МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЯВОРОВИЧ МАРІЯ ВАДИМІВНА

УДК616.5-005.1-053.2-018.74-073.432.19-078:57.088.6:612.071.1(043.3)

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

14.01.10–педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ОДИНЕЦЬ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ,
Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри педіатрії №2.

Офіційні опоненти: – доктор медичних наук, професор
БОГМАТ ЛЮДМИЛА ФЕОДОСІЇВНА,
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,завідувач відділення кардіоревматології;

– доктор медичних наук, професор
МАРУШКО ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професор кафедри педіатрії №2.

Захист дисертації відбудеться «31» березня 2017 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки 4)

Автореферат розісланий «___»_____2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У зв'язку зі значною поширеністю, геморагічний васкуліт (ГВ) становить серйозну медико-соціальну проблему, ураховуючи нерідкі випадки блискавичних форм та ниркових ускладнень з формуванням у подальшому хронічної ниркової недостатності, яка потребує великих поєднаних медичних, економічних, соціальних зусиль для тривалого збереження функціонального стану нирок, підтримки якості життя, подовження додіалізного періоду, запобігання передчасної інвалідності, проведення вразі термінальної ниркової недостатності гемо- чи перитонеального діалізу або трансплантації нирок (Ю.В. Одинець, 2014).

Згідно з літературними даними, геморагічний васкуліт є поліетіологічним захворюванням із складними патогенетичними механізмами, які перебігають з безпосереднім залученням до патологічного процесу ендотелію. За даними науковців, порушення функції ендотелію є необхідним компонентом патогенезу будь-якого серцево-судинного, хронічного запального та аутоімунного захворювання (Л.Ф. Богмат, 2015; Т.В. Марушко, 2014). Виконуючи велику кількість функцій, таких як судинно-рухова, антитромбоцитарна, антикоагулянтна, тромболітична, протизапальна, антиоксидантна й антипроліферативна, судинний ендотелій є актуальним об'єктом вивчення багатьох дослідників та клініцистів (О.В. Коркушко, 2014).

За даними літератури, важкість перебігу ГВ обумовлена залученням до патологічного процесу нирок. У більшості розвинених країн спостерігається тенденція до неухильного зростання кількості осіб із стійким зниженням функції нирок, які потребують доволі дорогих методів лікування (М.С. Игнатова, 2015). Крім того, прогресуючі захворювання нирок перебігають у тісному зв'язку з порушенням функції судинного ендотелію, у тому числі й перитубулярних капілярів (D. Montero, 2012).

Як міжклітинний месенджер контролю міграції та активації лейкоцитів, залучених до запального процесу й імунітету, заслуговує на увагу сімейство хемокінів, зокрема моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1), відомий також як моноцитарний хемотаксичний та активуючий фактор (MCAF), або моноцит-специфічний хемоатрактант (X. Li, 2013).

Порушення тканинних процесів в артеріальній стінці може призвести до певних морфофункційних змін судин, тому існує таке поняття, як вазомоторна форма ендотеліальної дисфункції як показник ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при системних захворюваннях. Збільшення комплексу інтима-медіа вважають предиктором розвитку серцево-судинної патології (P. Costanzo, 2014).

Отже, 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 виконувалася 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

№0114U003393). Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури з питань, що вивчалися, проведено обстеження й формування груп дітей,хворих на геморагічний васкуліт, виконано його систематизацію та аналіз.

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

Відповідно до мети поставлено такі завдання:

1. Вивчити особливості вмісту МСР-1, метаболітів оксиду азоту та фактору Віллебранда в сироватці крові в динаміці залежно 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 вазодилатації плечової артерії як діагностично-прогностичних критеріїв перебігу геморагічного васкуліту.
3. Визначити наявність взаємозв'язків клініко-лабораторних, імунологічних, інструментальних показників та рівня МСР-1 у сироватці крові.
4. Розробити алгоритм прогнозу та діагностичної значущості визначення МСР-1, метаболітів оксиду азоту та фактору Віллебранда в сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії для моніторингу перебігу геморагічного васкуліту.

Об'єкт дослідження: геморагічний васкуліт у дітей.

Предмет дослідження: показники МСР-1, NO_2, NO_3, S-нітрозотіолу, фактору Віллебранда, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелій залежна вазодилатація плечової артерії в дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Методи дослідження: загальноклінічні, 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 в дітей з урахуванням показників товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в сукупності з визначенням рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 та фактору Віллебранда.

Уперше створено та впроваджено спосіб ранньої діагностики розвитку ниркового синдрому в 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 й неспецифічні фактори захисту організму.

Отримано нові дані біохімічних та ультразвукових маркерів дисфункції ендотелію та МСР-1 у дітей, хворих на ГВ, залежно від форми та активності захворювання в гострий період і період клініко-лабораторної ремісії.

Визначено вагомі порушення функції ендотелію в 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 в дітей із важким перебігом захворювання та змішаною формою ГВ з нирковим синдромом.

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

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

Використання показників метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда, МСР-1 у сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА) у ролі маркерів важкості перебігу й ускладнень захворювання дасть змогу лікарю-педіатру та лікарю 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 й опитування анамнезу, проведено клінічне обстеження дітей. Самостійно проведено об'єктивне обстеження дітей, трактування отриманих результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних та проаналізовано матеріали клініко-інструментальних досліджень хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, написано 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 2015 р.), І науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 16 березня 2016 р.), 12th Warsaw International Medical Congress (м. Варшава, 12-15 травня 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття опублікована в міжнародному фаховому виданні, 2 деклараційні патенти на корисну модель, 15 тез у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 188 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).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи. До дослідження було залучено 77 дітей віком від 1 до 18 років. З них 60 хворих на ГВ (25 дівчат та 35 хлопців). Діагноз захворювання верифікували та встановлювали за допомогою загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних показників згідно з протоколом МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на васкуліт Шенлейн-Геноха (геморагічний 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 I, II та III ступенем активності та які мали гострий, рецидивуючий та затяжний перебіг захворювання. До контрольної групи увійшло 17 практично здорових дітей (10 хлопчиків та 7 дівчаток). 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.

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

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); уміст 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); стан тромбоцитарного ланцюга гемостазу характеризували за кількістю тромбоцитів у периферійній крові, адгезивності та агрегації їх (В.В. Меньшиков, 1987); обстеження на LE клітини (метод Цинкхома-Конлі в модифікації Е.Н. Новоселової).

При залученні нирок до патологічного процесу проводили оцінку їх функцій, дослідження сечі за Зимницьким, визначали 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. 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 et al. (1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Россия), 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 і моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати й перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту за Стюарт (1975) у модифікації Б.С. Нагоєва (1983). Розраховували середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) вмісту мієлопероксидази (МП) у нейтрофілах за методом Грехема-Кнолля та середній цитохімічний коефіцієнт вмісту лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) за методом М.Г. Шубіча (Д.В. Белокриницький, 1987). Визначення активності фактору Віллебранда (ФВ) проводили за ристоцетиновим тестом методом агрегації; MCP-1 у сироватці крові – за допомогою імуноферментного набору для кількісного визначення людського MCP-1 Bender MedSystems GmbH (Австрія) у сироватці крові за наявною інструкцією на додаваних реагентах. Уміст оксиду азоту в сироватці крові вимірювали за концентрацією його стабільних метаболітів оксиду азоту – NO2, NO3 та S-нітрозотіолу спектрофотометричним методом у модифікації О.М. Ковальової, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач (2007). Усім дітям основної та контрольної груп проведено ультразвукові дослідження з доплерографією згідно стандартними методиками апаратом 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 здійснювали за стандартною методикою (P. Pignoli, 1986). Також проводили пробу з реактивною гіперемією або визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії за методикою

D. Celermajer та співавт. (1992). Також оцінювалися 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).

Дослідження проводили в динаміці: під час гострого періоду геморагічного васкуліту (I період), коли клінічні та лабораторні ознаки були виражені найбільш яскраво, та при виписці хворого зі стаціонару (II період) та розвитку ознак клініко-лабораторної ремісії, або при розвитку ускладнень захворювання.

Згідно з протоколами №1 від 14.01.2014 р. та №6 від 01.06.2016 р. засідань комісії з біоетики Харківського національного медичного університету представлене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS" та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS". Для вибірок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок– непараметричний U-критерій Манна-Уітні (MW). Під час зіставлення показників, які характеризувалися порівнянням більше, ніж 2 точок, використовували дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса. Для чинників, що мали статистичну значущість ($p<0,05$), 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). Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалася методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів. Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл дітей за статтю серед загальної кількості хворих не виявив статистично значущої розбіжності: хлопчики – 35 (58,3%), дівчата – 25 (41,7%). Аналіз вікових особливостей дітей основної групи показав, що 29 дітей (48,3±6,42%) увійшли 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. Отже, 86,6±4,3% ($p=0,0003$) дітей хворіють на ГВ у віці до 12 років, що свідчить про значне «омолодження» цієї патології. Розподіл дітей за статевою ознакою та віком не вказує на перевагу хлопчиків серед означених вікових груп, що йде в розріз з даними літератури.

Установлено, що 30 (50±6,4%) хворих основної групи мали алергічну налаштованість організму, а саме в 11 (18,3±4,9%) дітей відзначали харчову алергію, у 5 (8,3±3,5%) хворих – медикаментозну та в 14 (23,3±5,4%) дітей – змішану алергію. Часті гострі респіраторні захворювання (6 та більше разів на рік) спостерігали в 44 (73,3±5,7%) дітей, наявність хронічних вогнищ інфекцій ЛОР-органів – у 27 (45±6,4%) дітей, часті запальні захворювання дихальної системи – у 6 (10±3,8%) хворих й у 8 (13,3±4,3%) дітей виявлено персистуючу герпетичну інфекцію. Усе вище зазначене може впливати на захисні сили організму та сприяти в подальшому розвитку ГВ.

Шкіряний синдром реєстрували в усіх дітей основної групи. У 50 (83,3±4,8%) дітей зафіксовано суглобовий синдром. Також з'ясовано, що майже в кожної другої хворої дитини реєструвався абдомінальний синдром, в кожної п'ятої – нирковий синдром. Таким чином, зважаючи на представлені дані, число зареєстрованих синдромів більше за число дітей, які знаходилися під наглядом, що пояснюється різноманітними варіантами поєднання синдромів у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

У 8 (13,3±4,3%) хворих зареєстровано шкірну форму захворювання, у 24 (40±10%) – шкірно-суглобову, у 19 (31,6±6%) – змішану форму ГВ та в 9 (15±4,6%) дітей – змішану форму з нирковим синдромом. Гострий перебіг захворювання траплявся переважно при шкірно-суглобовій та змішаній формах ГВ (77,5±6,6%), затяжний перебіг зафіксовано лише при змішаній і змішаній формах з нирковим синдромом, а рецидивуючий перебіг захворювання, який встановлено майже в третини хворих, найчастіше припадав на шкірну та шкірно-суглобову форму ГВ (70,5±11,06%).

Серед обстежених хворих було 19 (31,6±6%) осіб з I ступенем активності, 22 (36,6±6,2%) хворих – з II ступенем та 19 (31,6±6%) хворих – з III ступенем активності захворювання. Серед дітей з I ступенем переважали хворі зі шкірно-суглобовою формою (52,6±11,4%), II ступінь майже порівну розподілили між собою шкірно-суглобова та змішана форми (40,9±10,1% та 45,5±10,6% відповідно) та серед дітей з III ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом (47,7±11,4%), тоді як дітей зі шкірною формою з III ступенем активності не зареєстровано.

Специфічні та неспецифічні фактори захисту при ГВ у дітей мали значні зміни, які характеризувалися підвищенням рівнів ЦІК, показники яких знаходились у 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 II ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (r_{xy} = +0,44, r_{xy} = +0,53, r_{xy} = +0,73 відповідно, n=22) та в дітей з III ступенем активності рівнів Ig A, Ig M, Ig G та CD22 (r_{xy} = +0,86, r_{xy} = +0,80, r_{xy} = +0,82, 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, підвищенням значень співвідношення CD4/CD8, тобто імунорегуляторного індексу, який прямо залежить від активності патологічного процесу.

Дані щодо процесів фагоцитозу, які ми отримали, 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 формування гломерулонефриту, на що вказують найбільш виражені зміни в дітей з максимальним ступенем активності.

У дітей із шкірною та шкірно-суглобовою формою ГВ під час гострого періоду захворювання підвищувалися рівні NO3, S-нітрозотіолу та ФВ ($p<0,01$) при збереженні нормальних рівнів NO2. У дітей зі змішаною формою захворювання показники метаболітів оксиду азоту залишалися на рівні нормальних порівняно з показниками групи контролю, а вміст ФВ продовжував зростати. Вищенаведені показники в дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом також мали певні зміни, а саме: рівні метаболітів оксиду азоту знизилися майже вдвічі, а рівень S-нітрозотіолу – утричі порівняно з показниками групи контролю ($p<0,01$). Установлено, що в дітей, хворих на геморагічний васкуліт, при зниженні рівнів NO2 нижче, ніж 6,9 мкмоль/л (RR=10,5 95% ДІ: 2,4-45,1), NO3 нижче, ніж 14,7 мкмоль/л (RR=9,6 95% ДІ: 2,2-41,5) та S-нітрозотіолу нижче, ніж 0,15 ммоль/л (RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1), прогнозують виникнення ниркового синдрому. Рівень ФВ підвищувався більш, ніж у півтора раза порівняно з показниками групи контролю ($p<0,01$). У дітей з I та II ступенем активності рівень NO2 не відрізнявся від рівнів показників групи контролю, а в дітей із III ступенем активності зафіксовано зменшення його концентрації удвічі щодо дітей групи контролю ($p<0,01$). Показники NO3 та S-нітрозотіолу з мінімальним та середнім ступенем активності ГВ майже вдвічі вищі за такі ж 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 із III 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) ($p<0,01$).

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

Отже, 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, імовірно, пов'язано з компенсаторною реакцією організму, що спрямована на дилатацію мікроциркуляторного русла з метою виведення з поверхні ендотелію ЦІК та продуктів гіперкоагуляції за рахунок активації ендотеліальної NOS. При III ступені активності виявляється фактор «виснаження» синтезу оксиду азоту та, як наслідок, його метаболітів. При III ступені активності захворювання виявлено, що чим нижчим є рівень метаболітів оксиду азоту, тим вищим є значення показників гострої фази запалення ($p<0,01$).

Дані, що отримані, закономірно відображають патологічну спрямованість запального процесу, оскільки ГВ є представником імунозапального, зокрема імунокомплексного захворювання, цим і зумовлена, вірогідно, пряма кореляційна залежність рівнів ЦІК, Ig A, M, G, CD22 (В-лімфоцитів) і рівнів метаболітів оксиду азоту та ФВ при I та II ступенях активності ГВ. При II та III ступенях активності ГВ реєструються кореляційні зв'язки метаболітів оксиду азоту та ФВ і субпопуляцій Т-лімфоцитів, зокрема CD4 (Т-хелперів) – позитивні коефіцієнти кореляції і CD8 – негативні, характеризуючи, очевидно, подальшу наростаючу напруженість імунного запалення з розвитком дисфункції CD4/CD8 в напрямку переважання кількісної та відносної кількості CD4, сприяючи подальшому розвитку запального процесу за участю активованихTh-2.

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

Аналіз зв'язків маркерів ураження ендотелію та показників гемостазу вказує на вплив оксиду азоту та фактору Віллебранда на зміни коагуляційного потенціалу крові, зокрема активацію згортаючої системи крові та судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу, а отже, і формування судинно-тромбоцитарного синдрому при геморагічному васкуліті. У дітей з I ступенем активності виявлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки показників значення часу досягнення половинної згортаючої активності (Т1) та рівнів NO2, S-нітрозотіолу в сироватці крові (r_{xy} = -0,48, r_{xy} = -0,47 n=19), рівнів тромбоцитів у периферичній крові, ІІТ, фібриногену та ФВ (r_{xy} = -0,54, r_{xy} = -0,54, r_{xy} = +0,48 відповідно, n=19). У дітей з II ступенем активності ГВ наявна статистично значима пряма кореляція показників тромбоцитів та NO3, ФВ (r_{xy} = +0,44, r_{xy} = +0,54 відповідно, n=22). У дітей з III ступенем активності встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок рівнів фібриногену та NO2, NO3 (r_{xy} = -0,54, r_{xy} = -0,54 відповідно, n=19), рівнів активності зсідання (А, %) та NO3 (r_{xy} = -0,47, n=19).

Оцінка маркерів дисфункції ендотелію залежно від активності захворювання в період клініко-лабораторної ремісії показала, що в дітей з I ступенем активності ГВ рівні метаболітів оксиду азоту не відрізнялися від показників дітей групи контролю. Рівень ФВ реєструвався з незначною тенденцією до збільшення (104,32 (98,78; 110,32)%). Проаналізувавши аналогічні показники обстеження дітей, що мали II ступінь активності захворювання, ми довели, що показники NO2 та S-нітрозотіолу були на рівнях встановленої норми, вміст NO3 у сироватці крові статистично достовірно перевищував рівень групи контролю на 32,4%. Так,

достовірно вищим був рівень ФВ, який становив (139,73 (130,98;147,29)%, що в 1,4 раза вище за показники дітей групи контролю ($p<0,01$). У дітей з ІІІ ступенем активності патологічного процесу з'ясовано, що рівні метаболітів оксиду азоту достовірно нижчі, ніж у дітей групи контролю, а значення ФВ на 19,7% вище за аналогічний показник групи контролю ($p<0,01$). 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 показника морфофункційного стану ендотелію залежно від форми захворювання показав, що в дітей зі шкірною, шкірно-суглобовою та змішаною формами значення товщини КІМ ЗСА не відрізнялися від показників дітей групи контролю. Достовірне стовщення КІМ ЗСА зареєстровано при змішаній формі з нирковим синдромом (1,00 (0,90;1,00) мм) порівняно з показником дітей групи контролю ($p<0,01$), що свідчить про виражені прояви ендотеліальної дисфункції в обстежених дітей з даною формою захворювання. Також необхідно зазначити, що в дітей з максимальним ступенем активності товщина КІМ ЗСА становила 0,90 (0,90;1,00) мм, що майже на 50% більше, ніж у дітей групи контролю ($p<0,01$). У дітей з І та ІІ ступенем активності змін товщини КІМ ЗСА не виявлено.

Виміри діаметра ПА до оклюзії дозволили констатувати відсутність залежності цього показника від форми захворювання. Відсоток приросту діаметра ПА на 30 с та 60 с після оклюзії в дітей зі всіма формами ГВ мав негативні значення, які статистично достовірно відрізнялися від показників дітей групи контролю ($p<0,01$). Найбільші зміни встановлено в дітей зі змішаною формою та змішаною з нирковим синдромом (-10,71 (-13,79;-3,44) % та -12,00 (-14,28;-9,67) % відповідно). Під час аналізу функції ендотелію в дітей, хворих на ГВ, залежно від активності захворювання статистично значущих відмінностей розміру вихідного діаметра ПА порівняно 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 порівняно з показниками групи контролю ($p<0,01$). Виявлені зміни показників ультразвукової доплерографії ПА дітей, хворих на ГВ, можуть свідчити про підвищення загального периферичного опору судин, що більш виражений у хворих з максимальною активністю захворювання.

Аналіз зв'язків ультразвукових параметрів функції ендотелію виявив певні зміни. Так, у дітей з мінімальною активністю виявлено статистично значимі зворотні кореляційні зв'язки значень КІМ ЗСА та NST-тесту (r_{xy} = -0,47, n=19) та показників діаметра ПА до оклюзії та фагоцитуючих нейтрофілів, NST-тесту, Ig A, Ig M, Ig G (r_{xy}= -0,52, r_{xy} = -0,55, r_{xy} = -0,51, r_{xy} = -0,56, r_{xy} = -0,47, n=19 відповідно), показників КД30 та абсолютної кількості CD22 (r_{xy} = -0,53, n=19). У дітей з ІІ ступенем активності зафіксовано наявність достовірних прямих кореляційних зв'язків показників КІМ ЗСА та ІАН, Ig A (r_{xy} = +0,52, r_{xy} = +0,46 відповідно, n=22), що свідчить про причетність цих імунологічних показників до структурних та функціональних порушень ендотелію судин. Кореляційний аналіз субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD8, CD22, CD16) та показників ЕЗВД плечової артерії виявив

численні достовірні прямі зв'язки. Серед дітей з максимальним ступенем активності зафіксовано такі коефіцієнти кореляції: значень КІМ ЗСА та абсолютної кількості CD22, фагоцитуючих нейтрофілів, Ig M (r_{xy} = +0,49, r_{xy} = -0,48, r_{xy} = +0,49 відповідно, n=19). Наявні кореляційні зв'язки між окремими інструментальними показниками ендотеліальної функції в обстежених дітей з ГВ з різним ступенем активності та біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції, які найбільш яскраво виявляються в дітей з максимальним ступенем активності, свідчать про безпосередню участь метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіолу) та ФВ у потенціюванні запального процесу судинної стінки і, як наслідок, ремоделювання судинного русла.

Під час порівняння показників КІМ ЗСА в гострий період захворювання та період клініко-лабораторної ремісії виявлено позитивну динаміку на фоні терапії. Проте стан ендотеліальної функції, за даними ЕЗВД та показників судинного опору залишався негативним відображаючи, вірогідно, відставання біологічної репарації запального процесу від показників клінічної ремісії.

Показники МСР-1 у сироватці крові в обстежених дітей, хворих на ГВ, були майже в 4 рази вищими порівняно з показником групи контролю та не мали вірогідної різниці залежно від статі та віку. Аналіз рівнів МСР-1 залежно від форми ГВ показав, що достовірне збільшення цих показників зареєстровано при всіх формах захворювання в обстежених дітей порівняно з значеннями дітей групи контролю ($p<0,01$), але найвищий результат зафіксовано при змішаній формі з нирковим синдромом – 2350 (2225; 2864) пг/мл, що в 6,3 раза вище за дані групи контролю ($p<0,01$). У пацієнтів зі шкірно-суглобовою та змішаною формами рівні МСР-1 достовірно не різнилися та становили 1239 (900;1627) пг/мл та 1290 (980;2039) пг/мл відповідно. Найнижчий результат зафіксовано у хворих зі шкірною формою ГВ (958 (880;1065) пг/мл). Ураження мікроциркуляторного русла нирок при ГВ, як правило, визначає прогноз захворювання як потенційно небезпечний прояв. Показник відносного ризику розвитку ниркового синдрому в дітей з ГВ при рівні МСР-1 у сироватці крові вище, ніж 2040 пг/мл, становив RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1. Оцінка показників МСР-1 залежно від активності патологічного процесу в дітей, хворих на геморагічний васкуліт, указує на виражене збільшення його значень. Зокрема, варто відзначити залежність рівнів МСР-1 у сироватці крові від ступеня активності ГВ. Так, у дітей з I ступенем активності реєстрували найменші значення МСР-1 (870 (786;955) пг/мл), у дітей із II ступенем ці показники становили 1280 (1127;1430) пг/мл. Найвищі показники зафіксовано в дітей з III ступенем активності ГВ (2350 (2050;2780) пг/мл), що майже в 6,3 раза вище за показники дітей групи контролю ($p<0,01$). Дані, отримані при попарному порівнянні, указують на достовірну різницю дітей з різним ступенем активності ГВ як відносно показників групи контролю, так і між собою ($p<0,01$).

Аналіз результатів показників МСР-1 у сироватці крові в період клініко-лабораторної ремісії залежно від форми ГВ вказує на збереження високих значень їх рівнів відносно показників групи контролю ($p<0,01$), що підтверджується достовірними значеннями, що отримані при попарному порівнянні за критерієм Манна-Уітні. Також на фоні проведеної терапії залишилися високі значення МСР-1

у дітей зі змішаною формою та нирковим синдромом (2254 (2003;2517) пг/мл) порівняно з показниками інших форм захворювання ($p<0,01$). Так, найменші рівні зафіксовано в дітей з мінімальним ступенем активності (660 (540;758) пг/мл). У дітей з II ступенем активності рівень МСР-1 становив 1077 (1032;1291) пг/мл та найвищі показники виявлені в дітей з максимальним ступенем активності патологічного процесу в період клініко-лабораторної ремісії (2003 (1504;2254) пг/мл). Під час проведення аналізу показників МСР-1 у сироватці крові дітей, хворих на ГВ, з різним ступенем активності патологічного процесу в гострий період захворювання та в період клініко-лабораторної ремісії встановлено статистично достовірні відмінності ($p<0,01$). Зокрема, рівні МСР-1 достовірно знижувались у дітей від мінімального до максимального ступеня активності ГВ, що, імовірно, свідчить на користь зменшення або ліквідації активного запального процесу судин та, як наслідок, тенденції до нормалізації порушень функції ендотелію, віддзеркалюючи ефективність проведених лікувальних заходів.

Статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки рівнів МСР-1 у сироватці крові в дітей, хворих на геморагічний васкуліт різних ступенів активності у 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 становили $r_{xy} = +0,77$ та $r_{xy} = +0,53$ відповідно (n=19). У дітей з II ступенем активності ГВ наявні статистично значущі кореляційні зв'язки рівнів лейкоцитів у периферичній крові, паличкоядерних нейтрофілів та показників МСР-1 ($r_{xy} = +0,61$, $r_{xy} = +0,50$ відповідно, n=22). У дітей з максимальним ступенем активності ГВ виявлені достовірні коефіцієнти кореляції рівнів лейкоцитів у периферичній крові, ШОЕ, серомукоїду, γ-глобулінів та показників МСР-1 ($r_{xy} = +0,54$, $r_{xy} = +0,92$, $r_{xy} = +0,65$, $r_{xy} = +0,60$ відповідно, n=19). Активація ендотеліальних клітин цитокінами сприяє розвитку запалення та ще більш посилює синтез МСР-1.

Кореляційний аналіз зв'язку значень МСР-1 у сироватці крові та показників коагулограми вказує на достовірні коефіцієнти кореляції рівнів активності зсідання (А, %) на другій хвилині інкубації гемолізат-кальцієвої суміші та значень МСР-1 у дітей від I до III ступеня активності ГВ ($r_{xy} = +0,66$, n=19, $r_{xy} = +0,42$, n=22, $r_{xy}=+0,46$ відповідно n=19). Такі дані можуть свідчити на користь впливу хемокінів на коагуляційний потенціал крові за рахунок потенціювання запальної реакції, яка виникає на ендотелії.

Необхідно зазначити, що в дітей з I ступенем активності достовірно значимих кореляційних зв'язків рівнів МСР-1 та показників специфічних та неспецифічних факторів захисту не виявлено. У дітей з II ступенем активності ГВ наявні статистично значимі прямі коефіцієнти кореляції рівнів МСР-1 у сироватці крові та абсолютних і відносних рівнів CD4, співвідношення CD4/CD8 ($r_{xy} = +0,87$, $r_{xy}=+0,72$, $r_{xy} = +0,84$ відповідно, n=22) та достовірні зворотні кореляційні зв'язки рівнів МСР-1 і абсолютних та відносних значень CD8 ($r_{xy} = -0,65$, $r_{xy} = -0,91$ відповідно, n=22), що свідчить на користь участі МСР-1 в активації Т-клітинної ланки імунітету. Односпрямований кореляційний зв'язок рівнів МСР-1 і абсолютної та відносної

кількості CD22, імовірно, указує на експресію MCP-1 В-лімфоцитами (r_{xy} = +0,50, r_{xy} = +0,50 відповідно, n=22). Аналіз кореляційних зв'язків MCP-1 і показників фагоцитозу вказує на зворотні коефіцієнти кореляції рівнів фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та рівнів MCP-1в сироватці крові (r_{xy} = -0,51, r_{xy}=-0,53 відповідно, n=22), що, на наш погляд, є закономірним явищем, оскільки однією з основних функцій MCP-1 є рекрутизація представників моноцитарно-фагоцитарної ланки інфекційного захисту організму на вогнище запалення з метою елімінації ЦІК та продуктів запалення. Отже, чим більша потреба в макро- та мікрофагах, тим більша активація MCP-1. Такі дані можуть свідчити також на користь зниження компенсаторних можливостей фагоцитозу, який в умовах активної запальної реакції спрямований на елімінацію продуктів запалення та ЦІК. У свою чергу, в умовах недостатньої активності фагоцитарної ланки імунітету підвищується синтез MCP-1 з метою залучення до вогнища запалення макрофагів і компенсувати цим процес виснаження та зменшення його активності. Також відзначені прямі кореляційні зв'язки рівнів Ig A, Ig M, Ig G та показників MCP-1 (r_{xy} = +0,45, r_{xy} = +0,48, r_{xy} = +0,45 відповідно, n=22), що вказує на вплив цього хемокіну на гуморальну ланку імунітету. У дітей з III 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 MCP-1 (r_{xy} = +0,71, r_{xy} = +0,74, r_{xy} = +0,80, r_{xy} = +0,64, r_{xy} = +0,76, r_{xy} = +0,50, r_{xy} = +0,72, r_{xy} = +0,55 відповідно, n=19). Виявлено статистично значимі зворотні кореляційні зв'язки рівнів абсолютної, відносної кількості CD8, фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та показників MCP-1 (r_{xy} = -0,68, r_{xy}= -0,72, r_{xy}=-0,83, r_{xy} = -0,54 відповідно, n=19).

У дітей з мінімальною активністю ГВ виявлено такі достовірні прямі кореляційні зв'язки рівнів NO3, S-нітрозотіолу та MCP-1 в сироватці крові (r_{xy} = +0,74, r_{xy} = +0,61 відповідно, n=19). У дітей з II ступенем активності ГВ також встановлені односпрямовані кореляційні зв'язки NO3, S-нітрозотіолу, ФВ та MCP-1 (r_{xy} = +0,58, r_{xy} = +0,44, r_{xy} = +0,53 відповідно, n=22). Такі взаємозв’язки рівнів MCP-1 та метаболітів оксиду азоту, можливо, пов’язані з пошкоджуючим впливом пероксинітриту, який утворюється внаслідок взаємодії оксиду азоту із супероксидом або пероксидом водню на ендотелій судин. У свою чергу, ендотеліальні клітини у відповідь на ушкодження починають активно експресувати MCP-1. У дітей з III ступенем активності ГВ кореляційні зв'язки рівнів NO2, NO3, S-нітрозотіолу та MCP-1 мають зворотній характер (r_{xy} = -0,55, r_{xy} = -0,46, r_{xy} = -0,46 відповідно, n=19). Такі зміни, імовірно, свідчать про маніфестацію ушкодження ендотелію при підвищеному синтезі MCP-1 та знижених рівнях метаболітів NO.

Роль MCP-1 у патогенетичних механізмах ушкодження ендотелію та розвитку його дисфункції підтверджується виявленими статистично значущими різноспрямованими кореляційними зв’язками рівнів MCP-1 у сироватці крові та показниками ЕЗВД. Також під впливом MCP-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 в дітей з максимальним ступенем активності.

Отже, підвищення рівнів МСР-1 та ендотеліальна дисфункція в дітей, хворих на ГВ, є тісно асоційованими процесами, що призводять до прогресування захворювання з подальшим виникненням ускладнень. Результати дослідження показали, що при ГВ ендотелій судин є не тільки плацдармом, на якому розвивається запальний процес, а й активним співучасником патофізіологічних подій з порушенням численних функцій ендотелію, у реалізації котрих суттєва значимість морфофункційних змін судинної стінки, фактору Віллебранда, метаболітів оксиду азоту, МСР-1. Виразність змін цих показників є не лише маркером ендотеліальної дисфункції, але й прогностичною ознакою несприятливого перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

Для того, щоб з'ясувати, які фактори слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування розвитку ниркового синдрому при ГВ, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу. Щоб перетворити рівняння логістичної регресії в діагностичний тест, необхідно задатися граничним значенням. Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації.

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

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100\%,$$

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

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгруп (1 = наявність ниркового синдрому, 0 = відсутність ниркового синдрому), що спостерігаються. Загалом, правильно було розпізнано 52 випадків з 60, що становить 86,6%. Рівень прогнозу розвитку ниркового синдрому в дітей з геморагічним васкулітом має становити не менше 75%.

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 морфофункційного стану судин у механізмах розвитку та прогресування цієї патології.

2. У дітей, хворих на ГВ, визначаються суттєві високодостовірні зміни ($p<0,01$) 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 % ($p<0,01$), особливо при змішаній формі з нирковим синдромом (1,0 (0,9;1,0) мм) з достовірними виявами вазоконстрикції ($p<0,01$), особливо у хворих зі змішаною (-10,71 (-13,79;-3,47)%) та змішаною формою з нирковим синдромом (-12,00 (-14,28;-9,67)%). У генезі встановлених змін суттєва значимість належить дисфункції вазорегуляторних механізмів зі зниженням вазодилататорних функцій метаболітів оксиду азоту, достовірне зниження рівня котрих(NO_2, NO_3, 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 ГВ можуть 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, NO_2,

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%.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував статтю до друку)*.
2. 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.
3. Яворович М.В. Ультразвуковые и биохимические показатели дисфункции эндотелия при геморрагическом васкулите у детей / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Здоровьеребенка. – 2016. – №. 2 (70). – С. 16-20. *(Здобувач провів збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготував статтю до друку)*.
4. Yavorovych M.V. The 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. *(Здобувач виконав літературний пошук, здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку)*.
5. 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. *(Здобувач запропонував ідею публікації, виконав літературний пошук, здійснив збір матеріалу, статистично опрацював, підготував статтю до друку)*.
6. Яворович М.В. Характеристика показателей функции эндотелия в качестве диагностически-прогностических критериев течения геморрагического васкулита у детей / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4 (56). – С. 73-76. *(Здобувач виконав*

дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував статтю до друку).

7. Пат. 110474 Україна, МПК G 01 N 33/48. Спосіб діагностування розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт / Яворович М.В., Одинець Ю.В., Піддубна І.Н., Афанасьєва О.О.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № u2016 03816; заявл. 11.04.16; опубл. 10.10.16, Бюл. №19.
8. Пат. 110473 Україна, МПК G 01 N 33/48. Спосіб ранньої діагностики ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт/ Яворович М.В., Одинець Ю.В., Макєєва Н.І.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № u2016 03815; заявл. 11.04.16; опубл. 10.10.16, Бюл. №19.
9. 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. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
10. Яворович М.В. Оценка функціонального 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. *(Здобувач виконав дослідження, провів статистичну обробку отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
11. Яворович М.В. Состояние эндотелиальной функции у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Одинец, М.В. Яворович // "Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією", присвяченій 210-й річниці Харківського національного медичного університету: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, 20 березня 2015 р. – Харків, 2015. – С. 136-137. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
12. 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. *(Здобувач виконав дослідження, провів статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*
13. 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. - С. 85-87. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, виконано дослідження, проведено аналіз результатів, підготовлено тези до друку)*.

14. 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.
15. 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.
16. 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.- P. 165-166. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
17. 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. *(Здобувачем особисто проведено збір матеріалу. Аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку матеріалу до друку)*.
18. 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.
19. 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.
20. 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. – P. 269. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
21. 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. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку)*.
22. Яворович М.В. Нарушение функции эндотелия у детей с геморрагическим васкулитом / М.В. Яворович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации: 69-я научно-практическая конференція студентов и молодыхученых с международным участием, 15-17 апреля 2015 г. – Минск, 2015 – С. 40.
23. Яворович М.В. Особливості функції ендотелія у дітей з геморагічним васкулітом / М.В. Яворович // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – №3(90). – С. 53.

АНОТАЦІЯ

Яворович М.В. Діагностична та прогностична значущість стану ендотеліальної функції та профіброгенних медіаторів у дітей, хворих на геморагічний васкуліт. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2017.

Дисертацію присвячено вивченню вдосконалення прогнозування перебігу та своєчасній діагностиці ускладнень геморагічного васкуліту в дітей на підставі дослідження моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, метаболітів оксиду азоту, фактору Віллебранда та морфофункційного стану судин як показників вазорегуляторної функції ендотелію.

Розроблено математичну модель прогнозування несприятливого перебігу та розвитку ниркового синдрому при геморагічному васкуліті в дітей з урахуванням показників товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в сукупності з визначенням рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 та фактору Віллебранда.

Створено та впроваджено спосіб ранньої діагностики розвитку ниркового синдрому в дітей, хворих на геморагічний васкуліт, на підставі визначення стабільних метаболітів оксиду азоту (NO2, NO3, S-нітрозотіолу). Установлено, що при зниженні рівнів NO2 нижче, ніж 6,9 мкмоль/л (RR=10,5 95% ДІ: 2,4-45,1), NO3 нижче, ніж 14,7 мкмоль/л (RR=9,6 95% ДІ: 2,2-41,5) та S-нітрозотіолу нижче, ніж 0,15 ммоль/л (RR=11,5 95% ДІ: 2,6-49,1) прогнозують виникнення ниркового синдрому.

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

Отримано нові дані біохімічних та ультразвукових маркерів дисфункції ендотелію та МСР-1 у дітей, хворих на ГВ, залежно від форми та активності захворювання в гострий період та період клініко-лабораторної ремісії. Визначено вагомі порушення функції ендотелію в 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 КІМ ЗСА, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та показників ультразвукової доплерографії плечової артерії, які найбільш вагомі в дітей із важким перебігом захворювання та змішаною формою ГВ з нирковим синдромом.

Ключові слова: геморагічний васкуліт, діти, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1, ендотелій, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Яворович М.В. Диагностическая и прогностическая значимость состояния эндотелиальной функции и профиброгенных медиаторов у детей, больных геморрагическим васкулитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена изучению совершенствования прогнозирования течения и своевременной диагностике осложнений геморрагического васкулита у детей на основании изучения моноцитарного хемотаксического протеина-1, метаболитов оксида азота, фактора Виллебранда и морфофункционального состояния сосудов как показателей вазорегуляторной функции эндотелия.

Разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения и развития почечного синдрома при геморрагическом васкулите у детей с учетом показателей толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в совокупности с определением уровня моноцитарного хемотаксического протеина 1 и фактора Виллебранда. Доказано влияние МСР-1, NO и фактора Виллебранда на течение воспалительных процессов сосудистой стенки, коагуляционный потенциал крови и специфические и неспецифические факторы защиты организма.

Создан и внедрён способ ранней диагностики развития почечного синдрома у детей, больных геморрагическим васкулитом на основании определения стабильных метаболитов оксида азота (NO2, NO3, S-нитрозотиолов). Установлено, что при снижении уровней NO2 ниже, чем 6,9 мкмоль / л (RR = 10,5 95% ДИ: 2,4-45,1), NO3 ниже, чем 14,7 мкмоль / л (RR = 9, 6 95% ДИ: 2,2-41,5) и S-нитрозотиолов ниже, чем 0,15 ммоль / л (RR = 11,5 95% ДИ: 2,6-49,1) прогнозируют развитие почечного синдрома.

Моноцитарный хемотаксичный протеин-1 при уровне более 1239,4 (900,4; 1627,4) пг/мл проявляет предикторные свойства активности и тяжести геморрагического васкулита у детей, а рост концентрации МСР-1 выше 2040 пг/мл ассоциируется с развитием осложнений – почечного синдрома. Показатель относительного риска развития почечного синдрома при этих уровнях МСР-1 в сыворотке крови при ГВ у детей составил 11,5 95% ДИ: 2,6-49,1.

Морфофункциональные изменения эндотелия сосудов у детей с ГВ с максимальной степенью активности характеризуются утолщением КИМ ОСА до 0,9 (0,9; 1,0) мм превышая нормативы на 50% ($p<0,01$), особенно при смешанной форме с почечным синдромом (1,0 (0,9; 1,0) мм) с достоверными проявлениями вазоконстрикции ($p <0,01$), особенно у больных со смешанной (-10,71 (-13,79; -3,47)%) и смешанной форме с почечным синдромом (-12,00 (-14,28; -9,67)%). В генезе установленных изменений существенная значимость дисфункции вазорегуляторних механизмов со снижением вазодилататорных функций метаболитов оксида азота, достоверное снижение уровня которых (NO2, NO3, S-нитрозотиолов в сыворотке крови) прогрессирует по мере повышения тяжести и активности заболевания.

Установлена тесная взаимосвязь между уровнями метаболитов оксида азота, фактора Виллебранда, МСР-1, КИМ ОСА, ЭЗВД плечевой артерии и показателями острой фазы воспаления, уровнями ЦИК, Ig A, M, G, CD22, CD4, кислородозависимыми (NST) и кислородонезависимыми (ЛКБ) механизмами фагоцитоза, значениями коагуляционного потенциала крови, индексами инактивациитромбопластина, активности свертывания (А, %), тромбоцитов в периферической крови, а также взаимосвязи уровней NO2, NO3, S-нитрозотиолов и МСР-1 указывают не только на наличие эндотелиальной дисфункции, а и причастность морфофункционального состояния эндотелия сосудов, метаболитов оксида азота, фактора Виллебранда, МСР-1 к формированию, прогрессирование воспаления, отражая инициирующее влияние хемокинов и дисфункции эндотелия на прогностически неблагоприятное течение ГВ у детей и развития его осложнений.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, дети, моноцитарный хемотаксический протеин-1, эндотелий, прогнозирование.

ABSTRACT

Yavorovych M.V. Diagnostic and prognostic significance of endothelial function and profibrogenic mediators in children suffering from hemorrhagic vasculitis. – The manuscript.

Thesis for the Candidate Degree in Medicine. Specialty: 14.01.10 – Pediatrics. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2017.

The thesis deals with study, improvement, prognosis, course and early diagnosis of hemorrhagic stroke complications in children based on monitoring of monocytic chemotactic protein-1, nitrogen oxide metabolites, Willebrand factor and morphofunctional status of vessels as indices of vasoregulatory function of endothelium.

A mathematical model of prognosis of unfavorable course and development of renal syndrome in hemorrhagic vasculitis in children was elaborated with due regard to indices of intima-media complex thickness of the common carotid artery along with assessment of monocytic chemotactic protein-1and Willebrand factor.

Due to estimation of nitrogen oxide stable metabolites (NO2, NO3, S-nitrosothiol), the method of early diagnosis of development of renal syndrome in children suffering from hemorrhagic vasculitis was created and introduced. It was established that in decreased levels of NO2, that is lower than 6.9 mcmol/l (RR=10.5 95% CI: 2.4-45.1), NO3 lower than 14.7 mcmol/l (RR=9.6 95% CI: 2.2-41.5) and S-nitrosothiol lower than 0.15 mcmol/l (RR=11.5 95% CI: 2.6-49.1), renal syndrome was predicted.

The impact of MCP-1, NO and Willebrand factor on the course of inflammatory processes of vessel wall, coagulation potential of the blood as well as specific and non-specific body protection factors was proved.

The new data of biochemical and ultrasonic markers of dysfunction of endothelium and MCP-1 in children with hemorrhagic vasculitis depending on form and activity of the disease within acute period and period of clinical laboratory remission were obtained.

Substantial disturbance of endothelium function in children with severe course of hemorrhagic vasculitis and in present renal syndrome was revealed.

Presence of morphological and functional changes of vessels in children with hemorrhagic vasculitis was established according to indices of intima-media complex thickness of the common carotid artery, endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery and indices of ultrasonic doplerography of the brachial artery, which are more significant in children with severe form of the disease and mixed form of hemorrhagic with renal syndrome.

Key words: hemorrhagic vasculitis, children, monocytic chemotactic protein-1, endothelium, prognosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТ – аутокоагуляційний тест
ГВ – геморагічний васкуліт
ДІ – довірчий інтервал
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЗСА – загальна сонна артерія
ІІТ – індекс інактивації тромбопластина
КІМ – комплекс інтима-медіа
ЛКБ – лізосомально-катіонні білки
МСР-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1
ПА – плечова артерія
ФВ – фактор Віллебранда
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
CD16 – НК-клітини
CD22 – В-лімфоцити
CD3 – Т-лімфоцити загальні
CD4 – Т-хелпери
CD8 – Т-кілери
Н – критерій Краскла-Уолліса
IgG – імуноглобулін G
IgA– імуноглобулін А
IgM– імуноглобулін М
NO – оксид азоту
RR– relative risk

Підписано до друку 07.02.17