

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧАЙКА ХРИСТИНА

УДК 616.5-001.5-002-037-07-053.2:612.017(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИЧНА І ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОКАЗНИКІВ
СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ З
ГЕМОРАГІЧНИМ ВАСКУЛІТОМ

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Х.Чайка

Науковий керівник: Макєєва Наталія Іванівна,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТ –	аутокоагуляційний тест
АТ –	антитромбін
АЧТЧ –	активований частковий тромбопластиновий час
ВООЗ –	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГВ	геморагічний васкуліт
ДВЗ –	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДІ –	довірчий інтервал
ДМН –	дисметаболічна нефропатія
ЕКГ –	електрокардіограма
ІТ –	індекс інактивації тромбопластина
ІЛ –	інтерлейкін
МАК –	мембраноатакуючий комплекс
МНС –	міжнародне нормалізоване співвідношення
МОЗ –	міністерство охорони здоров'я
МП –	мієлопероксидаза
ПТІ –	протромбіновий індекс
СРБ –	С-реактивний білок
СЦК –	середній цитохімічний коефіцієнт
Ф –	фібриноліз
ФВ –	фактор Віллебранда
ФНП α –	фактор некрозу пухлини α
ХНН –	хронічна ниркова недостатність
ЦІК –	циркулюючі імунні комплекси
ШКТ –	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ –	швидкість осідання еритроцитів

C3 -	компонент системи комплементу C3
C4-	компонент системи комплементу C4
CD16 –	НК-клітини
CD22 –	В-лімфоцити
CD3 –	Т-лімфоцити загальні
CD4 –	Т-хелпери
CD8 –	Т-кілери
H –	критерій Краскла-Уолліса
IgG –	Імуноглобулін G
IgA –	імуноглобулін A
IgM –	імуноглобулін M
KW –	дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса
LE –	lupus eritematosus (вовчакові клітини)
Lq –	нижній кuartиль
Me –	медіана
MW –	статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні
r –	коефіцієнт Спірмена
RI –	індекс резистивності
RR –	relative risk
T –	критерій Вілкоксона
Uq –	Верхній кuartиль

АНОТАЦІЯ

Чайка Х. Діагностична і прогностична значущість показників системи комплементу та маркерів запалення у дітей з геморагічним васкулітом.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 228 «Педіатрія» – Харківський національний медичний університет, Харків, 2020.

Захист дисертації відбудеться на базі Харківського національного медичного університету.

Геморагічний васкуліт (ГВ) або пурпура Шенлейна –Геноха (IgA-васкуліт) посідає провідне місце серед системних васкулітів. Аналіз наукових даних про захворювання дітей на ГВ як за кордоном, так і в Україні показує, що на зараз ця патологія набула широкого поширення. Останні дослідження свідчать, що показник захворюваності на ГВ близько 20-25 на 10000 населення дітей до 14 років. Клінічна картина ГВ характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок. Довгостроковий прогноз перебігу захворювання залежить від залучення нирок [1]. Поряд із частотою і «омолодженням» ГВ за останні роки виявляється тенденція до збільшення питомої ваги тяжких його форм (блискавичних, абдомінальних) та прогресування ускладнень з формуванням хронічної патології органів та систем [69]. Нирковий синдром спостерігається у 20-50 % хворих на ГВ та веде до ускладнень [2]. Перехід у хронічну ниркову недостатність спостерігається у 25-30% пацієнтів, які мали нефрит внаслідок перенесеного ГВ, що призводить до можливого проведення діалізного лікування пацієнтів та їх інвалідизації [3]. У зв'язку з цим впродовж останнього десятиріччя продовжуються пошуки прогностичних маркерів прогресування ГВ, зокрема досліджували сечові імуноглобуліни А, G, М, інтерлейкін-10, імуноглобулін-комплекси А та G [4], р-крезол сульфат

[5], інтерлейкін - 6 , сироватковий амілоїд А [6], роль оксиду азоту (NO) [69], цитокінів, фактору некрозу пухлин α (ФНП α).

На сучасний час вже доведене імунокомплексне походження захворювання, при якому в мікросудинах розвивається «асептичне запалення» з деструкцією стінок, тромбуванням та появою пурпури різноманітної локалізації внаслідок ушкоджуючої дії циркулюючих низькомолекулярних імунних комплексів (ІК) та активованих компонентів системи комплементу [69, 152] . Окреслена значимість імунних механізмів та цитокінового каскаду в ініціюванні механізмів розвитку та прогресування геморагічного васкуліту.

У дослідження залучено 83 дитини (43 хлопчиків та 40 дівчинки) віком від 2- х років до 17 років із ГВ. До групи контролю включено 20 практично здорових дітей. Основну групу становили 83 дітей, хворих на ГВ. Пацієнти були обстежені двічі: в період клінічних проявів ГВ та у період ремісії. Розподіл основної групи відбувся за віком (2 роки – 6 років 11 міс 29 днів – 38 дітей, 7 років – 12 років 11 міс 29 днів – 32 дітей, 13 років - 17 років 11 міс 29 днів- 13 дітей), за формою захворювання (шкірна-2 дитини, шкірно-суглобова-30 дітей, змішана форма – 36 дітей, змішана форма з нирковим синдромом- 15 дітей), за ступенем активності ГВ (I- 26, II-32, III-25) та за перебігом захворювання (гострий -67, затяжний – 4, рецидивуючий - 12). До групи контролю включено 20 здорових дітей аналогічного віку, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого захворювання крові або сечовидільної системи, хронічного захворювання.

За мету дослідження ставили підвищення ефективності діагностування та прогнозу прогресування геморагічного васкуліту на підставі вивчення механізмів взаємозв'язку компонентів системи комплементу (фракцій С3 та С4, мембранатакуючого комплексу (МАК)) й маркерів запалення (ФНП, інтерлейкіну -8) зі змінами гомеостазу в сироватці крові.

Набули подальшого розвитку питання прогресування ГВ залежно від ступеню та форми захворювання. На підставі сучасних статистичних методів дослідження встановлено параметри інтерлейкіну-8, фактору некрозу пухлини - альфа, при яких є високий ризик розвитку ниркового синдрому.

Одержані дані сприяють уточненню уявлень про роль системи комплементу в механізмах формування та ускладнень ГВ, розвитку ниркового синдрому у дітей. Доведено, що показники системи комплементу та прозапальні цитокіни змінювалися незалежно від статі та віку дитини, але значно змінювалися при різних формах та фазах ГВ. Розширено уявлення щодо показників несприятливого перебігу та розвитку ниркових ускладнень ГВ у дітей, які можуть стати підставою для напрацювання більш результативних методів патогенетичної корегуючої терапії при цьому захворюванні та своєчасне попередження ускладнень захворювання.

Отримані нові класифікаційні критерії ступеня активності ГВ у дітей за рівнями МАК та інтерлейкіну-8.

За допомогою моніторингу показників прозапальних цитокінів, визначення показників компонентів системи комплементу обґрунтовано доцільність ранньої діагностики формування ниркового синдрому у дітей із геморагічним васкулітом. Визначення рівнів С3, С4, МАК та ІЛ-8, ФНП в плазмі крові дозволяє лікарю підвищити якість і точність прогнозу перебігу ГВ і попередити можливість формування ускладнень захворювання.

Обґрунтовано та запропоновано методи раннього прогнозування розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом. При встановленні у сироватці крові на початку клінічних проявів $C3 < 1,17$ г/л та $C4 < 0,38$ г/л, $МАК > 980,7$ мОд/мл, $ІЛ - 8 > 17,8$ пг/мл та $ФНП > 7,67$ пг/мл прогнозують можливість формування ниркового синдрому у дітей з ГВ.

Ключові слова: геморагічний васкуліт, діти, нирковий синдром, система комплементу, цитокіни.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. The status of the C3 and C4 fractions of the complement system in children with Henoch-Schönlein purpura , *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*, 4/2019 vol.94 DOI: <https://doi.org/10.5114/polp.2019.88039> Data publikacji online: 2019/08/30. SCOPUS *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження інтерлейкінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
2. Chaika K. Proinflammatory cytokines IL-8 and TNF α with Henoch-Schonlein purpura in children / Kh. Chaika, N. Makieieva // *Inter collegas*. – 2019. – № 4 (6). – P 132–136. *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
3. Український журнал медицини, біології та спорту, том 4, №6(22) від 12.09.2019р. Макєєва Н.І., Чайка Х. Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*
- 4 Serum Levels of Monocyte Chemotactic Protein-1 and Nitrogen Oxide Metabolites in Henoch-Schönlein Purpura Indicate the Development of Renal Syndrome, *Indian J Pediatr* . 2020 Apr 27. doi: 10.1007/s12098-020-03300-4. Nataliia Makieieva 1, Yuriy Odynets, Mariia Yavorovych, Oksana Afanasieva, Khrystyna Chaika , Dmytro Butov SCOPUS *(Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, проаналізувала та узагальнила отримані*

результати дослідження цитокінів та оксипроліну, підготувала статтю до друку).

5. Применение сульфасалазина в лечении иммуноглобулин А (IgA) васкулита в педиатрической практике, Н.И. Макеева, Ю.В. Одинец, И.Н. Поддубная, К. Чайка, Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):6669; doi 10.15574/SP.2020.105.66 *(Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

6. Чайка Х. Прогностичні маркери розвитку ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом / Н. І. Макєєва, Х. Чайка, Р. О. Чайка // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17-18 березня 2020 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2020. – С. 120–122.

7. Potikhenska Kh. «The role of the system of complement in enlargement of Henoch- Schonlein purpura in children» // 13th Warsaw international medical congress for young scientists Warsaw, Poland May 11th-14th, 2017/ P.234

8. Гіпокомпліментемія при геморагічному васкуліті у дітей / Н. І. Макєєва, Х. Потіхенська, М. В. Яворович, О. О. Афанасьєва, Л. П. Маренич, Т. А. Вейнгольд // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 19–20 березня 2019 р. / ХНМУ. – Харків, 2019. – С. 60.

9. Потіхенська Х. Тригерні фактори пурпури Шенлейн-Геноха у дітей / Х. Потіхенська, Л. П. Маренич, Т. А. Вейнгольд // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / ХНМУ. – Харків, 2017. – С. 140.

10. Потіхенська Х. Тригерні фактори геморагічного васкуліту у дітей / Х. Потіхенська // Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали II науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 9 лютого 2017 р. – Харків : друкарня ФОП В. В. Петров, 2017. – С. 53.
11. Потіхенська Х. Роль системи комплементу в механізмах розвитку та прогресування пурпури Шенлейн-Геноха у дітей / Х. Потіхенська // Хист. – 2017. – Вип. 19. – С. 353.

ABSTRACT

Chaika K. Diagnostic and prognostic significance of complement system parameters and the markers of inflammatory response in children with hemorrhagic vasculitis. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 «Pediatrics» (Pediatrics). – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2020.

The PhD thesis will be defended at Kharkiv National Medical University.

Hemorrhagic vasculitis (HV) or Henoch-Scholein purpura (IgA vasculitis) holds a leading position among systemic vasculitides. Data analysis in literary studies on HV in children, both in Ukraine and abroad, has shown the increasing incidence of the disease in the modern times. The recent findings indicate that the extent of HV in Ukraine is 4.9 per 10,000 population by children under 14. The clinical picture of HV is characterized by the lesions of skin, joints, gastrointestinal tract and kidneys. The long-term prognosis depends on direct kidney involvement [1]. Along with the frequency of occurrence and the “rejuvenation” of HV for the recent years, there is a tendency towards the increase of the proportion of its severe forms (such as lightning, abdominal) and the progression of complications involving the formation of chronic pathology of both organs and systems. Renal syndrome, observed in 20-50% of patients with HV, leads to complications [2]. The transition to chronic renal failure is observed in 25-30% of patients, who acquired HV - associated nephritis, which leads to disabilities and possible dialysis treatment of patients [3]. In this regard, over the last decade the search for prognostic markers of HV progression has being made. In particular, serum Gd-IgA1 and urinary IgA, IgG, IgM, IL-8, IL-10, IgA-IgG complexes [4], p-cresol sulfate, and 3-carboxy-4-methyl-5-pentyl-2-furanopropanoic acid [5], IL-6, serum amyloid A [6] have been extensively examined, and the role of nitric oxide (NO), cytokines, tumor necrosis factor α (TNF α) has been identified.

For the time being the immune-complex origin of the disease has already been proven, which involves the development of “aseptic inflammation” in microvessels, leading to walls’ destruction, thrombosis and the manifestation of purpura of various localization as a result of the damaging effect of low-molecular weight circulating immune complexes (IC) and the activated components of the complement system. The significance of the immune mechanisms and cytokine cascade, responsible for the triggering of the mechanisms of development and progression of hemorrhagic vasculitis, has been outlined.

The research was performed among 83 children (43 boys and 40 girls) ranging in age from 2 to 17 years old, suffering from HV. The control group included 20 healthy children.

The links of the current work with scientific programs and research themes.

The work was performed in accordance with the complex research of the departments of pediatrics of Kharkiv National Medical University on the topic: “Medical and Biological Adaptation of Children with Somatic Symptom Disorder in Modern Conditions” (state registration № 0114U003393).

The applicant has performed the analysis of both domestic and foreign literature on the topic; there has been conducted patent information searching, the medical examination and the formation of children groups with HV has been carried out, and the systematization and the analysis of the results have been done.

The purpose of the research is enhancing the efficiency of diagnosing and prognosis of hemorrhagic vasculitis on the basis of exploration of the direct link between the components of the complement system (C3 and C4, MAC) and the markers of inflammatory response (TNF, IL-8) and their interrelationship with the homeostasis changes in blood serum.

The object of the study: hemorrhagic vasculitis in children.

The subject of the research: clinical and anamnestic data, the indicators of C3 and C4 – the complement system components, MAC, IL-8 in blood serum, vascular-platelet and plasma chains of hemostasis, cellular, humoral parts of immunity and phagocytosis.

The methods of the research: general clinical, instrumental, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay, clinical-analytical, informational and statistic.

To solve the tasks outlined the following research method was used:

- the determination of levels of the complement system components C3, C4 and MAC, IL-8, TNF in blood plasma by Polymerase Chain Reaction with the application of commercial reagent kits.

The obtained results were processed by the methods of parametric and nonparametric statistics involving the elements of logical-probabilistic analysis.

Scientific novelty of the obtained results.

The issues of HV progression depending upon the degree and the form of the disease have got further development.

The obtained data contribute to the clarification of the notion of the role of the complement system in the mechanisms of formation and complications of HV, and the development of renal syndrome in children. It has been proved that the indicators of the complement system and proinflammatory cytokines varied regardless of the sex and the age of the child, however, they changed significantly in the different forms and phases of HV. The investigation has resulted in obtaining a better understanding of the indicators of adverse course and the development of renal complications in children with HV, which can serve as a basis for the development of more effective methods of pathogenetic corrective therapy in this disease and timely prevention of its complications.

The practical significance of the obtained results.

Through the monitoring of proinflammatory cytokines and the complement system components' indication there has been proven the expediency of the timely diagnosis of renal syndrome formation in children with hemorrhagic vasculitis. The detection of the levels of C3, C4, MAC and IL-8, TNF in blood plasma allows the doctor to improve the quality and the accuracy of the prognosis of HV course and to prevent the possibilities of complications.

The methods of early forecasting of the development of renal syndrome in children with hemorrhagic vasculitis have been justified and suggested. When established in the blood serum at the very start of clinical manifestations the indicators C3 <1.17 g / l and C4 <0.38 g / l, MAC > 980.7 mIU / ml, IL - 8 > 17.8 pg / ml and TNF > 7 , 67 pg / ml identify the possibility of renal syndrome development in children with HV.

The results of the research have got practical implication in Communal Non-Profit Enterprise “City Clinical Children Hospital № 16” of Kharkiv City Council, Communal Non-Profit Enterprise “City Clinical Children Hospital № 2” of Odessa City Council, Communal Enterprise “City Clinical Children Hospital of Poltava City Council, Communal Non-Profit Enterprise “Ternopol Regional Clinical Children Hospital”, educational process of the department of pediatrics №2 of Kharkiv National Medical University.

Personal contribution of the applicant.

The research maps were independently developed by the applicant, the groups of the examined individuals were formed, the clinical examination and analyzed the results of the laboratory, biochemical, and instrumental investigations were performed. The statistical survey data processing was done in person, the material was analyzed, the synthesis of the results and their analysis was carried out, the findings were formulated, the recommendations were made and the materials for the publication were prepared.

The approbation of the results of the research. The main provisions of the PhD thesis became the subject of the reports and discussions both at national and international conferences and congresses: Ukrainian Scientific and Practical Conference of Pediatricians with International Participation “The Diagnostic Challenges and Treatment of Somatic Symptom Disorder in Children” (Kharkiv, March, 14 – 15, 2017), Chernivtsi City, Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (Poland, Warsaw, May, 11-14, 2017), Ukrainian Scientific and Practical Conference of Pediatricians with International Participation “The Diagnostic Challenges and Treatment of Somatic Symptom Disorder in Children”

(Kharkiv, March, 22–23, 2018), the Third Annual Scientific and Practical Conference for Young Scientists on topical issues of pediatrics, devoted to the dedicated to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine “The Current Problems in Pediatrics” (Kharkiv, March, 29, 2018), International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC 2018) (KhNMU, 23 - 25 May, 2018), Ukrainian Scientific and Practical Conference of Pediatricians with International Participation “The Diagnostic Challenges and Treatment of Somatic Symptom Disorder in Children” (Kharkiv, March, 14 – 15, 2019).

The publications. The thesis-based publications include: 11 scientific papers with 3 articles in scientific professional editions, recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, 2 articles in a foreign journal; 6 abstracts in the materials of all-Ukrainian and international conferences and congresses.

Key words: hemorrhagic vasculitis, children, renal syndrome, complement system, cytokines.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
АНОТАЦІЯ.....	4
ЗМІСТ.....	15
ВСТУП.....	17
КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗА ПИТАННЯМ.....	25
ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
Об'єкт дослідження та його характеристика.....	29
Методи обстеження.....	30
Методи статистичного та клініко-інформаційного аналізу.....	33
РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ.....	36
1.1. Загальна характеристика дітей, які прийняли участь у дослідженні.	
1.2. Клінічна характеристика дітей, які прийняли участь у дослідженні.	
1.2.1. Характеристика преморбідного стану обстежених дітей	
1.2.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, які прийняли участь у дослідженні.	
Резюме до розділу 1.....	80
РОЗДІЛ 2. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ КОМПОНЕНТІВ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ C ₃ ТА C ₄ ТА МАК ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОЗГОРНУТИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА ПЕРІОД КЛІНІЧНОЇ РЕМІСІЇ.....	83
Резюме до розділу 2.....	102

РОЗДІЛ 3. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ TNF α ТА IL $_8$ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ТА ПЕРІОД РОЗГОРНУТИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ	105
Резюме до розділу 3.....	119
РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НИРКОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ -ВАСКУЛІТ.....	121
Резюме до розділу 4.....	128
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	152

ВСТУП

Актуальність теми

Геморагічний васкуліт (ГВ) є одним з найбільш поширених захворювань з групи системних васкулітів. Результати останніх досліджень свідчать про те, що в Україні захворюваність на ГВ у дітей становить близько 20-25 на 10000 населення. [4]. Зустрічається захворювання в осіб різного віку, але частіше у дітей віком від 2 до 10 років [5]. Поряд із високою захворюваністю серед дітей шкільного та дошкільного віку відмічається переважна розповсюдженість серед хлопчиків, ніж серед дівчаток [10, 151]. Відзначається тенденція зросту захворюваності на ГВ та схильність до хронізації процесу. Фіксується тенденція збільшення питомої ваги його важких блискавичних, абдомінальних проявів [10, 6].

Висока поширеність у осіб молодого і середнього віку, збільшення захворюваності в останні роки, часта реєстрація ниркових форм захворювання і ризик хронізації процесу визначають велику соціально-економічну значимість проблеми [11].

Не можна не відзначити наявний певний прогрес у вивченні проблеми ГВ. У зв'язку з цим впродовж останнього десятиріччя продовжуються пошуки прогностичних маркерів прогресування ГВ, зокрема науковці досліджували сечові IgA, IgM, IL-8, IL-10, IgA-IgG комплекси [11], р-крезол сульфат, [12], IL-6, сироватковий амілоїд А [13], роль оксиду азоту (NO), цитокінів, фактору некрозу пухлин α (TNF α) [140, 153]. У той же час багато патогенетичних і діагностичних аспектів цієї проблеми залишаються невирішеними. Патогенетичні механізми, що лежать в основі ураження ендотелію судинної стінки, повністю не розкриті. Вважають, що в розвитку ГВ одночасно беруть участь кілька імунологічних, а можливо, і неімунологічних механізмів.

Відповідно до сучасних уявлень, патогенез захворювання пов'язують з імунотоксичним пошкодженням інтими дрібних судин шкіри та інших органів, що призводить до активації тромбоцитів, нейтрофілів і макрофагів, зменшення синтезу ендотеліальних активаторів фібринолізу, підвищення вмісту фактора Віллебранда [14,15]. У літературі є значна кількість робіт про стан системи гемостазу при геморагічному васкуліті, однак це стосувалося в основному дослідження плазмово-коагуляційного гемостазу [16,17]. Актуальні роботи дозволяють вважати, що ключовою ланкою патогенезу ГВ є ендотеліальна дисфункція (Biasucci L.M., 2012, Одинець Ю.В., 2015), яка виникає внаслідок структурних та функціональних змін судинної стінки (Синяченко О.В., 2014, Яворович М.В., 2015).

В даний час значна роль в патогенезі гемореологічних порушень відводиться патології судинно-тромбоцитарної і еритроцитарної ланок (А.С.Шітікова, 2000), які досі при геморагічному васкуліті ще недостатньо вивчені.

Важливим серологічним індикатором і патогенетичним медіатором розвитку васкулітів на рівні судин мікроциркуляторного русла вважають антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), які є гетерогенною популяцією аутоантитіл до ферментів цитоплазми нейтрофілів (Майданник В.Г., 2013), в першу чергу протеїнази-3(PR3) і мієлопероксидази (MPO) (Monach P.A., 2011, Doutrelon-Miguet C., 2014).

Спостерігається значне підвищення рівнів IgA, ЦІК та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) у сироватці крові [18]. Проте провідна роль в депозитах імунних комплексів належить IgA [19]. В останні роки колеги дослідили, що IgA має більше не прозапальну, а протизапальну дію, і підвищення рівнів IgA може бути пояснено, як компенсаторний процес у відповідь на розвиток запального процесу в організмі при ГВ [2, 21].

При різних ступенях важкості в гострий період захворювання ГВ зміни клітинних ефекторів імунної системи носили різноспрямований характер.

В основі розвитку ГВ лежить синтез імунних комплексів та активація компонентів системи комплементу, які шкідливо впливають на судинну стінку. В результаті цього впливу мікросудини піддаються асептичному запаленню з руйнуванням стінок і подальшим тромбоутворенням. Частіше за інші ЦІКи представлені IgA і IgG. У дітей з ГВ виявлено відкладення IgA, IgJ, IgM, компонента системи комплементу C3 в мезангіумі нирки, капілярах шкіри і тонкої кишки.

Відомо, що деякі компоненти системи комплементу (C3, C4, C5-C7) беруть участь в фагоцитозі, будучи хемоатрактантами для макро- і мікрофагів, забезпечуючи стійкість зв'язку антигену з антитілом і тим самим сприяючи захоплення їх фагоцитами. Враховуючи доведеність імунокомплексної природи ГВ, вивчення вмісту компонентів системи комплементу, зокрема C3 та C4, залишається актуальним [24].

C3 є одним із білків системи комплементу, що приймає участь як у класичному так і альтернативному шляху активації. C3 є білком гострої фази запалення, рівень якого підвищується при запальних процесах. Зниження рівня C3 комплементу спостерігається при гострому гломерулонефриті та деяких імунокомплексних захворюваннях.

Незважаючи на актуальність проблеми геморагічного васкуліту, стан судинної стінки, пошкодження судинного ендотелію, порушення гемореології, роль міжклітинних молекул адгезії, процеси активації перекисного окислення ліпідів і запуск механізмів внутрішньосудинного згортання крові багато в чому при цьому захворюванні залишаються недостатньо вивченими, а наявні літературні дані досить суперечливі.

Поряд з поширеністю і «омолодженням» ГВ за останнє десятиріччя відзначається тенденція до збільшення питомої ваги тяжких його форм (блискавичних, абдомінальних) та прогресування ускладнень з формуванням хронічної патології органів та систем.

До того ж частота випадків ГВ в дитячому віці не зменшується, фіксується тенденція до хронічно-рецидивуючого перебігу захворювання, що

також обумовлює доцільність проблеми удосконалення діагностики і лікування цього захворювання, котре найбільш часто серед системних васкулітів зустрічається у дитячій популяції, може мати тяжкий клінічний перебіг, призводити до інвалідизації хворих.

Абдомінальний синдром при ГВ може привести до летального результату. У ряду хворих на ГВ розвивається вторинний капіляротоксичний гломерулонефрит, що в 20-30% випадків призводить до формування хронічної ниркової недостатності та інвалідизації в молодому віці [25,26, 20].

Симптоми ураження нирок у перші 90 днів від початку або чисельні рецидиви, які асоціюються з нефропатією, вважаються факторами несприятливого прогнозу ураження функції нирок [144,18, 20].

Нирковий синдром спостерігається у 20-50 % хворих на ГВ та веде до ускладнень [27]. Перехід у хронічну ниркову недостатність спостерігається у 25-30% пацієнтів, які мали нефрит внаслідок перенесеного ГВ, що призводить до інвалідизації та можливого проведення діалізного лікування пацієнтів [28].

Тому, є важливим визначення ролі фракцій компонентів системи комплементу С3 та С4 , МАК й маркерів запалення (ФНП, ІЛ-8) зі змінами гомеостазу в сироватці крові.у пошкодженні ендотелію судин при механізмі ровитку та прогресуванні ГВі у дітей.

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» (№ державної реєстрації 0114U003393).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й

формування груп дітей з геморагічним васкулітом, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностування та прогнозу прогресування геморагічного васкуліту на підставі вивчення механізмів взаємозв'язку компонентів системи комплементу (фракцій С3 та С4, мембранатакуючого комплексу (МАК)) й маркерів запалення (ФНП, інтерлейкіну -8) зі змінами гомеостазу в сироватці крові.

Для виконання поставленої мети були визначені наступні **завдання:**

1. Визначити вміст компонентів системи комплементу С3 та С4, МАК у сироватці крові в динаміці захворювання залежно від статі дітей, віку, нозологічної форми геморагічного васкуліту.

2. Дослідити вміст ФНП та ІЛ-8 у сироватці крові у дітей в залежності від періоду та форми геморагічного васкуліту, віку та статі пацієнтів..

3. Вивчити взаємозв'язки клініко-лабораторних показників та рівнів компонентів системи комплементу в сироватці крові при геморагічному васкуліті у дітей із різними формами захворювання.

4. Оцінити діагностичну інформативність показників компонентів системи комплементу (фракції С3 та С4, МАК), ФНП та ІЛ-8 в якості прогностичних критеріїв перебігу геморагічного васкуліту.

5. На основі отриманих даних розробити модель прогнозу прогресування геморагічного васкуліту у дітей та формування ниркового синдрому.

Об'єкт дослідження: геморагічний васкуліт у дітей.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники фракцій С3 та С4 системи комплементу, МАК, ФНП та ІЛ-8 в сироватці крові, судинно-тромбоцитарного та плазменного ланцюгів гемостазу, клітинного, гуморального ланок імунітету та фагоцитозу.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, клініко-аналітичні, інформаційні та статистичні.

Для вирішення поставлених завдань був використаний наступний метод дослідження:

- визначення рівнів фракцій компонентів системи комплементу С3, С4 та МАК, ІЛ-8, ФНП в плазмі крові методом ІФА з використанням комерційних наборів реагентів.

Одержані результати оброблено за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики з використанням елементів логіко-імовірного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Набули подальшого розвитку питання прогресування ГВ залежно від ступеню та форми захворювання.

Одержані дані сприяють уточненню уявлень про роль системи комплементу в механізмах формування та ускладнень ГВ, розвитку ниркового синдрому у дітей. Доведено, що показники системи комплементу та прозапальні цитокіни змінювалися незалежно від статі та віку дитини, але значно змінювалися при різних формах та фазах ГВ. Розширено уявлення щодо показників несприятливого перебігу та розвитку ниркових ускладнень ГВ у дітей, які можуть стати підставою для напрацювання більш результативних методів патогенетичної корегуючої терапії при цьому захворюванні та своєчасне попередження ускладнень захворювання.

Отримані нові класифікаційні критерії ступеня активності ГВ у дітей за рівнями МАК та інтерлейкіну-8.

Практичне значення одержаних результатів.

За допомогою моніторингу показників прозапальних цитокінів, визначення показників компонентів системи комплементу обґрунтовано доцільність ранньої діагностики формування ниркового синдрому у дітей із

геморагічним васкулітом. Визначення рівнів С3, С4, МАК та ІЛ-8, ФНП в плазмі крові дозволяє лікарю підвищити якість і точність прогнозу перебігу ГВ і попередити можливість формування ускладнень захворювання.

Обґрунтовано та запропоновано методи раннього прогнозування розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом. При встановленні у сироватці крові на початку клінічних проявів $C3 < 1,17$ г/л та $C4 < 0,38$ г/л, $МАК > 980,7$ мОд/мл, $ІЛ - 8 > 17,8$ пг/мл та $ФНП > 7,67$ пг/мл прогнозують можливість формування ниркового синдрому у дітей з ГВ.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради, КНП «Міська дитяча лікарня №2 Одеської міської Ради, КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської Ради, КНП «Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні», навчальний процес кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробила карти дослідження, сформувала групи обстежених, виконала клінічне обстеження, проаналізувала отримані результати лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація роботи. Основні матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах: Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14 - 15 березня 2017 р.), м.Чернівці, Warsaw international medical congress for young scientists (Польща, м.Варшава, 11-14 травня, 2017 р.) Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та

лікування дітей з соматичною патологією», (Харків, 22 - 23 березня 2018 р.), 3-ій щорічній науково-практичній конференції молодих вчених з актуальних питань педіатрії, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України "Проблеми сьогодення в педіатрії" (Харків, 29 березня 2018 р.), International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC 2018) (KhNMU, 23 - 25 May 2018), Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14 - 15 березня 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 статті, в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 2 статті в закордонному журналі; 6 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 165 сторінках машинописного тексту за загальноприйнятою формою і складається з анотації, вступу, критичного аналізу за питанням, об'єкту та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень та їх резюме, висновків та практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури містить 69 джерела- кирилицею та 106- латиницею. Робота проілюстрована 16 рисунками та 37 таблицями.

КРИТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗА ПИТАННЯМ

Геморагічний васкуліт (IgA – васкуліт, анафілактична пурпура, хвороба Шенлейна–Геноха) згідно класифікації хвороб ВООЗ Х перегляду віднесена до D69.0 підгрупи M 31.8 класу XIII і є первинним системним васкулітом з переважним пошкодженням судин мілкового калібру та з відкладанням імунних комплексів[1]. У 1994 р. Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) запровадив номенклатуру системних васкулітів [2], де пурпура Шенлейна – Геноха визначалась як васкуліт з IgA-домінантними імунними депозитами, що уражає дрібні судини (венули, артеріоли, капіляри). А вже у 2012 році CHCC переглянула номенклатуру васкулітів, і визначило пурпуру Шенлейна – Геноха як ГВ [3]

На сьогодні питання діагностики і лікування ГВ не втратило своєї актуальності, хоча пройшло більш ніж 183 роки після опису цієї хвороби німецьким лікарем Дж.Л.Шенляйном і її абдомінальної та блискавичної (*purpura fulminans*) форм Є.Генохом.

У 2008 році Європейська ліга проти ревматизму (EULAR) і Педіатричне Ревматологічне Європейське товариство (PRES) опублікували нову класифікацію дитячих васкулітів (Ozen і ін., 2010). Критерії консенсусу з діагностики ГВ вимагають наявності пурпури або петехіального висипу з меншим переважанням на кінцівках в сполученні хоча б з одним з таких варіантів: дифузні болі в животі, наявності IgA, гострий артрит / артралгії, порушення з боку сечовидільної системи - будь-яка гематурія та / або протеїнурія (Ozen і ін., 2010). Ці критерії дають ефективність 100% і специфічність 87% для діагнозу ГВ (Ozen і ін., 2010).

Серед хворих на ГВ хлопчиків вдвічі більше, ніж дівчаток. [4] Дана закономірність відслідковується до 16-річного віку, потім поширеність ГВ серед осіб різних статі стає однаковою.

Для ГВ характерна сезонність. Підйом захворюваності йдеться у жовтні - листопаді й лютому - березні. Мінімальна частота ГВ встановлена із травня до жовтня [7].

Можливими етіологічними чинниками ГВ можуть бути різні антигенні структури – алергени, інфекційні агенти тощо. Поєднання декількох чинників, як атопія і інфекція, створює високий ризик виникнення ГВ. Потенційними провокуючими чинниками можуть бути: гостре інфекційне захворювання (частіше спричинене *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Bartonella benseae* [8]; β -гемолітичним стрептококом групи А; вірусами (вітряної віспи, гепатитів)), загострення хронічних хвороб, паразити, застосування імуноглобулінів, профілактична вакцинація, прийом деяких медикаментів, продуктів харчування, переохолодження, укуси комах, фізичні й емоційні стреси тощо. [9]. Визначити тригер вдається важко.

Група авторів виділяє прогностичні фактори розвитку ниркового синдрому у дітей. До таких факторів відносять персистуючу пурпуру, важкий перебіг абдомінального синдрому, початок хвороби після 7 років, зниження активності XIII фактору [119]

Комплекси антиген – антитіло при однаковому їх співвідношеннях у плазмі, преципітуються та елімінуються з циркуляції фагоцитуючими клітинами. При недостатньому антитілоутворенні (імунодефіциті), або при значному кількісному переважанні антигену над антитілами утворюються циркулюючі імунні комплекси. У таких випадках утворюються низькомолекулярні ЦК, які не піддаються фагоцитозу. Саме ЦК і активований ними комплемент викликають васкуліт з периваскулярним набряком, блокадою мікроциркуляції, фібриноїдним некрозом, лейкоцитарною інфільтрацією, геморагіями і дистрофічними змінами аж до некрозів у вогнищах ураження [22,23].

Активовані антигенами лімфоцити та моноцити накопичуються в ділянках ураження, утворюють периваскулярні гранульоми, звільняють цитокіни, лізосомальні ензими, тканинний тромбопластин, , в результаті чого

відбувається локальне тромбоутворення, посилюється дезорганізація судинної стінки .

Активація нейтрофілів супроводжується гіперпродукцією високоактивних кисневих радикалів, які викликають тканинне пошкодження, активацію тромбоцитів, здорових та ендотеліальних клітин, що призводить до підвищеної секреції біологічно активних речовин, вазоспазму, прогресування дегенеративних і деструктивних процесів в тканинах, хронізації процесу.

C3 є одним із білків системи комплемента, що приймає участь як у класичному так і альтернативному шляху активації. C3 є білком гострої фази запалення, рівень якого підвищується при запальних процесах . Зниження рівня C3 комплементу спостерігається при гострому гломерулонефриті та деяких імунокомплексних захворюваннях.

C4 є білком системи комплемента, що приймає участь у класичному шляху активації комплемента. Зниження рівня показника спостерігається при реакції антиген-антитіло, що супроводжується активацією комплемента. Компонент C4 є більш чутливим показником в порівнянні із C3. Підвищення його рівня спостерігається при запальних процесах.

Агрегація пізніх компонентів відбувається в результаті ряду послідовних реакцій протеолітичної активації з участю ранніх компонентів (C1, C4, C2, C3, чинника та фактору D). Ключовим компонентом запущеного протеолітичного каскаду являється фракція системи комплементу C3. Його активація шляхом розщеплення являє собою головну реакцію всього ланцюга активації комплементу. Компонент C3 може бути активований двома способами - класичним і альтернативним. В обох випадках C3 розщеплюється ферментним комплексом, який називається C3-конвертазой. Два різних шляхи призводять до утворення відмінних C3-конвертаз, однак обидві вони утворюються в результаті об'єднання двох фракцій комплементу, мобілізованих раніше в ланцюзі протеолітичної каскаду. C3-конвертаза

роз'єднує C3 на два фрагменти, більший з яких (C3b) зв'язується з мембраною клітини-мішені поруч з C3-конвертазою.

Мембраноатакуючий комплекс (низка компонентів системи комплементу - C5, C6, C7, C8, C9), проникаючи в мембрану власних клітин організму, пошкоджує мембрану. Водночас вивільняється метаболітів арахідонової кислоти- лейкотрієнів, простагландинів. Це і є результат пошкодження тканин при мембранозному нефриті, який в експерименті вдається спровокувати антитілами до субепітеліальних антигенів. Запальну реакцію в цьому випадку не пригнічує усунення нейтрофілів, але вона повністю відсутня у тварин, які є дефіцитними за фрагментом C5 (Volger M.S., Ross D.S., Jiang H., Frank M.M., Ghio A.J., 2006;).

МАК може мати значний вплив на функції ядерних клітин, що, ймовірно, сприяє як гомеостазу, так і патологічним процесам. Система комплементу вже давно визнана такою, що відіграє роль в імунному захворюванні гломерул. Свідчення про активацію комплементу при гломерулонефриті походять від типових закономірностей зменшення концентрації в сироватці крові специфічних компонентів- тобто гіпокомplementемія. Деякі компоненти практично діагностують нефрит.

Головними ініціаторами пошкодження ендотелію при ГВ можуть бути цитокіни, які залучені до активації нейтрофілів. Інтерлейкін – 8, який активує епітеліальний білок нейтрофілів (ENA-78), і Т-лімфоцити беруть участь у забезпеченні хемотаксису нейтрофілів до ділянок запалення. Діти, які мають поліморфізм ІЛ-8, мають вищу частоту розвитку ниркового синдрому при ГВ [Amoli M.M. et al., 2002]. На функціональному рівні інші цитокіни також важливі в модуляції периваскулярної гранульоми. Поряд зі збільшенням рівнів ФНП- α і ІЛ-6, пацієнти з ГВ мають підвищення рівня судинного ендотеліального ростового фактору (VEGF) у гостру фазу захворювання [Topaloglu R. et al., 2001].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась впродовж 2015-2018 рр. в умовах гематологічного та педіатричного відділень КНП «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 лабораторії медичного центру «Екомед», Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Об'єкт дослідження

Дослідження було затверджено комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол етичної комісії № 8, 05.10.2016) і відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях . Роботу 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 р.), закону України Р (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 р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів та самі пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм досліджень.

У програму обстеження увійшло 103 дітей віком від 2 до 17 років. Із них 83 хворих на ГВ (34 дівчаток та 49 хлопчиків), які перебували на лікуванні у КНП «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16». Верифікація та встановлення діагнозу відбувалися 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 (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейн-Геноха) (ВШГ)».

До основної групи увійшло 83 дитини, що хворі на геморагічний васкуліт, віком від 2 до 17 років з I, II та III ступенем активності ГВ; зі шкірною, шкірно- суглобовою, змішаною та змішаною з ураженням нирок формами; мають гострий, рецидивуючий та затяжний перебіг захворювання.

Критеріями включення до основної групи стали діти із підтвердженням діагнозом ГВ згідно протоколу МОЗ України №676, (ANA, dsDNA, pANCA, cANCA)- негативні, антистрептолізин O- негативні, анти-ДНКаза В- негативні, надана згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення стали наявна відмова від участі у дослідженні, вагітність.

До групи контролю включено 20 практично здорових дітей аналогічного віку, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого захворювання крові або сечовидільної системи, хронічного захворювання.

Методи дослідження

Основним методом було клінічне дослідження з аналізом та інтерпретацією клініко-лабораторних даних.

У літературі є безліч класифікацій ГВ, проте, загальноприйнятої для світової клінічної практики класифікації немає. Ми класифікували ГВ за формою, перебігом та ступінню важкості захворювання. Форми виділяли: шкірну, суглобову, абдомінальну, ниркову, змішану та блискавичну. По перебігу виділяли: гострий (до 2 місяців), затяжний (до 6 місяців), рецидивуючий. По ступеню важкості: 1 ступінь (легкий); 2 ступінь (середньої важкості), 3 ступінь (важкий) [10, 4, 20, 35, 36].

Діагноз захворювання встановлювали згідно протоколу МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейн-Геноха (пурпура Шенлейна-Геноха геморагічний васкуліт, Ig-A васкуліт). Відповідно до робочої класифікації ГВ проводився розподіл за формами захворювання: шкірна, шкірно-суглобова та шкірно-суглобова з абдомінальним (змішана) і змішана з нирковим синдромом; за ступінню та активністю ГВ. Тяжкість перебігу та ступінь активності патологічного процесу захворювання оцінювали за клінічними проявами (загальний стан хворого, температура тіла, тяжкість симптомів захворювання) та даними лабораторних методів дослідження (рівень лейкоцитів у периферичній крові, ШОЕ, показників гострої фази запалення (серомукоїд, глікопротеїди), СРБ, гамма-глобуліни).

Розподіл пацієнтів за віком проведено з урахуванням періодизації дитячого віку Н.П. Гундобіна в модифікації А.В. Мазуріна, І.М. Воронцова [35]

Ретельний збір скарг та анамнезу дозволив нам з'ясувати етіологічний аспект хвороби. Вивчення анамнестичних даних хворих включало відомості про перебіг вагітності матері, розвиток дитини на першому році життя, особливості вигодовування, перенесені захворювання, дані про вакцинацію, дані про спадкові й сімейні захворювання, інформацію про алергічний статус. Особлива увага надавалася супутнім захворюванням та наявності хронічних вогнищ інфекції. Аналіз параметрів фізичного розвитку проводили згідно стандартних методик [29].

Комплексна оцінка стану пацієнта завбачала повне фізикальне обстеження, комплекс лабораторно-інструментальних досліджень для формулювання діагнозу.

Клінічний аналіз крові та сечі проводили за загальноприйнятими методиками (В.Е. Предтеченський, 1960). Біохімічні дослідження крові: вміст загального білка в сироватці крові вимірювали уніфікованим біуретовим методом (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1972); рівні глікопротеїдів та

серомукоїдів проводилися уніфікованим орциновим методом після гідролізу сірчаною кислотою (В.В.Меньшиков, 1987); протеїнограма – методом горизонтального електрофорезу; рівень фібриногену крові - за Rutberg (1959); показники протромбінового індексу (ПТИ)- за Quick (1943) ; стан систем зсідання та протизсідання крові оцінювали за аутокоагуляційним тестом (АКТ) (за З.С.Баркаганом, 1975). Стан коагуляційного потенціалу крові характеризували за результатами показників рівнів протромбінового часу (індексу) і фібриногену, аутокоагуляційного тесту (АКТ), рівнем тромбоцитів крові. Показники АКТ 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 (ІТ, у.о.), що дозволяє побічно судити про рівень антитромбіну-III в крові, фібринолізу (Ф, хв.). Аутокоагуляційний тест переконливо дає уявлення про стан системи гемостазу, бо висхідна частина кривої АКТ демонструє наростання і максимальну активність зсідання крові, а спадна - швидкість і вираженість інактивації тромбіну.

Рівень сечової кислоти крові визначали за допомогою уніфікованого фосфорно-вольфрамового методу.

При залученні нирок у патологічний процес визначався рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Усім хворим проводилося мікробіологічне обстеження зіву: посів на тверді й рідкі середовища з наступним виділенням збудника. Зріст мікрофлори визначали методом культивування на селективних живильних середовищах.

Стан ланок імунітету (клітинної, гуморальної) та фагоцитозу з'ясовували методом визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах за допомогою

діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна); параметри фагоцитозу (фагоцитарне число, нейтрофіли фагоцитуючі 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. Нагоева (1983); рівні IgA, IgM, IgG сироватки крові-методом G.Mancini (1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Росія); циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом V. Naskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978).

Компоненти системи комплементу C3, C4, визначали за допомогою ELISA з використанням стандартних ELISA C3 і C4 наборів AssayPro, США (EC2101-1 і EC 2102-1), МАК набором Hycult Biotech Human Terminal Complement Complex (TCC) HK328, Edition 08-18, Нідерланди [<https://assaypro.com/Products/Details/PC52122>,<https://assaypro.com/Products/Details/11221-05011>]. Усі зразки сироватки до лабораторного дослідження заморожували при - 20 °(C3) та при – 60 ° (C4, МАК).

Прозапальні маркери ФНПа та ІЛ-8 були визначені за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів ВЕКТОР БЕСТ, Росія (А-8756, А-8762). Всі зразки заморожували при - 40° до моменту дослідження.

Дослідження проводили в динаміці: у гострий період геморагічного васкуліту, коли клінічні та лабораторні ознаки були виражені найбільш яскраво та в періоді ознак клініко-лабораторної ремісії, або при розвитку ускладнень захворювання.

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 χ^2 Пірсона. Для перевірки висунутих в роботі гіпотез, в залежності від обраної статистичної моделі,

застосовували параметричні та непараметричні методи. Оцінювались якісні показники (ознаки анамнезу, наявність чи відсутність клінічного симптому,) та параметричні (вік дитини тощо) або рангові показники. Для виборок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль). Для порівняння двох виборок - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Використовували дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса під час зіставлення показників, які характеризувалися порівнянням більше ніж 2 точок, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p^{\wedge}=p/k$, де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою $p^{\wedge}=p/m-1$, де m – кількість груп в експерименті.

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 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 предикторів моделі на дисперсію залежною змінною). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC).

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використану процедуру ROC-аналізу.

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 [30].

РОЗДІЛ 1
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА
ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ

1.1 Загальна характеристика хворих

Для визначення клінічних особливостей перебігу ГВ дітей проаналізовано історії хвороби 83 пацієнтів у віці від 2 до 17 років, із яких 49 (59,04 %) хлопчиків та 34 (40,96 %) дівчинки. Розподіл дітей за статтю серед загальної кількості пацієнтів не виявив статистично значущої різниці, ($p=0,1105$). Також була обстежена контрольна група з 20 здорових дітей (10 дівчаток та 10 хлопчиків) того ж віку без будь якої хронічної патології та без наявних ознак гострих захворювань протягом останніх двох місяців (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Розподіл хворих на геморагічний васкуліт за віком і статтю

Стать \ Вік	2 роки – 6 років 11 міс 29 днів		7 років – 12 років 11 міс 29 днів		13 років - 17 років 11 міс 29 днів		Усього	
	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%
Хлопчик	21	55,3±8,1	15	46,9±6,3	7	53,8±13,8	4	51,8
и							3	±5,4
Дівчатка	17	44,7±8,1	17	53,1±8,8	6	46,2±13,8	4	48,2
							0	±5,4

Усього	38	45,8±5,5	32	38,5±5,3	13	15,7±3,9	8 3	100
К	1,2		0,9		1,2		1,1	

Примітки. 1.. n – кількість спостережень; *р% - вибіркова доля в відсотках; **s_p% - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях).

Аналіз вікових закономірностей ГВ дозволяє зробити висновок про переважання цієї патології в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку (84,2 ± 5,5 %, p<0,05) серед загальної кількості хворих, що підтверджує теорію «омолодження» цього захворювання. Найменшу статистично значущу групу пацієнтів склали діти віком від 13 до 18 років (15,7±3,9%), від досліджуваних. (див табл. 2.1)

Для визначення статевих відмінностей у формуванні ГВ проаналізовані питома вага чоловічої/жіночої статі серед хворих всіх вікових періодів (див. табл. 2.1).

1.2. Клінічна характеристика дітей, які прийняли участь у дослідженні.

Встановлено, що 53 (63,9 ±5,0 %, p<0,05) дітей захворіли на ГВ в період межсезоння (весняно-осінній) , взимку -21 (25,3± 4,7%) дітей та 9 (10,8±3,4 %) досліджуваних – влітку, що співпадає з дослідженнями наших колег. [32] Геморагічному васкуліту притаманна сезонність захворюваності. Частіше випадки ГВ припадають на осінь та весну.

Всі діти- 83/83 (100%) скаржились на наявність геморагічного висипу. У більшості дітей- 70/83 (84,3 ± 3,9%) симетричний геморагічний висип обмежувався шкірними покровами нижніх кінцівок та сідниць, у 25/83 пацієнтів (30,0 ± 5,0 %) висип займав шкіру верхніх кінцівок, у 23/83 (27,7 ± 4,9%) висип локалізувався на тулубі, у 13/83 (15,7 ± 3,9%) реєструвався висип на шкірі обличчя.

За характером геморагічних елементів частіше реєструвався одиничний петехіальний висип 78/83 ($93,9 \pm 2,6$), пурпуро подібний висип – у 4/83 дітей ($4,8 \pm 2,4$ %), з тенденцією до злиття – у однієї дитини ($1,2 \pm 1,2$ %) , некротичних елементів не було зареєстровано.

У 69/83 ($83,1 \pm 4,1$ %) дітей відмічалися скарги на біль та набряк суглобів 57/69 ($82,6 \pm 4,6$ %), обмеження у русі суглобів відмічалось у 54/69 ($78,2 \pm 4,9$ %) дітей. При цьому у цих дітей з проявами уражень суглобів реєструвався набряк Квінке у анамнезі 3/69 ($4,4 \pm 4,5$ %), що підтверджувала наявність гіперергії.

Ураження гомілково-ступеневого суглобу реєструвалося у більшості хворих на ГВ та складало 40/69 ($57,9 \pm 5,9$ %). У 13/69 ($18,8 \pm 4,7$ %) хворих реєстрували ураження колінних суглобів, а у 8/69 ($11,6 \pm 3,9$ %) дітей зафіксували ураження променезап'ясткових суглобів. Типове ж ураження ліктьових суглобів відзначалося лише у 4/69 ($5,8 \pm 2,9$ %).

З боку травної системи відмічали скарги 36/83 ($43,4 \pm 5,4$ %) дітей , що характеризувалися болями в животі 36/36 (100%), нудотою 11/36 ($30,6 \pm 7,6$ %) та блювотою 11/36 ($30,6 \pm 7,62$ %), послабленням стільця у 3/36 ($8,3 \pm 4,6$ %) дітей. Переймоподібний біль в животі різної інтенсивності та тривалості був одним із провідних клінічних проявів абдомінального синдрому. Болі в животі були розлитого характеру з найбільш частою локалізацією в області пупка, їх проявам, як правило, притаманні ознаки інтоксикації, загострені риси обличчя. Вони нерідко імітували картину гострого живота, але наявність шкірних геморагічних висипок та ураження суглобів полегшували диференційну діагностику з виключенням хірургічної абдомінальної патології. Абдомінальний синдром був складовою змішаної форми захворювання. «Чистої» абдомінальної форми ГВ без проявів шкірної висипки чи суглобового синдрому, ми не спостерігали.

Нирковий синдром зустрічався у 15 ($18,1 \pm 4,2$ %) хворих поряд із іншими трьома синдромами. Його наявність характеризувалась змінами в загальному аналізі сечі у вигляді протеїнурії, гематурії та циліндрурії, а

також порушенням функції нирок з подальшим підвищення значень сечовини, креатинину та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (табл. 1.2.)

Таблиця 1.2

Симптоми	Обстежені діти з геморагічним васкулітом з нирковим синдромом (n=15)	
	Абс.	(p%±sp%)
Зміни в загальному аналізі сечі	12	(79,2 ±4,4)
Дизуричні явища	2	(13,2 ±3,4)
Зниження ШКФ	1	(6,6 ±1,6)

Різномаяття синдромів та їх поєднання у дітей, хворих на ГВ, говорить про різні варіації клінічного перебігу захворювання. Ретельний аналіз клінічних проявів захворювання, синдромів окремо чи в їх поєднанні, дозволив визначити, згідно класифікації, форми геморагічного васкуліту (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Частота клінічних синдромів геморагічного васкуліту дітей

Синдром	Абс.	(p%±sp%)
Шкіряний	83	100,0
Суглобовий	69	83,1±4,1
Абдомінальний	36	43,4 ±5,4
Нирковий	15	18,1 ±4,2

Під час аналізу нозологічної структури обстежуваних дітей, виявлено, що у 2/83 (2,4 ±1,8%) хворих зареєстрована ізольована шкірна форма захворювання, у 30/83 (36,1 ±5,3%) – шкірно-суглобова, у 36/83 (43,4 ±5,4%) – змішана форма IgA-васкулітта у 15/83 (18,1±4,2%) дітей – змішана форма з нирковим синдромом.

В залежності від перебігу захворювання гострий перебіг зареєстрований у 67/83 (80,7 ±4,3%) хворих, затяжний - у 4/83(4,8 ±2,4%), рецидивуючий – 12/83 (14,5 ±3,9%).

За даними табл. видно, що гострий перебіг у 56/ 83 (67,5 ±5,1 %) випадків зустрічався переважно при шкірно-суглобовій та змішаній формах ГВ, у той час як затяжний перебіг зафіксовано при змішаній та змішаній формах з нирковим синдромом , а рецидивуючий перебіг захворювання був представлений усіма формами, але у меншій кількості.

Визначення клінічних форм ГВ має суттєве значення для подальшого прогнозу захворювання та визначення тактики лікування.

Клінічна картина ГВ характеризується наступними синдромами в різному їх поєднанні: шкірний, суглобовий, абдомінальний або нирковий. Перераховані синдроми зустрічаються ізольовано або комбінуються один з одним, розвиватися одночасно або один за одним можуть бути різного ступеня вираженості (табл.1.4).

Таблиця 1.4

Розподіл хворих на геморагічний васкуліт за формою та перебігом захворювання

Перебіг Форма	Гострий		Затяжний		Рецидивуючий		Усього	
	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%	n	p%±Sp%
шкірна	1	1,4 ±1,6	0	0	1	8,3±7,9	2	2,4 ±1,8

шкірно-суглобова	26	38,8 ±5,9	0	0	4	33,3±13,6	30	36,1 ±5,3
змішана форма	30	44,7±6,1	2	50±25	4	33,3±13,6	36	43,4 ±5,4
змішана форма з нирковим синдромом	10	14,9±4,4	2	50±25	3	25±12,5	15	18,1±4,2
Усього	67	80,7 ±4,3*	4	4,8±2,4*	12	14,5±3,9*	83	100

Примітка. * - % від загальної кількості хворих.

Аналогічно критеріям Киселя-Джонса-Нестерова як при гострій ревматичній лихоманці, виділили I, II та III ступень активності ГВ, в залежності від інтенсивності клінічних проявів захворювання та ступеню змін лабораторних показників .

Визначили, що всі ступені активності ГВ були зареєстровані у однаковій мірі (26/83 (31,3±5,1%) , 32/83 (38,6±5,3%) та 25/83 (30,1±5,0%) відповідно) і достовірної різниці між ступенями не було зафіксовано ($p = 0,08$). Ізольована шкірна форма була зафіксована по одному випадку при I та II ступеню. Шкірно- суглобова форма геморагічного васкуліту у однаковій кількості по 15 випадків відзначалася при першому і другому ступенях захворювання. Судячи з рисунку серед дітей з II ступенем переважали хворі зі змішаною формою 16/32 (50 ±8,8%), але зафіксована й однакова кількість хворих з цією формою при першому і третьому ступенях-по 10 випадків. Серед дітей з III ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом 15/25 (60 ± 9,8%) (рис.1.1)

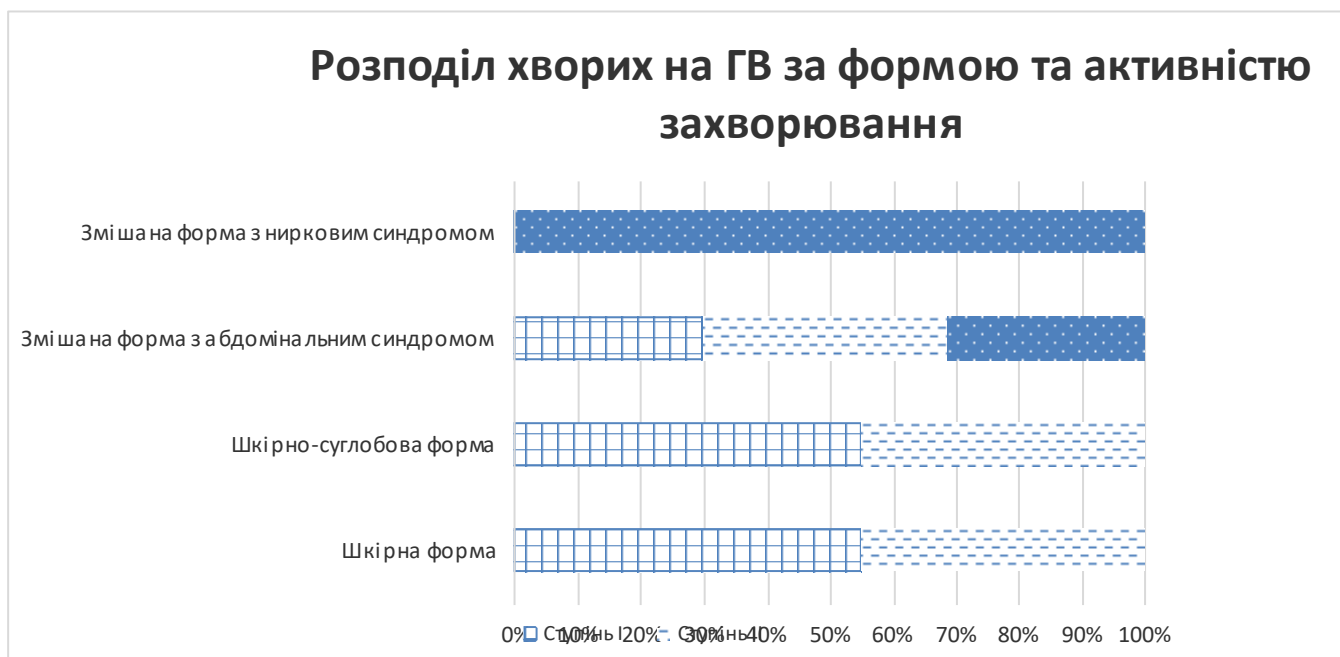


Рисунок 1.1 Розподіл форм геморагічного васкуліту за ступенем активності захворювання

З урахуванням важкості перебігу та ступеня активності патологічного процесу всі діти були поділені на наступні групи: 1 група - пацієнти з I ступенем активності (n=26), 2 група - діти із II ступенем активності ГВ (n=32) і 3 група - з III ступенем активності (n=25). Розподіл хворих за віком і статтю в обстежуваних групах дітей представлений в табл 1.5.

Критеріями періоду ремісії являлись зникнення шкірного синдрому, нормалізація лабораторних показників та загального стану дитини.

Проведений статистичний аналіз вікових і статевих відмінностей в групах серед обстежених дітей виявив, що переважний вік хворих на ГВ I та II ступенів, були діти молодшої групи (від 1-7 років), $p < 0,05$.

Діти препубертатного віку частіше мали III ступінь геморагічного васкуліту ($p < 0,05$), а діти пубертатного віку розподілилися у однаковій пропорції. Слід зауважити, що при другому ступеню ГВ серед дітей дошкільного віку переважали хлопчики ($p < 0,05$), натомість суттєвої

гендерної різниці не було відмічено серед дітей старших груп при I-III ступеню активності захворювання ($p \geq 0,05$). (табл.1.5).

Таблиця 1.5

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 років 11 міс 29 днів		Усього	
		n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
I ступінь	Хлопчики	9	64,3±12,8	5	55,6±16,6	1	33,3±27,2	15	57,7±9,7
	Дівчатка	5	35,7±12,8	4	44,4 ±16,6	2	66,6±27,2	11	42,3±9,7
	Усього	14	53,8±9,7	9	34,6 ±9,3	3	11,5±6,2	26	
II ступінь	Хлопчики	12	60,0±10,9	2	28,6±17,1	3	60,0±21,9	17	53,1±8,8
	Дівчатка	8	40,0±10,9	5	71,4 ±17,1	2	40,0 ±21,9	15	46,9±8,8
	Усього	20	62,5±8,6	7	21,9±7,3	5	15,6±6,4	32	
III ступінь	Хлопчики	3	75,0±21,7	10	62,5±15,3	3	60,0±21,9	16	64,0±7,3
	Дівчатка	1	25,0±21,7	6	37,5±12,1	2	40,0 ±21,9	9	36,0±9,6
	Усього	4	16,0±7,3	16	64,0±7,3	5	20,0±8,0	25	

Аналіз особливостей перебігу вагітності встановив, що 25 (30,1±5,0 %) матерів мали обтяжливий акушерський анамнез. Загрозу переривання вагітності встановлено 12/25 (48 ±6,5%) матерів, 4/25(16± 3,9%) – прояви гестозу; у 3/25 (12 ± 6,5) вагітність протікала на фоні набряків ; 2/25 (8± 5,4%)- на фоні пієлонефриту/ анемії/ підвищеного тиску.

Серед дітей основної групи за даними акушерського анамнезу 17/83 (28,3 ±4,9%) хворих були народжені шляхом операції кесарева розтину. Усі діти хворі на ГВ народжені доношеними у терміні 39,1±0,42 тижнів та народжені з середньою масою тіла 3200,8 ±360,5 г, серед яких 66/83 (79,5 ±4,4%) – з нормальною масою тіла, 3/83 (3,6 ±2,1%) – з надмірною масою тіла та 14/83 (16,9 ±4,1 %) – з малою масою тіла.

На грудному вигодовуванні знаходилось більшість дітей 62/83 (74,7± 4,7%), з них половина 30 /62 (48,4 ±6,4%) дітей отримувала материнське молоко більше 1-го року, що забезпечує правильний та гармонійний розвиток цих дітей в майбутньому. На штучному вигодовуванні знаходилось 13/83 (15,7 ± 3,9 %) дітей , а на змішаному вигодовуванні 8/83 (9,6 ±3,2 %) дітей.

Проаналізовано дані фізичного розвитку дітей із геморагічним васкулітом і встановлено, що переважна більшість пацієнтів – 79/83 (95,2±2,4%) мали гармонійний фізичний розвиток ($p < 0, 01$) (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Характеристика даних фізичного розвитку дітей з геморагічним васкулітом

Фізичний розвиток	Обстежені діти з ІgА-васкулітом (n=83)	
	Абс.	(p%±Sp%)
гармонійний	79	95,2±2,4

дисгармонійний:	4	4,8 ±2,4%
низький/дуже низький на зріст	0	0,00 ± 0,05
високий/дуже високий на зріст	0	0,00 ± 0,05
за масою: високий/дуже високий	1	1,2± 1,2
за масою: низький/дуже низький	3	3,6 ± 2,2%

За діючим календарем щеплення вакциновано 73/83 (87,9 ±3,6%) дітей, 9 дитини (10,8 ±3,4%) щеплені за індивідуальним планом та 1 (1,2±1,2%) дитина не була щеплена.

За даними алергологічного анамнезу встановлено, що 51/83 (61,4 ± 5,3%) хворих основної групи мали алергічну напруженість організму. (табл 1.7). У 29/51 (56,9±6,9 %) дітей зафіксували харчову алергію, що склало переважну частку від усіх atopій. У 6/51 (11,8±4,5%) дітей відмічається медикаментозна алергія, у 1/51 дитини (1,9±1,3 %) реєструвався випадок побутової алергії. Змішана алергія була у 15/51 дітей (29,4 ±5 %).

Гострі респіраторні захворювання , що зустрічалися до 3х разів на рік зафіксовано у 38/83 (45,8±5,5%) дітей; 3-6 раз на рік – у 30/83 (36,1 ± 5,3%); часті ГРЗ (більше 6 разів на рік) спостерігали у 15/83 (18,1±4,2%). (див табл 1.7)

Наявність хронічних вогнищ інфекцій ЛОР-органів виявлено у 24/83 (28,9±5,0%) дітей, із яких хронічний тонзиліт встановлений у 22/24 (91,7 ± 5,6 %) . Часті запальні захворювання дихальної системи зустрічаються у 7/83 (8,4±3,1%) хворих . (див табл. 1.7)

Як відомо, часті захворювання органів дихання, ЛОР-патологія, алергійні стани негативно впливають на резистентність організму дитини, що збільшує ризик розвитку геморагічного васкуліту.

На захисні сили організму значно впливали та сприяли подальшому розвитку ГВ наявність персистоючої хронічної інфекції. Нами зафіксовано хронічну герпетичну інфекцію у 5/83 ($6 \pm 2,6 \%$) хворих та хронічні ВЕБ та ЦМВ –інфекції порівну- у 7/83($8,4 \pm 3,1 \%$) (див. табл 1.7)

Таблиця 1.7

Частота несприятливих анамнестичних чинників у дітей з геморагічним васкулітом

Чинник		Усього	
		Абс.	($p\% \pm Sp\%$)
Алергія	медикаментозна	6	$11,8 \pm 4,5$
	харчова	29	$56,9 \pm 6,9$
	змішана	15	$29,4 \pm 5$
часті гострі респіраторні захворювання		30	$36,1 \pm 5,3$
хронічні вогнища інфекцій ЛОР-органів		24	$28,9 \pm 5,0$
персистоюча герпетична інфекція		5	$6 \pm 2,6$
персистоюча ВЕБ-інфекція		7	$8,4 \pm 3,1$
персистоюча ЦМВ- інфекція		7	$8,4 \pm 3,1$
захворювання сечовидільної системи		11	$13,3 \pm 3,7$

У трьох дітей був обтяжений спадковий анамнез ($3,6 \pm 2,1$). Зазначено у одного із батьків в анамнезі перенесений ГВ, у двох випадках – тромбocyтопатія.

Досліджені та систематизовані фактори, що являлись ймовірними тригерами ГВ.

Гострі респіраторні захворювання займають лідируючу позицію та передували розвитку геморагічного васкуліту 57/83 ($68,7 \pm 5,1\%$) хворих.

Випадки передуючого захворювання на гострий тонзиліт відмічався у 5/83 ($6,0 \pm 2,6$ %) дітей, що мають своє відображення у літературних джерелах.

Чинник харчової сенсibiliзації зафіксований у 16/83 ($19,2 \pm 4,3$ %), що підкреслює важливу патогенетичну роль у розвитку ГВ у дітей (рис. 1.2).

При надходженні дитини до стаціонару встановлено, що у 79/83 ($95,2 \pm 2,4$ %) дітей загальний стан був середньої важкості та у 4/83 ($4,8 \pm 2,4$ %) реєструвався важкий стан. У пацієнтів усіх вікових груп приводом для обстеження стало немотивоване підвищення температури тіла. У 44/83 ($53 \pm 5,4$ %) дітей відмічалось підвищення температури тіла до субфебрильних та у 4/83 ($4,8 \pm 2,4$ %) дітей - на фебрильних цифрах. Більшість хворих відмічали слабкість 58/83 ($69,9 \pm 5,0$ %), зниження апетиту 41/83 ($49,4 \pm 5,5$ %) і відмічали головний біль 12/83 ($14,5 \pm 3,9$ %) .

Звертало на себе увагу збільшення до 1-1,5 см лімфовузлів нижньощелепних, передньошийних, еластичних, безбольових, не спаяних зі шкірою та підшкірними тканинами; до 0,5-1 см одиничних надключичних лімфовулів у 1/3 хворих на геморагічний васкуліт. У 11/83 ($13,3 \pm 3,7$ %) дітей зареєстрована гіперплазія лімфовузлів лімфоглоточного кільця.

Зміни серцево-судинної системи відмічено у 14/83 хворих ($16,9 \pm 4,1$ %), зокрема атипова хорда лівого шлуночку зустрічалася у 7/14 хворих ($50,0 \pm 13,3$ %), пролапс мітрального клапану 3/14 ($21,4 \pm 10,9$ %), синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта встановлений у 1/14 ($7,1 \pm 6,9$ %) дитини.).

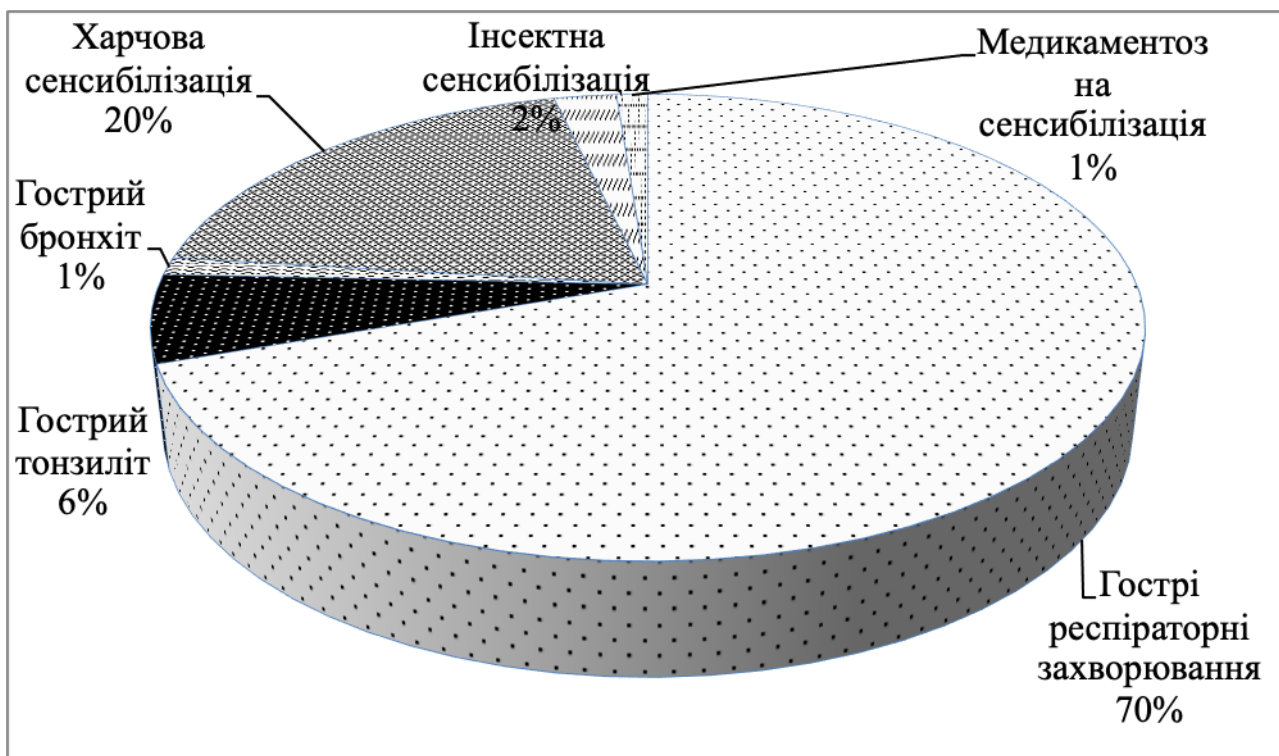


Рисунок 1.2 Найбільш типові тригери, що передували розвитку ГВ у дітей

Окрім того, у цих хворих з вираженими проявами активної захворювання зареєстрована помірна тахікардія (у 15/83 ($18,1 \pm 4,2$ %) дітей частота серцевих скорочень виходила за верхню межу вікового нормативу), яку ми трактували як наслідок інтоксикації та активності ГВ. Артеріальний тиск знаходився в межах відповідних вікових нормативів.

Клінічно патологічних змін органів дихання не спостерігали. Число дихальних рухів за 1 хвилину знаходилось в межах вікових нормативних показників.

Функціональні розлади біліарного тракту зафіксовано у 6/83 ($7,2 \pm 2,8$ %) дітей . Окрім того, у 3/83 ($3,6 \pm 2,1$ %) хворих спостерігали збільшення розмірів печінки, та у 2/83 ($2,4 \pm 1,7$ %) – гепатолієнальний синдром

Порушення з боку сечовивідної системи зафіксовано у 11/83 ($13,3 \pm 3,7$ %) хворих та представлений переважно дизметаболічною нефропатією – 10/11 ($90,9 \pm 8,6$ %).

У 14/83 хворих ($16,9 \pm 4,1$ %) через тиждень перебування в стаціонарі відмічали позитивну клінічну динаміку, що характеризувалась покращення самопочуття, нормалізації температури, зворотного розвитку висипу. У 12/83 ($14,5 \pm 3,9\%$) хворих на 10-14 день захворювання відмічався рецидив шкірного синдрому на фоні ГРЗ, порушення дієти та приєднання симптомів загальної інтоксикації.

1.3 Клініко - лабораторна характеристика дітей, які прийняли участь у дослідженні.

Показники периферичної крові дітей, хворих на ГВ з легким перебігом в гострий період, свідчили про достовірно вищі рівні ШОЕ ($p_{I-K}=0,009$) у порівнянні із групою контролю.

Лабораторні параметри загального аналізу крові засвідчували важкість перебігу ГВ дітей I та II груп, а саме статистично достовірне підвищення рівнів сегментоядерних нейтрофілів, ШОЕ ($p_{II-K}=0,002$, $p_{I-K}=0,009$ та $p_{I-K}=0,000$, $p_{I-K}=0,001$ відповідно). При II та III ступені активності ГВ показник ШОЕ мав тенденцію до зниження та наближався до показників групи контролю в гострий період. Було зафіксоване достовірне зниження рівнів тромбоцитів та лімфоцитів у всіх групах ($p_{I-K}=0,031$, $p_{II-K}=0,043$, $p_{III-K}=0,023$ та $p_{I-K}=0,041$, $p_{II-K}=0,015$, $p_{III-K}=0,029$ відповідно) у гострий період захворювання (таб. 1.8)

Серед індексів гострої фази запалення та протеїнограми можна відмітити достовірне збільшення рівнів серомукоїду, глікопротеїдів та гамма-глобулінів в гострий період ГВ при всіх трьох ступенях захворювання, що говорить про дійсну активацію патологічного процесу (таб.1.9).

Деяка позитивна динаміка лабораторних показників реєструвалася у періоді клінічної ремісії (при зникненні шкірного синдрому) ГВ. У дітей із III ступенем активності ГВ відмічалось статистично достовірно низький

рівень лейкоцитів ($p_{III-k} = 0,076$) у порівнянні із групою контролю та гострим періодом ($T=34, p=0,002$).

Зниження рівню лімфоцитів достовірно реєструвалося при II ступеню активності захворювання ($p_{II-k} = 0,0114$) у порівнянні із групою контролю в період клінічної ремісії.

Також, нами зафіксоване статистично достовірно низький рівень тромбоцитів у дітей з I, II та III ступенями активності патологічного процесу у порівнянні із групою контролю ($p_{I-k} = 0,0241$; $p_{II-k} = 0,0144$; $p_{III-k} = 0,0376$ відповідно).

В динаміці рівні сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та ШОЕ статистично достовірно змінились ($T=23, p_{I-II}=0,001$; $T=28, p_{I-II}=0,003$; $T=16, p_{I-II}=0,001$ відповідно) та наближались до показників норми.

Щодо показників гострої фази запалення, лише при третьому ступеню зберігалися високі показники сермукоїду та гамма-глобулінів ($p_{III-k} = 0,0361$ та $p_{III-k} = 0,0412$ відповідно) у порівнянні із дітьми контрольної групи, інші ж показники при I-III ступенях наближались до нормативних.

Маркери гострої фази запалення також мали тенденцію до зниження та наближались до показників норм (серумукоїд $T=35, p_{I-II}=0,001$, глікопротеїди $T=23, p_{I-II}=0,005$).

Таблиця 1.8

Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з I, II і III ступенями активності в гострий період захворювання (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) n=20	Ступені активності		
		I n=26	II n=32	III n=25
Гемоглобін, г/л	126 (123;129)	128 (111;141)	124 (120,5;135)	121,5 (114;133)

KW H=4,47,p=0,34; MW U Test: $p_{I-K} = 0,8712$; $p_{II-K} = 0,2757$; $p_{III-K} = 0,2379$ $p_{I-II} = 0,8521$; $p_{I-III} = 0,4169$; $p_{II-III} = 0,4065$				
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,4 (4,1;4,6)	4,1 (4,1;4,5)	4,2 (3,9;4,3)	4,1 (3,8;4,4)
KW H=4,93,p=0,29; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0371$; $p_{II-K} = 0,0757$; $p_{III-K} = 0,0279$ $p_{I-II} = 0,8969$; $p_{I-III} = 0,6775$; $p_{II-III} = 0,5757$				
Лейкоцити, $10^9/л$	6,1 (5,6;6,3)	6,8 (5,7; 11,8)	6,7 (4,7; 8,7)	5,2 (4,7;7,5)
KW H=6,29,p=0,18; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2891$; $p_{II-K} = 0,4243$; $p_{III-K} = 0,0652$ $p_{I-II} = 0,4128$; $p_{I-III} = 0,7558$; $p_{II-III} = 0,5306$				
Тромбоцити, $10^9/л$	268 (250;287)	215 (190;342)	202 (178;259,6)	187 (161,5 ;232)
KW H=5,42,p=0,24; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0312$; $p_{II-K} = 0,0436$; $p_{III-K} = 0,0237$ $p_{I-II} = 0,8532$; $p_{I-III} = 0,0187$; $p_{II-III} = 0,4671$				
Палочкоядерні, %	1,3 (1,0;2,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;1,0)
KWH=13,96,p=0,21; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3810$; $p_{II-K} = 0,2054$; $p_{III-K} = 0,3810$ $p_{I-II} = 0,7862$; $p_{I-III} = 0,3867$; $p_{II-III} = 0,1471$				
Сегментоядерні, %	50,7 (48,0;54,0)	59,0 (42,0;62,0)*	59,0 (52,0;62,0)	57,0 (48,0;60,0)
KWH=12,48,p=0,04; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0092$; $p_{II-K} = 0,0157$; $p_{III-K} = 0,2379$ $p_{I-II} = 0,0961$; $p_{I-III} = 0,8737$; $p_{II-III} = 0,6376$				
Еозинофіли, %	1,1(1,0;1,0)	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;1,0)
KWH=3,64,p=0,46; MW U Test: $p_{I-K} = 0,6441$; $p_{II-K} = 0,5757$; $p_{III-K} = 0,9155$ $p_{I-II} = 0,3697$; $p_{I-III} = 0,5988$; $p_{II-III} = 0,3992$				
Лімфоцити, %	42,3 (40,0;45,0)	34,0 (28,0;40,0)	33,0 (26,0;40,0)	34,0 (33,0;45,0)

KWH=0,74,p=0,95; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0412$; $p_{II-k} = 0,0157$; $p_{III-k} = 0,0299$ $p_{I-II} = 0,0745$; $p_{I-III} = 0,1632$; $p_{II-III} = 0,2731$				
Моноцити, %	4,5(3,0;6,0)	4,0 (2,0;8,0)	4,0 (3,0;7,0)	4,0 (3,0;6,0)
KWH=3,6,p=0,46; MW U Test: $p_{I-k} = 0,5224$; $p_{II-k} = 0,2757$; $p_{III-k} = 0,6696$ $p_{I-II} = 0,3846$; $p_{I-III} = 0,5288$; $p_{II-III} = 0,3182$				
ШОЕ, мм/г	6,7 (6,0;9,0)	15,0 (10,0;25,0)	10,0 (5,5;19,0)	7,0 (4,0;10,0)
KWH=7,9 ,p=0,36; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0074$; $p_{II-k} = 0,0014$; $p_{III-k} = 0,7603$ $p_{I-II} = 0,4722$; $p_{I-III} = 0,0114$; $p_{II-III} = 0,4331$				

Примітки (тут і в таблицях цього розділу): 1.KW - дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса для множинного порівняння; H – критерій Краскела-Уолліса; MW U - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння.

Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на геморагічний васкуліт з I, II і III ступенями активності в період клінічної ремісії захворювання (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) n=20	Ступені активності		
		I n=26	II n=32	III n=25
Гемоглобін, г/л	126 (123;129)	122,5 (117;128)	124 (116;140)	123 (115;128)
KWH=13,9 ,p=0,48; MW U Test: p _{I-к} = 0,0729; p _{II-к} = 0,1917; p _{III-к} = 0, 7603 p _{I-II} = 0,8421; p _{I-III} = 0,7351; p _{II-III} = 0,4843				
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,4 (4,1;4,6)	4,1 (3,8;4,1)	4,1 (3,9;4,4)	4,1 (3,7;4,3)
KWH=17,6 ,p=0,86; MW U Test: p _{I-к} = 0,4243; p _{II-к} = 0,2891; p _{III-к} = 0,4243 p _{I-II} = 0,8943; p _{I-III} = 0,4681; p _{II-III} = 0,6021				
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,1 (5,6;6,3)	6 (4,6 ;7,3)	5,4 (4,6;7,0)	5,3 (4,0;7,5)
KWH=14,9 ,p=0,86; MW U Test: p _{I-к} = 0,1121; p _{II-к} = 0,2137; p _{III-к} = 0,0760 p _{I-II} = 0,3132; p _{I-III} = 0,1154; p _{II-III} = 0,4731				
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	268 (250;287)	190 (177;223)	192 (182;214)	198 (171;229,5)
KWH=13,5 ,p=0,38; MW U Test: p _{I-к} = 0,0241; p _{II-к} = 0,0144; p _{III-к} = 0, 0376 p _{I-II} = 0,6012; p _{I-III} = 0,4018; p _{II-III} = 0,3411				
Палочкоядерні, %	1,3 (1,0;2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,5)
KWH=13,4 ,p=0,67; MW U Test: p _{I-к} = 0,3957; p _{II-к} = 0,7603; p _{III-к} = 0,6572 p _{I-II} = 0,1132; p _{I-III} = 0,1131; p _{II-III} = 0,3512				
Сегментоядерні, %	50,7 (48,0;54,0)	51,0 (43,0;60,0)	59,0 (52,0;62,0)	51,0 (35,0;55,5)

KWH=15,9 ,p=0,35; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2374$; $p_{II-K} = 0,1314$; $p_{III-K} = 0,7603$ $p_{I-II} = 0,1452$; $p_{I-III} = 0,7251$; $p_{II-III} = 0,4614$				
Еозінофіли, %	1,1 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;4,0)	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;2,0)
KWH=11,9 ,p=0,52; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3957$; $p_{II-K} = 0,6572$; $p_{III-K} = 0,4811$ $p_{I-II} = 0,5532$; $p_{I-III} = 0,1387$; $p_{II-III} = 0,1471$				
Лімфоцити, %	42,3 (40,0;45,0)	38 (32,0;49,0)	33,0 (26,0;40,0)	41,0 (37,0;51,0)
KWH=5,9 ,p=0,77; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2074$; $p_{II-K} = 0,0114$; $p_{III-K} = 0,6403$ $p_{I-II} = 0,1232$; $p_{I-III} = 0,8157$; $p_{II-III} = 0,0071$				
Моноцити, %	4,5(3,0;6,0)	5,0 (4,0;7,0)	4,0 (3,0;7,0)	4,0 (4,0;6,0)
KWH=7,9 ,p=0,36; MW U Test: $p_{I-K} = 0,1721$; $p_{II-K} = 0,2054$; $p_{III-K} = 0,0992$ $p_{I-II} = 0,1332$; $p_{I-III} = 0,1457$; $p_{II-III} = 0,8711$				
ШОЕ, мм/Г	6,7 (6,0;9,0)	6,0 (5,0;8,0)	6,0 (4,0;10,0)	4,0 (4,0;6,0)
KWH=11,3 ,p=0,56; MW U Test: $p_{I-K} = 0,1554$; $p_{II-K} = 0,2467$; $p_{III-K} = 0,0562$ $p_{I-II} = 0,2412$; $p_{I-III} = 0,1327$; $p_{II-III} = 0,1271$				

Таблиця 1.10

Показники гострої фази запалення та протеїнограми у дітей, хворих на геморагічний васкуліт із I,II та III ступенем активності в гострий період захворювання (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) n=20	Ступені активності		
		I (n=26)	II (n=32)	III (n=25)
Серомукоїд, од.опт. щ.	3,9 (3,6;4,3)	5,3 (4,6;7,3)	6,2 (4,8;8,7)	5,7 (5,1;7,5)
KWH=8,09 ,p=0,15; MW U Test: p _{I-к} = 0,0287; p _{II-к} = 0,0248; p _{III-к} = 0, 0318 p _{I-II} = 0,0132; p _{I-III} = 0,2315; p _{II-III} = 0,7251				
Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,300 (0,265;0,345)	0,427 (0,338;0,533)	0,510 (0,410;0,619)	0,476 (0,333;0,550)
KWH=7,3 ,p=0,24; MW U Test: p _{I-к} = 0,02678; p _{II-к} = 0,0415; p _{III-к} = 0, 0312 p _{I-II} = 0,0022; p _{I-III} = 0,3217; p _{II-III} = 0,5571				
СРБ, мг/л	2,5 (1,98;3,41)	4,5 (3,45; 4,78)	5,6 (4,97; 6,12)	8,1 (5,76; 9,87)
KWH=6,3 ,p=0,14; MW U Test: p _{I-к} = 0,02158; p _{II-к} = 0,0235; p _{III-к} = 0, 0312 p _{I-II} = 0,0452; p _{I-III} = 0,0017; p _{II-III} = 0,6071				
Загальний білок, г/л	69,7 (66,0;75,0)	68,0 (61,0;77,0)	70,0 (62,5;76,0)	68,0 (61,1;72,3)
KWH=8,9 ,p=0,76; MW U Test: p _{I-к} = 0,6754; p _{II-к} = 0,1367; p _{III-к} = 0, 6761 p _{I-II} = 0,1232; p _{I-III} = 0,0933; p _{II-III} = 0,7622				
Альбуміни, %	57,0 (54,8;58,0)	52,5 (50,0;58,0)	51,5 (47,8;57,6)	52,3 (48,8;56,7)
KWH=6,9 ,p=0,16; MW U Test: p _{I-к} = 0,1583; p _{II-к} = 0,2157; p _{III-к} = 0, 4587 p _{I-II} = 0,6632; p _{I-III} = 0,1887; p _{II-III} = 0,4311				
Глобуліни: α ₁ , %	5,0 (4,6;5,6)	4,8 (3,0;6,0)	5,0 (3,3;6,6)	4,8 (3,1;6,6)

KWH=9,3,p=0,37; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3745$; $p_{II-K} = 0,4981$; $p_{III-K} = 0,4857$ $p_{I-II} = 0,1432$; $p_{I-III} = 0,1772$; $p_{II-III} = 0,5213$				
$\alpha_2, \%$	9,0 (7,9;10,1)	8,7 (7,5;11,5)	9,3 (6,0;11,6)	9,6 (9,0;11,5)
KWH=10,9 ,p=0,75; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3465$; $p_{II-K} = 0,6487$; $p_{III-K} = 0,4877$ $p_{I-II} = 0,1532$; $p_{I-III} = 0,0187$; $p_{II-III} = 0,4671$				
$\beta, \%$	12,1 (11,6;12,6)	11,6 (10,0;15,5)	11,8 (9,0;13,5)	11,8 (10,0;13,9)
KWH=14,9 ,p=0,83; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2571$; $p_{II-K} = 0,4781$; $p_{III-K} = 0,4591$ $p_{I-II} = 0,5647$; $p_{I-III} = 0,0983$; $p_{II-III} = 0,3085$				
$\gamma, \%$	15,7 (14,6;16,9)	19,7 (16,0;23,9)*	20,5 (19,0;24,0)	20,7 (17,9;23,5)
KWH=10,2 ,p=0,56; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0414$; $p_{II-K} = 0,0342$; $p_{III-K} = 0,0418$ $p_{I-II} = 0,1542$; $p_{I-III} = 0,3757$; $p_{II-III} = 0,1181$				

Показники гострої фази запалення та протеїнограми у дітей, хворих на геморагічний васкуліт із I,II та III ступенем активності в період клініко-лабораторної ремісії Me(Lq;Uq)

Показник	Група контролю (к) n=20	Ступені активності		
		I (n=26)	II (n=32)	III (n=25)
Серомукоїд, од.опт. щ.	3,9 (3,6;4,3)	3,9 (3,1;4,2)	4,7 (4,1;6,7)	5,4 (4,1;6,75)
KWH=13,9 ,p=0,39; MW U Test: $p_{I-к} = 0,6743$; $p_{II-к} = 0,2856$; $p_{III-к} = 0,0361$ $p_{I-II} = 0,6782$; $p_{I-III} = 0,0117$; $p_{II-III} = 0,6631$				
Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,300 (0,265;0,345)	0,302 (0,275;0,358)	0,399 (0,322;0,459)	0,333 (0,307;0,462)
KWH=15,6 ,p=0,76; MW U Test: $p_{I-к} = 0,5733$; $p_{II-к} = 0,4376$; $p_{III-к} = 0,5114$ $p_{I-II} = 0,0032$; $p_{I-III} = 0,0153$; $p_{II-III} = 0,0173$				
СРБ, мг/л	2,5 (1,98;3,41)	3,7 (1,99;3,85)	4,5 (2,98;5,4)	5,81 (1,98;3,41)
KWH=14,6 ,p=0,66; MW U Test: $p_{I-к} = 0,1433$; $p_{II-к} = 0,3276$; $p_{III-к} = 0,4354$ $p_{I-II} = 0,1132$; $p_{I-III} = 0,2153$; $p_{II-III} = 0,3173$				
Загальний білок, г/л	69,7 (66,0;75,0)	66,7 (64,5;71,0)	71,4 (67,6;74,4)	67,2 (62,7;70,8)
KWH=18,5,p=0,34; MW U Test: $p_{I-к} = 0,5323$; $p_{II-к} = 0,4322$; $p_{III-к} = 0,3416$ $p_{I-II} = 0,6971$; $p_{I-III} = 0,1589$; $p_{II-III} = 0,2543$				
Альбуміни, %	57,0 (54,8;58,0)	55,7 (50,0;61,1)	57,0 (53,0;61,6)	52,6 (48,6;55,1)

KWH=14,5 ,p=0,66; MW U Test: $p_{I-K} = 0,1587$; $p_{II-K} = 0,2157$; $p_{III-K} = 0,5162$ $p_{I-II} = 0,5433$; $p_{I-III} = 0,2372$; $p_{II-III} = 0,1871$				
Глобуліни: $\alpha_1, \%$	5,0 (4,6;5,6)	3,5 (2,4;6,6)	5,3 (4,6;6,3)	4,8 (3,1;6,6)
KWH=5,5, p=0,46; MW U Test: $p_{I-K} = 0,8731$; $p_{II-K} = 0,4721$; $p_{III-K} = 0,2633$ $p_{I-II} = 0,0142$; $p_{I-III} = 0,2944$; $p_{II-III} = 0,1631$				
$\alpha_2, \%$	9,0 (7,9;10,1)	9,7 (8,4;15,8)	8,5 (7,0;12,1)	9,7(7,5;11,5)
KWH=12,9 ,p=0,31; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3422$; $p_{II-K} = 0,2412$; $p_{III-K} = 0,5531$ $p_{I-II} = 0,5633$; $p_{I-III} = 0,2421$; $p_{II-III} = 0,5231$				
$\beta, \%$	12,1 (11,6;12,6)	10,4 (7,6;13,8)	11,7 (8,9;12,0)	12,2 (11,0;12,9)
KWH=13,9 ,p=0,26; MW U Test: $p_{I-K} = 0,7322$; $p_{II-K} = 0,2441$; $p_{III-K} = 0,4533$ $p_{I-II} = 0,1309$; $p_{I-III} = 0,2512$; $p_{II-III} = 0,1722$				
$\gamma, \%$	15,7 (14,6;16,9)	16,5 (14,2;21,0)	18,0 (15,1;22,0)	21,5 (19,8;22,5)
KWH=11,9 ,p=0,02; MW U Test: $p_{I-K} = 0,5992$; $p_{II-K} = 0,2731$; $p_{III-K} = 0,0412$ $p_{I-II} = 0,0113$; $p_{I-III} = 0,0141$; $p_{II-III} = 0,0122$				

Виявлення навіть транзиторної гематурії та / або протеїнурії, нефриту протягом першого місяця геморагічного васкуліта розцінювали як нирковий синдром (кількість еритроцитів $> 5 / \text{мм}^3$) та /або співвідношення протеїнурії/ креатинінурії ($\geq 0,5 \text{ г / г}$) та / або ШКФ $< 60 \text{ мл / хв}$ у дітей (за формулою Шварца). Тому було вирішено розділити обстежених дітей на дві групи – хворі з ГВ без ниркового синдрому (Група А, $n = 58$, із них 35 хлопчиків і 23 дівчаток) і група хворих з ГВ із нирковим синдромом (Група Б, $n = 25$, із них 14 хлопчиків і 11 дівчаток) . Не було зафіксовано достовірної різниці між статтю та віком (табл 1.12).

Таблиця 1.12

Дані дітей з геморагічним васкулітом у залежності від наявності ниркового синдрому

Показник	Група А, n=58	Група Б, n= 25	p
Вік, роки	6.9 (3.2;15.5)	7.1 (3.8;9.8)	0.43
Хлопчики	35 (60.34 %)	14 (56 %)	0.714
Дівчатка	23 (39.66%)	11(44%)	0.713
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,5 (5,3;9,6)	6,3 (5,0;10,3)	0.813
ШОЕ, мм/год	15,0 (9,0;20,0)	9,0 (5,0;15,0)	0.009
Фібріноген, г/л	3,5 (2,6; 4,0)	3,9 (2,4;4,4)	0.127
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	211 (187,0;253,5)	194,5 (161,0;280,0)	0.547

Але треба зауважити, що показник ШОЕ достовірно був підвищений у групі обстежених, що не мали ниркового синдрому ($p=0,009$).

1.4 Характеристика системи гемостазу у дітей, хворих на геморагічний - васкуліт

Патогенез розвитку геморагічного васкуліту у дітей визначається порушеннями систем зсідання та протизсідання, що спричинені пошкодженням ендотелієм судинної стінки в системі мікроциркуляції.

Зміни в системі гемостазу при ГВ подібні з такими при ДВЗ-синдромі, але є відмінності. При васкуліті процес обмежується стадією гіперкоагуляції (I стадія). Ознаки, що властиві II і III стадіями ДВЗ виникають лише при блискавичних формах васкуліту.

Нами проведено аналіз показників коагуляційного гемостазу в залежності від ступеню активності ГВ у гострий період та період клінічної ремісії. (табл.1.13).

Встановлено, що у дітей з I та III ступенями активності захворювання в гострий період статистично достовірно підвищувався рівень А ($p_{I-k}=0,013$ та $p_{III-k} = 0,0351$ відповідно) у порівнянні із групою контролю. Рівень фібріногену при II та III ступенях достовірно підвищувався ($p_{II-k} = 0,0371$; $p_{III-k} = 0,0434$ відповідно), що підтверджує тяжкість ступенів та активності процесу.

Таблиця 1.13

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=20	Ступень активності		
		I n=26	II n=32	III n=25

A*, %	16,3 (15,6;16,5)	20,6 (17,0;24,0)	18,5 (15,0;25,6)	20,5 (18,0;23,0)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,0134$; $p_{II-K} = 0,2141$; $p_{III-K} = 0,0351$ $p_{I-II} = 0,3216$; $p_{I-III} = 0,3713$; $p_{II-III} = 0,4123$				
T1, хв.	3,4 (3,2;3,5)	3,6 (3,1;3,7)	3,3 (3,0;3,8)	3,4 (3,1;3,7)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,6481$; $p_{II-K} = 0,1397$; $p_{III-K} = 0,4756$ $p_{I-II} = 0,3425$; $p_{I-III} = 0,3147$; $p_{II-III} = 0,1276$				
T2, хв.	10,0 (10,0;10,0)	10,0 (8,0;10,0)	8,0 (8,0;10,0)	10,0 (8,0;10,0)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,5232$; $p_{II-K} = 0,2141$; $p_{III-K} = 0,5773$ $p_{I-II} = 0,1422$; $p_{I-III} = 0,3132$; $p_{II-III} = 0,2311$				
МА, %	97,2 (96,0;98,0)	101,0 (93,0;105,0)	105,0 (100,0;108,0)	103,0 (92,0;105,0)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,2337$; $p_{II-K} = 0,1424$; $p_{III-K} = 0,3512$ $p_{I-II} = 0,1341$; $p_{I-III} = 0,3513$; $p_{II-III} = 0,1134$				
Φ, хв	53,1 (53,0;54,0)	53,5 (50,0;54,0)	50,0 (50,0;54,0)	52,0 (50,0;57,0)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,4492$; $p_{II-K} = 0,3976$; $p_{III-K} = 0,4331$ $p_{I-II} = 0,1132$; $p_{I-III} = 0,3447$; $p_{II-III} = 0,2113$				
ІТ, у.о.	2,0 (2,0;2,1)	2,0 (1,8;2,1)	2,0 (1,6;2,3)	2,0 (2,0;2,2)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,1844$; $p_{II-K} = 0,4461$; $p_{III-K} = 0,3321$ $p_{I-II} = 0,5112$; $p_{I-III} = 0,3127$; $p_{II-III} = 0,6121$				
Фібриноген, г/л	3,0 (2,7;3,3)	3,2 (2,6;4,0)	3,6 (3,1;4,2)	3,4 (2,8;4,0)
MW U Test: $p_{I-K} = 0,4192$; $p_{II-K} = 0,0371$; $p_{III-K} = 0,0434$ $p_{I-II} = 0,1241$; $p_{I-III} = 0,6531$; $p_{II-III} = 0,1321$				
Протромбінови й індекс, %	99,8 (99,4;100,0)	94,5 (87,0;100,0)	88,0 (29,0;100,0)	80,5 (30,0;93,0)

MW U Test: $p_{I-k} = 0,6332$; $p_{II-k} = 0,0237$; $p_{III-k} = 0,0214$ $p_{I-II} = 0,1132$; $p_{I-III} = 0,0113$; $p_{II-III} = 0,0114$
KW H (Фібриноген, г/л)=44,67, $p=0,000$, KW H (А, %)=52,22, $p=0,000$

*А, % - активність зсідання на другій хвилині гемолізат-кальцієвої суміші.

Зафіксовано достовірне зменшення протромбінового індексу при II та III ступенях ($p_{II-k} = 0,0237$; $p_{III-k} = 0,0214$) у порівнянні з показниками дітей контрольної групи, що знову вказує на найбільш виражений характер порушень систем зсідання та проти зсідання у дітей з важким перебігом ГВ. Наведені дані свідчать про різний ступінь гіперкоагуляції, що знаходиться в прямій залежності від важкості перебігу захворювання.

Тенденція до підвищення рівню фібриногену свідчить про посилення імунної відповіді при запальному процесі при різних формах ГВ у дітей.

Таблиця 1.14

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

Показник	Група контролю (к) n=20	Ступінь активності		
		I n=26	II n=32	III n=25
А, %	16,3 (15,6;16,5)	18,7 (18,0;24,0)	17,5 (12,0;20,5)	19,0 (17,0;20,5)
KWH=12,9, $p=0,09$; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0533$; $p_{II-k} = 0,1342$; $p_{III-k} = 0,0423$ $p_{I-II} = 0,4512$; $p_{I-III} = 0,1532$; $p_{II-III} = 0,1221$				
T1, хв.	3,4 (3,2;3,5)	3,5 (3,3;3,7)	3,3 (3,0;3,9)	3,0 (2,8;3,3)
KWH=6,9, $p=0,37$; MW U Test: $p_{I-k} = 0,8467$; $p_{II-k} = 0,2332$; $p_{III-k} = 0,1784$ $p_{I-II} = 0,3421$; $p_{I-III} = 0,3251$; $p_{II-III} = 0,6615$				

T2, хв.	10,0 (10,0;10,0)	10,0 (8,0;10,0)	10,0 (9,0;10,5)	10,0 (10,0;10,0)
KWH=12,4 ,p=0,16; MW U Test: $p_{I-K} = 0,5371$; $p_{II-K} = 0,6132$; $p_{III-K} = 0,6341$ $p_{I-II} = 0,2311$; $p_{I-III} = 0,3427$; $p_{II-III} = 0,2413$				
МА, %	97,2 (96,0;98,0)	103,0 (100,0;103,0)	100,0 (97,0;103,0)	103,0 (92,0;103,0)
KWH=6,8 ,p=0,45; MW U Test: $p_{I-K} = 0,6223$; $p_{II-K} = 0,6354$; $p_{III-K} = 0,0386$ $p_{I-II} = 0,2314$; $p_{I-III} = 0,3531$; $p_{II-III} = 0,3426$				
Ф, хв	53,1 (53,0;54,0)	53,0 (52,0;54,0)*	50,0 (50,0;52,0)*	53,0 (52,0;54,0)
KWH=15,9 ,p=0,24; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3912$; $p_{II-K} = 0,2251$; $p_{III-K} = 0,2633$ $p_{I-II} = 0,8652$; $p_{I-III} = 0,4633$; $p_{II-III} = 0,0361$				
ІТ, у.о.	2,0 (2,0;2,1)	2,0 (2,0;2,1)	2,0 (1,8;2,3)	2,1 (2,0;2,7)
KWH=11,1, p=0,36; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2154$; $p_{II-K} = 0,1366$; $p_{III-K} = 0,1547$ $p_{I-II} = 0,5422$; $p_{I-III} = 0,0717$; $p_{II-III} = 0,1134$				
Фібриноген, г/л	3,0 (2,7;3,3)	3,2 (2,7;3,6)	3,2 (2,6;3,6)	2,6 (2,4;3,2)
KWH=12,2 ,p=0,56; MW U Test: $p_{I-K} = 0,5321$; $p_{II-K} = 0,3662$; $p_{III-K} = 0,2716$ $p_{I-II} = 0,3212$; $p_{I-III} = 0,8217$; $p_{II-III} = 0,1561$				
Протромбінови й індекс, %	99,8 (99,4;100,0)	96,0 (86,0;100,0)	80,5 (17,0;92,0)	87,5 (25,0;98,0)
KW H =14,218, p=0,001; MW U Test: $p_{I-K} = 0,4387$; $p_{II-K} = 0,0437$; $p_{III-K} = 0,0513$ $p_{I-II} = 0,0012$; $p_{I-III} = 0,6717$; $p_{II-III} = 0,1741$				

В динаміці, відбувалося зменшення ознак гіперкоагуляції та покращення процесів фібринолізу, що сприяло врівноваженню функціональній активності систем зсідання та протизсідання крові.

Однак, зауважимо, що рівень протромбінового індексу залишався низьким, як і в гострому періоді, у порівнянні з групою контролю у дітей з II та III ступенем активності ГВ ($r_{II-K} = 0,0437$; $r_{III-K} = 0,0513$ відповідно). (табл. 1.14).

Встановлені кореляційні зв'язки між певними біохімічними показниками та рівнями значень системи зсідання та протизсідання.

У хворих з першим 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, фібриногену ($r_{xy}=0,71$, $r_{xy}= 0,62$, $r_{xy}= 0,63$, $r_{xy}= 0,51$ відповідно ($p<0,05$)), рівнів Т2 та рівнів тромбоцитів, ПТ ($r_{xy} = 0,64$, $r_{xy} = 0,52$ відповідно ($p<0,05$)). (рис. 1.3)

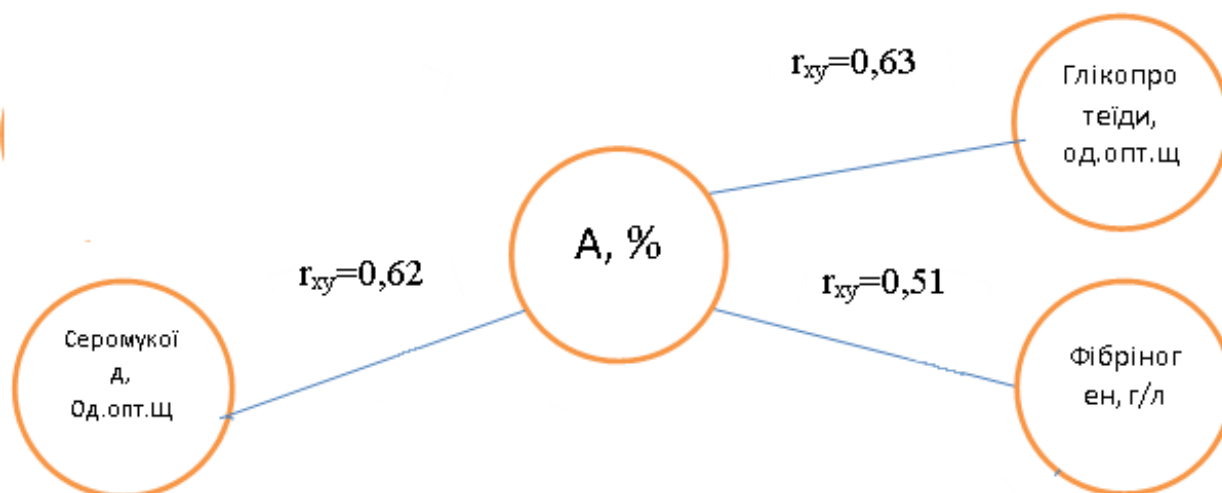


Рисунок 1.3 Кореляційні зв'язки показників гемостазу та маркерів запалення у дітей, що хворі на геморагічний васкуліт із I ступенем активності в гострий період захворювання

Зворотній кореляційний зв'язок спостерігали серед рівнів А та показників Т2 ($r_{xy}=-0,53$, відповідно ($p<0,05$)), між рівнем Т1 та рівнем

фібриногену ($r_{xy}=-0,67$, відповідно ($p<0,05$)), рівнів Т2 та рівнів серомукоїду ($r_{xy} = -0,44$, відповідно ($p<0,05$)).

У хворих з II ступенем активності ГВ зареєстровані достовірні прямі кореляційні зв'язки рівнів А (%) та показників лейкоцитів, ШОЕ, серомукоїду, фібриногену ($r_{xy} = 0,54$, $r_{xy} = 0,48$, $r_{xy} = 0,61$, $r_{xy} = 0,55$ відповідно ($p<0,05$)), рівнів фібриногену та рівнів лейкоцитів, ШОЕ, серомукоїду ($r_{xy} = 0,56$, $r_{xy} = 0,54$, $r_{xy} = 0,42$, відповідно ($p<0,05$)).

Зворотній кореляційний зв'язок споглядати серед рівнів А (%) та показників Т1 ($r_{xy} = -0,54$, відповідно ($p<0,05$)) (рис.1.4)

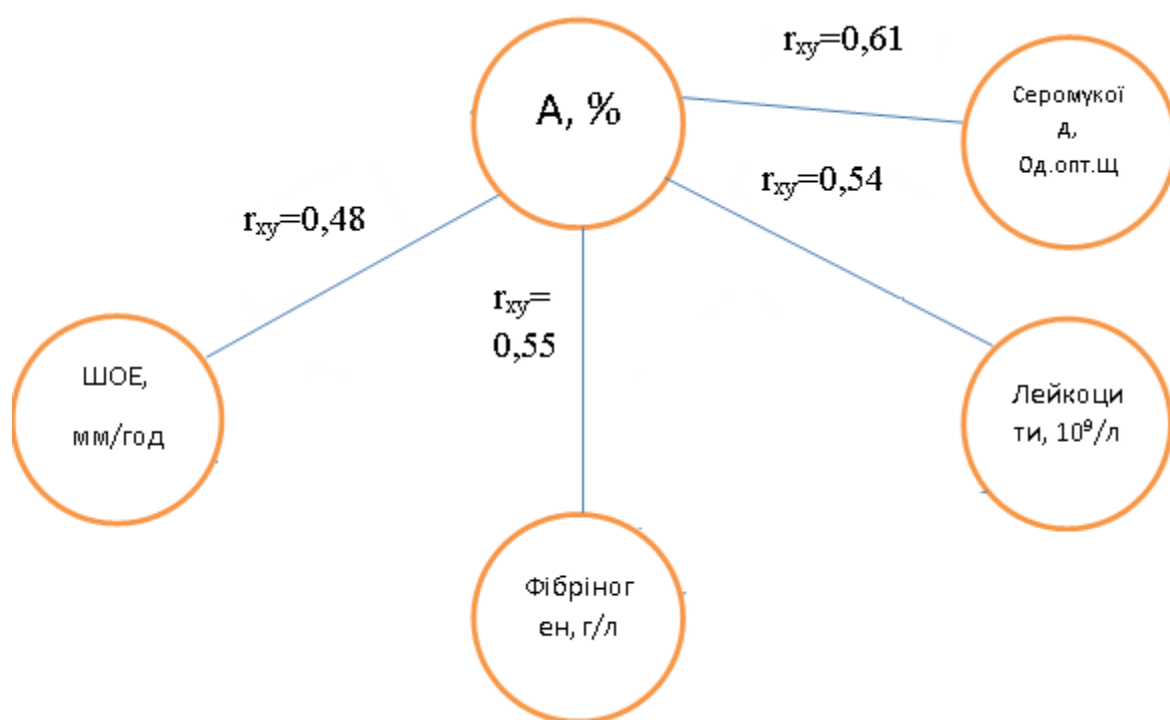


Рисунок 1.4. Кореляційні зв'язки показників гемостазу та маркерів запалення у дітей, що хворі на геморагічний васкуліт із II ступенем активності в гострий період захворювання

У дітей із III ступенем активності ГВ виявлені достовірні позитивні кореляційні зв'язки рівнів А (%) та рівнів ШОЕ, тромбоцитів, серомукоїду, глікопротеїдів, фібриногену крові ($r_{xy} = 0,56$, $r_{xy} = 0,56$, $r_{xy} = 0,62$, $r_{xy} = 0,45$, r_{xy}

= 0,60 відповідно ($p < 0,05$)). Зворотні кореляційні зв'язки рівнів А та Т2 ($r_{xy} = -0,67$ ($p < 0,05$)), рівнів Т2 та серомукоїдів, глікопротеїдів, ($r_{xy} = -0,54$, $r_{xy} = -0,49$, відповідно ($p < 0,05$)) (рис.1.5).

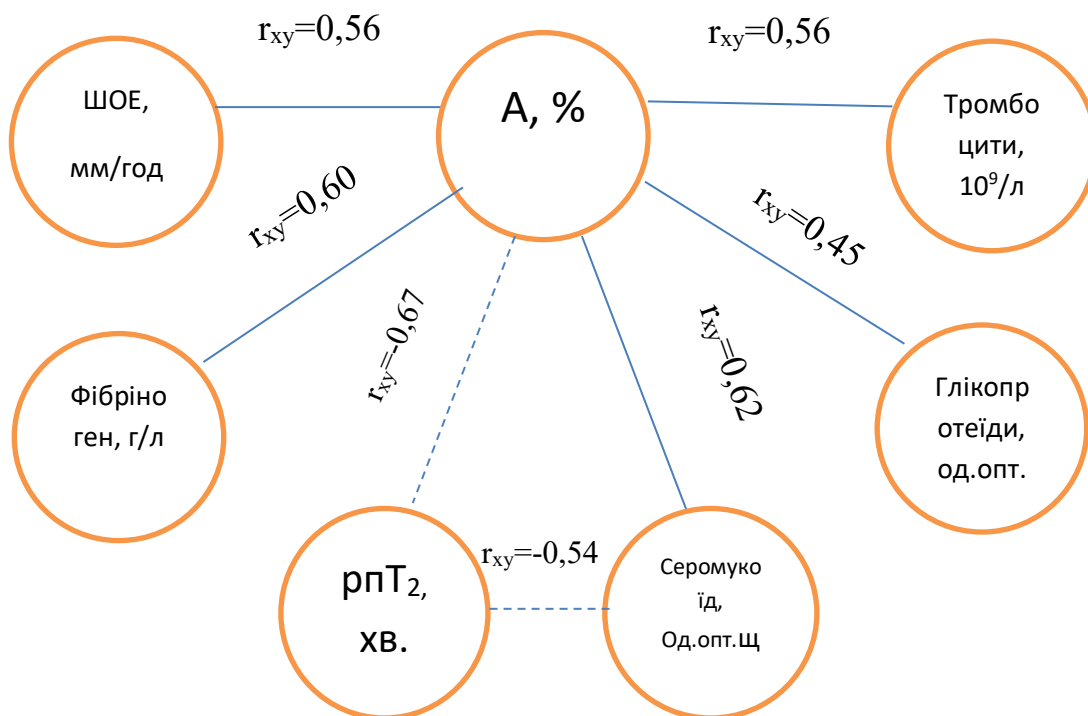


Рисунок 1.5 Кореляційні зв'язки показників гемостазу та маркерів запалення у дітей, що хворі на геморагічний васкуліт із III ступенем активності в гострий період захворювання

Таким чином, цими кореляційними зв'язками доведена залежність характеру та інтенсивності коагуляційних порушень від важкості та ступеню активності запального процесу.

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

Для визначення специфічних та неспецифічних показників захисту організму у дітей, хворих на ГВ, у динаміці захворювання вивчали:

абсолютні та відносні рівні CD₄ (Т хелп.), абсолютні та відносні рівні CD₁₆ (NK), абсолютні та відносні рівні CD₃ (Т заг.), абсолютні та відносні рівні CD₈ (Т кіл.), абсолютні та відносні рівні CD₂₂ (В лімф.), Ig G, Ig A, Ig M, ЦІК, нейтрофіли фагоцитуючі, ІАН, NST-тест.

У дітей із II-III ступеням активності зафіксовано достовірне підвищення загального числа відносної кількості Т-лімфоцитів у порівнянні з показниками групи контролю ($p_{II-K} = 0,0251$; $p_{III-K} = 0,0233$ відповідно), що вказує на гіперреактивність імунної системи дитини. (табл.1.15).

У дітей із II ступенем активності відмічалось достовірне підвищення рівню Т-хелперів як абсолютного, так і відносного числа у порівнянні із групою контролю ($p_{I-K} = 0,0312$ та $p_{I-K} = 0,0012$ відповідно).

При всіх ступенях активності васкуліту зафіксоване достовірне підвищення як абсолютної, так і відносної кількості натуральних кілерів у порівнянні із групою контролю ($p_{I-K} = 0,0012$; $p_{II-K} = 0,0051$; $p_{III-K} = 0,0133$ та $p_{I-K} = 0,0126$; $p_{II-K} = 0,0152$; $p_{III-K} = 0,0148$ відповідно), що свідчать про ранню відповідь на можливу вірусну інфекцію, або внутрішньоклітинні бактерії, які спровокували розвиток ГВ.

Таблиця 1.15

Z-оцінки 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=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	
CD ₃ (Т заг.), абс.ч. *10 ⁹ /л	-6,51 (-7,31;3,80)	-7,10 (-11,40;3,01)	-8,90 (-12,70;2,90)	-10,56 (-11,40;1,80)

KWH=13,9 ,p=0,24; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3312$; $p_{II-K} = 0,2121$; $p_{III-K} = 0,3133$ $p_{I-II} = 0,8132$; $p_{I-III} = 0,4433$; $p_{II-III} = 0,3261$				
%	-6,22 (-6,51;2,25)	-6,13 (-7,51;1,65)	-5,20 (-8,61;2,32)	-6,70 (-9,01;3,21)
KWH=14,7 ,p=0,34; MW U Test: $p_{I-K} = 0,6212$; $p_{II-K} = 0,0251$; $p_{III-K} = 0,0233$ $p_{I-II} = 0,0452$; $p_{I-III} = 0,0733$; $p_{II-III} = 0,4261$				
CD ₄ (Т хелп.), абс.ч.*10 ⁹ /л	-3,84 (-4,21;0,73)	-4,13 (-3,01;2,02)	-4,53 (-5,20;2,50)	-4,90 (-5,80;1,00)
KWH=15,9 ,p=0,22; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0312$; $p_{II-K} = 0,2321$; $p_{III-K} = 0,0133$ $p_{I-II} = 0,8632$; $p_{I-III} = 0,6133$; $p_{II-III} = 0,1261$				
%	-3,25 (-5,10;1,38)	7,44 (5,46;8,36)	3,85 (1,35;6,24)	2,48 (1,18;4,54)
KWH=17,8 ,p=0,44; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0012$; $p_{II-K} = 0,2452$; $p_{III-K} = 0,2873$ $p_{I-II} = 0,6212$; $p_{I-III} = 0,4043$; $p_{II-III} = 0,1411$				
CD ₈ (Т кіл.), абс.ч.*10 ⁹ /л	-2,76 (-3,81;0,95)	-1,16 (-3,15;1,87)	-3,18 (-5,61;1,63)	0,96 (-1,24;2,80)
KWH=13,4 ,p=0,32; MW U Test: $p_{I-K} = 0,6512$; $p_{II-K} = 0,3501$; $p_{III-K} = 0,2543$ $p_{I-II} = 0,8012$; $p_{I-III} = 0,7723$; $p_{II-III} = 0,1311$				
%	10,18 (7,45;12,10)	4,27 (-10,24;6,33)	4,33 (-5,28;7,34)	5,84 (-2,73;7,32)
KWH=14,9 ,p=0,44; MW U Test: $p_{I-K} = 0,1512$; $p_{II-K} = 0,1361$; $p_{III-K} = 0,1123$ $p_{I-II} = 0,2252$; $p_{I-III} = 0,4633$; $p_{II-III} = 0,1161$				
CD ₁₆ (NK), абс.ч.*10 ⁹ /л	11,31 (0,18;13,81)	14,72 (3,82;18,90)	11,89 (4,16;13,40)	1,51 (-4,81;3,18)
KWH=12,5 ,p=0,14; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0012$; $p_{II-K} = 0,0051$; $p_{III-K} = 0,0133$ $p_{I-II} = 0,8542$; $p_{I-III} = 0,4433$; $p_{II-III} = 0,1181$				

%	20,51 (12,51;23,50)	18,14 (15,11;24,14)	23,43 (20,34;34,18)	12,34 (10,28;14,11)
KWH=15,5 ,p=0,14; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0126$; $p_{II-K} = 0,0152$; $p_{III-K} = 0,0148$; $p_{I-II} = 0,4512$; $p_{I-III} = 0,1323$; $p_{II-III} = 0,3341$				

У дітей з ГВ виявлені зміни стану Т-клітинної ланки, а саме тенденція щодо зниження функції CD8, що, у свою чергу, веде до переважання стимулюючого впливу Т-хелперів, в тому числі і на В-лімфоцити, які продукують антитіла.

У нашому дослідженні зафіксовано досягнення критичного рівню В-лімфоцитів, що призводить до пошкодження власних тканин організму (табл.2.5.2), при цьому достовірно зафіксовано підвищення рівню при II ступеню активності васкуліту у порівнянні із групою контролю ($p_{III-K} = 0,0113$).

Отримані дані підтверджує аналіз рівнів клітинних ефекторів гуморальної ланки імунітету (CD22), який вказує на їх підвищення та наявність прямої залежності від ступеню важкості перебігу ГВ – достовірно підвищення при II та III ступенях активності у порівнянні із групою контролю ($p_{II-K} = 0,0151$; $p_{III-K} = 0,0033$ відповідно) (табл.1.16).

Таблиця 1.16

Z-оцінки 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=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	

CD ₂₂ (В лімф.), абс.ч.*10 ⁹ /л	12,13 (-2,8;14,05)	12,46 (0,89;13,16)	15,86 (-1,7;19,84)	8,51 (-0,42;10,21)
KWH=17,4 ,p=0,64; MW U Test: p _{I-к} = 0,3442; p _{II-к} = 0,2151; p _{III-к} = 0, 0113 p _{I-II} = 0,6552; p _{I-III} = 0,7143; p _{II-III} = 0,0961				
%	21,52 (18,15;23,1 2)	32,21 (22,14;36,22)	30,11 (23,21;35,21)	16,21 (13,34;19,18)
KWH=16,6 ,p=0,34; MW U Test: p _{I-к} = 0,4412; p _{II-к} = 0,0151; p _{III-к} = 0,0033 p _{I-II} = 0,8812; p _{I-III} = 0,4113; p _{II-III} = 0,7361				
Ig A, г/л	0,18 (-0,91;1,69)	3,80 (2,64;4,23)	3,7 1(2,20;4,71)	1,22 (-0,96;1,60)
KWH=18,2 , p=0,74; MW U Test: p _{I-к} = 0,0312; p _{II-к} = 0,0051; p _{III-к} = 0,0033 p _{I-II} = 0,0252; p _{I-III} = 0,4133; p _{II-III} = 0,1361				
Ig M, г/л	-11,39 (- 13,34;1,45)	-11,15 (-13,08;1,42)	-12,02 (-13,59;2,30)	-6,99 (-9,82;1,10)
KWH=12,9 , p=0,28; MW U Test: p _{I-к} = 0,5642; p _{II-к} = 0,2821; p _{III-к} = 0,0013 p _{I-II} = 0,8752; p _{I-III} = 0,4743; p _{II-III} = 0,4361				
Ig G, г/л	-1,84 (-2,63;4,81)	5,61 (3,62;9,17)	-2,15 (-4,14;3,19)	-2,90 (-4,16;2,24)
KWH=19,9 , p=0,64; MW U Test: p _{I-к} = 0,5242; p _{II-к} = 0,0051; p _{III-к} = 0,8633 p _{I-II} = 0,0152; p _{I-III} = 0,8433; p _{II-III} = 0,0021				

В гострий період захворювання реєстрували підвищення рівнів ЦІК в крові (табл.1.17). Статистична обробка отриманих даних вказують на достовірні відмінності рівнів ЦІК між групою контролю та дітьми з ГВ від мінімального до максимального ступеня активності (p_{I-к}= 0,0091; p_{II-к} = 0,0141; p_{III-к} = 0,0112) . Також зафіксована достовірна різниця показників

між різними ступенями активності ($p_{I-II} = 0,0052$; $p_{I-III} = 0,0133$; $p_{II-III} = 0,0061$), при чому вищий показник ЦК зафіксовано при I ступеню активності, що свідчить про реактивність організму.

Під час аналізу рівнів Ig A в сироватці крові II та III ступеней активності ГВ у гострий період виявлені статистично значущі відмінності з показниками групи контролю ($p_{II-к} = 0,0051$; $p_{III-к} = 0,0033$ відповідно).

Рівні Ig G в сироватці крові достовірно підвищувалися у дітей з II ступенем ГВ у порівнянні із групою контролю ($p_{II-к} = 0,0051$).

Також нами зафіксовано достовірну різницю рівню Ig G між I та II ступенями активності ($p_{I-II} = 0,0152$) та між II і III ступенем активності васкуліту ($p_{II-III} = 0,0021$).

Не було зафіксовано достовірних змін рівню Ig M в сироватці крові в гострий період захворювання у дітей всіх ступенів активності у порівнянні із групою контролю .

Таблиця 1.17

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

Показник	Ступень активності			Група контролю (n=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	
Нейтрофіли фагоцитуючі, %	81 (77;87)	81 (66;85)	81 (77;87)	82 (78;83)
KWH=14,5 , $p=0,44$; MW U Test: $p_{I-к} = 0,3452$; $p_{II-к} = 0,2321$; $p_{III-к} = 0,7733$ $p_{I-II} = 0,4352$; $p_{I-III} = 0,2333$; $p_{II-III} = 0,6121$				
Фагоцитарне число	3,31 (2,91;5,11)	3,11 (2,80;4,90)	3,13 (3,34;5,71)	4,12 (3,81;4,32)

KWH=18,9 ,p=0,74; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3422$; $p_{II-K} = 0,2541$; $p_{III-K} = 0,4323$ $p_{I-II} = 0,6652$; $p_{I-III} = 0,3433$; $p_{II-III} = 0,4261$				
ІАН	0,92 (0,90;1,20)	0,88 (0,78;1,02)	0,92 (0,91;1,22)	1,09 (1,00;1,11)
KWH=17,3 ,p=0,64; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3912$; $p_{II-K} = 0,2131$; $p_{III-K} = 0,2413$ $p_{I-II} = 0,8322$; $p_{I-III} = 0,4213$; $p_{II-III} = 0,4352$				
Мієлопероксидаза , СЦК	2,47 (2,04;2,51)	2,32 (2,22;2,58)	2,47 (2,04;2,50)	2,56 (2,55;2,57)
KWH=17,6 ,p=0,54; MW U Test: $p_{I-K} = 0,1812$; $p_{II-K} = 0,2231$; $p_{III-K} = 0,3413$ $p_{I-II} = 0,2152$; $p_{I-III} = 0,4153$; $p_{II-III} = 0,3261$				
ЛКБ, СЦК	1,24 (1,1;1,30)	1,04 (0,70;1,23)	1,24 (1,1;1,3)	1,23 (1,22;1,23)
KWH=16,7 ,p=0,32; MW U Test: $p_{I-K} = 0,5412$; $p_{II-K} = 0,1851$; $p_{III-K} = 0,1433$ $p_{I-II} = 0,8762$; $p_{I-III} = 0,4323$; $p_{II-III} = 0,7161$				
NST-тест, %	36 (32;38)	25 (18;28)	37 (31;38)	9 (7;10)
KWH=21,2 ,p=0,63; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0011$; $p_{II-K} = 0,0027$; $p_{III-K} = 0,0003$ $p_{I-II} = 0,7452$; $p_{I-III} = 0,6343$; $p_{II-III} = 0,7436$				
ЦІК, у.о.	120 (83,5;181)	78 (67;124)	64,5 (36;74)	28 (26;34)
KWH=35,9 ,p=0,24; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0091$; $p_{II-K} = 0,0141$; $p_{III-K} = 0,0112$ $p_{I-II} = 0,0052$; $p_{I-III} = 0,0133$; $p_{II-III} = 0,0061$				

Процеси фагоцитозу відбуваються за рахунок киснезалежних механізмів, які здійснюються за допомогою пероксидазозалежних реакцій про що говорять за NST-тестом, або киснезалежних механізмів (аналізують рівень лізосомальних катіонних білків).

У дітей з усіма ступенями активності ГВ відмічалася тенденція до поступового зниження фагоцитуючих нейтрофілів та фагоцитарного числа, що може доводити низький резерв компенсаторних можливостей фагоцитозу у хворих даних груп та виснаження їх через залучення їх до виведення продуктів запалення та ЦІК із організму.

У всіх хворих із різним ступенем активності ГВ зафіксовано достовірне збільшення показників NST-тесту в порівнянні з показниками групи контролю ($p_{I-к} = 0,0011$; $p_{II-к} = 0,0027$; $p_{III-к} = 0,0003$).

Не було зафіксовано зміни активності мієлопероксидази лейкоцитів, за даними середнього цитохімічного коефіцієнту, в гострий період у хворих всіх груп в порівнянні з показниками контрольної групи.

Показники ЛКБ у дітей з усіма ступенями активності статистично не відрізнялись від показників групи контролю.

У дітей з III ступенем активності абсолютні значення CD_{16} ($0,9(0,70;1,40) \cdot 10^9/л$) перевищували показники групи контролю.

У дітей з III ступенем активності ГВ зберігались порушення клітинної ланки імунітету, а саме високі рівні Т-хелперів ($1,90(6,20;2,50) \cdot 10^9/л$). Вміст відносної та абсолютної кількості CD_{16} залишалися на високому рівні та статистично відрізнявся від показників групи контролю ($0,9(0,70;1,40) \cdot 10^9/л$, $23(20;34) \%$) (табл. 1.18).

Показники гуморальної ланки імунітету у дітей різних ступенів активності геморагічного васкуліту в період клінічної ремісії представлені в табл.1.19.

Зафіксовано достовірні зміни показника абсолютної кількості Т-лімфоцитів при всіх ступенях активності у порівнянні із групою контролю ($p_{I-к} = 0,0146$; $p_{II-к} = 0,0052$; $p_{III-к} = 0,0033$).

Достовірне зниження відносного рівню Т-хелперів відмічалася у дітей із II ступенем активності у порівнянні із групою контролю ($p_{II-к} = 0,0052$) та зафіксована достовірною різниця між I та II ступенем активності ($p_{I-II} = 0,0112$) у період клінічної ремісії.

Z-оцінки клітинної ланки імунітету в залежності від ступеня активності геморагічного васкуліту у дітей, у період клінічної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Ступень активності			Група контролю (n=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	
CD3 (Т заг.), абс.ч. *10 ⁹ /л	-2,31 (-3,1;1,80)	-3,10 (-4,40;2,10)	-4,70 (2,70;2,90)	-10,56 (-11,40;1,80)
KWH=18,1 ,p=0,28; MW U Test: p _{I-к} = 0,0146; p _{II-к} = 0,0052; p _{III-к} = 0 0033 p _{I-II} = 0,8762; p _{I-III} = 0,3233; p _{II-III} = 0,2461				
%	-4,23 (-5,41;1,25)	-4,13 (-5,51;0,35)	-4,21 (-5,21;1,32)	-6,70 (-9,01;3,21)
KWH=19,8 ,p=0,44; MW U Test: p _{I-к} = 0,5712; p _{II-к} = 0,0871; p _{III-к} = 0,4533 p _{I-II} = 0,8552; p _{I-III} = 0,7233; p _{II-III} = 0,3421				
CD4 (Т хелп.), абс.ч.*10 ⁹ /л	-2,56 (-3,21;0,13)	-3,14 (-3,89;1,02)	-2,58 (-4,21;1,51)	-4,90 (-5,80;1,00)
KWH=23,9 ,p=0,89; MW U Test: p _{I-к} = 0,0882; p _{II-к} = 0,3321; p _{III-к} = 0, 4523 p _{I-II} = 0,8232; p _{I-III} = 0,6563; p _{II-III} = 0,7361				
%	0,25 (-1,10;1,45)	4,61 (2,46;6,16)	1,85 (0,35;3,24)	2,48 (1,18;4,54)
KWH=12,8 ,p=0,64; MW U Test: p _{I-к} = 0,8212; p _{II-к} = 0,0052; p _{III-к} = 0, 7613 p _{I-II} = 0,0112; p _{I-III} = 0,8723; p _{II-III} = 0,0411				
CD8 (Т кіл.), абс.ч.*10 ⁹ /л	-0,86 (-1,81;1,05)	0,26 (-1,05;1,07)	-1,18 (-1,67;1,13)	0,96 (-1,24;2,80)
KWH=14,9 ,p=0,82; MW U Test: p _{I-к} = 0,6012; p _{II-к} = 0,3281; p _{III-к} = 0, 2193				

$p_{I-II} = 0,8721$; $p_{I-III} = 0,7163$; $p_{II-III} = 0,4121$				
%	5,17 (3,46;10,10)	2,27 (-2,24;4,83)	2,52 (0,88;3,74)	5,84 (-2,73;7,32)
KWH=19,1 , $p=0,82$; MW U Test: $p_{I-k} = 0,1012$; $p_{II-k} = 0,1221$; $p_{III-k} = 0,5423$ $p_{I-II} = 0,2625$; $p_{I-III} = 0,2713$; $p_{II-III} = 0,1921$				
CD ₁₆ (NK), абс.ч.*10 ⁹ /л	8,09 (2,16;11,81)	10,44 (1,52;13,92)	9,29 (3,17;11,70)	1,51 (-4,81;3,18)
KWH=14,5 , $p=0,63$; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0043$; $p_{II-k} = 0,0011$; $p_{III-k} = 0,0003$ $p_{I-II} = 0,6592$; $p_{I-III} = 0,4913$; $p_{II-III} = 0,5611$				
%	15,03 (10,01;19,50)	16,14 (12,11;18,24)	13,23 (9,34;14,11)	12,34 (10,28;14,11)
KWH=13,5 , $p=0,91$; MW U Test: $p_{I-k} = 0,8126$; $p_{II-k} = 0,6512$; $p_{III-k} = 0,6218$; $p_{I-II} = 0,4612$; $p_{I-III} = 0,1871$; $p_{II-III} = 0,0831$				

Як і в гострий період захворювання, рівень натуральних кілерів був доостовірно вищим, ніж у дітей групи контролю ($p_{I-k} = 0,0043$; $p_{II-k} = 0,0011$; $p_{III-k} = 0,0003$ – абсолютна кількість та $p_{I-k} = 0,8126$; $p_{II-k} = 0,6512$; $p_{III-k} = 0,6218$ – відносна кількість).

У дітей з II та III ступенем активності ГВ в період клінічної ремісії реєстрували підвищення відносних значень CD₂₂ ($p_{II-k} = 0,9811$; $p_{III-k} = 0,223$) у порівнянні із групою контролю (табл 1.19).

В динаміці виявлена достовірне зниження рівню рівню ЦІК у дітей з усіма ступенями активності у порівнянні із групою контролю ($p_{I-k} = 0,0012$; $p_{II-k} = 0,0161$; $p_{III-k} = 0,0114$).

Рівні Ig A та Ig M у дітей з усіма ступенями активності мали тенденцію до зниження, але достовірно не було зафіксовано різницю із групою контролю.

Z-оцінки 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=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	
CD ₂₂ (В лімф.), абс.ч.*10 ⁹ /л	10,13 (3,8;11,05)	8,16 (-0,71;10,16)	10,86 (0,76;12,04)	8,51 (-0,42;10,21)
KWH=20,4 ,p=0,74; MW U Test: p _{I-к} = 0,7212; p _{II-к} = 0,9971; p _{III-к} = 0, 0883 p _{I-II} = 0,6762; p _{I-III} = 0,7093; p _{II-III} = 0,4381				
%	17,52 (12,15;19,1 2)	24,71 (20,14;26,12)	24,11 (22,21;27,31)	16,21 (13,34;19,18)
KWH=17,8 ,p=0,74; MW U Test: p _{I-к} = 0,7212; p _{II-к} = 0,9811; p _{III-к} = 0,2233 p _{I-II} = 0,8672; p _{I-III} = 0,4763; p _{II-III} = 0,7231				
Ig A, г/л	0,98 (-0,71;1,09)	1,80 (0,64;2,13)	2,7 (0,20;3,61)	1,22 (-0,96;1,60)
KWH=12,2 ,p=0,64; MW U Test: p _{I-к} = 0,8532; p _{II-к} = 0,6651; p _{III-к} = 0,6213 p _{I-II} = 0,0432; p _{I-III} = 0,4333; p _{II-III} = 0,7761				
Ig M, г/л	-8,19 (- 10,34;0,75)	-7,15 (-9,08;-0,42)	-7,12 (-13,59;2,30)	-6,99 (-9,82;1,10)
KWH=12,9 ,p=0,28; MW U Test: p _{I-к} = 0,5642; p _{II-к} = 0,2861; p _{III-к} = 0,0713 p _{I-II} = 0,5552; p _{I-III} = 0,483; p _{II-III} = 0,6561				
Ig G, г/л	-0,84 (-1,62;3,81)	2,71 (0,69;4,17)	-1,15 (-2,24;0,19)	-2,90 (-4,16;2,24)

KWH=23,7 ,p=0,14; MW U Test: $p_{I-k} = 0,1292$; $p_{II-k} = 0,0001$; $p_{III-k} = 0,8503$
 $p_{I-II} = 0,0762$; $p_{I-III} = 0,9823$; $p_{II-III} = 0,0911$

Також у дітей з II ступенем активності залишався високий рівень Ig G ($p_{II-k} = 0,0001$) у порівнянні із групою контролю в період клінічної ремісії.

В період клінічної ремісії процеси фагоцитозу мали тенденцію до нормалізації. Але у дітей із II ступенем активності ГВ рівні ЛКБ та мієлопероксидази залишались на рівні показників групи контролю, але достовірності не було зафіксовано (табл. 1.20).

Показники ж NST-тесту залишались вище показників групи контролю та статистично значимо відрізнялись лише при I та II ступенях активності ($p_{I-k} = 0,0012$; $p_{II-k} = 0,0151$). Дивним здалося те, що показник NST-тесту при III ступеню активності наближався до нормативного значення, тому була зафіксована достовірна відмінність між I та III ступенем активності та II й II ступенем активності ($p_{I-III} = 0,0143$; $p_{II-III} = 0,0131$ відповідно)

Підвищений рівень показника NST-тесту свідчить про можливу активну реакцію на вплив агресивної бактеріальної інфекції, або старт захворювання ЛОР-органів, що співпадають із даними дослідження Davin J.C. .

Такі дані можуть відображати напругу функціональних метаболічних резервних можливостей лейкоцитів з напрацювання форм активованого кисню, які забезпечують знешкодження та загибель чужорідних речовин та ЦК в умовах порушення гемостазу.

При нашому дослідженні виявлено тенденцію до збільшення Т-кіллерів при відносному зниженні Т-супресорів, що веде за собою активацію В-клітин, підвищення яких співпадають із залученням у патологічний процес нирок та органів ШКТ у гострий період.

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

Показник	Ступень активності			Група контролю (n=20)
	I n=26	II n=32	III n=25	
Нейтрофіли фагоцитуючі, %	76 (72;78)	76 (73;80)	77 (74;80)	82 (78;83)
KWH=17,8 ,p=0,74; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3552$; $p_{II-K} = 0,2931$; $p_{III-K} = 0,6533$ $p_{I-II} = 0,8992$; $p_{I-III} = 0,4633$; $p_{II-III} = 0,6541$				
Фагоцитарне число	3,80 (3,90;4,10)	4,21 (4,10;5,10)	3,55 (3,30;4,10)	4,20 (3,8;4,3)
KWH=20,9 ,p=0,87; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3762$; $p_{II-K} = 0,4351$; $p_{III-K} = 0,8833$ $p_{I-II} = 0,8432$; $p_{I-III} = 0,3283$; $p_{II-III} = 0,1261$				
ІАН	1,00 (1,00;1,10)	1,2 (1,00;1,30)	0,91 (0,75;1,01)	1,09 (1,00;1,11)
KWH=25,9 ,p=0,77; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3762$; $p_{II-K} = 0,2981$; $p_{III-K} = 0,1633$ $p_{I-II} = 0,8452$; $p_{I-III} = 0,0033$; $p_{II-III} = 0,0991$				
Мієлопероксидаза, СЦК	2,4 0(1,95;2,60)	2,16 (1,95;2,35)	2,20 (1,98;2,33)	2,56 (2,55;2,57)
KWH=21,7,p=0,64; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3672$; $p_{II-K} = 0,771$; $p_{III-K} = 0,8933$ $p_{I-II} = 0,8782$; $p_{I-III} = 0,4843$; $p_{II-III} = 0,9861$				
ЛКБ, СЦК	1,21 (1,19;1,25)	0,98 (0,94;0,99)	1,25 (1,17;1,26)	1,23 (1,22;1,23)
KWH=25,4 ,p=0,68; MW U Test: $p_{I-K} = 0,7812$; $p_{II-K} = 0,2871$; $p_{III-K} = 0,6533$ $p_{I-II} = 0,9852$; $p_{I-III} = 0,9823$; $p_{II-III} = 0,7461$				

NST-тест, %	22 (21;23)	25 (21;26)	12 (11;14)	9 (7;10)
KWH=31,9 ,p=0,004; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0012$; $p_{II-k} = 0,0151$; $p_{III-k} = 0,2763$ $p_{I-II} = 0,5412$; $p_{I-III} = 0,0143$; $p_{II-III} = 0,0131$				
ЦІК, у.о.	47 (45;49)	59 (58;62)	65 (56;71)	28 (26;34)
KWH=17,3 ,p=0,64; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0012$; $p_{II-k} = 0,0161$; $p_{III-k} = 0,0114$ $p_{I-II} = 0,8772$; $p_{I-III} = 0,476$; $p_{II-III} = 0,6761$				

Результати отриманих даних неоднозначні та характеризуються, в першу чергу, підвищенням рівнів ЦІК, ступінь яких знаходиться в прямій залежності від важкості перебігу ГВ від I до III ступеню активності захворювання.

Результати показали, що відсоток В-лімфоцитів збільшився серед дітей із ГВ порівняно із групою контролю. Однак у дітей, яким був поставлений діагноз ГВ і мали залучення у патологічний процес ШКТ чи нирок, відсоток їх В-лімфоцитів не суттєво відрізнявся. Таким чином, вважаємо, що зростаючий відсоток В-клітин не є визначальним фактором пошкоджень травного тракту та пошкодження нирок.

Підвищення рівнів всіх класів Іg пояснюється підвищеним утворенням ЦІК. Іg всіх класів являються постачальниками антитіл при утворення імунних комплексів. В-лімфоцити представляють всі види Іg, тому можна пояснити їх підвищення виявленими прямими кореляційними зв'язками у дітей із II ступенем активності рівнів Іg А, Іg М, Іg G та CD₂₂ ($r_{xy} = +0,63$, ($p < 0,05$), $r_{xy} = +0,48$, ($p < 0,05$), $r_{xy} = +0,91$ ($p < 0,05$), відповідно, n=32) та у дітей із III ступенем активності рівнів Іg А, Іg М, Іg G та CD₂₂ ($r_{xy} = +0,76$, ($p < 0,05$), $r_{xy} = +0,75$, ($p < 0,05$), $r_{xy} = +0,64$, ($p < 0,05$), відповідно, n=25)

Результати дозволяють припустити, що частка CD4 + зменшується у дітей із ГВ, що призводить до зниження співвідношення клітин CD4 + / CD8 + порівняно із групою контролю. Отже, існує дисбаланс між CD4 + і CD8 + який відіграє роль у патогенезі ГВ, які в подальшому слід дослідити. Наші дані співпадають із результатами іноземних науковців (Yan-xiang Pan ,Qing Ye, 2015).

Ці дані вказують на виснаження кисненезалежних та киснезалежних механізмів, компенсаторних можливостей, ведуть до хронізації імунокомплексного процесу. Отримані дані пояснюють розвиток імунопатологічних уражень органів та ускладнень захворювання, на що вказують виражені зміни у дітей з III ступенем активності.

Резюме до розділу 1

Більшість дітей хворіють на ГВ у віці до 12 років. Ці дані свідчать про «омолодження» цієї патології. Нашими колегами також констатовано, що розвиток ГВ припадає на вік від 4х до 7 років [Curr Pediatr Rev. 2020]. Піковий вік захворюваності на ГВ становив 5 років у дослідженнях інших науковців, головним чином за рахунок групи дошкільнят. Аналіз розподілу хворих за віком та статтю виявив, що сумарно статистично значущих відмінностей за статтю серед обстежених не було ($p > 0,05$). Розподіл дітей за статевою ознакою не вказує на перевагу хлопчиків серед хворих, що йде в розріз з даними літератури [31].

Встановлено сезонне коливання захворюваності серед дітей із збільшенням навесні та взимку, що зазвичай супроводжується попередніми інфекціями верхніх дихальних шляхів. Таку ж тенденцію зафіксовано і групою дослідників [J Korean Med Sci. 2018].

Половина обстежених дітей основної групи мала сенсibiliзуючу настроєність організму та хронічні вогнища інфекцій ЛОР-органів, що може значно впливати на захисні сили організму та сприяти в подальшому розвитку ГВ.

Шкіряний синдром був діагностован у 100% дітей основної групи. У більш, ніж 80% дітей зафіксований суглобовий синдром, у кожної другої хворої дитини реєструвався абдомінальний синдром та у кожної п'ятої – нирковий синдром. Отже, кількість зареєстрованих синдромів більше числа дітей, які знаходились під наглядом, що пояснюється варіацією поєднання синдромів у хворих.

Серед дітей із I ступенем домінували хворі зі шкірно-суглобовою формою, II ступінь розділили порівну між собою шкірно-суглобова та змішана форми та серед дітей із III ступенем активності переважали хворі зі змішаною формою з нирковим синдромом.

Лабораторні параметри клінічного аналізу крові та параметри гострої фази запалення відображали ступінь активності патологічного процесу, які на фоні отриманої терапії нормалізувались.

В гострий період при першому ступеню достовірно збільшувались рівні ШОЕ, глікопротеїдів . На фоні терапії куповані клінічні прояви захворювання. Лабораторні параметри клінічних та біохімічних досліджень нормалізувались у порівнянні з групою контролю, що розцінювали як розвиток клініко-лабораторної ремісії.

При другому ступеню активності лабораторні показники в гострий період характеризувалися достовірним лейкоцитозом із сегментоядерним нейтрофіліозом та прискоренням ШОЕ, підвищенням рівнів серомукоїду, глікопротеїдів. Позитивна динаміка клінічних проявів ГВ, а саме покращення на 4й тиждень захворювання загального стану, відсутність прояву синдромів, нормалізація лабораторних показників свідчили про розвиток ремісії у хворих.

Хворі на ГВ із III ступенем активності патологічного процесу надходили переважно в стані середньої важкості.

Наявними кореляційними зв'язками підтверджено залежність характеру та вираженості коагуляційних порушень від важкості та активності запального процесу. В період формування клініко-лабораторної ремісії зафіксовано зменшення проявів гіперкоагуляції та покращання процесів фібринолізу, що збалансувало функціональну активність систем зсідання та протизсідання крові.

Зниження функції CD₈ веде до домінування стимулюючого впливу Т-хелперів, в тому числі на В-лімфоцити, які напрацьовують 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 клінічної ремісії. Підвищення утворювання ЦІК представляється можливим пояснити

підвищенням рівнів всіх класів імуноглобулінів, які є постачальниками антитіл при утворюванні імунних комплексів. Враховуючи, що В-лімфоцити експерсують всі види імуноглобулінів, можна пояснити їх підвищення наявними кореляційними зв'язками.

**РОЗДІЛ 2 . БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ
КОМПОНЕНТІВ СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ C₃ ТА C₄ ТА МАК ПРИ
ГЕМОРАГІЧНОМУ-ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД РОЗГОРНУТИХ
КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА КЛІНІЧНОЇ РЕМІСІЇ.**

Особливості клінічного перебігу ГВ, форми захворювання визначені на сучасному етапі дослідженні, але залишається відкритим питання щодо патогенетичного механізму розвитку мікротромбоваскуліту.

Система комплементу є ключовим компонентом вродженого імунітету і модулятора адаптивного імунітету, який важливий для захисту від бактеріальних інфекцій і ефективного видалення токсинів [33].

Таблиця 2.1

**Рівні C₃ та C₄ фракцій, МАК у дітей різного віку, хворих на
геморагічний васкуліт у гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))**

Показник	Група контролю (к) (n=20)	Вік дітей, хворих на геморагічний васкуліт		
		1 рік – 6 років 11 міс 29 днів (n=18)	7 років – 12 років 11 міс 29 днів (n=13)	13 років - 17 років 11 міс 29 днів (n=11)
C ₃ (г/л)	1.45	1.29	1.19	1.06
	1.32	1.07	1.15	0.84
	1.58	1.36	1.38	1.26

KWH=26,5 ,p=0,006; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0132$; $p_{II-k} = 0,0155$; $p_{III-k} = 0,0152$ $p_{I-II} = 0,3422$; $p_{I-III} = 0,0017$; $p_{II-III} = 0,0113$				
C ₄ (г/л)	0.38	0.44	0.39	0.32
	0.32	0.35	0.32	0.25
	0.44	0.48	0.43	0.42
KWH=20,9 ,p=0,002; MW U Test: $p_{I-k} = 0,2147$; $p_{II-k} = 0,1266$; $p_{III-k} = 0,6247$ $p_{I-II} = 0,8812$; $p_{I-III} = 0,7635$; $p_{II-III} = 0,1383$				
МАК, мУОд/мл	499,25	985.25	950.50	960.9
	490,80	830.80	790.90	800.8
	604,70	1114.40	1115.00	1050.00
KWH=27,3 ,p=0,003; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0145$; $p_{II-k} = 0,0174$; $p_{III-k} = 0,0124$ $p_{I-II} = 0,0012$; $p_{I-III} = 0,0007$; $p_{II-III} = 0,5611$				

Примітка. *Рівень статистичної значущості $p \leq 0,017$ при порівнянні груп обстежених з групою контролю згідно поправки Бонфероні (тут та далі).

Аналізуючи показники компонентів системи комплементу в гострому періоді, можемо стверджувати, що у дітей всіх вікових груп (табл. 2.1) відмічалось достовірне зниження показника С3 ($p_{I-k} = 0,0132$; $p_{II-k} = 0,0155$; $p_{III-k} = 0,0152$), у той час, як рівень С4 наближався до показників групи контролю.

Також було зареєстровано, що незалежно від віку обстежених дітей, що хворіли на геморагічний васкуліт, рівень МАК достовірно був підвищений ($p_{I-k} = 0,0145$; $p_{II-k} = 0,0174$; $p_{III-k} = 0,0124$) у порівнянні з показниками дітей групи контролю.

При аналізі показників компонентів системи комплементу у періоді клінічної ремісії (табл. 2.2) фіксується подібна ситуація, як і в гострому періоді, тобто рівень С3 залишається низьким у всіх вікових групах ($p_{I-k} =$

0,0156; $p_{II-K} = 0,0113$; $p_{III-K} = 0,0164$), а рівень МАК залишається високим у порівнянні із групою контролю ($p_{I-K} = 0,0132$; $p_{II-K} = 0,0148$; $p_{III-K} = 0,0115$).

Таблиця 2.2

Рівні С3 та С4 фракцій, МАК у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт у період ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) (n=20)	Вік дітей, хворих на ІgА-васкуліт		
		1 рік – 6 років 11 міс 29 днів (n=18)	7 років – 12 років 11 міс 29 днів (n=13)	13 років - 17 років 11 міс 29 днів (n=11)
С ₃ (г/л)	1.45	1.15	1.24	1.16
	1.32	1.08	1.15	0.96
	1.58	1.36	1.38	1.26
KWH=20,9 ,p=0,003; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0156$; $p_{II-K} = 0,0113$; $p_{III-K} = 0,0164$ $p_{I-II} = 0,1242$; $p_{I-III} = 0,1327$; $p_{II-III} = 0,1861$				
С ₄ (г/л)	0.38	0.39	0.39	0.32
	0.32	0.32	0.31	0.25
	0.44	0.42	0.44	0.42
KWH=17,5 ,p=0,07; MW U Test: $p_{I-K} = 0,3421$; $p_{II-K} = 0,2166$; $p_{III-K} = 0,6356$ $p_{I-II} = 0,4512$; $p_{I-III} = 0,6757$; $p_{II-III} = 0,1361$				
МАК, мУОд/мл	499,25	800,10	820,90	810,60
	490,80	492,7	622,1	625,0
	604,70	910,0	960,9	988,7
KWH=50,3,p=0,021; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0132$; $p_{II-K} = 0,0148$; $p_{III-K} = 0,0115$ $p_{I-II} = 0,1812$; $p_{I-III} = 0,8347$; $p_{II-III} = 0,2176$				

Гіпокомпліментемія у вигляді зниження рівню компоненту системи комплементу С3 достовірно фіксується при змішаній та змішаній з нирковим синдромом формах ГВ у гострий період ($p_{III-K} = 0,0122$; $p_{IV-K} = 0,0134$), що вказує на дефіцит пулу системи комплементу при тяжких формах (табл. 2.3).

Майже на рівні групи контролю знаходиться показник компоненту С4 при всіх формах захворювання.

Таблиця 2.3

Рівні С3 та С4 фракцій, МАК у дітей в залежності від форми геморагічного васкуліту в гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Форма				Група контролю (n=20)
	Шкірна (n=4)	Шкірна о- суглобова (n=8)	Змішана (n=9)	Змішана з нирковим синдромом (n=9)	
С ₃ (г/л)	1.22	1.21	1.19	1.18	1.45
	1.08	1.06	1.04	1.04	1.32
	1.34	1.31	1.36	1.35	1.58
KWH=37,9 ,p=0,03; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2312$; $p_{II-K} = 0,3328$; $p_{III-K} = 0,0122$; $p_{IV-K} = 0,0134$ $p_{I-II} = 0,2342$; $p_{I-III} = 0,1517$; $p_{I-IV} = 0,0012$; $p_{II-III} = 0,3611$; $p_{II-IV} = 0,0117$; $p_{III-IV} = 0,2531$					
С ₄ (г/л)	0.37	0.37	0.38	0.39	0.38
	0.31	0.32	0.33	0.35	0.32
	0.40	0.44	0.45	0.45	0.44

KWH=13,4 ,p=0,42; MW U Test: $p_{I-k} = 0,5643$; $p_{II-k} = 0,4453$; $p_{III-k} = 0,3112$; $p_{IV-k} = 0,0953$ $p_{I-II} = 0,2152$; $p_{I-III} = 0,3457$; $p_{I-IV} = 0,2372$; $p_{II-III} = 0,3811$; $p_{II-IV} = 0,8727$; $p_{III-IV} = 0,4151$					
МАК, мУОд/мл	1004,00 860,90 1090,80	1005,00 840,90 1110,10	980,00 840,90 1118,80	940,85 790,90 1070,0	499,25 490,80 604,70
KWH=47,9 ,p=0,01; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0152$; $p_{II-k} = 0,0164$; $p_{III-k} = 0,0144$; $p_{IV-k} = 0,0171$ $p_{I-II} = 0,4712$; $p_{I-III} = 0,0007$; $p_{I-IV} = 0,0000$; $p_{II-III} = 0,0141$; $p_{II-IV} = 0,0027$; $p_{III-IV} = 0,2131$					

Бачимо активне залучення мембранатакуючого комплексу у більш легких формах васкуліту з підвищенням рівню удвічі від контрольного показника, але достовірне збільшення реєструється при всіх формах захворювання ($p_{I-k} = 0,0152$; $p_{II-k} = 0,0164$; $p_{III-k} = 0,0144$; $p_{IV-k} = 0,0171$).

Тому, можемо зробити висновок, що МАК яляється показником гіперактивації комплемента при геморагічному васкуліті при будь-яких його формах.

Таблиця 2.4

Рівні С3 та С4 фракцій, МАК у дітей в залежності від форми геморагічного васкуліту в період клінічної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Форма				Група контролю (n=20)
	Шкірна (n=4)	Шкірна о- суглобова (n=8)	Змішана (n=9)	Змішана з нирковим синдромом (n=9)	

C ₃ (г/л)	1.14	1.15	1.24	1.24	1.45 1.32 1.58
	0.98	0.95	0.83	0.94	
	1.37	1.38	1.40	1.39	
<p>KWH=11,8 ,p=0,46; MW U Test: p_{I-к} = 0,0175; p_{II-к} = 0,0155; p_{III-к} = 0,0162; p_{IV-к} = 0,0166 p_{I-II} = 0,6212; p_{I-III} = 0,0014; p_{I-IV} = 0,0002; p_{II-III} = 0,0132; p_{II-IV} = 0,0061; p_{III-IV} = 0,7731</p>					
C ₄ (г/л)	0.33	0.34	0.34	0.35	0.38 0.32 0.44
	0.28	0.28	0.28	0.27	
	0.37	0.37	0.38	0.38	
<p>KWH=10,8 ,p=0,09; MW U Test: p_{I-к} = 0,7503; p_{II-к} = 0,4133; p_{III-к} = 0,1812; p_{IV-к} = 0,2153 p_{I-II} = 0,2242; p_{I-III} = 0,6227; p_{I-IV} = 0,3422; p_{II-III} = 0,3241; p_{II-IV} = 0,6337; p_{III-IV} = 0,3421</p>					
МАК, мУОд/мл	816,60	813,90	800,10	808,90	499,25 490,80 604,70
	625,0	620,0	392,7	390,7	
	998,7	1000,9	930,0	930,0	
<p>KWH=19,9 ,p=0,01; MW U Test: p_{I-к} = 0,0165 p_{II-к} = 0,0139; p_{III-к} = 0,0171; p_{IV-к} = 0,0164 p_{I-II} = 0,3328; p_{I-III} = 0,2017; p_{I-IV} = 0,4355; p_{II-III} = 0,1341; p_{II-IV} = 0,1448; p_{III-IV} = 0,2531</p>					

У період клінічної ремісії (табл. 2.4) загальна тенденція достовірного зниження рівню C₃ при всіх формах геморагічного васкуліту зберігається (p_{I-к} = 0,0175; p_{II-к} = 0,0155; p_{III-к} = 0,0162; p_{IV-к} = 0,0166), при чому рівень C₄ зберігається наближеним до показників контрольної групи.

У порівнянні із гострим періодом показник МАК у ремісії знизився ($T=66.0$, $p \leq 0,05$), але залишався достовірно високим у порівнянні із групою контролю при всіх формах захворювання ($p_{I-к} = 0,0165$ $p_{II-к} = 0,0139$; $p_{III-к} = 0,0171$; $p_{IV-к} = 0,0164$) (див табл.2.4)

Також пацієнти з геморагічним васкулітом при дослідженні рівнів компонентів системи комплементу С3 та С4 ,МАК були розділені на дві групи: група А ($n = 22$) - хворі з ГВ без ураження нирок і група Б ($n = 18$) – пацієнти з поєднанням ГВ з нирковим синдромом.(табл 3.5)

Тест Краскала-Уоліса зафіксував високий критерій Н для фракції С3 в гострий період та період клінічної ремісії ($H=15.5870$, $p=0.0004$ та $H=14.5884$, $p=0.0007$ відповідно) та МАК у гострий період ($H=13.78437$, $p=0.001$), що достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах. (табл. 2.5)

Не було зафіксовано достовірної різниці медіан у фракціях С4 в обидва періоди та МАК в період ремісії.

На відміну від групи порівняння рівень С3 у сироватці був значно знижений у пацієнтів груп А та Б у гострий період ($p_{AK} = 0.000175$, $p_{BK} = 0.004034$ ($p \leq 0.025$ згідно з поправкою Банфероні)) та в період ремісії ($p_{AK} = 0.000197$, $p_{BK} = 0.018296$). Рівень С4 у сироватці був значно знижений у пацієнтів групи А проти групи Б в гострий період ($p_{AB} = 0.02075$) та в період ремісії на відміну від групи порівняння ($p_{AK} = 0.005218$). Рівень фракцій С3 не змінився в динаміці в обох групах А і Б ($T=204.5$, $p= 0.3940$ та $T= 44.0$, $p=0.9165$ відповідно).

У порівнянні із гострим періодом рівень С4 був значно нижчим під час ремісії в обох групах А і Б ($T=144.0$, $p= 0.0415$ та $T= 10.5$, $p=0.0253$ відповідно), але не повертався до нормативних значень.

Як свідчать наведені дані в табл.3.5 у хворих на ГВ у гострий період захворювання спостерігається зниження значень фракцій С3 та С4 в сироватці крові при всіх формах.

Аналогічна ситуація реєструється і відносно показників цих фракцій у період ремісії ГВ. Подібний характер змін показників фракцій С3 та С4 при васкуліті Шенляйн-Геноха, як представника імунокомплексного захворювання, являє собою закономірне явище, означаючи причетність системи комплементу і зокрема цих фракцій до участі у формуванні та розвитку імунозапального процесу і свідчаючи, водночас, про витрату, виснаження їх, в результаті участі цих біологічних речовин в запаленні, не компенсовану системами їх синтезуючих.

Тобто витрати цих факторів в процесі участі в запальному процесі переважають можливості організму їх синтезу та постачання. Подібну динаміку змін цих фракцій відмічено і при інших імунокомплексних захворюваннях, наприклад, при системному червоному вовчаку, тоді як при інших захворюваннях дослідники, навпаки, вказують на збільшення рівня цих фракцій. Значення С3 та С4 в сироватці крові дітей, хворих на ГВ, вказують, очевидно, на активацію системи комплементу при цьому захворюванні як по альтернативному, так і по класичному шляху.

Рівень МАК у сироватці крові значно підвищувався в групі А та Б в гострий період на відміну від групи порівняння ($P_{AK}=0.0000$; $P_{BK}=0.0002$) та залишався значно високим у обох групах на відміну від групи порівняння в період ремісії ($P_{AK}=0.0001$; $P_{BK}=0.0002$). Не було зафіксовано достовірної різниці медіан МАК в період ремісії. У період ремісії зафіксували достовірне зниження рівню МАК у сироватці крові у групі А ($T=47.0$, $p=0.0235$), у групі Б рівень МАК також мав тенденцію до зниження, але не було достовірно зафіксовано.

Виявлена гіпокомplementемія С3 і С4 у пацієнтів з ГВ узгоджуються з дослідженням Lin Q (2012), який стверджував, що зниження рівнів компонентів системи комплементу, пов'язана з ГВ, є тимчасовим явищем. Але ми не зафіксували це явище, оскільки досліджували рівні сироватки С3 і С4 після зникнення основних клінічних проявів ГВ переважно на 3-му тижні

захворювання, що означає, що показники не поверталися до нормальних цифр.

Таблиця 2.5

Рівні С3 та С4 фракцій, МАК * у гострий період та у період ремісії у дітей з геморагічним васкулітом та контрольної групи, (Me(Lq;Uq))

Показник	Група А n=22	Група Б n= 18	Контрольна група n= 20	р
Гострий період				

С ₃ (г/л)	1.21	1.18	1.45	P _{AK} =0.000175
	1.04	1.04	1.32	P _{БК} =0.004034
	1.36	1.35	1.58	P _{АБ} =0.9078
С ₄ (г/л)	0.37	0.39	0.38	P _{AK} =0.7647
	0.32	0.35	0.32	P _{БК} =0.4606
	0.42	0.45	0.44	P _{AK} =0.02075
МАК,мУОд/мл	1005,00	940,85	499,25	P _{AK} =0.0000
	840,90	790,90	490,80	P _{БК} =0.0002
	1118,80	1070,0	604,70	P _{АБ} =0.4265

Період клінічної ремісії				
С3,(г/л)	1.14	1.24	1.45	$P_{AK} = 0.000197$
	0.87	0.93	1.32	$P_{BK} = 0.018296$
	1.37	1.39	1.58	$P_{AB} = 0.3544$
С4,(г/л)	0.34	0.35	0.38	$P_{AK} = 0.005218$
	0.28	0.27	0.32	$P_{BK} = 0.1501$
	0.37	0.38	0.44	$P_{AB} = 0.9692$

МАК, мУОд/мл	813,90	808,90		
	620,0	390,7	499,25	$P_{AK} = 0.0001$
	1000,9	930,0	490,80	$P_{BK} = 0.0002$
			604,70	$P_{AB} = 0.9534$

Аналіз компонентів системи комплементу в залежності від ступеню активності (табл 2.6.) васкуліту показав, що достовірна гіпокомпліментемія, а саме зниження компоненту С3 відмічається лише при III ступеню(найважчому) - $p_{III-K} = 0,0164$ у порівнянні із групою контролю. У той самий час не реєструється достовірного зниження чи підвищення рівню компоненту ситеми комплементу С4 при різних ступенях активності захворювання.

Достовірна зміна показників МАК реєструється також і при розподіленні за ступенями активності захворювання- показник залишається високим при трьох ступенях ($p_{I-k} = 0,0166$; $p_{II-k} = 0,0157$; $p_{III-k} = 0,0128$;) у порівнянні із показниками групи контролю.

Таблиця 2.6

Рівень показників С3 та С4 фракцій комплементу та МАК в залежності від ступеню активності захворювання у гострий період геморагічного васкуліту

Активність	I ступінь	II ступінь	III ступінь	Контрольна група
Показник	n=8	n = 14	n = 18	n= 20
С ₃ ,(Г/л)	1.35 1.09 1.40	1.21 1.09 1.32	1.19 0.89 1.25	1.45 1.32 1.58
KWH=51,9 ,p=0,02; MW U Test: $p_{I-k} = 0,2432$; $p_{II-k} = 0,5878$; $p_{III-k} = 0,0164$; $p_{I-II} = 0,0012$; $p_{I-III} = 0,0000$; $p_{II-III} = 0,4113$				
С ₄ ,(Г/л)	0.39 0.31 0.43	0.41 0.37 0.48	0.32 0.28 0.44	0.38 0.32 0.44

KWH=5,3 ,p=0,81; MW U Test: $p_{I-K} = 0,4581$; $p_{II-K} = 0,1322$; $p_{III-K} = 0,3426$; $p_{I-II} = 0,3722$; $p_{I-III} = 0,0005$; $p_{II-III} = 0,0033$				
МАК, мУОд/мл	895.85			
	830.85		1020.40	499,25
	1059.70	945.65	900.80	490,80
		790.90	1122.70	604,70
		1070.00		
KWH=44,3 ,p=0,021; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0166$; $p_{II-K} = 0,0157$; $p_{III-K} = 0,0128$; $p_{I-II} = 0,0012$; $p_{I-III} = 0,0000$; $p_{II-III} = 0,0114$				

Таблиця 2.7

Рівень показників С3 та С4 фракцій комплементу та МАК в залежності від ступеню активності захворювання у період ремісії геморагічного васкуліту

Активність	I ступінь	II ступінь	III ступінь	Контрольна група
Показник	n=8	n = 14	n = 18	n= 20
С ₃ , (г/л)	1.26			1.45
	0.94	1.22	1.20	
	1.51	1.03	0.94	1.32
		1.30	1.21	1.58

KWH=4,8 ,p=0,56; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2346$; $p_{II-K} = 0,3518$; $p_{III-K} = 0,0146$; $p_{I-II} = 0,3262$; $p_{I-III} = 0,0024$; $p_{II-III} = 0,8722$				
C ₄ , (г/л)		0.32	0.34	0.38
	0.28	0.26	0.33	0.32
	0.23	0.36	0.34	0.44
	0.33			
KWH=12,7 ,p=0,44; MW U Test: $p_{I-K} = 0,2312$; $p_{II-K} = 0,3368$; $p_{III-K} = 0,5102$; $p_{I-II} = 0,5623$; $p_{I-III} = 0,3517$; $p_{II-III} = 0,6623$				
МАК, мУОд/мл	785.20	778.70	840.65	499,25
	605.45	388.20	700.00	490,80
	895.40	930.00	1009.00	604,70
KWH=24,6 ,p=0,01; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0121$; $p_{II-K} = 0,0137$; $p_{III-K} = 0,0122$; $p_{I-II} = 0,6231$; $p_{I-III} = 0,0021$; $p_{II-III} = 0,0003$				

Аналіз даних у період клінічної ремісії в залежності від розподілу по ступеням активності васкуліту показав, що тенденція до зниження рівню компоненту С3 відмічається при III ступеню активності - $p_{III-K} = 0,0146$, при I-II ступеню рівень С3 також був низьким,але достовірної різниці не було знайдено. (табл. 2.7)

Рівень компоненту С4 і в період клінічної ремісії стабільно наближувався до показників контрольної групи, але достовірно не був зазначений.

Рівень МАК може бути розглянутий як класифікаційний критерій ступеню активності ГВ у дітей ($KWH=24,6$, $p=0,01$).

Рівень МАК і в періоді ремісії при всіх ступенях активності залишається достовірно високим у порівнянні із групою контролю ($p_{I-k}=0,0121$; $p_{II-k}=0,0137$; $p_{III-k}=0,0122$);).

Встановлені певні кореляційні зв'язки між деякими біохімічними показниками та рівнями значень компонентів системи комплементу (рис. 2.1)

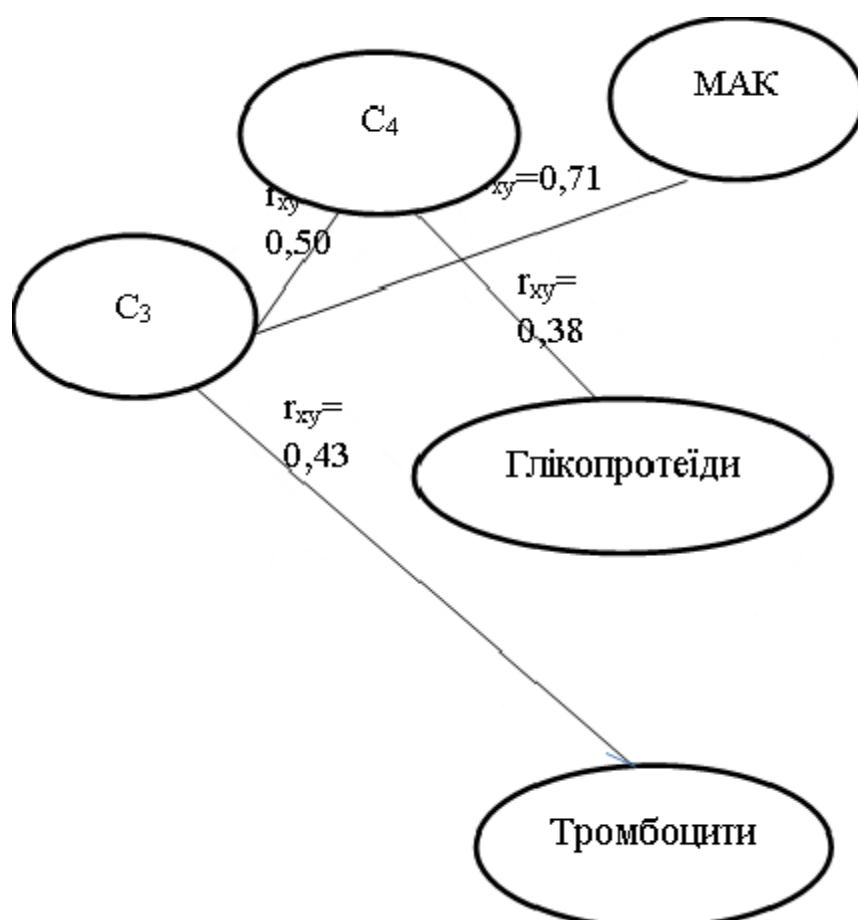


Рисунок 2.1

Кореляційні зв'язки біохімічних показників крові та компонентів системи комплементу у дітей, що хворі на геморагічний васкуліт

У хворих в гострому періоді ГВ зафіксовано достовірні прямі кореляційні зв'язки глікопротеїдів та рівнів C_4 , серомукоїду, сечовини,

креатиніну ($r_{xy}=0,38$, $r_{xy}= 0,40$, $r_{xy}= 0,63$, $r_{xy}= 0,31$ відповідно ($p<0,05$)), рівнів компонентів системи комплементу С3 та С4 ($r_{xy} = 0,50$ відповідно ($p<0,05$)), С3 та тромбоцитів, МАК ($r_{xy}= 0,43$ ю $r_{xy}= 0,71$ ($p<0,05$)), ШОЕ та лейкоцитів,тромбоцитів ($r_{xy}=0,22$, $r_{xy}= 0,24$ відповідно ($p<0,05$)).

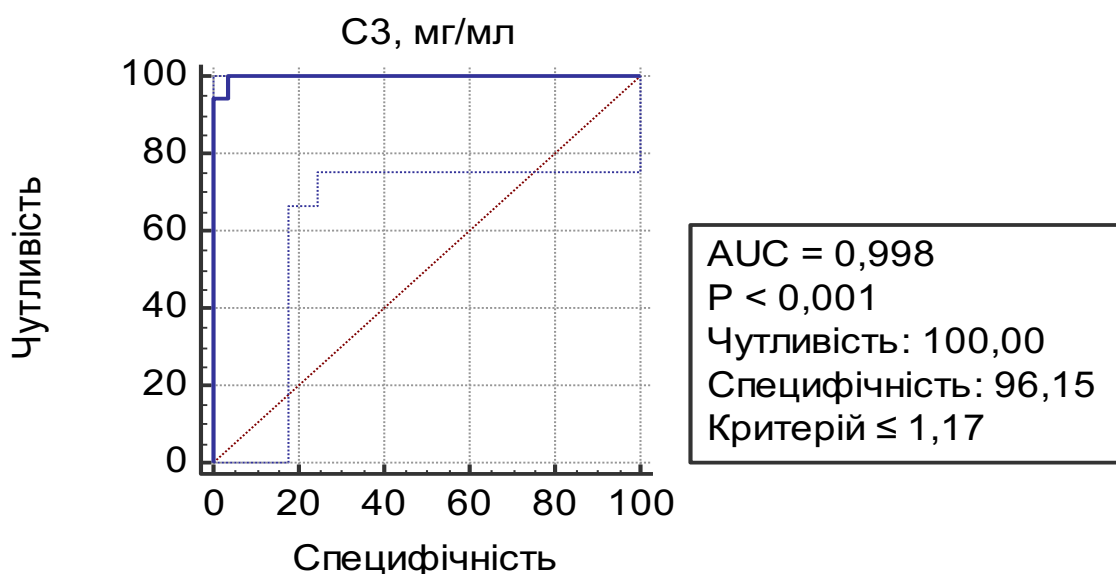


Рис. 2.2. Характеристична крива взаємозв'язку рівню компоненту системи комплементу С3 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Результати аналізу рівню копоненту системи комплементу С3 у сироватці крові демонструють, що рівень С3 нижчий, ніж 1,17 г/л , передбачає розвиток ниркового синдрому 100,00 % (95 % СІ 81,5 - 100,0), специфічністю 96,15 % (95 % СІ 80,4 - 99,9) (AUC = 0,998 [0,92; 1,00]) (рис.2.2).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність

на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,99 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис.2.3.).

Площа під кривою	0,998
95 % довірчий інтервал	0,915 - 1,000
Рівень значущості p	< 0,0001
Індекс	0,9615
Критерій	$\leq 1,17$

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % CI	Специфічність	95 % CI
<0,56	0,00	0,0 - 18,5	100,00	86,8 - 100,0
$\leq 1,13$	94,44	72,7 - 99,9	100,00	86,8 - 100,0
$\leq 1,15$	94,44	72,7 - 99,9	96,15	80,4 - 99,9
$\leq 1,17$	100,00	81,5 - 100,0	96,15	80,4 - 99,9
$\leq 1,69$	100,00	81,5 - 100,0	0,00	0,0 - 13,2

Рис.2.3. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня компонента системи комплементу C3 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Результати аналізу рівню копоненту системи комплементу C4 у сироватці крові демонструють, що рівень C4 нижчий, ніж 0,38 г/л , передбачає розвиток ниркового синдрому 100,00 % (95 % CI 81,5 - 100,0), специфічністю 88,46 % (95 % CI 69,8 - 97,6) (AUC = 0,984 [0,89; 1,00]) (рис. 2.4.).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,98 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис.2.5).

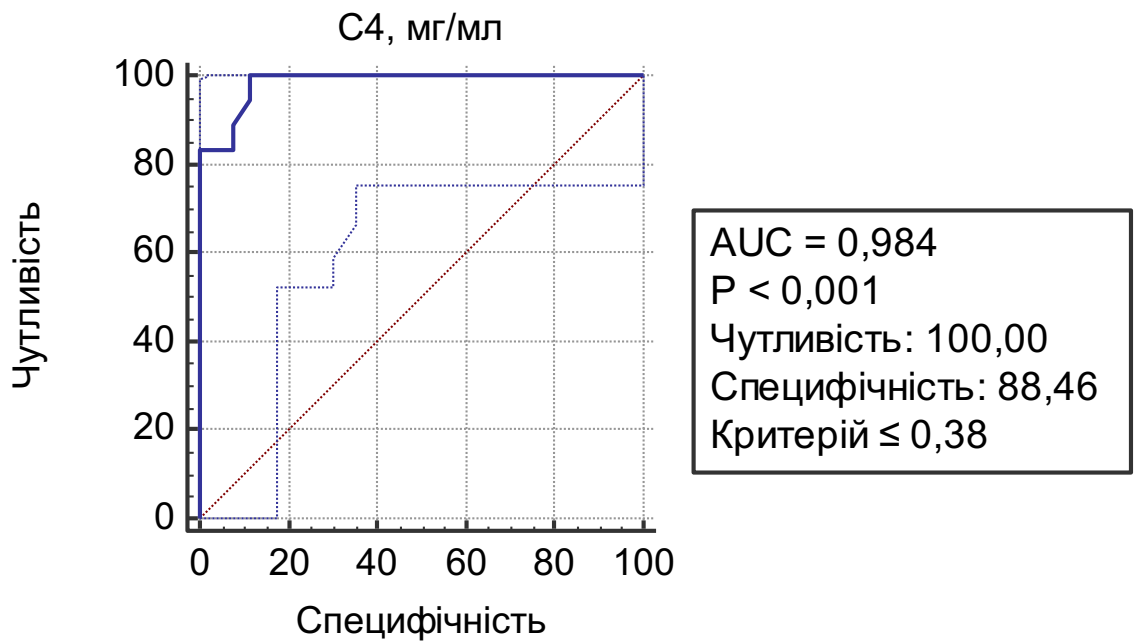


Рис.2.4 Характеристична крива взаємозв'язку рівню компоненту системи комплементу C4 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Площа під кривою	0,984
95 % довірчий інтервал	0,891 - 1,000
Рівень значущості p	< 0,0001
Індекс	0,8846
Критерій	≤0,38

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % CI	Специфічність	95 % CI
≤0,34	83,33	58,6 - 96,4	100,00	86,8 - 100,0
≤0,35	83,33	58,6 - 96,4	92,31	74,9 - 99,1
≤0,36	88,89	65,3 - 98,6	92,31	74,9 - 99,1

$\leq 0,37$	94,44	72,7 - 99,9	88,46	69,8 - 97,6
$\leq 0,38$	100,00	81,5 - 100,0	88,46	69,8 - 97,6

Рис. 2.5 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня компонента системи комплементу C4 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

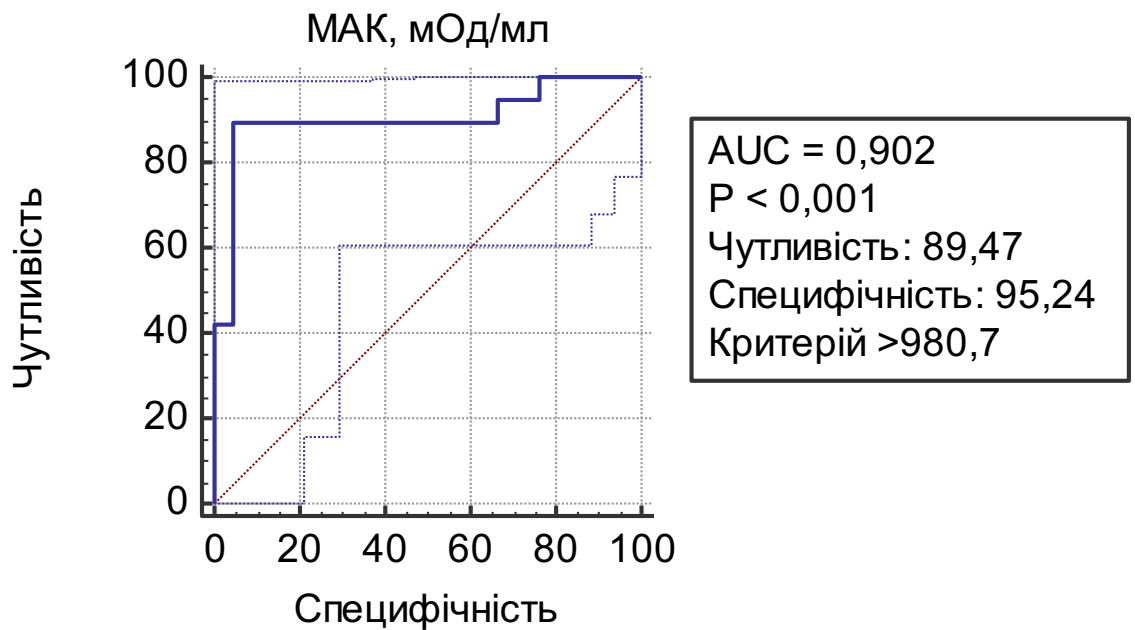


Рис.2.6 Характеристична крива взаємозв'язку рівню МАК у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Результати аналізу рівню МАК у сироватці крові демонструють, що рівень МАК більше, ніж 980,7 мОд/мл, передбачає розвиток ниркового синдрому 89,5 % (95 % CI 66,9 - 98,7), специфічністю 95,24 % (95 % 76,2 - 99,9) (AUC = 0,902 [0,77; 1,00]) (рис.2.6).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність

на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,902 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис.2.7).

Площа під кривою	0,902
95 % довірчий інтервал	0,766 - 1,000
Рівень значущості p	< 0,001
Індекс	0,847
Критерій	>980,7

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % СІ	Специфічність	95 % СІ
>590,9	100,00	82,4 - 100,0	23,81	8,2 - 47,2
>610,1	94,74	74,0 - 99,9	23,81	8,2 - 47,2
>790,9	89,47	66,9 - 98,7	33,33	14,6 - 57,0
>980,7	89,47	66,9 - 98,7	95,24	76,2 - 99,9
>1112,5	42,11	20,3 - 66,5	95,24	76,2 - 99,9

Рис.2.7 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня МАК у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Резюме до розділу 2

Активація комплементу відіграє роль у патогенезі IgA-нефропатії. З трьох шляхів активації комплементу альтернативний та лектиновий шляхи беруть участь у формуванні нефропатії при ГВ. Зауважимо, що фактори комплементу та їх фрагменти можуть служити потенційними біомаркерами формування нефропатії при ГВ в сироватці крові, сечі або нирковій тканині. Компонент комплементу C3 зазвичай присутній у тому ж розподілі, що і IgA. Рівні циркуляції різних білків комплементу були запропоновані як прогностичні біомаркери при ГВ. У кількох дослідженнях в Азії високий рівень IgA та C3 у сироватці крові був пов'язаний із прогресуванням захворювання. Інше дослідження показало, що знижений рівень C3 у сироватці крові (<90 мг / дл) передбачав гірший результат, який згодом трансформувався у нирковий синдром при ГВ. Різні рівні компоненту системи комплементу C3 визначалися при ГВ у дослідженнях науковців, де зазначався як високий, так і низький вміст у сироватці крові. (Zhang J, Wang 2013).

Краще розуміння ролі компонентів системи комплементу при ГВ-нефропатії може обґрунтувати терапії, що потенційно може бути спрямована на комплемент, зокрема C3, C4 та МАК..

Зниження рівню компоненту C3 системи комплементу було значним у гострій фазі у обох випадках з або без залучення нирок, що доводило феномен гіпокомпліментемії не залежить від тяжкості процесу ГВ, так само як і Motoyama O1, Iitaka K у дослідженні . У деяких дослідженнях [Fervenza FC, Zhang Yю] атипічний постінфекційний гломерулонефрит був зв'язаний із дефектами регуляції альтернативного шляху активації системи комплементу. Ці дефекти містять мутації в білках, що регулюють комплемент, і антитіла до C3 конвертази, відомі як C3 нефритні фактори. В результаті, активований альтернативний шлях комплементу не піддається контролю навіть після лікування інфекції.

Згідно отриманих даних активація компонентів комплементу за альтернативним шляхом, тобто утворенням МАК, спостерігається в гострий період захворювання і характеризується масивним викидом комплексів у сироватку крові. Активація комплементу, яка веде до генерації МАК, може бути залучена в патогенез пошкодження судин у значно більшій кількості уражень нирок при ГВ. Такі результати знаходять відображення у працях науковців [90,95]. Каваса та автори [118] повідомили, що рівень МАК у був підвищений в крові у 83% пацієнтів у гострій фазі, і що він був пов'язаний з рецидивом під час спостереження, але фракції С3 і С4 показали нормальний або підвищений рівень. Проте також повідомляється, що неможливо довести, що активація комплементу бере участь у механізмі патогенезу ГВ у дітей [108, 136].

Підвищення рівня С3 та МАК у плазмі суттєво корелювало. Важливо відзначити значну кореляцію між тяжкістю васкуліту та рівнем С3 та МАК у плазмі крові. Відкладення компоненту системи комплементу С3 в мембранній зоні епідермальної базальної мембрани супроводжувалось відкладеннями МАК. Ці дані демонструють, що існує локальна та системна активація цілого каскаду комплементу при ГВ у дітей.

Ці дані демонструють, що існує локальна та системна активація цілого каскаду компонентів системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей. Наявність саме периваскулярних відкладень МАК, С3 наводить на думку про втручання регуляторного механізму локальної активації комплементу при ГВ.

Асоціюються із розвитком ниркового синдрому рівні компонентів системи комплементу С3 та С4 нижче, ніж 1,17 г/л та 0,38 г/л відповідно (AUC = 0,998, AUC = 0,984 відповідно). Предикторним показником також являється вміст МАК у сироватці крові більше, ніж 980,7 мОд/мл (AUC = 0,902).

Отже, вимірювання у плазмі рівнів С3 та МАК виявляється чутливим показником активації системи комплементу та тяжкості захворювання при ГВ.

РОЗДІЛ 3 . БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ФНП ТА IL₈ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ТА ПЕРІОД КЛІНІЧНОЇ РЕМІСІЇ.

Головними активаторами пошкодження судинного ендотелію при ГВ можуть бути прозапальні цитокіни, що залучені до ініціації нейтрофілів. IL – 8, що активує Т-лімфоцити і епітеліальний білок нейтрофілів (ENA-78) та приймають участь у забезпеченні хемотаксису нейтрофілів до локацій запалення. Діти , які мають поліморфізм IL8, частіше підвержені ризику розвитку ниркового синдрому при ГВ [Amoli M.M. et al., 2002]. Так, поряд зі збільшенням рівнів ФНП, пацієнти з ГВ мають підвищення рівня судинного ендотеліального ростового фактору (VEGF) під час гострої фази захворювання [Topaloglu R. et al., 2001]. Підвищення концентрації ФНП веде за собою збільшення синтезу ендотеліальних пептидів-вазоконстрикторів, що викликає порушення регуляції тонуусу судин при ГВ.

Аналізуючи вікові показники рівню ФНП у порівнянні із групою контролю не було зафіксовано достовірних відмінностей, але було зафіксовано міжгрупові достовірні відмінності цього показника в гострий період ($p_{I-III} = 0,0012$; $p_{II-III} = 0,0133$) та в період клінічної ремісії ($p_{I-III} = 0,0015$; $p_{II-III} = 0,0114$) (табл. 3.1 та табл. 3.2). Також відмітимо, що Тест Краскала-Уоліса зафіксував високий критерій Н ($KWH=18,7$, $p=0,01$), який достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах в гострий період захворювання.

Рівень IL8 у дітей різного віку, хворих на ГВ у гострий період захворювання був достовірно значно вищим у порівнянні із групою

контролю (pI-к= 0,0143; pII-к = 0,0157; pIII-к = 0,003) та залишався високим і в період клінічної ремісії (pI-к= 0,0121; pII-к = 0,0167; pIII-к = 0,0022).

Таблиця 3.1

Рівні ФНП та ІL₈ у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт у гострий період захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) n=20	Вік дітей, хворих на геморагічний васкуліт		
		1 рік – 6 років 11 міс 29 днів n=20	7 років – 12 років 11 міс 29 днів n=11	13 років - 17 років 11 міс 29 днів n=11
ФНП, (г/л)	4.9	5.53	7.13	9.84
	3.6	3.87	4.67	6.93
	6.3	9.10	8.69	16.50
KWH=18,7 ,p=0,01; MW U Test: pI-к= 0,4671; pII-к = 0,0171; pIII-к = 0,0162; pI-II = 0,3022; pI-III = 0,0012; pII-III= 0,0133				
ІL ₈ , (г/л)	8.8	22.1	16.6	46.20
	6.2	10.10	11.30	27.90
	9.1	36.40	22.80	80.10
KWH=45,7 ,p=0,02; MW U Test: pI-к= 0,0143; pII-к = 0,0157; pIII-к = 0,003; pI-II = 0,1862; pI-III = 0,0004; pII-III= 0,0000				

Тест Краскала-Уоліса зафіксував високий критерій H (KWH=18,7 ,p=0,01), який достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах в період розгорнутих клінічних проявів, та не було зафіксовано такої відмінності у період ремісії.

Аналізуючи показники в залежності від форми захворювання отримали наступні данні. В період розгорнутих клінічних проявів рівень інтерлейкіну - 8 реєструвався на високих цифрах при всіх формах васкуліту у порівнянні із

показниками групи контролю (: $p_{I-k} = 0,0132$; $p_{II-k} = 0,0144$; $p_{III-k} = 0,0021$; $p_{IV-k} = 0,0011$).

Таблиця 3.2.

Рівні ФНП та IL_8 у дітей різного віку, хворих на геморагічний васкуліт у період клінічної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Група контролю (к) n=20	Вік дітей, хворих на IgA-васкуліт		
		1 рік – 6 років 11 міс 29 днів n=20	7 років – 12 років 11 міс 29 днів n=11	13 років - 17 років 11 міс 29 днів n=11
ФНП, (г/л)	4.92	4.91	6.31	11.81
	3.61	3.67	4.23	5.64
	6.32	8.10	7.96	28.20
KWH=17,31 ,p=0,02; MW U Test: $p_{I-k} = 0,1380$; $p_{II-k} = 0,0682$; $p_{III-k} = 0,0103$; $p_{I-II} = 0,1422$; $p_{I-III} = 0,0015$; $p_{II-III} = 0,0114$				
IL_8 , (г/л)	8.8	19.11	19.64	41.27
	6.2	9.10	12.30	21.90
	9.1	32.40	27.88	80.60
KWH=47,61 ,p=0,02; MW U Test: $p_{I-k} = 0,0121$; $p_{II-k} = 0,0167$; $p_{III-k} = 0,0022$; $p_{I-II} = 0,5692$; $p_{I-III} = 0,0000$; $p_{II-III} = 0,0003$				

Згідно отриманих даних, у гострій період зафіксовано, що рівень інтерлейкіну при шкірній формі у порівнянні із шкірно- суглобовою був достовірно вищим ($p_{I-II} = 0,0018$), у той час як при змішаній формі з нирковим синдромом цей показник був вище ніж при шкірній формі ($p_{I-IV} = 0,0055$). Рівень IL_8 реєструався достовірно вищим при змішаній формі у

порівнянні із шкірно-суглобовою ($p_{II-III} = 0,0141$) у гострий період . У цей же час реєструвалася достовірно вищим IL_8 при змішаній формі із нирковим синдромом у порівнянні із абдомінальною формою та шкірно- суглобовою відповідно ($p_{III-IV} = 0,0001$ та $p_{II-IV} = 0,0018$), що являється цілком логічним (табл. 3.3).

Також в гострий період тест Краскала-Уоліса зафіксував високий критерій H ($KWH=62,12$, $p=0,01$), який достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах .

В динаміці показник IL_8 залишається достовірно високим ($KWH=26,34$, $p=0,00$).

Таблиця 3.3

Рівні ФНП-а та IL_8 у дітей з геморагічним васкулітом в залежності від форми у гострий період захворювання, ($Me(Lq;Uq)$)

Показник	Форма				Група контролю (n=20)
	Шкірна (n=4)	Шкірн о- суглобова (n=8)	Змішана (n=9)	Змішана з нирковим синдромом (n=9)	
IL_8 , (пг/мл)	33.20	17.80	36.6	64.20	8.8
	27.90	9.53	14.50	13.64	6.2
	35.60	36.10	69.80	77.90	9.1
<p>$KWH=62,12$,$p=0,01$; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0132$; $p_{II-K} = 0,0144$; $p_{III-K} = 0,0021$; $p_{IV-K} = 0,0011$ $p_{I-II} = 0,0018$; $p_{I-III} = 0,2531$; $p_{I-IV} = 0,0055$; $p_{II-III} = 0,0141$; $p_{II-IV} = 0,0018$; $p_{III-IV} = 0,0001$</p>					
ФНП, (пг/мл)	5.96	8.69	7.67	8.44	4.9
	4.84	5.75	4.67	5.61	3.6
	7.63	11.30	8.40	13.30	6.3

KWH=17,41 ,p=0,05;

MW U Test: $p_{I-к} = 0,3142$; $p_{II-к} = 0,0181$; $p_{III-к} = 0,0171$; $p_{IV-к} = 0,0118$

$p_{I-II} = 0,0028$; $p_{I-III} = 0,1417$; $p_{I-IV} = 0,0005$; $p_{II-III} = 0,6221$; $p_{II-IV} = 0,3128$; $p_{III-IV} = 0,3121$

Слід відмітити, що у період ремісії показник інтерлейкіну-8 при шкірно-суглобовій, абдомінальній та змішаній формі з нирковим синдромом залишався достовірно високими у порівнянні із групою контролю ($p_{II-к} = 0,0108$; $p_{III-к} = 0,0163$; $p_{IV-к} = 0,0166$ відповідно). Між вищезазначеними формами також реєструвалася достовірна різниця- пацієнти із змішаною формою з нирковим синдромом мали вищий рівень ІL₈ ніж при шкірній, шкірно-суглобовій, абдомінальній формах ($p_{I-IV} = 0,0005$; $p_{II-IV} = 0,0106$; $p_{III-IV} = 0,0001$ відповідно) (табл 3.4)

Щодо ситуації із рівнем ФНП в період розгорнутих проявів, то був зафіксований достовірно високий рівень цього показника у порівнянні із показниками групи контролю ($p_{IV-к} = 0,0118$), та рівень фактору некрозу пухлини був вищим у дітей із шкірно-суглобовою формою у порівнянні із шкірною формою ($p_{I-II} = 0,0028$) та при змішаній формі з нирковим синдромом цей показник вище, ніж при шкірній ($p_{I-IV} = 0,0005$) (табл.3.3). У період клінічної ремісії достовірно не було відмінностей між формами та групою контролю, та між формами самотіно. (табл. 3.4.)

Пацієнти з геморагічним васкулітом при дослідженні рівнів ФНП та ІL₈ були розділені на дві групи: група А (n = 22) - хворі з ГВ без ураження нирок і група Б (n = 18) –особи з ГВ з нирковим синдромом.

Аналіз Краскала – Уоліса зафіксував високо статистично значущий критерій Н для ІL-8 (табл.4.5) в гострий період ($H=17,421$, $p=0,0002$) та період ремісії ($H=13,035$, $p= 0,0015$), що достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах.

Рівні ФНП та ІЛ₈ у дітей в залежності від форми геморагічного васкуліту в період клінічної ремісії захворювання, (Me(Lq;Uq))

Показник	Форма				Група контролю (n=20)
	Шкірна (n=4)	Шкірна суглобова (n=8)	Змішана (n=9)	Змішана з нирковим синдромом (n=9)	
ІЛ-8, (пг/мл)	10.00	27.10	13.80	40.96	8.8
	6.41	21.90	10.70	6.79	6.2
	38.90	44.60	56.40	128.15	9.1
KWH=26,34 ,p=0,00; MW U Test: p _{I-к} = 0,4143; p _{II-к} = 0,0108; p _{III-к} = 0,0163; p _{IV-к} = 0,0166 p _{I-II} = 0,0128; p _{I-III} = 0,3327; p _{I-IV} = 0,0005;p _{II-III} = 0,0041; p _{II-IV} = 0,0106; p _{III-IV} = 0,0001					
ФНП, (пг/мл)	4.26	4.75	4.18	7.31	4.9
	3.44	3.28	3.69	3.69	3.6
	5.73	8.40	4.70	28.20	6.3
KWH=9,74 ,p=0,67; MW U Test: p _{I-к} = 0,3243; p _{II-к} = 0,5457; p _{III-к} = 0,3213; p _{IV-к} = 0,0169 p _{I-II} = 0,2318; p _{I-III} = 0,4337; p _{I-IV} = 0,6625;p _{II-III} = 0,1541; p _{II-IV} = 0,2348; p _{III-IV} = 0,2321					

Рівень ІЛ-8 у обох групах хворих (А та Б) були значно вищими в гострий період, ніж у контрольній групі, і різниця була статистично значущою (p =0.0004 та p= 0.0002 відповідно), але не було зафіксовано значущої різниці поміж групами хворих А та Б (p=0.1087).

Таблиця 3.5

Рівні ФНП, ІЛ-8 у гострий період та у період ремісії у дітей з геморагічним васкулітом груп А та Б та контрольної групи

Рівні показників	Група А n=22	Група Б n= 18	Контрольн а група n= 20	Р
Гострий період				
ІЛ-8, (пг/мл)	19.5	27.8	8.8	$P_{A-B} = 0.1087$
	9.6	14.5	6.2	$P_{A-K} = 0.0004$
	36.4	77.5	9.1	$P_{B-K} = 0.0002$
ФНП, (пг/мл)	6.9	7.5	4.9	$P_{A-B} = 0.5497$
	5.4	4.6	3.6	$P_{A-K} = 0.0574$
	9.1	13.3	6.3	$P_{B-K} = 0.0849$
Період клінічної ремісії				
ІЛ-8, (пг/мл)	11.4	24.1	8.8	$P_{A-B} = 0.0375$
	6.8	10.8	6.2	$P_{A-K} = 0.0327$
	23.9	56.4	9.1	$P_{B-K} = 0.0006$
ФНП, (пг/мл)	4.8	4.4	4.9	$P_{A-B} = 0.7034$
	3.4	3.7	3.6	$P_{A-K} = 0.8879$
	6.7	10.3	6.3	$P_{B-K} = 0.8676$

У період ремісії рівень ІЛ-8 був достовірно вищим у хворих групи Б у порівнянні із групою хворих А і групою контролю ($p=0.0327$ і $p=0.0005$ відповідно) та відзначився вищий рівень ІЛ-8 у групі хворих групи Б у порівнянні із групою хворих А ($p=0.0375$). Тест Вілкоксона показав, що рівні ІЛ-8 були значно вищими в обох групах у гострому періоді та періоді ремісії ($T=0,00$; $p=0,00006$ та $T=16,0$, $p=0,00247$).

Навпаки, не було визначено достовірної різниці між медіанами в обох періодах рівню ФНП ($H=4,136$, $p=0,1264$; $H=0,133$, $p=0,9356$). Рівень ФНП мав тенденцію до підвищення в гострий період у пацієнтів з групи Б у порівнянні із пацієнтами з групи А та контролем, але статистично не був значущим ($p > 0,05$). Рівень же ФНП у обох періодах ГВ всіх групах достовірно не змінювався. В період ремісії значення ФНП наближувався до показників контрольної групи та статистично був недостовірним ($p > 0,05$). Тест Вілкоксона показав, що рівні ФНП були значно вищими в обох групах у гострому періоді та періоді ремісії ($T=0,00$, $p=0,007$ та $T=0,00$, $p=0,0002$).

Зафіксований прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та ФНП саме у пацієнтів з групи Б в гострий ($r=0,527$, $p \leq 0,05$) та період ремісії ($r=0,658$, $p=0,05$) відповідно, $p \leq 0,05$). Був відмічений прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та ФНП в гостру фазу ГВ ($r=0,396$, $p \leq 0,05$).

Показник ІЛ-8 в гострий період захворювання в залежності від ступеню активності васкуліту був вищим при всіх трьох ступенях у порівнянні із групою контролю ($p_{I-K}=0,0143$; $p_{II-K}=0,0118$; $p_{III-K}=0,0133$; відповідно).

Також встановлено, що рівень ІЛ-8 у дітей із III ступенем активності васкуліту достовірно вищий ніж у дітей із I або II ступенем активності ($p_{I-III}=0,0012$; $p_{II-III}=0,0011$ відповідно).

В динаміці ІЛ-8 залишається достовірно високим при I та III ступенях активності у порівнянні із групою контролю ($p_{I-K}=0,0043$; $p_{III-K}=0,0143$ відповідно).

Таблиця 3.6

**Рівень показників ФНП, ІЛ-8 в залежності від ступеню активності
захворювання у гострий період геморагічного васкуліту**

Показник \ Ступінь	I ступінь n=8	II ступінь n = 14	III ступінь n = 18	Контрольна група n= 20
ІЛ-8, (пг/мл)	20.35	18.65	32.5	8.8
	10.34	9.69	15.2	6.2
	73.45	29.50	77.5	9.1
KWH=31,3 ,p=0,01; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0143$; $p_{II-K} = 0,0118$; $p_{III-K} = 0,0133$; $p_{I-II} = 0,2312$; $p_{I-III} = 0,0012$; $p_{II-III} = 0,0011$				
TNF α , (пг/мл)	6.81	7.80	7.83	4.9
	4.84	5.64	4.67	3.6
	8.06	10.70	16.50	6.3
KWH=12,8 ,p=0,44; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0253$; $p_{II-K} = 0,0112$; $p_{III-K} = 0,0152$; $p_{I-II} = 0,3422$; $p_{I-III} = 0,2544$; $p_{II-III} = 0,1442$				

Відзначимо, що рівень ІЛ-8 при III ступеню у порівнянні із I та II також залишався достовірно вище ($p_{I-III} = 0,0012$; $p_{II-III} = 0,0022$).

Аналіз Краскала – Уоліса зафіксував високо статистично значущий критерій H для ІЛ-8 (табл.4.6 , табл. 4,7) в гострий період (KWH=31,3 ,p=0,01;) та період ремісії (KWH=22,14 ,p=0,00), що достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах.

Рівень фактору некрозу пухлини в гострий період захворювання при II та III ступенях активності реєструвався вищим у порівнянні із групою

контролю (; $p_{II-K} = 0,0112$; $p_{III-K} = 0,0152$), але достовірної різниці між рівнями при різних ступенях активності не було зафіксовано (табл.3.6). В динаміці, рівень ФНП мав тенденцію до наближення до показника групи контролю, але статистично не був значущим.

Таблиця 3.7

Рівень показників ФНП , ІЛ-8 в залежності від ступеню активності захворювання у період ремісії геморагічний васкуліт

Показник \ Ступінь	I ступінь n=8	II ступінь n = 14	III ступінь n = 18	Контрольна група n= 20
ІЛ-8, (пг/мл)	12.6 6.79 50.30	11.00 6.88 17.90	26.45 10.80 56.40	8.8 6.2 9.1
KWH=22,14 ,p=0,00; MW U Test: $p_{I-K} = 0,0043$; $p_{II-K} = 0,6108$; $p_{III-K} = 0,0143$; $p_{I-II} = 0,1332$; $p_{I-III} = 0,0012$; $p_{II-III} = 0,0022$				
TNF α , (пг/мл)	4.90 3.44 6.60	4.88 3.36 7.55	4.43 3.69 10.90	4.9 3.6 6.3
KWH=9,91 ,p=0,15; MW U Test: $p_{I-K} = 0,6713$; $p_{II-K} = 0,6391$; $p_{III-K} = 0,2841$; $p_{I-II} = 0,4432$; $p_{I-III} = 0,6624$; $p_{II-III} = 0,4328$				

Рівень інтерлейкіну-8 можемо вважати класифікаційним критерієм ступеню активності ГВ у дітей (KWH=22,14 ,p=0,00).

Для встановлення взаємозв'язків між показниками побудована ROC-крива

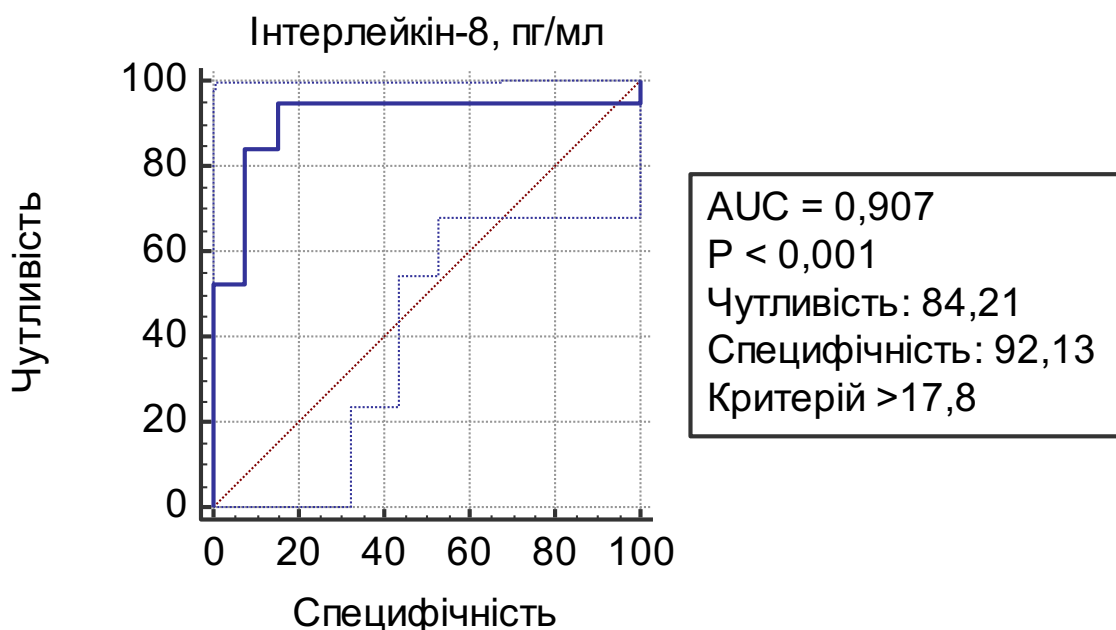


Рис.3.1 Характеристична крива взаємозв'язку рівню інтерлейкіну-8 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Результати аналізу рівню інтерлейкіну-8 у сироватці крові демонструють, що рівень інтерлейкіну-8 більше, ніж 17,8 пг/мл, передбачає розвиток ниркового синдрому 84,2 % (95 % СІ 66,9 - 98,7), специфічністю 92,13 % (95 % 76,2 - 99,9) (AUC = 0,907 [0,77; 1,00]) (рис.3.1).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,907 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис.3.2).

Площа під кривою	0,907
95 % довірчий інтервал	0,751 - 1,000
Рівень значущості p	< 0,001
Індекс	0,793
Критерій	>14,9

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

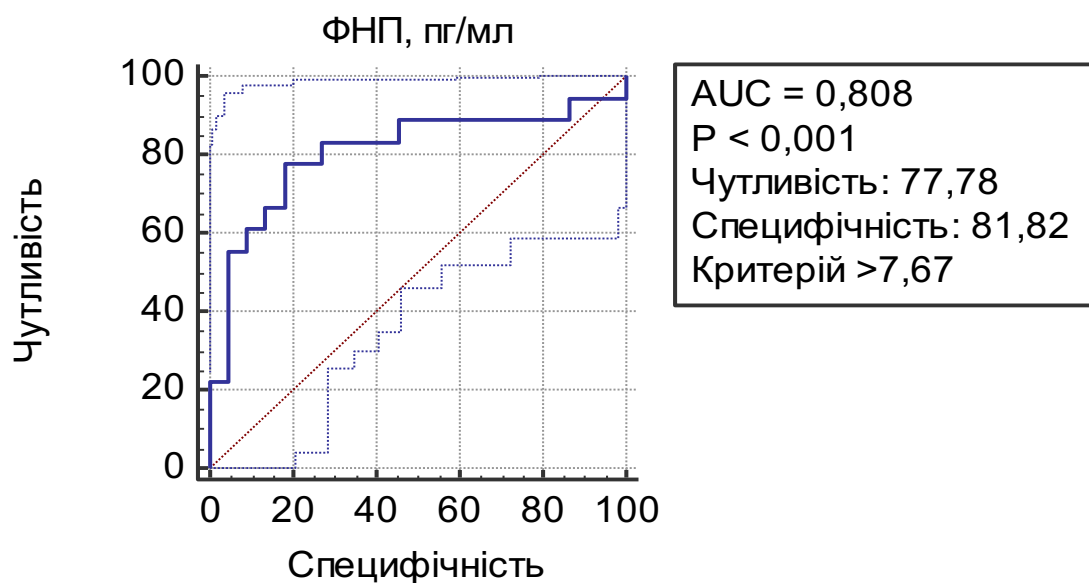
Критерій	Чутливість	95 % СІ	Специфічність	95 % СІ
≥7,19	100,00	82,4 - 100,0	0,00	0,0 - 24,7
>16,6	84,21	60,4 - 96,6	84,62	54,6 - 98,1
>17,8	84,21	60,4 - 96,6	92,31	64,0 - 99,8
>27,8	52,63	28,9 - 75,6	92,31	64,0 - 99,8
>29,5	52,63	28,9 - 75,6	100,00	75,3 - 100,0

Рис. 3.2 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня інтерлейкіну-8 у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт

Результати аналізу рівню ФНП у сироватці крові демонструють, що рівень ФНПа більше, ніж 7,67 пг/мл, передбачає розвиток ниркового синдрому 77,78 % (95 % СІ 52,4 - 93,6), специфічністю 81,82 % (95 % 59,7 - 94,8) (AUC = 0,81 [0,65; 1,00]) (рис.3.3).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50 %, площу під кривою AUC = 0,81 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис 3.4.).

Рис. 3.3 Характеристична крива взаємозв'язку рівню ФНПа у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт



Площа під кривою	0,808
95 % довірчий інтервал	0,653 - 1,000
Рівень значущості p	< 0,001
Індекс	0,596
Критерій	>7,67

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % CI	Специфічність	95 % CI
≥2,38	100,00	81,5 - 100,0	0,00	0,0 - 15,4
>2,95	94,44	72,7 - 99,9	13,64	2,9 - 34,9
>7,13	77,78	52,4 - 93,6	72,73	49,8 - 89,3
>7,67	77,78	52,4 - 93,6	81,82	59,7 - 94,8
>8,93	55,56	30,8 - 78,5	90,91	70,8 - 98,9

Рис.3.4 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня ФНПа у сироватці крові та розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Резюме до розділу 3

Експериментальні дослідження свідчать про важливу роль ФНП упід час деструкції ендотеліальних клітин (Rajagopalan S et al., 2004). Прозапальні цитокіни беруть участь у патогенезі і впливають на гістологічні та функціональні зміни тканини нирки, виконують роль представника і регулюють імунні і прозапальні реакції у хворих із нирковим синдромом при ГВ. При вивченні нефропатій показано, що високий рівень ФНП- α в плазмі і сечі характеризує більш важке гістологічне пошкодження тканини і його рівень знижується після терапії. Системний ФНП може збільшувати рівень нефритогенних IgA-вмістких імунних комплексів, що призводить у свою чергу до посилення гломерулярного пошкодження при нефропатії при ГВ. Встановлено, що ФНП- α надає однаковий вплив на формування гістопатологічних змін ниркової тканини

Рівень IL8 у дітей ,хворих на ГВ у гострий період захворювання і фази клінічної ремісії був вищим у порівнянні із групою контролю ($p=0,01$), незалежно від статі та віку дитини. Відмічалось достовірне підвищення рівню IL8 у дітей із змішаними формами ГВ у порівнянні із простими формами у гостру фазу захворювання, проте найвищим рівень IL8 фіксувався у пацієнтів із нирковою формою захворювання. В період ремісії прозапальний цитокін IL8 залишався достовірно високим у порівнянні із групою контролю при змішаних формах ГВ.

Рівень ФНП у дітей, хворих на ГВ у гострий період захворювання був підвищений у порівнянні із групою контролю, та був достовірно вищим при змішаній формі із залученням нирок, незалежно від статі та віку пацієнтів.

Рівні інтерлейкіну-8 та ФНП більше, ніж 17,8 пг/мл та 7,67 пг/мл відповідно, передбачає розвиток ниркового синдрому (AUC = 0,907 та AUC

= 0,902 відповідно) і являються відносно предикторними показниками розвитку ниркового та абдомінального синдромів.

Наші результати дозволяють припустити, що підвищений рівень ФНП-альфата інтерлейкіну-8 в сироватці крові індукують низку функціональних та морфологічних змін у клітинах клубочка у гострій фазі і можуть бути використані як маркери для моніторингу активності захворювання НСП з важким ураженням нирок.

Ми припускаємо, що сироваткові ІЛ-8, відіграють ключову роль у індукції ГВ у дітей. На основі наших результатів рівні ІЛ-8 та ФНП можуть бути корисними як маркери для моніторингу розвитку ниркового синдрому при геморагічному васкуліті і можуть бути використані як маркери для моніторингу розвитку ураження шлунково-кишкового тракту.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НИРКОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ.

В основі патогенезу ГВ лежить асептичне ушкодження ендотелію мікросудин ЦІКами, що проявляється поширеним мікротромбозом, геморагіями, розладами мікроциркуляції [57,145, 169]. Відомо, що клініко-лабораторні ознаки розвитку ниркового синдрому при ГВ визначають на 3-4 тижні від початку захворювання. Саме тому існує необхідність як можна раніше передбачити несприятливі наслідки хвороби [22,29]. Висока частота захворюваності на ГВ, важкість перебігу та можливість залучення в патологічний процес нирок із подальшим розвитком ХНН визначають актуальність вивчення даного захворювання [140].

Проблематика теоретичної та практичної нефрології це прогресування хронічних захворювань нирок, що супроводжується наростанням ниркової недостатності. Такий стан вимагає замісної ниркової терапії на термінальній стадії [143].

Вченими доведено, що будь-яке пошкодження клітин паренхіми нирок призводить до видфлення ними медіаторів запалення. Прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-8 і ФНП , впливають на область пошкодження і формують запальний інфільтрат [162, 89].

Аналізуючи виявлені статистичні відмінності біохімічних та імунологічних параметрів у хворих на ГВ в залежності від наявності ниркового синдрому, ми провели математичне моделювання ймовірності розвитку такого синдрому у дітей, хворих на ГВ.

Виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу для визначення факторів, що обов'язково враховані під час прогнозування формування розвитку ниркового синдрому.

Бінарною залежною змінною обрано: розвиток ниркового синдрому – «1» і відсутність розвитку ниркового синдрому – «0».

Кожну якісну ознаку закодовано як «1», якщо в дитини наявна ця ознака, або «0», якщо цієї ознаки не було зафіксовано.

Незалежні предиктори розбили на такі групи:

- Кількісні і якісні ознаки та активність патологічного процесу;
- Імунологічні показники (показники гуморального і клітинного імунітету, фагоцитозу);
- Параметри, які на нашу думку характеризують стан компонентів системи комплементу при геморагічному васкуліт.

Якість моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC). Цей показник рівний частці спостережень, які перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Наближення цього показника до 100% підвищує якість одержаної моделі.

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

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

де P - ймовірність прогнозованої події,

$$Z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n;$$

e - математична константа 2,72;

a - константа моделі;

X₁ , X₂ , X_n — значення незалежних змінних,

b₁ , b₂ , b_n — коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії,

n - порядковий номер предиктора, включеного до рівняння.

Створення логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення предикторів з визначенням мінімального набору прогностичних факторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення

коефіцієнта детермінації R², який показує частку впливу всіх предикторів моделі на дисперсію залежної змінної).

Встановлено, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ГВ рівні ШОЕ та ФНП. Інші чинники, які вивчалися, не продемонстрували сили зв'язку й ступеня значущості (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії показників гострої фази запалення у сироватці крові та активності патологічного процесу, що потенційно можуть впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Змінна	Коефіцієнт	P
Constant	1,127	
ШОЕ	-0,278	<0,001
Фактор некрозу пухлини	0,107	<0,001

Примітка. R² = 0,822, 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 75 випадків з 83, що складає 90,4%.

За результатами проведеного аналізу створено рівняння множинної регресії:

$$z = 1,127 - (0,278 * \text{ШОЕ}) + (0,107 * \text{ФНП})$$

Розглянемо випадок з дитиною із ГВ, змішаною формою з нирковим синдромом, рівні ШОЕ 28 мм/год та ФНП 48,5 пг/мл, то виходячи із рівняння:

$$z = 1,127 - (0,278 * 28) + (0,107 * 48,5)$$

$$z = -1,468$$

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини ниркового синдрому:

$$p = \frac{1}{1 + e^{1,468}} = 0,81$$

Таким чином, імовірність розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ, враховуючи лабораторні показники активності патологічного процесу дорівнює 0,81 або 81%. Такий рівень прогнозу та показники, які увійшли до моделі можуть задовільнити сучасного клініциста та науковця.

Слід враховувати, що під час прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ГВ наявність обтяжливого алергічного анамнезу, захворювань ЛОР органів та рівню МАК у сироватці крові. Інші чинники, які досліджувалися, не продемонстрували сили зв'язку й ступеня значущості (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії обтяжливого алергічного анамнезу, захворювань ЛОР органів та рівню МАК у сироватці крові, що потенційно можуть впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Змінна	Коефіцієнт	P
Constant	-1,025	
МАК	-0,001	<0,001
Обтяжливий алергологічний анамнез (ОАА)	1,383	<0,001
Захворювання ЛОР-органів (ЛОР)	1,694	<0,001

Примітка. R² = 0,792, 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 73 випадок з 83, що складає 87,9 %.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -1,025 - (0,00110 * \text{МАК}) + (1,383 * \text{ОАА}) + (1,694 * \text{ЛОР})$$

Розглянемо випадок з дитиною із ГВ, змішаною формою з нирковим синдромом, рівні МАК 1230 мУОД/мл та наявні захворювання ЛОР органів і обтяжливий алергологічний анамнез, то виходячи із рівняння:

$$z = -1,025 - (0,00110 * 1230) + (1,383 * 1) + (1,694 * 1)$$

$$z = 0,699$$

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини ниркового синдрому:

$$p = \frac{1}{1 + e^{0,699}} = 0,33$$

Таким чином, імовірність розвитку ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт, враховуючи лабораторний показник та дані анамнезу 0,33 або 33%. Проте, такий рівень прогнозу та показники, які увійшли до моделі, не можуть достовірно вказувати на розвиток ускладнень сучасного клініциста та науковця, що потребує більш глибокого дослідження пацієнтів з даною патологією.

З'ясовано, що чинниками, значення яких слід враховувати під час прогнозування ниркового синдрому у дітей з ГВ, є рівні ЦІК, абсолютна кількість В-лімфоцитів та МАК. Інші чинники, які задіяні під час розрахунків, не продемонстрували сили зв'язку й ступеня значущості, достатніх для їхнього врахування в якості впливових (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Статистині характеристики множинної логістичної регресії показників ЦІК, абсолютної кількості В-лімфоцитів та МАК, які потенційно спроможні впливати на формування ниркового синдрому у дітей, хворих на геморагічний васкуліт.

Змінна	Коефіцієнт	P
Constant	0,148	
МАК	0,000636	<0,001
ЦІК	0,00672	<0,001
В-лімфоцити абс.кількість	-0,386	<0,001

Примітка. R2 = 0,891, p<0,001

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = 0,150 + (0,000636 * \text{МАК}) + (0,00672 * \text{ЦІК}) - (0,386 * \text{В-лімфоцити абс.кількість})$$

Якщо ми розглянемо випадок дитини із ГВ, яка в результаті біохімічного обстеження мала наступні показники : ЦІК – 91, В-лімфоцити абс.- 0,3, МАК – 1005 мУОД/мл, то виходячи із рівняння

$$z = 0,150 + (0,000636 * 1005) + (0,00672 * 91) - (- (0,386 * 0,3))$$

$$z = 1,51$$

Обчислюємо імовірність розвитку в цієї дитини ниркового синдрому

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} = 0,819$$

$$1 + e^{-1,51}$$

Таким чином, імовірність дорівнює 0,819 або 81,9%.

Для побудови функціональної залежності у дітей з ГВ між рівнем компоненту системи комплементу С3 та іншими параметрами (числовими змінними) використовували процедуру множинного регресійного аналізу з покроковим виключенням незначущих змінних з регресійної моделі, в результаті якого була отримана математична модель:

$$C3 = 1,019 - (0,00174 * IL8) + (0,0753 * \text{фібриноген})$$

$$R=0,874 \quad R^2 = 0,812 \quad F=27,534 \quad p<0,001$$

Високе значення коефіцієнту множинної кореляції $R=0,874$ свідчить про лінійну залежність між рівнем компоненту системи комплементу С3 та незалежними компонентами математичної моделі (IL8, фібриноген). Високий коефіцієнт детермінації $R^2=0,812$ дає можливість стверджувати, що серед обстежуваних хворих на ГВ зміна експресії компоненту системи комплементу С3 у сироватці крові на 87,4% може бути пояснено зміною таких показників як IL8 та фібриноген. Таким чином, проведене дослідження підтверджує, що компонент системи комплементу С3 слід вважати маркером ендотеліальних порушень у хворих на ГВ.

Резюме до розділу 4

За допомогою логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу встановлено, що параметрами, значення яких слід враховувати під час прогнозування ниркового синдрому у дітей, хворих на ГВ, є рівні МАК, дані алергологічного анамнезу і супутньої ЛОР-патології. 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 73 випадків з 83, що складає 87,9 %. Також, нами встановлено, що такі показники, як ФНП та ШОЕ, являються предикторами ниркових ускладнень ГВ. При розрахунках вірно було розпізнано 75 випадків із 83, що складає 90,4 %. Рівень прогнозу розвитку ниркового синдрому у дітей з геморагічним васкулітом має складати не менше 88%. Нами встановлено, що зміна експресії компоненту системи комплементу С3 у сироватці крові на 87,4% може бути пояснено зміною прозапальних показників ІЛ8 та фібріногену. З метою прогнозування несприятливого перебігу ГВ компонент системи комплементу С3 можливо визначити за формулою: $C3 = 1,019 - (0,00174 * ІЛ8) + (0,0753 * \text{фібріноген})$.

ВИСНОВКИ

1. У роботі подано нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення прогнозування перебігу та ускладнень геморагічного васкуліту в дітей на підставі вивчення ролі компонентів системи комплементу C3 та C4, МАК, прозапальних маркерів ФНП та ІЛ-8 у механізмах розвитку та прогресування цієї патології в залежності від статі дітей, віку та перебігу захворювання.

2. У дітей, хворих на геморагічний васкуліт, відбувається зниження рівнів компонентів системи комплементу C3 та C4 у гострий період та період клінічної ремісії незалежно від статі, віку пацієнта, тяжкості та форми захворювання. Рівень МАК підвищується у пацієнтів при змішаних формах геморагічного васкуліту з абдомінальним та нирковим синдромами у гострий період та період клінічної ремісії незалежно від віку та статі дитини.

3. Показники ФНП та ІЛ-8 вірогідно підвищуються в гострий період при всіх формах геморагічного васкуліту, залишаються високими у періоді клінічної ремісії при змішаних формах захворювання з найвищими показниками при наявності ниркового синдрому, не залежать від віку та статі пацієнта.

4. У хворих у гострому періоді геморагічного васкуліту при тяжких формах вірогідне зниження компоненту системи комплементу C4 супроводжується підвищенням рівнів білків гострої фази запалення, сечовини та креатиніну. Зниження рівню компоненту системи комплементу C3 при змішаних формах ГВ у гострому періоді відбувається поряд із підвищенням рівнів тромбоцитів, лейкоцитів та ШОЕ.

5. Рівні компонентів системи комплементу C3 та C4 нижче, ніж 1,17 г/л та 0,38 г/л відповідно, асоціюються із розвитком ускладнень – ниркового синдрому (AUC = 0,998, AUC = 0,984 відповідно). Рівень МАК у сироватці крові більше, ніж 980,7 мОд/мл, являється предиктором розвитку ниркового

синдрому ($AUC = 0,902$) . Відносно предикторними показниками являються рівні інтерлейкіну-8 та ФНП більше, ніж 17,8 пг/мл та 7,67 пг/мл відповідно, передбачає розвиток ниркового синдрому ($AUC = 0,907$ та $AUC = 0,902$ відповідно).

6. Діагностично-прогностичними показниками несприятливого перебігу геморагічного васкуліту та розвитку ускладнень у дітей є рівні ФНП, ШОЕ, МАК , наявність алергологічних захворювань та супутньої ЛОР- патології .

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення можливості формування у дитини, яка хвора на геморагічний васкуліт, ниркового синдрому виконуємо обчислення за формулою :

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-Z}},$$

де $z = 0,150 + (0,000636 * \text{МАК}) + (0,00672 * \text{ЦК}) - (0,386 * \text{В-лімфоцити абс.кількість})$, або $z = 1,127 - (0,278 * \text{ШОЕ}) + (0,107 * \text{ФНП})$.

2. З метою моніторингу перебігу геморагічного васкуліту у дітей рекомендується вимірювання рівнів компонентів системи комплементу С3 та С4, МАК у сироватці крові . Зниження рівнів С3 менше ніж 1,17 г/л та С4 менше, ніж 0,38 г/л та підвищення рівню МАК у сироватці крові більше, ніж 980,7 мОд/мл , можуть свідчити про несприятливий перебіг захворювання із розвитком ниркового синдрому.

3. З метою прогнозування несприятливого перебігу ГВ у дітей рекомендується використовувати поряд з морфофункційними показниками стану ендотелію судин, визначення рівнів у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-8 та ФНП. Показники ІЛ-8 вище за 17,8 пг/мл, підвищення рівню ФНП більше, ніж 7,67 пг/мл можуть використовуватися як маркери прогресування та несприятливого перебігу ГВ у дітей.

4. Для визначення рівню компоненту системи комплементу С3 з метою прогнозування несприятливого перебігу рекомендовано визначати за рівнем ІЛ-8 та фібріногеном за формулою: $C3 = 1,019 - (0,00174 * \text{ІЛ } 8) + (0,0753 * \text{фібріноген})$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеев Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н.А. Алексеев. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 676-678.
2. Андрейчин М. А. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - №3(26). - С. 8-14.
3. Аракелова Э.А. Мембраноатакующий комплекс как показатель гиперактивации комплемента при сахарном диабете 2 типа / Э.А. Аракелова, М.Р. Овсепян, А.С. Бояджян // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 17–20.
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. Геморрагические заболевания и синдромы.- //2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, - 1988.- С.14.
7. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей.- //М.: Медицина, 1993.- С. 176
8. Баркаган, Л.З. Патогенез и коррекция нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите Шенлейна-Геноха / Л.З. Баркаган, Б.Ф. Архипов // Терапевтический архив. 1980. - №9. - С. 59-62.
9. 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
- 10.Бережний В.В., Марушко Т.В., Марушко Ю.В. Клінічна ревматологія дитячого віку. – Київ, 2013. – С. 247-252.
- 11.Бережний В. В. Оцінка стану судинної стінки ендотелію в дітей,хворих на системний червоний вовчак / В. В. Бережний, С. Ю. Марушко //Здоровье ребенка. - 2013. - №2 (45). - С. 17-21.
- 12.Боярчук О.Р., Сагаль І.Р. Геморагічний васкуліт у дітей: сучасний погляд на проблему. //Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2017. – Т. 7-8 (104-105). – С. 25-29.
- 13.Боярчук О.Р., Рудько Л.Я., Гаріян Т.В. та ін. Суглобовий синдром у дітей з геморагічним васкулітом // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 107-108.
- 14.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.
- 15.Геморрагический васкулит у детей: Учебно – методическое пособие/ Т.И. Козарезова, Н.Н. Климкович, В.А. Кувшинников, С.Н. Козарезов. – Мн.: БелМАПО, 2007. –39 с.
- 16.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.
- 17.Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 696 с.
- 18.Дзугкоев С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можяева, Е.А. Такоева, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198-204.

19. 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.
20. 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.
21. Дементьева И. И. Патология системы гемостаза: геморрагический васкулит / И. И. Дементьева. – Москва, 2011. - С. 103-109.
22. Диканбаева, С.А. Оценка гемокоагуляции при нефрите Шенлейн Геноха у детей / С.А. Диканбаева, Ш.Б. Муртазина // Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: Тез. докл. III Всерос. конф. - М., 1997. -С. 50-51.
23. Дядык Я. И. Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха) / Я.И. Дядык // Здоров'я України. – 2012. - Тематичний номер(грудень). - С. 20-21.
24. Егорова Т.В. Распространенность, клиническое течение посткапилляротоксического гломерулонефрита в Прибайкалье / Т.В. Егорова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, №. 6. – С. 297-299.
25. Ефремова О.А., Эффективность применения свежзамороженной 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.
26. 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.

27. 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
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева // Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та. – 2008. – 129 с.
32. Козарезова Г. И. Геморрагический васкулит у детей / Г. И. Козарезова. - Мн. : БелКМАПО, 2007. - С. 39.
33. Колесникова О.И. Валеологические аспекты геморрагического васкулита у детей / О.И. Колесникова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №. 1-2. – С. 286-287
34. 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.
35. 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.

- 36.Кривошеев О. Г. К вопросу о патогенезе пурпуры Шенлейн-Геноха/ О. Г. Кривошеев // Врач. - 2005. - № 5. - С. 17-19.
- 37.Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза / П.Ф. Литвицкий // Вестник современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №2 – С.65-76.
- 38.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.
- 39.Лыскина Г. А. Поражение почек при болезни Шенлейн-Геноха у детей / Г. А. Лыскина // Педиатрия. - 2005. - № 5. - С. 22-28.
- 40.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.
- 41.Макарова Т.П. Системные васкулиты у детей / Т.П. Макарова, С.А. Сенек, Н.В. Осипова, Д.И. Садыкова, Н.Н. Фирсова // Практическая медицина. – 2010. – №45. – С.29-33.
- 42.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.
- 43.Мацюк Т.В. Особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с NO-зависимой дисфункцией эндотелия / Т.В. Мацюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 19, №. 3. – С. 51-54.
- 44.Методы системного анализа в медицинских исследованиях / Славин М.Б. - М.: Медицина, 1989. – 304 с.
- 45.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.
- 46.Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.

47. Муравлёва, Л.Е. Гемостаз при хронической болезни почек / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев // Современные проблемы науки и образования – 2010. – №4. – С.36-42.
48. 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.
49. Наказ № 676 від 12.10.2006 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейна – Геноха (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна – Геноха) (ВШГ)».
50. Одинец Ю. В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе геморрагического васкулита у детей / Ю. В. Одинец, Т. Б. Ищенко // Врач. практика. - 2000. - № 4. - С. 30-36.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Сірчак Є.С. Визначення ендотеліальної дисфункції судин у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом II типу / Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.І. Русин, Е.Й. Архій // Світ медицини та біології. - 2010. - №2. - С. 155-158.

55. 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.
56. 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. Танащян, В.В. Потылицина // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, №. 1-2. – С. 72-77.
57. Стрижаков Л.А. Признаки гиперкоагуляции и активации фибринолиза 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.
58. Строгий В.В. Состояние артериального кровотока у подростков из групп сердечно-сосудистого риска / В.В. Строгий // Медицинская панорама. – 2008. – № 6. – С. 33-36.
59. Судаков А.Н. Клинико-иммунологическая характеристика неревматических миокардитов у детей: Дис...канд. мед. нау: 14.00.09.- Харьков, 1980.- С. 196
60. Тастанбекова Б. М. Геморрагический васкулит. Аспекты практического гематолога / Б. М. Тастанбекова // Астана медициналык журналы. - 2012. - № 6 (74). - С. 191-196.
61. 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.
62. Третьякова О.С. Пурпура Шенлейн–Геноха у детей: клинико-диагностические подходы / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2011. – № 5. – С. 8-15.

- 63.Третьякова О.С. Современные подходы к лечению пурпуры Шенлейна–Геноха и его перспективы / О.С. Третьякова // Дитячий лікар. – 2012. – № 1-2. – С. 6-12.
- 64.Федорович А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции / А.А.Федорович // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 1-8.
- 65.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.
- 66.Челпан Л.Л. Особенности терапии геморрагического васкулита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией / Л.Л. Челпан // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15. – С 107-109.
- 67.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.
- 68.Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек / Е.М. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, №. 6. – С. 75-78.
- 69.Яворович М.В. Діагностична та прогностична значущість стану ендотеліальної функції та профіброгенних медіаторів у дітей, хворих на геморагічний васкуліт / Яворович М.В. // Дисертаційна робота. – 2017- С.21-105.
- 70.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. – P. 51-68.
- 71.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.

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. – P. 591-602..
73. Barut Kenan Pediatric vasculitis / Barut Kenan, Sezgin Sahin, Ozgur Kasapcopur // *Current opinion in rheumatology*. – 2016. – Vol. 28., №1. – P. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 397–433.
77. B. Paul Morgana Molecular cell biology of complement membrane attack
Seminars in Cell & Developmental Biology // Volume 72 – 2017- P. 124-132
78. Calvo-Río V. Henoch-Schönlein Purpura in Northern Spain / V. Calvo-Ri'ó, J. Loricera, C. Mata // *Medicine*. – 2014. – Vol. 93, №. 2. – P. 106-113.
79. Cassidy J.T., Petty R.E. Leukocytoclastic vasculitis / *Textbook of Pediatric Rheumatology*. – 2006. – P. 496-501.
80. 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. – P. 1111-1115.
81. 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*. – 2019. – Vol. 160, №. 7. – P. 1611-1620. 69.

- 82.Chan H. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis // PLoS One. – 2016. – N 11 (11).
- 83.Chartapisak W., Opastirakul S., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Issue 3. Art.
- 84.Chen S.Y., Kong M.S. Gastrointestinal manifestations and complication of Schönlein purpura // Chang Gung Med. J. – 2004. – N 27. – P. 175-181.
- 85.Cuomo S. Increase carotid intima-media thickness 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. – P. 1345-1350.
- 86.Davies M., Nanda Kumar M., Shetty V., Mitchell P. Henoch-Schönlein purpura as a rare cause of an acute abdomen // Ann R Coll Surg Engl. – 2017. – N 99 (2). – P. 88-90.
- 87.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. – P. 353–361.
- 88.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.
- 89.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. – P. 313-326.
- 90.Dillon M.J. Henoch- Schönlein purpura (treatment and outcome) // Cleve Clin J Med. – 2002. –N 69. – P. 1221-1223.
- 91.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. – P. 765-771.

92. Einhorn J. Dermatologic diagnosis: leukocytoclastic vasculitis // *Perm. J.* – 2015. – 19. – 77–78.
93. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa // *European heart journal.* – 2012. – Vol. 33, №. 7. – P. 829-837.
94. Forbes T., Lunn A., Langstaff C. Guideline for Management of Henoch-Schonlein Purpura and Henoch-Schonlein Purpura Nephritis // Nottingham Children's Hospital, 2016. – 17 p.
95. 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.
96. Gluais P. Acetylcholine-induced endothelium-dependent contractions in the SHR aorta: the Janus face of prostacyclin / P. Gluais, M. Lonchamp, J. D. Morrow, P. M. Vanhoutte, M. Feletou // *British journal of pharmacology.* – 2005. – Vol. 146, №. 6. – P. 834-845.
97. 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. – P. 131-138.
98. 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. – P. 376-382.
99. Guan Q. Expression of transforming growth factor- β 1 limits renal ischemia-reperfusion injury / Q. Guan, C.Y.C. Ngan, C. Du // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89, №. 11. – P. 1320-1327.
100. 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. – P. e17822.

101. 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. – P. 3153-3162.
102. 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. – P. 3175-3181.
103. 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*. – 2017, DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.
104. 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. – P. 46-51.
105. 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. – P. 259-269.
106. 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. – P. 1075-1085.
107. Haubitz M. Mechanisms and markers of vascular damage in ANCA-associated vasculitis / M. Haubitz, A. Dhaygude, A. Woywodt // *Autoimmunity*. - 2009. - Vol.42. - P. 605-614.
108. HeW L M. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis the role of monocyte chemoattractant protein-1-induced protein / M. He, X. Liang, L. He, W. Wen, S. Zhao, L. Wen, Z. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2013. – Vol. 33, №. 6. – P. 1384-1391.

109. Hickey M.J. Intravascular immunity: the host–pathogen encounter in blood vessels / M.J. Hickey, P. Kubes // *Nature reviews immunology*. – 2009. – Vol. 9, №. 5. – P. 364-375.
110. 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. – P. 163-164.
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. – P. 162-168.
112. Jauhola O., Ronkainen J., Koskimies O., Ala-Houhala M., Arikoski P., Hölttä T., et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study // *Arch Dis Child*. – 2010. – N 95. – P. 871-876.
113. 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. – P. 631-640.
114. 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. – P. 2159-2166.
115. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // *Arthritis and Rheumatism*. – 1994. – N 37 (2). – P. 187-192.
116. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum*. – 2013. – N 65. – P. 1-11.
117. 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. – P. 198-203.
118. Kawasaki Y., Suzuki J., Sakai N., et al. Clinical and pathological features of children with Henoch- Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis // Clin. Nephrol. – 2003. – N. 60. – P. 153-160.
119. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch- Schonlein purpura nephritis / Y. Kawasaki // Clin. Exp. Nephrol. - 2011. - Vol. 15. -P. 648-657.
120. Kedia P.P., Tirumalae R., Puttegowda D., Antony M. «Joining the Spots in Adults and Young Tots»: A Clinicopathological Study of Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) // Am J Dermatopathol. – 2017. – N 39 (8). – P. 587-592.
121. 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. – P. 973-978.
122. 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. – P. 19-26.
123. 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. – P. 723-740.
124. 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. – P. 772-784.

125. Lin Q. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia / Q. Lin, Y. Min, Y. Li, et al. // *Pediatric Nephrology*. – 2012. – Vol. 27, №. 5. – P. 801-806.
126. 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. – P. 2552-2557.
127. Loricera J., Calvo-Río V., Ortiz-San- juán F. et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features // *Medicine*. – 2013. – 92. – 331–343.
128. 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. – P. 441-455.
129. 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. – P. 922-930.
130. Motoyama O. Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia in children / O. Motoyama, K. Iitaka // *Pediatrics international*. – 2005. – Vol. 47, №. 1. – P. 39-42.
131. 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. – P. 222-231.
132. Nagy J.A. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis / J.A. Nagy, L. Benjamin, H. Zeng et al. // *Angiogenesis*. – 2008. – Vol. 11, №. 2. – P. 109-119.
133. Ngu K., Robson K.J., Goodman D.J. Henoch-Schönlein purpura following *Yersinia enterocolitica* infection // *Med J Aust*. – 2017. – N 6. – P. 60.
134. 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. – P. 798-806.
135. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002. – N 16. – P. 411-425.
136. 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. – P. e115261.
137. 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. – P. 411-417.
138. Penny K. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura / K. Penny, M. Fleming, D. Kazmierczak, A. Thomas // *Paediatric nursing*. – 2010. – Vol. 22, №. 10. – P. 30.
139. 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. – P. 1271-1278.
140. 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. – P. 171-178.
141. Qiang Lin Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia / Qiang Lin 1, Yue Min, Yanhong Li, Yun Zhu//*Pediatr Nephrol*. -. 2012 – P. 801.
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. – P. 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. – P 697-704.
144. Reid-Adam J. Henoch-schonlein purpura. / *Pediatrics in review*/ J. Reid-Adam // *American Academy of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 35, №. 10. – P 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. – P. 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. — P. 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. – P. 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. – P. 89.
149. Saulsbury F.T. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura / F.T. Saulsbury // The Lancet. – 2007. – Vol.369, №. 9566. – P. 976-978.
150. Saulsbury F.T. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura // Cleve Clin J Med. – 2002. –N 69. – P. 1187-1189.
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. – P. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 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. – P. 123-203.
157. Su H.W., Chen C.Y., Chiou Y.H. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature // *BMC Pediatrics.* – 2018. – 18. – 157–162.
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. – P. 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. Zhironov, 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. – P. 1-8.
161. Trnka P. Henoch–Schönlein purpura in children / P. Trnka // *Journal of paediatrics and child health.* – 2013. – Vol.49, №. 12. – P. 995-1003.
162. 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. – P. 332-342.

163. Vanesa C.R., José L.H., Francis- co O.S. et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura: analysis of 417 patients from a single center // *Medi- cine*. – 2016. – 95. – 42–57.
164. 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. – P. 1460-1466.
165. Versteeg H.H. New fundamentals in hemostasis / H.H. Versteeg, J.W. Heemskerk, M. Levi et al. // *Physiological reviews*. – 2013. – Vol. 93, №. 1. – P. 327-358.
166. Weiss P.F., Feinstein J.A., Luan X., et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. – 2007. – N 120. – P. 1079.
167. 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. – P. 674-681.
168. 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. – P. 1079-1087.
169. 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. – P. 692-670.
170. Williams C. Clinical Guideline for the management and investigation of Henoch-Schonlein Purpura (HSP) in children. Royal Cornwall Hospitals - 2013. – 9 p.
171. Wozniak A. Electron-microscopic and immunohistochemical study in Henoch -Schoenlein nephritis. / Pluta-Hadas K, Zurawski J, JanickaJedynska M // *Ultrastruct Pathol* – 2013 - ; 37: 83-92.

172. 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. – P. 82.
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. – P. 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. – P. 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. – P. 223-230.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. «Тригерні фактори геморагічного васкуліту у дітей». Конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків 16-17 січня 2017 р.), усна доповідь.

2. «Тригерні фактори пурпури Шенлейн-Геноха у дітей». Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14-15 березня 2017 р) стендова доповідь.

3. «Роль системи комплементу в механізмах розвитку та прогресування пурпури Шенлейн-Геноха у дітей». Буковинський міжнародний медико-фармацевтичного конгреса студентів та молодих вчених «ВІМСО 2017» (Чернівці, 2017 р.), усна доповідь.

4. «The role of the system of complement in enlargement of Henoch-Schonlein purpura in children» 13th Warsaw international medical congress for young scientists (Варшава, Польща, 11-14 травня 2017 року), усна доповідь.

5. «Прогностичні маркери розвитку ниркового синдрому у дітей з ІgА-васкулітом». Конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків 19-31 січня 2019 р.), усна доповідь.

6. «Гіпокомпліментемія при геморагічному васкуліті у дітей». IV науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 04 квітня 2018 р.), усна доповідь.

7. «Роль прозапальних цитокінів при формуванні геморагічного васкуліту у дітей». XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 року), стендова доповідь.

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

1. Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. The status of the C3 and C4 fractions of the complement system in children with Henoch-Schönlein purpura , *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*, 4/2019 vol.94 DOI: <https://doi.org/10.5114/polp.2019.88039> Data publikacji online: 2019/08/30. SCOPUS (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження інтерлейкінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

2. Chaika K. Proinflammatory cytokines Il-8 and TNF α with Henoch-Schonlein purpura in children / Kh. Chaika, N. Makieieva // *Inter collegas*. – 2019. – № 4 (6). – P 132–136. (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

3. Український журнал медицини, біології та спорту, том 4, №6(22) від 12.09.2019р. Макєєва Н.І., Чайка Х. Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

4 Serum Levels of Monocyte Chemotactic Protein-1 and Nitrogen Oxide Metabolites in Henoch-Schönlein Purpura Indicate the Development of Renal Syndrome, *Indian J Pediatr* . 2020 Apr 27. doi: 10.1007/s12098-020-03300-4. Nataliia Makieieva 1, Yuriy Odynets, Mariia Yavorovych, Oksana Afanasieva, Khrystyna Chaika , Dmytro Butov SCOPUS (Здобувач зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, проаналізувала та узагальнила отримані

результати дослідження цитокінів та оксипроліну, підготувала статтю до друку).

5. Применение сульфасалазина в лечении иммуноглобулин А (IgA) васкулита в педиатрической практике, Н.И. Макеева, Ю.В. Одинец, И.Н. Поддубная, К. Чайка, Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):6669; doi 10.15574/SP.2020.105.66 (Здобувач особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Потіхенська Х. Тригерні фактори геморагічного васкуліту у дітей / Х. Потіхенська // Проблеми сьогодення в педіатрії : матеріали II науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 9 лютого 2017 р. – Харків : друкарня ФОП В. В. Петров, 2017. – С. 53.

2. Потіхенська Х. Роль системи комплементу в механізмах розвитку та прогресування пурпури Шенлейн-Геноха у дітей / Х. Потіхенська // Хист. – 2017. – Вип. 19. – С. 353.

3. Potikhenska Kh. «The role of the system of complement in enlargement of Henoch- Schonlein purpura in children» // 13th Warsaw international medical congress for young scientists Warsaw, Poland May 11th-14th, 2017/ P.234

4. Потіхенська Х. Тригерні фактори пурпури Шенлейн-Геноха у дітей / Х. Потіхенська, Л. П. Маренич, Т. А. Вейнгольд // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / ХНМУ. – Харків, 2017. – С. 140.

5. Функціональний стан ендотелію судин у дітей з геморагічним васкулітом, як показник важкості перебігу / Н. І. Макєєва, Ю. В. Одинець, М. В. Яворович, Х. Чайка // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з

соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 19–20 березня 2019 р. / ХНМУ. – Харків, 2019. – С. 86.

6. Гіпокомпліментемія при геморагічному васкуліті у дітей / Н. І. Макєєва, Х. Потіхенська, М. В. Яворович, О. О. Афанасьєва, Л. П. Маренич, Т. А. Вейнгольд // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 19–20 березня 2019 р. / ХНМУ. – Харків, 2019. – С. 60.

7. Чайка Х. Прогностичні маркери розвитку ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом / Н. І. Макєєва, Х. Чайка, Р. О. Чайка // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 17-18 березня 2020 року / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2020. – С. 120–122.

ДОДАТОК В

Впровадження

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

„ 03 03 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ІgА-васкулітом шляхом визначення рівню мембранатакуючого комплексу (МАК) у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: «Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей» (Український журнал біології, медицини та спорту – Том 4, №6 (22), серпень 2019р., с.171-175).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ІgА-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. Богданен

03 03 2020
(дата)

(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
(керівник установи, де проведено впровадження)
„03” 03 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівнів компонентів системи комплементу C3 та C4 у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: стаття «The status of the C3 and C4 fractions of the complement system in children with Henoch-Schönlein purpura» (Kh. Chaika, N. Makieieva, Pediatr Pol 2019; 94 (4): 229–234).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

Зоб. Богдан

03 03 2020
(дата)

(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

„03” 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівнів IL – 8 та фактору некрозу пухлини (ФНО) у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: стаття «Proinflammatory cytokines IL-8 and TNF α with Henoch-Schonlein purpura in children» (Inter Collegas, Vol 6 No 4 (28.12. 2019), p.221-225).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

І.І. Бегина

03.03.2020

(дата)

С.І.І.
(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

„ 14 / 20 2010”



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ІgА-васкулітом шляхом визначення рівню мембранатакуючого комплексу (МАК) у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: «Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей» (Український журнал біології, медицини та спорту – Том 4, №6 (22), серпень 2019р., с.171-175).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з ІgА-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції

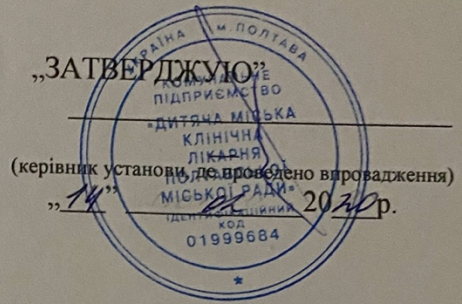
Відповідальний(і) за впровадження

*Зав. клінікою внутрішньої медицини
Макєєва Н.І.*

14.02.2010

(дата)

(підпис)



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

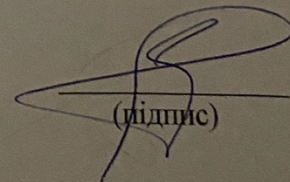
1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівнів компонентів системи комплементу C3 та C4 у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: стаття «The status of the C3 and C4 fractions of the complement system in children with Henoch-Schönlein purpura» (Kh. Chaika, N. Makieieva, Pediatr Pol 2019; 94 (4): 229–234).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. дитячої лікарні
Андреев С.І.

14.02.2020

(дата)


(підпис)



(керівник установи, де проведено впровадження) _____
2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівнів IL – 8 та фактору некрозу пухлини (ФНО) у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: стаття «Proinflammatory cytokines IL-8 and TNF α with Henoch-Schonlein purpura in children» (Inter Collegas, Vol 6 No 4 (28.12. 2019), p.221-225).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження _____

Зав. відділенням III неф.
Сідуханова С. П.

18.02.2020
(дата)

[Signature]
(підпис)



(керівник установи, де проведено впровадження)
_____ 02 2020р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

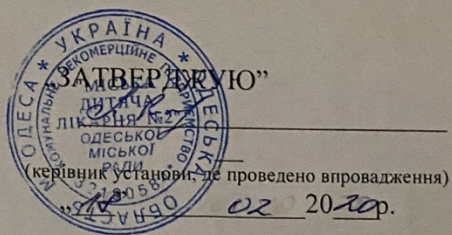
1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівню мембранатакуючого комплексу (МАК) у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: «Стан системи комплементу при геморагічному васкуліті у дітей» (Український журнал біології, медицини та спорту – Том 4, №6 (22), серпень 2019р., с.171-175).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. _____ Зауваження, _____ пропозиції

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. відділенням III нр. Сидушанова С П

18.02.2020
(дата)

_____ (підпис)



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом шляхом визначення рівнів компонентів системи комплементу C3 та C4 у сироватці крові»
2. Ким і коли запропонований професор Макєєва Н.І., Чайка Х.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: стаття «The status of the C3 and C4 fractions of the complement system in children with Henoch-Schönlein purpura» (Kh. Chaika, N. Makieieva , Pediatr Pol 2019; 94 (4): 229–234).
5. Результати застосування методу: раннє прогнозування формування ниркового синдрому у дітей з IgA-васкулітом.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення формування ниркового синдрому на ранніх етапах формування захворювання з метою своєчасного призначення профілактичних та терапевтичних заходів.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. відділенням ІІІ ш. Сивушанова С.Г.

18.02.2020 (дата) _____ (підпис)