=0, рІ-ІІ=0,003, Т=26, рІ-ІІ=0,005, Т=22, рІ-ІІ=0,003, Т=1, рІ-ІІ=0,000 відповідно). Показники гострої фази запалення також знизились та досягли нормальних рівнів (серомукоїд Т=6, рІ-ІІ=0,000, глікопротеїдиТ=24, рІ-ІІ=0,004).

Аналіз показників коагуляційного гемостазу в залежності від ступеня активності ГВ в гострий період вказує на статистично достовірно підвищені рівні значень А та фібриногену (р<0,01) та низькі рівні T2, ІІТ та протромбінового індексу в порівнянні з показниками дітей групи контролю (р<0,01). Зміни показників систем зсідання та проти зсідання у дітей з важким перебігом ГВ мали найбільш виражений характер порушень. Такі зміни свідчать про суттєві порушення системи гемостазу, які проявляються різним ступенем гіперкоагуляції, яка, в свою чергу, знаходилась в прямій залежності від важкості перебігу захворювання. В період формування клініко-лабораторної ремісії спостерігали зменшення ознак гіперкоагуляції та покращання процесів фібринолізу, що сприяло врівноваженню функціональної активності систем зсідання та протизсідання крові.

Специфічні та неспецифічні фактори захисту при ГВ у дітей мали значні зміни, які характеризувалися підвищенням рівнів ЦІК, показники яких знаходиться в прямій залежності від важкості перебігу ГВ, від мінімального до максимального ступеня активності патологічного процесу. Підвищений рівень ЦІК пояснюється гіперпродукцією всіх класів Ig, які є постачальниками антитіл під час утворювання імунних комплексів. Наявні кореляційні зв’язки у дітей з ІІ ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (rxy = +0,44, rxy = +0,53, rxy = +0,73 відповідно, n=22) та у у дітей з ІІІ ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (rxy = +0,86, rxy = +0,80, відповідно, n=19) пояснює підвищений рівень В-лімфоцитів та активне утворення всіх видів Ig. Зміни представників клітинного імунітету характеризувались підвищенням рівнів Т-хелперів та зниженням рівнів Т-супресорів та, як наслідок, підвищення значень співвідношення CD4/CD8, тобто імунорегуляторного індексу, який знаходився в прямій залежності від активності патологічного процесу.

Отримані дані відносно процесів фагоцитозу вказують на виснаження його компенсаторних можливостей, зокрема, киснезалежних та кисненезалежних механізмів кілінга та відчиняє шлях до хронізації імунокомплексного процесу, розвитку імунопатологічних органних уражень, ускладнень, включаючи і формування гломерулонефриту, на що вказують найбільш виражені зміни у дітей з максимальним ступенем активності.

При фізіологічних умовах ендотелій судин продукує велику кількість біологічно активних факторів, які безперервно пов'язані з гемостазом, фібринолізом, порушенням судинного тонусу і проникністю судин. Проведений аналіз біохімічних чинників функції ендотелію теж вказує на певні його порушення. Так, у дітей із шкірною та шкірно-суглобовою формою ГВ в гострий період захворювання підвищувались рівні NO3, S-нітрозотіолу та ФВ (р<0,01), при збереженні нормальних рівнів NO2. У дітей зі змішаною формою захворювання показники метаболітів оксиду азоту залишались на рівні нормальних при порівнянні з показниками групи контролю, а вміст ФВ продовжував зростати. Вищенаведені показники у дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом також мали певні зміни, а саме, рівні метаболітів оксиду азоту знизились майже вдвічі, а рівень S-нітрозотіолу – втричі в порівнянні з показниками групи контролю (р<0,01). Рівень ФВ підвищувався більш ніж в півтора рази в порівнянні з показниками групи контролю (р<0,01). У дітей з І та ІІ ступенем активності рівень NO2 не відрізняється від рівнів показників групи контролю, а у дітей з ІІІ ступенем активності зафіксоване зменшення його рівнів вдвічі відносно дітей групи контролю (р<0,01). Показники NO3 та S-нітрозотіолу з мінімальним та середнім ступенем активності ГВ майже вдвічі вищі за рівні у дітей групи контролю (44,27(33,42;46,78) мкмоль/л, 0,64(0,52;0,69) ммоль/л та 44,93(36,14;51,24) мкмоль/л, 0,55(0,48;0,64) ммоль/л відповідно), та навпаки у дітей з ІІІ ступенем активності виявлено значне зменшення рівнів NO3 та S-нітрозотіолу (13,98(13,21;14,73) мкмоль/л, 0,11(0,08;0,18) ммоль/л, відповідно) (р<0,01).

Достовірні коефіцієнти кореляції у дітей з І ступенем активності ГВ рівнів NO2 та сегментоядерних нейтрофілів (rxy = +0,58, n=19), рівнів NO3 та ШОЕ (rxy = +0,62, n=19), у дітей з ІІ ступенем активності – рівнів NO2 та сегментоядерних нейтрофілів (rxy = +0,46, n=22), рівнів лейкоцитів в периферичній крові та NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy = +0,64, rxy = +0,42, rxy = +0,52, відповідно, n=22) свідчили про залежність концентрації метаболітів оксиду азоту та ФВ від активності запалення. У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ зафіксовано достовірні кореляційні зв’язки показників лейкоцитів в периферичній крові та NO2, NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy = -0,62, rxy = -0,59, rxy = -0,59, rxy = +0,78 відповідно, n=19), рівнів ШОЕ та NO2, NO3, S-нітрозотіола, ФВ (rxy = -0,65, rxy = -0,48, rxy = -0,53, rxy = +0,65 відповідно, n=19), рівнів серомукоїду та NO2, NO3 (rxy = -0,61, rxy = -0,57, відповідно, n=19).

Таким чином, підвищення концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові (NO2, NO3, S-нітрозотіол) у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, з мінімальним та середнім ступенем активності патологічного процесу, в гострий період захворювання, ймовірно, пов’язано з компенсаторною реакцією організму, спрямованої на дилатацію мікроциркуляторного русла, з метою виведення з поверхні ендотелію ЦІК та продуктів гіперкоагуляції за рахунок активації ендотеліальної NOS. При ІІІ ступені активності проявляється фактор «виснаження» синтезу оксиду азоту та, як наслідок, його метаболітів. При ІІІ ступені активності захворювання виявлено наступне: чим нижче рівень метаболітів оксиду азоту, тим вище значення показників гострої фази запалення (р<0,01).

Отримані дані закономірно відображають патологічну направленість запального процесу, оскільки ГВ являється представником імунозапального, зокрема імунокомплексного захворювання, чим і зумовлена, вірогідно, пряма кореляційна залежність рівнів ЦІК, Ig A, M, G, CD22 (В-лімфоцитів) і метаболітів оксиду азоту та ФВ при І та ІІ ступенях активності ГВ. При ІІ та ІІІ ступенях активності ГВ реєструються кореляційні зв’язки метаболітів оксиду азоту і ФВ та субпопуляцій Т-лімфоцитів, зокрема CD4 (Т-хелперів) – позитивні коефіцієнти кореляції і CD8 – негативні, характеризуючи, очевидну, подальшу наростаючу напруженість імунного запалення з розвитком дисфункції CD4/CD8 в напрямку переважання кількісної і відносної кількості CD4, сприяючи подальшому розвитку запального процесу за участю активованихTh-2.

При ІІ та ІІІ ступенях активності ГВ зафіксовано достовірні коефіцієнти кореляції рівнів метаболітів оксиду азоту і фагоцитарної функції гранулоцитів з активацією кисневозалежної функції (NST-тест) нейтрофілів, так і при активності запалення ІІІ ступеня – кисневонезалежної функції (ЛКБ) фагоцитозу. Вбачаючи в цьому позитивну функцію активації неспецифічних факторів захисту, спрямовану на елімінацію циркулюючих імунних комплексів, слід зауважити, що надмірна активація фагоцитозу може супроводжуватись і активацією iNOS з утворенням токсичних радикалів азоту. Активні радикали азоту активують або інгібують інші міжмолекулярні зв’язки, порушують баланс внутрішньоклітинних шляхів і активують запалення, переводячи компенсаторну реакцію на рейки патологічного процесу.

Аналіз зв'язків маркерів ураження ендотелію та показників гемостазу вказує на причетність оксиду азоту та ФВ до змін коагуляційного потенціалу крові, зокрема активації згортаючої системи крові та судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, а значить і формування судинно-тромбоцитарного синдрому при геморагічному васкуліті. У дітей з І ступенем активності виявлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки показників значення часу досягнення половинної згортаючої активності (Т1) та рівнів NO2, S-нітрозотіола в сироватці крові (rxy = -0,48, rxy = -0,47 n=19), рівнів тромбоцитів в периферичній крові, ІІТ, фібриногену та фактору Віллебранда (rxy = -0,54, rxy = -0,54, rxy = +0,48, відповідно, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ наявна статистично значима пряма кореляція показників тромбоцитів та NO3, ФВ (rxy = +0,44, rxy = +0,54, відповідно, n=22). У дітей з ІІІ ступенем активності встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок рівнів фібриногену та NO2, NO3 (rxy = -0,54, rxy = -0,54, відповідно, n=19), рівнів активності зсідання (А, %) та NO3 (rxy = -0,47, n=19).

Оцінка маркерів дисфункції ендотелію в залежності від активності захворювання в період клініко-лабораторної ремісії показала, що у дітей з І ступенем активності ГВ рівні метаболітів оксиду азоту не відрізнялись від показників дітей групи контролю Рівень ФВ реєструвався з незначною тенденцією до збільшення (104,32 (98,78;110,32) %). Аналізуючи аналогічні показники дітей, що мали ІІ ступінь активності захворювання, нами доведено, що показники NO2 та S-нітрозотіолу були на рівнях встановленої норми, рівень NO3 статистично достовірно перевищував рівень групи контролю на 32,4%. Так, достовірно вищим був рівень ФВ, що становив (139,73 (130,98;147,29) %, що 1,4 рази вище рівня ФВ дітей групи контролю (р<0,01). У дітей з ІІІ ступенем активності патологічного процесу з’ясовано, що рівні метаболітів оксиду азоту достовірно нижчі, ніж у дітей групи контролю, а рівень ФВ на 19,7 % вищий за аналогічний показник групи контролю (р<0,01). Такі результати можуть свідчити на користь більшої схильності дітей з ІІІ ступенем активності ГВ до розвитку ендотеліальної дисфункції, виникнення більш виражених клініко-лабораторних проявів захворювання та ускладнень.

Проведений аналіз залежності показників функції ендотелію ЗСА в залежності від форми захворювання показав, що у дітей зі шкірною, шкірно-суглобовою та змішаною формами показники товщини КІМ ЗСА не відрізнялись від показників дітей групи контролю. Достовірне потовщення КІМ ЗСА зареєстровано при змішаній формі з нирковим синдромом (1,00 (0,90;1,00) мм), порівняно з показником дітей групи контролю (р<0,01), що свідчить про виражені прояви ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з даною формою захворювання. Також треба зазначити, що у дітей з максимальним ступенем активності товщина КІМ СА склала 0,90 (0,90;1,00) мм, що майже на 50 % вище, ніж у дітей групи контролю (р<0,01). У дітей з І та ІІ ступенем активності змін товщини КІМ ЗСА виявлено не було.

Ендотелійзалежна вазодилатація є важливим показником, що відображає функціональний стан судинної стінки. Встановлено, що вимір ступеня ендотелійзалежної дилатації плечової артерії в період реактивної гіперемії є неінвазивним і доступним об'єктивним методом оцінки функції ендотелію. Результати d ПА до оклюзії дозволили констатувати відсутність залежності цього показника від форми захворювання. Процент приросту діаметра ПА на 30 с та 60 с після оклюзії у дітей зі всіма формами ГВ мав негативні значення, що статистично достовірно відрізнялось від показників дітей групи контролю (р<0,01). Найбільші зміни встановлено у дітей зі змішаною формою та змішаною з нирковим синдромом (-10,71 (-13,79;-3,44) % та -12,00 (-14,28;-9,67) % відповідно). Аналізуючи функцію ендотелію у дітей, хворих на ГВ, в залежності від активності захворювання, статистично значущих відмінностей розміру вихідного діаметра ПА в порівнянні з дітьми групи контролю не виявлено. Показники ЕЗВД як на 30 с, так і на 60 с мали негативну реакцію, а саме прояви вазоконстрикції та мали достовірну різницю в порівнянні з показниками групи контролю (р<0,01). Виявлені зміни показників ультразвукової доплерографії плечових артерій дітей, хворих на ГВ, можуть свідчити про підвищення загального периферичного опору судин, що більш виражене у дітей з максимальною активністю захворювання.

Аналіз зв’язків ультразвукових параметрів функції ендотелію виявив певні зміни. Так, у дітей з мінімальною активністю виявлені статистичо значимі зворотні кореляційні зв’язки значень КІМ ЗСА та NST-тесту (rxy = -0,47, n=19) та показників d ПА до оклюзії і фагоцитуючих нейтрофілів, NST-тесту, Ig A, Ig M, Ig G (rxy = -0,52, rxy = -0,55, rxy = -0,51, rxy = -0,56, rxy = -0,47, n=19, відповідно), показників КД30 та абсолютної кількості CD22 (rxy = -0,53, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності виявили наявність достовірних прямих кореляційних зв'язків показників КІМ ЗСА та ІАН, Ig A (rxy = +0,52, rxy = +0,46, n=22, відповідно), що свідчить про причетність цих імунологічних показників до структурних та функціональних порушень ендотелію судин. Кореляційний аналіз субпопуляцій Т-лімфоцитів та показників ЕЗВД плечової артерії виявив багаточисленні достовірні прямі (CD8, CD22, CD16) зв’язки. Серед дітей з максимальним ступенем активності зафіксовані наступні коефіцієнти кореляції: рівнів КІМ ЗСА та абсолютної кількості CD22, фагоцитуючих нейтрофілів, Ig М (rxy = +0,49, rxy = -0,48, rxy = +0,49, n=19, відповідно). Наявні кореляційні зв’язки між окремими інструментальними показниками ендотеліальної функції у обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції, які найбільш яскраво проявляються у дітей з максимальним ступенем активності, свідчать про безпосередню участь метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіола) та ФВ в потенціюванні запального процесу судинної стінки і, як наслідок, ремоделюванні судинного русла.

Під час порівняння показників КІМ ЗСА в гострий період захворювання та період клініко-лабораторної ремісії, виявлена позитивна динаміка на фоні терапії. Проте, стан ендотеліаьної функції залишався негативним, за даними ЕЗВД та за даними показників судинного опору, відображаючи, напевно, відставання біологічної репарації запального процесу від показників клінічної ремісії.

Показники МСР-1 в сироватці крові у обстежених нами дітей, хворих на ГВ, була в майже в 4 рази більшою порівняно з показником групи контролю та не мала вірогідної різниці в залежності від статі та віку. Аналіз рівнів МСР-1 в залежності від форми ГВ показав, що достовірне збільшення цих показників зареєстровано при всіх формах захворювання в обстежених дітей в порівнянні з показниками дітей групи контролю (р<0,01), але найвищий результат зафіксовано при змішаній формі з нирковим синдромом – 2350,6 (2225,3;2864,3) пг/мл, що в 6,3 рази вище відносно даних групи контролю (р<0,01). У пацієнтів зі шкірно-суглобовою та змішаною формами рівні МСР-1 достовірно не різнились та склали 1239,4 (900,4;1627,4) пг/мл та 1290,6 (980,6;2039,4) пг/мл, відповідно. Найнижчий результат зафіксовано у хворих зі шкірною формою ГВ (958,6 (880,3;1065,4) пг/мл). Ураження мікроциркуляторного русла нирок при ГВ, як правило, визначає прогноз захворювання, будучи потенційно небезпечним проявом. Показник відносного ризику розвитку ниркового синдрому у дітей з ГВ при рівні МСР-1 у сироватці крові вище ніж 2040 пг/мл склав RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1. Оцінка показників МСР-1 в залежності від активності патологічного процесу у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, вказує на значне збільшення його значень. Зокрема, треба відмітити залежність рівнів МСР-1 в сироватці крові від ступеня активності ГВ. Так, у дітей з І ступенем активності реєстрували найменші значення МСР-1 (870,4 (786,5;955,3) пг/мл), у дітей із ІІ ступенем ці показники склали 1280,6 (1127,4;1430,2) пг/мл. Найвищі показники зафіксовано у дітей з ІІІ ступенем активності ГВ (2350,6 (2050,2;2780,6) пг/мл), що майже в 6,3 рази вище показників дітей групи контролю (р<0,01). Дані, отримані при попарному порівнянні вказують на достовірну різницю дітей з різним ступенем активності ГВ як відносно показників групи контролю, так і між собою (р<0,01).

Аналіз результатів МСР-1 в сироватці крові в період клініко-лабораторної ремісії в залежності від форми ГВ вказує на збереження високих значень їх рівнів відносно показників групи контролю (р<0,01), що підтверджується достовірними значеннями отриманими при попарному порівнянні за критерієм Мана-Уітні. Також на фоні проведеної терапії залишились високі значення МСР-1 у дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом (2254,0 (2003,8;2517,4) пг/мл) в порівнянні з показниками інших форм захворювання (р<0,01). Так, найменші рівні зафіксовано у дітей з мінімальним ступенем активності (660,4 (540,4;758,3) пг/мл). У дітей з ІІ ступенем активності рівень МСР-1 склав 1077,4 (1032,4;1291,4) пг/мл та найвищі показники виявлені у дітей з максимальним ступенем активності патологічного процесу в період клініко-лабораторної ремісії (2003,8 (1504,9;2254,0) пг/мл). Під час проведення аналізу показників МСР-1 в сироватці крові дітей, хворих на ГВ, з різним ступенем активності патологічного процесу в гострий період захворювання та в період клініко-лабораторної ремісії встановлені статистично достовірні відмінності (р<0,01). Зокрема, рівні МСР-1 достовірно знижувались у дітей від мінімального до максимального ступеня активності ГВ, що ймовірно свідчить на користь зменшення або ліквідації активного запального процесу судин та, як наслідок, тенденція до нормалізації порушень функції ендотелію віддзеркалюючи ефективністьі проведених лікувальних заходів.

Статистично значущі позитивні кореляційні зв’язки рівнів МСР-1 в сироватці крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт різних ступенів активності, в гострий період та загальноприйнятих маркерів запалення свідчать про безпосередню участь цього хемокіну в процесі запалення судинної стінки. У дітей з мінімальним ступенем активності патологічного процесу достовірні коефіцієнти кореляції рівнів ШОЄ, серомукоїду та значень МСР-1 склали rxy = +0,77 та rxy = +0,53, відповідно (n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ наявні статистично значущі кореляційні зв’язки рівнів лейкоцитів в периферичній крові, палочкоядерних нейтрофілів, сегментоядерних нейтрофілів та показників МСР-1 (rxy = +0,61, rxy = +0,50, rxy =-0,49, відповідно, n=22). У дітей з максимальним ступенем активності ГВ виявлені достовірні коефіцієнти кореляції рівнів лейкоцитів в периферичній крові, ШОЕ, серомукоїду, γ-глобулінів та показників МСР-1 (rxy = +0,54, rxy = +0,92, rxy = +0,65, rxy = +0,60 відповідно, n=19). Відомо, що МСР-1 продукує культура клітин ендотелію, причому активація цих клітин цитокінами, що сприяють розвитку запалення, ще більш посилює синтез даного хемокіну.

Кореляційний аналіз зв’язку МСР-1 в сироватці крові та показників коагулограмми вказує на достовірні коефіцієнти кореляції рівнів активності зсідання (А, %) на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші та значень МСР-1 у дітей від І до ІІІ ступеня активності ГВ (rxy = +0,66, n=19, rxy = +0,42, n=22, rxy = +0,46, відповідно, n=19).Такі дані можуть свідчить на користь впливу хемокінів на коагуляційний потенціал крові за рахунок потенціювання запальної реакції, яка, зокрема, при ГВ розгортається на плацдармі ендотелію.

Треба зазначити, що у дітей з І ступенем активності достовірно значимих кореляційних зв’язків рівнів МСР-1 та показників специфічних та неспецифічих факторів захисту не виявлено. У дітей з ІІ ступенем активності ГВ наявні статистично значимі прямі коефіцієнти кореляції рівнів МСР-1 в сироватці крові та абсолютних і відносних рівнів CD4, співвідношення CD4/CD8 (rxy = +0,87, rxy = +0,72, rxy = +0,84 відповідно, n=22) та достовірні зворотні кореляційні зв’язки рівнів МСР-1 і абсолютних та відносних значень CD8 (rxy = -0,65, rxy = -0,91, відповідно, n=22) свідчать на користь участі МСР-1 в активації Т-клітинної ланки імунітету. Наявні позитивні кореляційні зв’язки рівнів МСР-1 та рівнів CD16 свідчать про значну роль даного хемокіну в формуванні Th1 шляху імунної відповіді у хворих на ГВ. Однонаравлений кореляційний зв'язок рівнів МСР-1 і абсолютної та відносної кількості CD22, ймовірно, вказує на експресію МСР-1 В-лімфоцитами (rxy = +0,50, rxy = +0,50, відповідно, n=22). Аналіз кореляційних зв'язків МСР-1 і показників фагоцитозу вказує на зворотні коефіцієнти кореляції рівнів фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та рівнів МСР-1в сироватці крові (rxy = -0,51, rxy = -0,53, відповідно, n=22). Такі дані можуть свідчити на користь зниження компенсаторних можливостей фагоцитозу, який в умовах активної запальної реакції спрямований на елімінацію продуктів запалення та ЦІК. В свою чергу, в умовах недостатньої активності фагоцитарної ланки імунітету підвищується синтез МСР-1 з метою залучення до вогнища запалення макрофагів і компенсувати цим процес виснаження чи зменшити їх активність. Також нами відмічені прямі кореляційні зв'язки рівнів Ig A, Ig M, Ig G та показників МСР-1 (rxy = +0,45, rxy = +0,48, rxy = +0,45 відповідно, n=22), що вказує на вплив даного хемокіну на гуморальну ланку імунітету. У дітей з ІІІ ступенем ГВ прямі коефіцієнти кореляції визначені між рівнями абсолютної, відносної кількості CD4, абсолютної, відносної кількості CD16, абсолютної, відносної кількості CD22, Ig A, Ig M та МСР-1 (rxy = +0,71, rxy = +0,74, rxy = +0,80, rxy = +0,64, rxy = +0,76, rxy = +0,50, rxy = +0,72, rxy = +0,55 відповідно, n=19). Виявлено статистично значимі зворотні кореляційні зв'язки рівнів абсолютної, відносної кількості CD8, фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та показників МСР-1 (rxy = -0,68, rxy= -0,72, rxy = -0,83, rxy = -0,54 відповідно, n=19).

У дітей з мінімальною активністю ГВ виявлені наступні достовірні прямі кореляційні зв'язки рівнів NO3, S-нітрозотіолу та рівнів МСР-1 в сироватці крові (rxy = +0,74, rxy = +0,61, відповідно, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності ГВ також виявлені однонапрвлені кореляційні зв'язки NO3, S-нітрозотіолу, фактору Віллебранда та МСР-1 (rxy = +0,58, rxy = +0,44, rxy = +0,53 відповідно, n=22). Такі взаємозв’язки рівнів МСР-1 та метаболітів оксиду азоту можливо пов’язані з пошкоджуючим впливом пероксинитриту, який утворюється внаслідок взаємодії оксиду азоту з супероксидом або пероксидом водороду на ендотелій судин. В свою чергу, ендотеліальні клітини у відповідь на ушкодження починають активно експресувати МСР-1. У дітей з ІІІ ступенем активності ГВ кореляційні зв'язки рівнів NO2, NO3, S-нітрозотіолу та рівнів МСР-1 набувають зворотного характеру (rxy = -0,55, rxy = -0,46, rxy = -0,46, відповідно, n=19). Такі зміни, ймовірно, свідчать про маніфестацію ушкодження ендотелію при підвищеному синтезі МСР-1 та знижених рівнів метаболітів NO.

Роль МСР-1 в патогенетичних механізмах ушкодження ендотелію та розвитку її дисфункції підтверджується виявленими статистично значущими різнонаправленими кореляційними зв’язками рівнів МСР-1 в сироватці крові та показниками ЕЗВД. Також під впливом МСР-1 відбувається проліферація гладких м'язів судин з секрецією ними прозапальних цитокінів, що сприяють прогресуванню захворювання за рахунок судинного ушкодження. Такі дані підтверджуються наявним позитивним коефіцієнтом кореляції рівнів МСР-1 та товщиною КІМ ЗСА у дітей з максимальним ступенем активності.

Таким чином, підвищення рівнів МСР-1 та ендотеліальна дисфункція у дітей, хворих на ГВ представляються тісно асоційованими процесами, що призводять до прогресування захворювання з подальшим виникненням ускладнень.

Для того щоб з’ясувати, які фактори слід обов’язково враховувати під час здійснення прогнозу формування розвитку ниркового синдрому при ГВ виконано процедуру логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу. Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення коефіцієнта детермінації R2, що показує частку впливу всіх предикторов моделі на дисперсію залежною змінною). Щоб перетворити рівняння логістичної регресії в діагностичний тест, необхідно задатися граничним значенням. Апарат RОС-аналізу дозволяє вибрати оптимальне порогове значення і оцінити передбачувану здатність одержуваного класифікатора.

Було з’ясовано, чинниками, значення яких слід враховувати під час прогнозування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, є рівні МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА. За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

 1

Р= ---------------- ,

 1 + е-Z

де Р - ймовірність прогнозованої події, z = 0,150 + (0,000608 \* МСР-1) + (0,00683 \* фактор Віллебранда) – (0,397 \* товщина КІМ ЗСА); е - математична константа 2,72.

# ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено нове вирішення завдання сучасної педіатрії щодо вдосконалення прогнозування перебігу та ускладнень геморагічного васкуліту в дітей на підставі вивчення ролі моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда та морфофункціонального стану судин у механізмах розвитку та прогресування цієї патології.

2. У дітей, хворих на ГВ, визначаються суттєві високодостовірні зміни (р<0,01) показників, що характеризують функцію ендотелію судин (метаболітів оксиду азоту – NO2, NO3, S-нітрозотіол), фактору Віллебранда в сироватці крові, товщини КІМ ЗСА та ендотелійзалежної вазодилатації), а також моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, ступінь змін яких знаходиться в прямій залежності від активності, форми перебігу та ниркових ускладнень захворювання, але не залежить від статі та віку пацієнтів.

3. Морфофункційні зміни ендотелію судин у дітей з ГВ з максимальним ступенем активності характеризуються стовщенням КІМ ЗСА до 0,9 (0,9;1,0) мм, перевищуючи нормативи на 50 % (р<0,01), особливо при змішаній формі з нирковим синдромом (1,0 (0,9;1,0) мм) з достовірними виявами вазоконстрикції (р<0,01), особливо у хворих зі змішаною (-10,71 (-13,79;-3,47)%) та змішаною формою з нирковим синдромом (-12,00 (-14,28;-9,67)%). Угенезівстановлених змін суттєва значимість належить дисфункції вазорегуляторних механізмів зі зниженням вазодилататорних функцій метаболітів оксиду азоту, достовірне зниження рівня котрих(NO2, NO3, S-нітрозотіолу в сироватці крові) зростає за мірою зростання тяжкості та активності захворювання.

4. Моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 при рівні понад 1239 (900;1627) пг/мл виявляє предикторні властивості активності та тяжкості перебігу геморагічного васкуліту в дітей, а зростання концентрації МСР-1 та вище 2040 пг/мл асоціюється з розвитком ускладнень – ниркового синдрому. Показник відносного ризику розвитку ниркового синдрому при цих рівнях МСР-1 у сироватці крові при ГВ у дітей становив 11,5 95% ДІ: 2,6-49,1.

5. Тісний зв'язок рівнів метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда, МСР-1, КІМ ЗСА, ЕЗВД плечової артерії та показників гострої фази запалення, ЦІК, Ig A, M, G, CD22, CD4, кисневозалежних (NST) та кисневонезалежних (ЛКБ) механізмів фагоцитозу, значень коагуляційного потенціалу крові вказують не тільки на наявність ендотеліальної дисфункції, а й на причетність морфофункційного стану ендотелію судин, метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда, МСР-1 до формування, прогресування запалення, відбиваючи ініціюючий вплив хемокінів та дисфункції ендотелію на прогностично несприятливий перебіг ГВ у дітей та розвиток його ускладнень.

6. Статистично значущими показниками прогнозу несприятливого перебігу та розвитку ниркових ускладнень ГВ у дітей згідно з результатами аналізу процедури покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів є рівні МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою моніторингу перебігу ГВ у дітей рекомендується використовувати неінвазивні методи визначення товщини КІМ ЗСА та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії в динаміці захворювання. Збереження товщини КІМ ЗСА понад 0,9 (0,9;1,0) мм та показників приросту діаметру ПА з негативними (-13,79 (-17,14;-9,67)%) значеннями поза активністю ГВможуть свідчити про несприятливий перебіг запального процесу.
2. З метою прогнозування несприятливого перебігу ГВ у дітей рекомендується використовувати поряд з морфофункційними показниками стану ендотелію судин, визначення рівнів у сироватці крові фактору Віллебранда, NO2, NO3, S-нітрозотіолу. Показники фактору Віллебранда вище за (185,31%), зниження рівнів NO2 (6,9 мкмоль/л), NO3 (14,7 мкмоль/л), S-нітрозотіолу (0,15 ммоль/л) у поєднанні з підвищенням товщини КІМ ЗСА і негативними значеннями приросту діаметра ПА можуть використовуватися як маркери прогресування та несприятливого перебігу ГВ у дітей.
3. Для прогнозування розвитку ниркових ускладнень ГВ у дітей рекомендовано використовувати визначення рівнів МСР-1 у сироватці крові, значення яких від 2040,0 пг/мл і вище вказує на можливість розвитку ниркового синдрому, показник відносного ризику якого становить RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1. Застосування розробленого алгоритму прогнозування розвитку ниркового синдрому в дітей, хворих на ГВ, з урахування таких чинників, як рівні МСР-1, фактору Віллебранда та товщини КІМ ЗСА, за рівнянням множинної регресії суттєво поліпшує результативність прогнозу.Рівень прогнозу розвитку ниркового синдрому в дітей, хворих на геморагічний васкуліт має становити не менше 75%.

# ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андронов Е.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) / Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Мамонтова Н. В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, №. 3. – С. 39-44
2. Аракелова Э.A. Мембраноатакующий комплекс как показатель гиперактивации комплемента при сахарном диабете 2 типа / Э.A. Аракелова, М.Р. Овсепян, А.С. Бояджян // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 17–20.
3. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях. Навчальний посібник. Видання друге, перероблене і доповнене / Атаман О.В. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 256 с.
4. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська.- Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248с.
5. Ахминеева А.Х. Роль VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2014. – №. 3. – С. 10 – 15
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: "Ньюдиамед-АО", 2008. – 292 с.
7. Беловолова Р.А. Диагностическая значимость иммунологического обследования в определении роли герпесвирусной инфекции при развитии геморрагического васкулита с поражением почек / Р.А. Беловолова, Л.В. Маврина, Г.М. Летифов и др. // Медицинская иммунология. – 2014. – №. 1. – С. 89 – 94
8. Белоцерковцева Л.Д. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева, О.Ю. Шишанок // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, №. 1. – С. 91 – 93.
9. Боева Н.А. Дисфункция эндотелия при абдоминальном ожирении в молодом и среднем возрасте / Н.А. Боева, В.Н. Медведева //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2009. – Т. 14. – С. 43
10. Борисов А.Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №3-1. – С.13-18.
11. Бродская Т.А. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания / Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер, Е.В. Моткина // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. – №. 3. – С. 76-84.
12. Вериго Я.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я.И. Вериго, И.В. Демко, М.М. Петрова, Е.А. Собко, М.Г. Мамаева // Сибирское медицинское обозрение . – 2014. – Т. 89, №5. – С. 23-28.
13. Волков А.В. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии—клинико-патогенетические корреляции / А.В. Волков, Э.С. Мач, Н.Г. Гусева // Терапевтический архив. – 2008. – №. 10. – С. 68-72.
14. Воробьев Е.Н. Дисфунк ция эндотелия–ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьев, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, И.В. Осипова // Российский кардиологичес кий журнал. – 2010. – №. 2. – С. 84-91.
15. Габбасова Э.З. Некоторые особенности клинической картины пурпуры Шенлейна-Геноха у больных подросткового возраста / Э.З. Габбасова, А. Косанова, Г. Сабырбаева и др. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №. 1. – С. 117-119.
16. Геморрагический васкулит у детей: Учебно – методическое пособие/ Т.И. Козарезова, Н.Н. Климкович, В.А. Кувшинников, С.Н. Козарезов. – Мн.: БелМАПО, 2007. –39 с.
17. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 9-21.
18. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 696 с.
19. Дзугкоев С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаева, Е.А. Такоева, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198-204.
20. Дитяча імунологія: підручник для лікарів-інтернів і лікарів-курсантів / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін.; за ред. Л.І Чернишової, А.П. Волохи. - К.: Медицина, 2013. - 720 с.
21. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота: метод.рекомендації/ уклад. О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач; Міністерство охорони здоров’я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: 2007. – 16с.
22. Егорова Т.В. Распространенность, клиническое течение посткапилляротоксического гломерулонефрита в Прибайкалье / Т.В. Егорова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, №. 6. – С. 297-299.
23. Ефремова О.А., Эффективность применения свежезамороженной плазмы при лечении геморрагического васкулита / О.А. Ефремова, Л.С. Придатчина, Г.А. Расторгуева, М.А. Данкова, Н.А. Губарева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – №13, Том 4 – С.209-213.
24. Жданова Л.В. Вклад полиморфизма генов тромбофилий в клиническое многообразие геморрагического васкулита / Л.В. Жданова, Л.И. Патрушев, В.В. Долгих, А.Б. Бимбаев, О.Ч. Хойкова // Вестник РАМН. – 2014. – №3-4. – С.61-64.
25. Закирова Н.Э. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Р.Г. Оганов, А.Н. Закирова, М.Р. Плотникова, Г.М. Салахова //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, №. 4. – С 23-27
26. Кадушкин А.Г. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович. // Медицинский журнал. – 2012. – Т. 40, №2. – С.139-144.
27. Кальметьева Л.Р. Клинико-лабораторные маркеры прогрессирования хронических гломерулонефритов у детей / Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина, Т.А. Сираева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, №. 2. – С. 392-397.
28. Кальметьева Л.Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей / Л.Р. Кальметьева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, №. 4. – С. 130-135.
29. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева // Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та. – 2008. – 129 с.
30. Колесникова О.И. Валеологические аспекты геморрагического васкулита у детей / О.И. Колесникова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №. 1-2. – С. 286-287
31. Коркушко О.В. Нарушения углеводного обмена и их роль в изменении гемоваскулярного гемостаза и функции эндотелия на уровне микроциркуляторного сосудистого русла у практически здоровых людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.П. Чижова, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко та ін. // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – №. 1-2. – С. 5-15.
32. Король Т.Г. Клінічні особливості перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей / Т.Г. Король // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 554-557.
33. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза / П.Ф. Литвицкий // Вестник современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №2 – С.65-76.
34. Лыскина Г.А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей / Г.А. Лыскина, Г.А. Зиновьева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №6. – С. 131-136.
35. Майданник В.Г. Клінічна діагностика в педіатрії : навч. посіб.для студ. вищ. мед. навч. закл. / В.Г. Майданник, О.В. Бутиліна. - К. : ООО “Дорадо-Друк”, 2012. - 286 с.
36. Макарова Т.П. Системные васкулиты у детей / Т.П. Макарова, С.А. Сенек, Н.В. Осипова, Д.И. Садыкова, Н.Н. Фирсова // Практичекская медицина. – 2010. – №45. – С.29-33.
37. Маргиева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей / Т.В. Сергеева, И.Е. Смирнов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. –Т. 12. – С. 10.
38. Мацюк Т.В. Особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей c NO-зависимой дисфункцией эндотелия / Т.В. Мацюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 19, №. 3. – С. 51-54.
39. Медична статистика / [О. Приходський, А. Голяченко, Л. Мораль, В. Мєзенцев ]. – Тернопіль: ЛІЛЕЯ. 2000. – 140с.
40. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / Славин М.Б. - М.: Медицина, 1989. – 304 с.
41. Михно В.А. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечнососудистой патологии / В.А. Михно, И.Л. Никитина // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – №. 15. – С 92-97.
42. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
43. Муравлёва, Л.Е. Гемостаз при хронической болезни почек / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Клюев // Современные проблемы науки и образования – 2010. – №4. – С.36-42.
44. Мухин Н.А. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова, О.К. Плиева, Н.В. Чеботарёва, А.В. Щербак // Вестник РАМН. – 2005. – Т. 1. – С. 3-8.
45. Никитина В.В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. –2010. – №4. – С.786-790.
46. Остроумова О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 59 - 61.
47. Попова А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. –2010. – №4. – С.7-11.
48. Рябоконь Ю.Ю. Стан ендотелійзалежної функції ендотелію у хворих на хронічну hcv-інфекцію з позапечінковими проявами / Ю.Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби. – 2013. – №. 4. – С. 26-33.
49. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре-и постменопаузе / Г.Б. Сеидова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, №. 16. – С. 13-19.
50. Сенаторова Г.С. Порівняльна характеристика фізичного розвитку дітей шкільного віку, що мешкають у місті та у сільській місцевості / Г.С. Сенаторова, Л.Г. Тельнова, І.С. Дриль //Современная педиатрия. – 2013. – №. 8. – С. 154-158.
51. Сірчак Є.С. Визначення ендотеліальної дисфункції судин у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом ІІ типу / Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.І. Русин, Е.Й. Архій // Світ медицини та біології. - 2010. - №2. - С. 155-158.
52. Скольская О.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушение гемостаза в дебюте острого лимфобластного лейкоза у взрослых больных / О.Ю. Скольская, Л.Н. Тарасова, С.Г. Владимирова, В.В. Черепанова // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58, №. 1. – С. 28-31.
53. Смертина Е.Г. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах / Е.Г. Смертина, С.В. Прокопенко, В.Г. Ионова, М.М. Танашян, В.В. Потылицина // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, №. 1-2. – С. 72-77.
54. Стрижаков Л.А. Признаки гиперкоагуляции и активации фибриноли за у больных гранулематозом Вегенера и пурпурой Шенлейна-Геноха / Л.А. Стрижаков, Е.П. Чегаева, О.Г. Кривошеев, Е.Н. Семенкова, С.М. Баймурадова // Клиническая медицина. – 2012. – №5. – С.43-45.
55. Строгий В.В. Состояние артериального кровотока у подростков из групп сердечно-сосудистого риска / В.В .Строгий // Медицинская панорама. – 2008. – № 6. – С. 33-36.
56. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – Т. 2. – С. 3-16.
57. Третьякова О.С. Пурпура Шенлейн–Геноха у детей: клинико-диагностические подходы / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2011. – № 5. – С. 8-15.
58. Третьякова О.С. Современные подходы к лечению пурпуры Шенлейна–Геноха и его перспективы / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2012. – № 1-2. – С. 6-12.
59. Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции / А.А.Федорович // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 1-8.
60. Хейретдинов Р.К. Популяционное исследование, оптимизация диагностики диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.29 / Хайретдинов Раис Кэтдусович. – С, 2005. – 152 с.
61. Ходулева С.А. Состояние вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей / С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Д.К. Новик, Г.Ю. Бородина, Т.И. Киреева, О.В. Жук // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – Т. 24, №2. – С.11-16.
62. Чеботарева Н.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (Обзор литературы)/ Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская //Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №. 1. – С. 26-35.
63. Челпан Л.Л. Особенности терапии геморрагического васкулита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией / Л.Л Челпан // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15. – С 107-109.
64. Шевченко Ю.Л. Эндотелий–структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташов, С.А. Матвеев, В.Г. Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, №. 2. – С. 9-15.
65. Шилкина Н.П. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при системных васкулитах / Н.П. Шилкина, О.А. Молодкина, А.А. Виноградов // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 2. – С. 19-23.
66. Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек / Е.М. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79,№. 6. – С. 75-78.
67. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилюк // Нефрология. – 2005. – Т. 9, №. 2. – С. 16-22.
68. Щеплягина Л.А. Рациональное вскармливание детей первого года жизни / Л.А. Щеплягина, О.Я. Дейнеко, Т.И. Легонькова, И.В. Вахлова // Педиатрия. – 2006. – Т. 6. – С. 46-52.
69. Ahluwalia T.S. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians / T.S. Ahluwalia, M. Khullar, M. Ahuja, H.S. Kohli, A. Bhansali, V. Mohan, P.K. Singal // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, №. 4. – Р. 51-68.
70. Ali Y.S. Prediction of major adverse cardiovascular events by agenormalized carotid intimal medial thickness / Y.S. Ali, K.E. Rembold, B. Weaver et al. // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 187. – P. 186-190.
71. Ansari A.W. Immuno-pathomechanism of liver fibrosis: targeting chemokine CCL2-mediated HIV: HCV nexus / A.W. Ansari, R.E. Schmidt, E.M. Shankar, A. Kamarulzaman // Journal of translational medicine. – 2014. – Vol. 12, №. 1. – Р. 341.
72. Barton M. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium‐dependent vasoconstriction / M. Barton, O. Baretella, M.R. Meyer // British journal of pharmacology. – 2012. – Vol. 165, №. 3. – Р. 591-602..
73. Barut Kenan Pediatric vasculitis / Barut Kenan, Sezgin Sahin, Ozgur Kasapcopur // Current opinion in rheumatology. – 2016. – Vol. 28., №1. – Р. 29-38.
74. Breslin W.L. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-α, monocyte concentration, and dyslipidemia / W.L. Breslin // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, №. 5. – Р. 1180-1186.
75. Brown G.C. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons / G.C. Brown, J.J. Neher // Molecular neurobiology. – 2010. – Vol. 41, №. 2-3. – Р. 242-247.
76. Buerk D.G. Nitric oxide signaling in the microcirculation / D.G. Buerk, K.A. Barbee, D. Jaron // Critical Reviews™ in Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 39, №. 5. – Р. 397–433.
77. Calvo-Río V. Henoch-Schönlein Purpura in Northern Spain / V. Calvo-Rı´o, J. Loricera, C. Mata // Medicine. – 2014. – Vol. 93, №. 2. – Р. 106-113.
78. Carnicer R. Nitric oxide synthases in heart failure / R. Carnicer, M.J.Crabtree, V. Sivakumaran, B. Casadei, D.A. Kass // Antioxidants & redox signaling. – 2013. – Vol. 18, №. 9. – Р. 1078-1099.
79. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, J.E. Deanfield, D.J. Spiegelhalter // The lancet. – 1992. – Vol. 340, №. 8828. – Р. 1111-1115.
80. Chang H.W. In rat renal fibroblasts, mycophenolic acid inhibits proliferation and production of the chemokine CCL2, stimulated by tumour necrosis factor‐α / H.W. Chang, V.C. Wu, K.D. Wu, H.Y. Huang, B.S. Hsieh, Y.M. Chen // British journal of pharmacology. – 2010. – Vol. 160, №. 7. – Р. 1611-1620.
81. Chiu J.J. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives / J.J. Chiu, S. Chien // Physiological reviews. – 2011. – Vol. 91, №. 1. – Р. 327-387.
82. Costanzo P. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events?/ P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, E. Vassallo, S. Paolillo, P. Cesarano, G. Brevetti, M. Chiariello // J. Am. Coll. Cardiol. –2010. – Vol. 56 –Р. 2006-2020.
83. Cox C.L. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose-or glucose-sweetened beverages for 10 weeks / Chad L. Cox, Kimber L. Stanhope, Jean Marc Schwarz, James L. Graham, Bonnie Hatcher, Steven C. Griffen, Andrew A. Bremer, Lars Berglund, John P. McGahan, Nancy L. Keim, Peter J. Havel // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96, №. 12. – Р. 2034-2038.
84. Cuomo S. Increase carotid intima-media thuckness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction / S. Cuomo, P. Guarini, G. Gaeta // Eur. Heart J. –2002. – Vol. 23, №17. – Р. 1345-1350.
85. Darisipudi M.N. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease / M.N. Darisipudi, O.P. Kulkarni, S.G. Sayyed, M. Ryu, A. Migliorini, C. Sagrinati, E. Parente, A. Vater, D. Eulberg, S. Klussmann, P. Romagnani, H.-J. Anders // The American journal of pathology. – 2011. – Vol. 179, №. 1. – Р. 116-124.
86. Denis C.V. von Willebrand factor: At the crossroads of bleeding and thrombosis / C.V. Denis, P.J. Lenting // Int J Hematol. –2012. – Vol. 95, №4. – Р. 353–361.
87. Derhasching U. Assesment of plateles and the endothelium in patients presenting with acute coronary syndromes - is there a future? / U. Derhasching, B. Jilma // Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 102, № 6. – P. 1141-1148.
88. Deshmane S.L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B. E. Sawaya // Journal of interferon & cytokine research. – 2009. – Vol. 29, №. 6. – Р. 313-326.
89. Donnithorne K.J. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura / K.J. Donnithorne, T.P. Atkinson, C.H. Hinze, J.B. Nogueira, S.A. Saeed, D.J. Askenazi, T. Beukelman, R.Q. Cron // The Journal of pediatrics. – 2009. – Vol. 155, №. 1. – Р. 136-139.
90. Du Y. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil / Y. Du, L. Hou, C. Zhao, M. Han, Y. Wu // Pediatric Nephrology. – 2012. – Vol. 27, №. 5. – Р. 765-771.
91. Félétou M. Endothelium‐dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors / M. Félétou, T.J. Verbeuren, P.M. Vanhoutte // British journal of pharmacology. – 2009. – Vol. 156, №. 4. – Р. 563-574.
92. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // European heart journal. – 2012. – Vol. 33, №. 7. – Р. 829-837.
93. Gao D. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes / D. Gao, P. Trayhurn, C. Bing // International journal of obesity. – 2013. – Vol. 37, №. 3. – Р. 357-365.
94. Gipson D. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome / D. Gipson, S. Massengill, L. Yao, S. Nagaraj, W. Smoyer, J. Mahan // Pediatrics. – 2009. – Vol.124. – P. 747 - 757.
95. Gluais P. Acetylcholine‐induced endothelium‐dependent contractions in the SHR aorta: the Janus face of prostacyclin / P. Gluais, M. Lonchampt, J. D. Morrow, P. M. Vanhoutte, M. Feletou // British journal of pharmacology. – 2005. – Vol. 146, №. 6. – Р. 834-845.
96. Gonzalez-Quesada C. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes / C. Gonzalez-Quesada, N. G. Frangogiannis // Current atherosclerosis reports. – 2009. – Vol. 11, №. 2. – Р. 131-138.
97. Green D.J. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis / D.J. Green, E.A. Dawson, H.M. Groenewoud, H. Jones, D.H. Thijssen // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, №. 2. – Р. 376-382.
98. Guan Q. Expression of transforming growth factor-β1 limits renal ischemia-reperfusion injury / Q. Guan, C.Y.C. Nguan, C. Du //Transplantation. – 2010. – Vol. 89, №. 11. – Р. 1320-1327.
99. Guan R. Chemokine (CC motif) ligand 2 (CCL2) in sera of patients with type 1 diabetes and diabetic complications / R. Guan, S. Purohit, H. Wang, B. Bode, J.C. Reed, R.D. Steed, J.X. She // PloS one. – 2011. – Vol. 6, №. 4. – Р. e17822.
100. Guo Z. A dynamic dual role of IL-2 signaling in the two-step differentiation process of adaptive regulatory T cells / Z. Guo, M. Khattar, P.M. Schroder, Y. Miyahara, G. Wang, X. He, S.M. Stepkowski // The Journal of Immunology. – 2013. – Vol. 190, №. 7. – Р. 3153-3162.
101. Gutiérrez E. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutiérrez, A.J. Flammer, L.O. Lerman, J. Elízaga, A. Lerman, F. Fernández-Avilés // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, №. 41. – Р. 3175-3181.
102. Hahn D. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch‐Schönlein Purpura (HSP) / D. Hahn, E.M. Hodson, N.S. Willis, J.C. Craig // The Cochrane Library. – 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.
103. Halling S.F.E. Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology / S.F.E. Halling, M.P. Söderberg, U.B. Berg // Pediatric Nephrology. – 2005. – Vol. 20, №. 1. – Р. 46-51.
104. Hara T. Platelets control leukocyte recruitment in a murine model of cutaneous arthus reaction / T. Hara, K. Shimizu, F. Ogawa, K. Yanaba, Y. Iwata, E. Muroi, S. Sato // The American journal of pathology. – 2010. – Vol. 176, №. 1. – Р. 259-269.
105. Harris R.A. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation / R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray, R.S. Richardson // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, №. 5. – Р. 1075-1085.
106. Haudek S.B. Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy / S.B. Haudek, J. Cheng, J. Du, Y. Wang, J. Hermosillo-Rodriguez, J. Trial, M.L. Entman // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2010. – Vol. 49, №. 3. – Р. 499-507.
107. He M. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis the role of monocyte chemotactic protein-1–induced protein / M. He, X. Liang, L. He, W. Wen, S. Zhao, L. Wen, Z. Yuan //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2013. – Vol. 33, №. 6. – Р. 1384-1391.
108. Hickey M.J. Intravascular immunity: the host–pathogen encounter in blood vessels / M.J. Hickey, P. Kubes // Nature reviews immunology. – 2009. – Vol. 9, №. 5. – Р. 364-375.
109. Hu P. Henoch–Schönlein purpura triggered by Mycoplasma pneumoniae in a female infant / P. Hu, Y. Guan, L. Lu // The Kaohsiung journal of medical sciences. – 2015. – Vol. 31, №. 3. – Р. 163-164.
110. Huber J. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity / J. Huber, F.W. Kiefer, M. Zeyda, B. Ludvik, G.R. Silberhumer, G. Prager, T.M. Stulnig // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, №. 8. – Р. 3215-3221.
111. Hung S.P. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children / S.P. Hung, Y.H. Yang, Y.T. Lin, L.C. Wang, J.H. Lee, B.L. Chiang // Pediatrics & Neonatology. – 2009. – Vol. 50, №. 4. – Р. 162-168.
112. Iijima K. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children / K. Iijima, S. Ito-Kariya, H. Nakamura, N. Yoshikawa // Pediatric Nephrology. – 1998. – Vol. 12, №. 3. – Р. 244-248.
113. Ilan Y Henoch Schonlein purpura in children and adults: Is it one entity? / Y. Ilan, Y. Naparstek // Seminars in arthritis and rheumatism. – Elsevier, 2002. – Vol. 32, №. 3. – Р. 139-140.
114. Inaba Y. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergmann // The international journal of cardiovascular imaging. – 2010. – Vol. 26, №. 6. – Р. 631-640.
115. Jauhola O. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch–Schönlein nephritis: a randomized trial / O. Jauhola, J. Ronkainen, H. Autio-Harmainen, O. Koskimies, M. Ala-Houhala, P. Arikoski, M. Nuutinen // Pediatric nephrology. – 2011. – Vol. 26, №. 12. – Р. 2159-2166.
116. Jing Y. Monocyte chemoattractant protein 1–2518 A/G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes in a Chinese population / Y. Jing, D. Zhu, Y. Bi, D. Yang, Y. Hu, S. Shen // Clinica Chimica Acta. – 2011. – Vol. 412, №. 5. – Р. 466-469.
117. Kanai H. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schönlein purpura nephritis in children / H. Kanai, E. Sawanobori, A. Kobayashi, K. Matsushita, K. Sugita, K. Higashida // Nephron extra. – 2011. – Vol. 1, №. 1. – Р. 101-111.
118. Kang Y. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura / Y. Kang, J.S. Park, Y.J. Ha, M.I. Kang, H.J. Park, S.W. Lee, Y.B. Park // Journal of Korean medical science. – 2014. – Vol. 29, №. 2. – Р. 198-203.
119. Kawakami T. Elevated serum IgA anticardiolipin antibody levels in adult Henoch–Schönlein purpura / T. Kawakami, H. Watabe, M. Mizoguchi, Y. Soma // British Journal of Dermatology. – 2006. – Vol. 155, №. 5. – Р. 983-987.
120. Kouyama K. Association of serum MCP-1 concentration and MCP-1 polymorphism with insulin resistance in Japanese individuals with obese type 2 diabetes / K. Kouyama, K. Miyake, M. Zenibayashi, Y. Hirota, T. Teranishi, Y. Tamori, M. Kasuga // Kobe J Med Sci. – 2008. – Vol. 53, №. 6. – Р. 345-354.
121. Lange M. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective / M. Lange, P. Enkhbaatar, Y. Nakano, D.L. Traber // Frontiers in bioscience (Landmark edition). – 2008. – Vol. 14. – Р. 1979-1989.
122. Lardhi A.A. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A.A. Lardhi // Saudi medical journal. – 2012. – Vol. 33, №. 9. – Р. 973-978.
123. Lau K.K. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis / K.K. Lau, H. Suzuki, J. Novak, R.J. Wyatt // Pediatric nephrology. – 2010. – Vol. 25, №. 1. – Р. 19-26.
124. Lebel-Haziv Y. Breast cancer: Coordinated regulation of CCL2 secretion by intracellular glycosaminoglycans and chemokine motifs / Y. Lebel-Haziv, T. Meshel, G. Soria, A. Yeheskel, E. Mamon, A. Ben-Baruch // Neoplasia. – 2014. – Vol. 16, №. 9. – Р. 723-740.
125. Lee Y.G. Recruited alveolar macrophages, in response to airway epithelial–derived monocyte chemoattractant protein 1/CCL2, regulate airway inflammation and remodeling in allergic asthma / Y.G. Lee, J.J. Jeong, S. Nyenhuis, E. Berdyshev, S. Chung, R. Ranjan, N.N. Jarjour // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2015. – Vol. 52, №. 6. – Р. 772-784.
126. Li X. Activation of thromboxane A 2 receptor (TP) increases the expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/chemokine (CC motif) ligand 2 (CCL2) and recruits macrophages to promote invasion of lung cancer cells / X. Li, H.H. Tai // PloS one. – 2013. – Vol. 8, №. 1. – Р. 540-573.
127. Lin Q. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia / Q. Lin, Y. Min, Y. Li, et al. // Pediatric Nephrology. – 2012. – Vol. 27, №. 5. – Р. 801-806.
128. Litwin M. Evolution of large-vessel arteriopathy in pediatric patients with chronic kidney disease/ M. Litwin, E. Wuhl, C. Jourdan et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, №. 8. – Р. 2552-2557.
129. Michel B.A. Hypersensitivity vasculitis and Henoch–Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders/ B.A. Michel, G.G. Hunder, D.A. Bloch, L.H. Calabrese // The Journal of rheumatology. – 1992. – Vol. 19, №. 5. – Р. 721-728.
130. Montero D. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention / D. Montero, G. Walther, A. Perez‐Martin, E. Roche, A. Vinet // Obesity Reviews. – 2012. – Vol. 13, №. 5. – Р. 441-455.
131. Morris Jr S.M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / S.M. Morris Jr // British journal of pharmacology. – 2009. – Vol. 157, №. 6. – Р. 922-930.
132. Motoyama O. Henoch‐Schönlein purpura with hypocomplementemia in children / O. Motoyama, K. Iitaka // Pediatrics international. – 2005. – Vol. 47, №. 1. – Р. 39-42.
133. Mudau M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis/ M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // Cardiovascular journal of Africa. – 2012. – Vol. 23, №. 4. – Р. 222-231.
134. Nagy J.A. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis / J.A. Nagy, L. Benjamin, H. Zeng et al. // Angiogenesis. – 2008. – Vol. 11, №. 2. – Р. 109-119.
135. Ohlsson S. Monocyte chemoattractant protein 1 is a prognostic marker in ANCA-associated small vessel vasculitis / S. Ohlsson, O. Bakoush, J. Tencer et al. // Mediators of inflammation. – 2009. – Vol. 2009. – Р. 584916-584916.
136. Ozen S. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria / S. Ozen, A. Pistorio, S.M. Iusan et al.// Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, №. 5. – Р. 798-806.
137. Pan Y. Relationship between immune parameters and organ involvement in children with Henoch-Schonlein purpura / Y.X. Pan, Q.Ye, W.X. Shao et al. // PloS one. – 2014. – Vol. 9, №. 12. – Р. e115261.
138. Park J.M. Cyclosporin A therapy for Henoch–Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria / J.M. Park, S.C. Won, J.I. Shin et al. // Pediatric Nephrology. – 2011. – Vol. 26, №. 3. – Р. 411-417.
139. Penny K. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura / K. Penny, M. Fleming, D. Kazmierczak, A. Thomas // Paediatric nursing. – 2010. – Vol. 22, №. 10. – Р. 30.
140. Pillebout E. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors / E. Pillebout, J. Verine // Journal of the American Society of Nephrology. – 2002. – Vol. 13, №. 5. – Р. 1271-1278.
141. Piram M. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge / M. Piram, A. Mahr // Current opinion in rheumatology. – 2013. – Vol. 25, №. 2. – Р. 171-178.
142. Rajendran P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki et al.// Int J Biol Sci. – 2013. – Vol. 9, №. 10. – Р. 1057-1069.
143. Reamy B.V. Henoch-Schönlein purpura / B.V. Reamy, P.M. Williams, T.J. Lindsay // Am Fam Physician. – 2009. – Vol. 80, №. 7. – Р 697-704.
144. Reid-Adam J. Henoch-schonlein purpura. / Pediatrics in review/ J. Reid-Adam // American Academy of Pediatrics. – 2014. – Vol. 35, №. 10. – Р 447-449.
145. Rigante D. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch–Schönlein purpura? / D. Rigante, L. Castellazzi, A. Bosco et al. // Autoimmunity reviews. – 2013. – Vol. 12, №. 10. – Р. 1016-1021.
146. Role of mesangial fibrinogen deposition in the pathogenesis of crescentic Henoch-Schonlein nephritis in children / J.I. Shin [et al.] // Journal of Clinical Pathology. — 2005. — Vol. 58. — Р. 1147-1151.
147. Ronkainen J. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. Ronkainen, O. Koskimies, M. Ala-Houhala et al. // The Journal of pediatrics. – 2006. – Vol. 149, №. 2. – Р. 241-247.
148. Rosadzy-Malaczynska A. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients/ A. Rosadzy-Malaczynska, M. Kosch, M. Hausberg et al. // International Angiology. – 2005. – Vol.24, №. 1. – Р. 89.
149. Sabbatucci M. Endogenous CCL2 neutralization restricts HIV-1 replication in primary human macrophages by inhibiting viral DNA accumulation / M.Sabbatucci, D.A. Covino, C. Purificato et al. // Retrovirology. – 2015. – Vol. 12, №. 1. – Р. 1.
150. Saulsbury F.T. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura / F.T. Saulsbury // The Lancet. – 2007. – Vol.369, №. 9566. – Р. 976-978.
151. Schmitt R. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura / R. Schmitt, F. Carlsson, M. Mörgelin et al.//The American journal of pathology. – 2010. – Vol. 176,№. 2. – Р. 608-618.
152. Shechter M. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease / M. Shechter, A. Issachar, I. Marai et al.//International journal of cardiology. – 2009. – Vol.134, №. 1. – Р. 52-58.
153. Shenoy M. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone / M. Shenoy, M.V. Ognjanovic, M.G. Coulthard // Pediatric Nephrology. – 2007. – Vol.22, №. 8. – Р. 1167-1171.
154. Shrestha S. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population / S. Shrestha, N. Sumingan, J. Tan et al. // Qjm. – 2006. – Vol. 99, №. 4. – Р. 253-265.
155. Singh S.R. CCL2 release by airway smooth muscle is increased in asthma and promotes fibrocyte migration / S.R. Singh, A. Sutcliffe, D. Kaur et al. // Allergy. – 2014. – Vol. 69, №. 9. – Р. 1189-1197.
156. Stroo I. Deficiency for the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 aggravates tubular damage after renal ischemia/reperfusion injury / I. Stroo, N. Claessen, G.J. Teske et al. // PloS one. – 2015. – Vol.10, №. 4. – Р. 123-203.
157. Szemenyei C. Prevention of nephritis in Henoch–Schönlein purpura / C. Szemenyei, D. Hahn // Journal of paediatrics and child health. – 2015. – Vol.51, №. 2. – Р. 236-239.
158. Tateya S. An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein-1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice / S. Tateya, Y. Tamori, T. Kawaguchi et al. // Endocrinology. – 2010. – Vol.151, №. 3. – Р. 971-979.
159. Tereshchenko S.N. Comparative characteristics of angiotensin inhibitors converting enzyme ramipril and enalapril in the treatment of chronic heart failure in women / S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov, E.V. Malichenko, E.E. Kazantseva // Cardiology. -2010. - № 4. - P. 64-68.
160. Tizard E.J. Henoch–Schönlein purpura / E.J. Tizard, M. J.J. Hamilton-Ayres // Archives of disease in childhood-Education & practice edition. – 2008. – Vol. 93, №. 1. – Р. 1-8.
161. Traves S.L. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2 / S.L. Traves, S.J. Smith, P.J. Barnes et al. // Journal of leukocyte biology. – 2004. – Vol.76, №. 2. – Р. 441-450.
162. Trnka P. Henoch–Schönlein purpura in children / P. Trnka // Journal of paediatrics and child health. – 2013. – Vol.49, №. 12. – Р. 995-1003.
163. Urbina E.M. Cardiac and vascular consequences of pre‐hypertension in youth / E.M.Urbina, P.R. Khoury, C. McCoy et al. // The Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol.13, №. 5. – Р. 332-342.
164. van Hinsbergh V.W.M. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation / V.W.M. van Hinsbergh // Seminars in immunopathology. – Springer-Verlag. – 2012. – Vol.34, №. 1. – Р. 93-106.
165. van Wijk D.F. Chemokine ligand 2 genetic variants, serum monocyte chemoattractant protein-1 levels, and the risk of coronary artery disease / D.F. van Wijk, S.I. van Leuven, M.S. Sandhu et al // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2010. – Vol. 30, №. 7. – Р. 1460-1466.
166. Versteeg H.H. New fundamentals in hemostasis / H.H. Versteeg, J.W. Heemskerk, M. Levi et al. // Physiological reviews. – 2013. – Vol. 93, №. 1. – Р. 327-358.
167. Wagner W. Molecular and secretory profiles of human mesenchymal stromal cells and their abilities to maintain primitive hematopoietic progenitors / W. Wagner, C. Roderburg, F. Wein et al. // Stem cells. – 2007. – Vol. 25, №. 10. – Р. 2638-2647.
168. Weiss P.F. Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura / P.F. Weiss, A.J. Klink, R. Localio et al. // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, №. 4. – Р. 674-681.
169. Weiss P. FEffects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review / P.F. Weiss, J.A. Feinstein, X. Luan . et al. // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, №. 5. – Р. 1079-1087.
170. Williams D.W. Mechanisms of HIV entry into the CNS: increased sensitivity of HIV infected CD14+ CD16+ monocytes to CCL2 and key roles of CCR2, JAM-A, and ALCAM in diapedesis / D.W. Williams, T.M. Calderon, L. Lopez et al. // PloS one. – 2013. – Vol. 8, №. 7. – Р. 692-670.
171. Xiong L.J. Current views of the relationship between Helicobacter pylori and Henoch-Schonlein purpura in children / L.J. Xiong, M. Mao // World journal of clinical pediatrics. – 2016. – Vol. 5, №. 1. – Р. 82.
172. Yang Y.H. Increased transforming growth factor‐beta (TGF‐β)‐secreting T cells and IgA anti‐cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch–Schönlein purpura / Y. H.Yang, M.T. Huang, S.C. Lin et al. // Clinical & Experimental Immunology. – 2000. – Vol. 122, №. 2. – Р. 285-290.
173. Yang Y.H. The interaction between circulating complement proteins and cutaneous microvascular endothelial cells in the development of childhood Henoch-Schönlein purpura / Y.H. Yang, I.J. Tsai, C.J. Chang et al. // PloS one. – 2015. – Vol. 10, №. 3. – Р. 120-411.
174. Yeboah J. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults the cardiovascular health study / J. Yeboah, J.R. Crouse, F.C. Hsu et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115, №. 18. – Р. 2390-2397.
175. Zhou L. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications / L. Zhou, D.Y. Zhu // Nitric Oxide. – 2009. – Vol. 20, №. 4. – Р. 223-230.