

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

КОРОЛЬ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА

УДК 616 – 005.151 – 053:611.018.74:616 – 008.6:615.03

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПУРПУРУ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА, ТА
ШЛЯХИ ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.10 - педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Дудник Вероніка Михайлівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 2.

Офіційні опоненти:

- академік НАМН України, доктор медичних наук, професор
Майданник Віталій Григорович, Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №4;

- доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки
України **Омельченко Людмила Іванівна,** ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології АМН України», завідувач відділенням хвороб
сполучної тканини у дітей з групою психосоматики і психотерапії.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2016 р. о ___ годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому
національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018,
м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного
медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул.
Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пурпура Шенлейн – Геноха належить до групи васкулітів з переважним ураженням дрібних судин, в основі якого лежить множинне тромбоутворення внаслідок запалення судинної стінки за рахунок пошкодження її імунними комплексами (Берман Ю.О., 2014; Wilhelm-Bals A., 2013). Захворюваність складає від 20 до 25 дітей на 10 000 дитячого населення, частіше зустрічається у віці від 4 до 8 років (Майданник В.Г., 2012; Бережний В.В., 2013), часто має тривалий, рецидивуючий перебіг.

В останні роки почастишали випадки захворювання у дітей раннього віку з залученням до патологічного процесу нирок (Боярчук О.Р., 2013; Naija O., 2012). Окрім того, перехід в хронічну ниркову недостатність спостерігається у 25-30% пацієнтів, які мали нефрит внаслідок перенесеної пурпури Шенлейн-Геноха, що призводить до інвалідизації та можливої летальності пацієнтів (Du Y., 2012, Wilhelm-Bals A., 2013). Часто зустрічається нетривалий суглобовий синдром, схильний до рецидивування, що потребує проведення повторних курсів комплексної терапії і санації хронічних вогнищ інфекції (Омельченко Л.І., 2010).

В основі розвитку патологічного процесу при пурпурі Шенлейн-Геноха лежить гіперпродукція низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), активація системи комплементу, що призводять до підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію дрібних судин з наступним залученням до процесу системи гемостазу та розвитком гіперкоагуляції (Третьякова О.С., 2011; Chen O., 2013).

Сучасні дослідження дозволяють вважати, що однією з важливих ланок патогенезу пурпури Шенлейн-Геноха є ендотеліальна дисфункція (Одинець Ю.В., 2015; Biasucci L.M., 2012), яка виникає внаслідок структурних та функціональних змін судинної стінки (Синяченко О.В., 2014; Яворович М.В., 2015). Суттєву роль в цих процесах відіграють порушення утворення або виділення клітинами ендотелію таких речовин, як оксид азоту, цитокінів, фактора некрозу пухлин α , судинного ендотеліального фактору росту (VEFG) та синтез антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) в розвитку ендотеліальної дисфункції при системних васкулітах (Stillman I.E., 2012). VEGF вивільняється при пошкодженні судинної стінки і являється потужним активатором васкулогенезу і ангиогенезу та асоціюється з нефритом при пурпурі Шенлейн-Геноха (Bonyadi M., 2014).

Золотим стандартом діагностики ендотеліальної дисфункції, з метою вивчення змін діаметру судин, розмірів комплексу інтима-медіа (КІМ) та швидкості кровотоку, вважають ультразвукову доплерографію плечових (ПА) та сонних артерій (СА), оскільки дане дослідження може застосовуватись для моніторингового спостереження хворих впродовж лікування (Puissant C., 2014).

Важливим серологічним маркером 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), насамперед протеїнази-3 (PR3) і мієлопероксидази (МПО) (Monach P.A., 2011, Doutrelon-Miguet C., 2014). Слід відмітити, що анти-PR3-антитіла, і, в меншій мірі, анти-МПО антитіла, підвищують рівень гострофазових білків при гострому ANCA-

асоційованому васкуліті (Le Roux S., 2012).

Стандартом лікування пурпури Шенлейн-Геноха є базисна терапія, що включає антиагреганти, антикоагулянти та кортикостероїди при важкому перебігу захворювання та залученні до патологічного процесу абдомінального та ниркового синдромів (Pereira N., 2012), що має більш виражені позитивні результати, хоч і не попереджує розвиток повторних рецидивів.

Труднощі ранньої діагностики вісцеральних уражень при пурпурі Шенлейн-Геноха, своєчасного попередження ускладнень та рецидивів хвороби спонукають до пошуку нових діагностичних маркерів з достатньою чутливістю та специфічністю методу. Також не вирішене завдання клініко-лабораторної оцінки ефективності фармакотерапії та пошуку нових методів корекції ендотеліальної дисфункції з урахуванням змін окремих імунологічних показників та маркерів запального процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і була фрагментом 2 науково-дослідницьких робіт "Оптимізація діагностики, лікування, виявлення предикторів та розробка методів реабілітації соматичної патології у дітей різного віку" (№ державної реєстрації 0108U008699) та «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ державної реєстрації 0114U001493). Тему дисертації затверджено Проблемною комісією "Педіатрія" НАМН та МОЗ України (протокол засідання № 3 від 26.11.2013 року).

Мета роботи: обґрунтувати та розробити нові підходи до діагностики та фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей шляхом визначення ролі судинного ендотеліального фактору росту та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл в патогенезі таклінічних особливостях перебігу захворювання.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань**:

1. Визначити частоту і виразність проявів ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей в залежності від клінічних варіантів перебігу захворювання.

2. Оцінити прояви ендотеліальної дисфункції у дітей при пурпурі Шенлейн-Геноха в залежності від форми та активності захворювання.

3. Встановити наявність взаємозв'язку між інструментальними і лабораторними маркерами ендотеліальної дисфункції та вмістом окремих показників активності запального процесу.

4. Оцінити наявність залежності судинного ендотеліального фактору росту від рівня антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха.

5. Проаналізувати ефективність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха.

Об'єкт дослідження - ендотеліальна дисфункція при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей.

Предмет дослідження - клініко-анамнестичні показники, біохімічні маркери

активності запального процесу, лабораторні показники гемостазу, лабораторні маркери ураження ендотелію (ЦІК, VEGF, ANCA) та інструментальні (товщина комплексу інтима-медіа, максимальна систолічна швидкість кровотоку (Vps), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX), усереднена за часом середня швидкість кровотоку (TAV), систоло-діастолічне співвідношення (SD), індекс периферичного опору (RI), індекс пульсації (PI), фармакологічна корекція порушень функції судинного ендотелію та підходи до підвищення ефективності лікування.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, серологічні, імуноферментні, інструментальні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше за допомогою комплексного обстеження дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, визначено частоту і виразність проявів ендотеліальної дисфункції в залежності від варіантів перебігу захворювання. Встановлено статистично достовірний зв'язок між формою та активністю захворювання, який проявляється зростанням вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції (VEGF) та маркерів імунозапальної відповіді (ЦІК, ANCA) в сироватці крові і змінами показників ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій, найбільш суттєвих при змішаній формі та ураженні нирок. Вперше в педіатричній практиці визначена роль ендотеліальної дисфункції з підвищенням рівню VEGF в поєднанні із зростанням чинників імунного запалення в організмі в патогенезі пурпури Шенлейн-Геноха.

Доведена гіперкоагуляційна спрямованість гемостазу, що асоціюється з високою активністю захворювання та змішаною (шкірна, суглобова, абдомінальна) формою і з ураженням нирок у хворих дітей.

Встановлена позитивна дія комплексної терапії, доповненої поліоксидонієм, на стан судинного ендотелію у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, що підтверджується зниженням вмісту показників запальної та імунологічної відповіді в сироватці крові та покращенням показників ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій в динаміці лікування.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження отримано дані щодо виразності ендотеліальної дисфункції при різних формах, ступенях активності та варіантах перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей. Для впровадження в практику охорони здоров'я дітей рекомендовано визначення в сироватці крові ЦІК, VEGF та ANCA в якості імунозапальних маркерів структурно-функціональних змін судинного ендотелію при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей.

При проведенні ультразвукової доплерографії сонних артерій доцільним є визначення товщини КІМ, а при ультразвуковій доплерографії плечових артерій – товщину КІМ, Vps, TAMX, SD, PI.

В комплексному лікуванні дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, запропоновано спосіб корекції змін лабораторних та інструментальних показників ендотеліальної дисфункції шляхом включення препаратів з мембраностабілізуючою, детоксикаційною та антиоксидантною дією.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати досліджень впроваджені у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні,

обласних лікарень Житомирської, Чернівецької, Тернопільської, Сумської, Запорізької, Київської, Львівської та Одеської областей.

Наукові розробки та результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр педіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначено напрямок наукового дослідження, сформовано мету і завдання роботи, розроблено методологію дослідження, обрано комплекс лабораторних та інструментальних методів дослідження, здійснено набір тематичних хворих та проведено їх об'єктивне обстеження, підготовлено індивідуальну карту спостереження.

Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, статистичних даних та медичної документації.

Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці і доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати проведеної роботи доповідались та обговорювались на наукових засіданнях кафедри педіатрії №2 (м. Вінниця, 2013, 2014, 2015 рр.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Запоріжжя, 23-25 вересня 2014 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 19-20 грудня 2014 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (м. Львів, 28-29 листопада 2014р.), Міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника «Новітні медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (м. Одеса, 16-17 квітня 2015 р.), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Дніпропетровськ, 23-25 вересня 2015 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 7 статей, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, 2 статті – в іноземних виданнях; 3 наукові праці надруковані у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 152 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 44 таблицями та 1 рисунком. Список використаної літератури містить 165 джерел (81 роботи кирилицею і 84 роботи латиницею), що складає 17 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами було комплексно обстежено 123 дитини з пурпурою Шенлейн-Геноха віком від 1 до 18 років та 30 практично здорових дітей в якості контрольної групи. Верифікацію діагнозу ПШГ проводили згідно наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейн – Геноха (геморрагічний васкуліт, пурпура Шенлейна – Геноха)» та «Педіатрія: національний підручник / Бережний В. В. – Київ, 2013. - Том 1.- розділ 10.8 Системні васкуліти.-С.890-910.

У ході дослідження використані наступні методи: клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, дані об'єктивного дослідження), комплекс лабораторних (загально-клінічних, біохімічних, серологічних, імунологічних) та інструментальних (ультразвукова доплерографія сонних та плечових артерій) досліджень.

Визначення IgG – ANCA (PR3) проводилось імуноферментним методом ELISA (твердофазний ІФА) на аналізаторі EUROIMMUN Analyzer 1 за допомогою тест – системи EUROIMMUN (Німеччина). Дослідження проводилось в медичній лабораторії «Synevo». Метод базується на «captur» - методі твердофазного ІФА. В набір входять 8 лунок, які покриті PR3. Зв'язування PR3 з твердою фазою здійснюється за рахунок попередньо іммобілізованих на поверхні лунок моноклональних антитіл до PR3. На першій стадії реакції інкубуються в лунках розведені зразки, що досліджуються. Якщо зразки позитивні, то специфічні антитіла класу IgG будуть зв'язуватись з антигенами під час твердої фази. Для виявлення зв'язаних антитіл, необхідно провести другу інкубацію, для якої використовують помічені ферментом антитіла до IgG людини, що здатні викликати кольорову реакцію. Інтенсивність сформованого забарвлення прямо пропорційна концентрації антитіл до PR3 в зразку. Референтні значення: до 1,0 – негативний результат, (1,0 – 2,0) – слабо позитивний, (2,0 – 5,0) – позитивний, більше 5,0 – високо позитивний результат.

Твердофазним імуноферментним методом ELISA за допомогою набору Human s VEGF R1/Fit-1 ми проводили кількісне визначення VEGF в зразках сировотки крові дітей в медичній лабораторії «Synevo» (свідоцтво про атестацію №ПУ-0127/09 від 18.08.2009р.). В основі даної методики лежить експресія в двох формах рецептора тирозинкінази, який специфічний для ангіогенних факторів росту, шляхом альтернативного сплайсингу на рівні пре-РНК: повномірний мембранозв'язаний рецептор здатний передавати сигнал на розчинний рецептор (sVEGF R1), який має властивість блокувати ліганди або утворювати димери з повномірним рецептором. Стандартні набори включають Sf 21-експресуємий рекомбінантний людський VEGF R1 і моноклональні антитіла до нього. Чутливість складає 13,3 пг/мл. Діапазон концентрацій для плазми крові, що визначаються складає (31,2-2000) пг/мл. Норма до 42,5 пг/мл.

Всім дітям була проведена ультразвукова доплерографія сонних та плечових артерій за допомогою ультразвукової діагностичної системи «HD11 XE» (Philips Ultrasound Siemens, США). Ультразвукова доплерографія сонних артерій проводилась у В – режимі з кольоровим доплеровським картуванням потоків

лінійним датчиком в діапазоні (5 – 10) МГц (оптимально 7 МГц) на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу. Оцінювали товщину комплексу інтима – медіа з обох сторін, за нормальні приймалися значення менше 0,5 мм.

Проводили також проба з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer. Зміни діаметра лівої плечової артерії оцінювались за допомогою лінійного датчика 10 МГц. Плечова артерія локувалась в поздовжньому перетині на 2-15 см вище ліктьового згину. Дослідження проводились в триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот) на максимальному збільшенні (режим ZOOM). Вимірювали вихідний діаметр плечової артерії, вихідну пікову систолічну швидкість кровотоку, а також діаметр плечової артерії і пікова систолічна швидкість кровотоку в перші 15 секунд після зняття манжети сфігмоманометра. Розраховувались показники приросту діаметру плечових артерій в абсолютних величинах та у відсотках. Також оцінювались швидкісні показники кровотоку: максимальна систолічна (V_{ps}) та діастолічна (V_{ed}) швидкість кровотоку, середня швидкість кровотоку (TAMX), час прискорення (AT), середня в часі максимальна швидкість кровотоку (TAV), систолічне співвідношення (S/D), індекс периферичного опору (RI) та індекс пульсації (PI).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 6.0. FOR WINDOWS”. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критеріїв: Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. У залежності від обраної статистичної моделі, застосовували як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. Оцінювали як якісні показники (наявність чи відсутність клінічного симптому, дані анамнезу), так і кількісні (вік дитини, результати лабораторних та інструментальних досліджень) або рангові показники.

У ролі характеристики групи для ознак з розподілом, відповідним до закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку (S), стандартне відхилення (S). 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 середніх арифметичних застосовували двобічний критерій Стюдента (t), дисперсій – критерій Фішера (F), двох виборок - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Під час зіставлення показників, які характеризували порівнянням більше ніж 2 точок, застосовували дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p' = p/k$, де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою $p' = p/m-1$, де m – кількість груп в експерименті.

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

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними застосовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим усуненням незначущих змінних з регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R - характеризує щільність лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R^2 - чисельно виражає частку варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівняння регресії). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для оцінювання впливу чинників (кількісних або якісних) на якісну бінарну змінну застосовували математичний апарат логістичної регресії (logit regression).

Результати досліджень та їх обговорення. Серед 123 обстежених нами дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, було 59 хлопчиків ($47,96 \pm 5,04$) % та 64 дівчинки ($52,03 \pm 4,99$) %. Середній вік обстежених становив ($6,44 \pm 0,18$) років. Пацієнтів віком від 4 до 7 років було ($40,65 \pm 4,93$) %, що майже вдвічі більше, ніж пацієнтів інших вікових груп.

У половини обстежених дітей - 64 ($51,61 \pm 5,02$) %, серед яких переважали дівчатка – 38 ($59,37 \pm 4,93$) %, розвитку пурпури Шенлейн-Геноха передували гострі інфекційні захворювання. Третина пацієнтів мали обтяжений алергологічний анамнез - 35 ($27,41 \pm 2,01$) % дітей, у 11 ($8,87 \pm 2,85$) % обстежених нами дітей були хронічні вогнища інфекції, у 27 ($21,77 \pm 4,14$) % пацієнтів спостерігали гостру або хронічну герпетичну інфекцію.

Достовірно частіше зустрічалась шкірна та шкірно-суглобова форма захворювання – 49 (39,8%) та 57 (46,3%) дітей відповідно, причому в патологічний процес частіше залучались один чи обидва гомілково-ступневі суглоби (у 75,95% дітей). Окрім того, переважав помірно виражений та інтенсивний шкірний висип - у 54 (43,9%) та 56 (45,5%) пацієнтів, відповідно та II ступінь активності - у 72 дітей (58,53%). У більше 90% дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, був гострий перебіг захворювання – у 57 (96,61%) хлопчиків та у 60 (93,75%) дівчаток.

У 72 (58,54) % пацієнтів спостерігався II ступінь активності, переважно з шкірно-суглобовою формою - 48 ($66,67 \pm 4,76$) %, III ступінь активності - у 22 (17,87) %, при цьому переважали діти зі змішаною формою з абдомінальним синдромом - 7 ($31,81 \pm 4,68$) % та з ураженням нирок - 5 ($22,72 \pm 4,21$) %.

При максимальній активності пурпури Шенлейн-Геноха ШОЕ становила $27,04 \pm 3,54$ мм/год та перевищувала аналогічний показник при середній активності на 38,69 %, при мінімальній активності на 62,24 %. Аналогічна тенденція спостерігалась стосовно показника СРП, який при III ступені складав $12,31 \pm 2,04$ мг/л, що на (33,47 та 59,95) % більше, відносно II та I ступеню, відповідно.

Вміст ШОЕ та СРП у обстежених дітей був не лише в 2,15-4,3 рази вищий, ніж у здорових дітей, але й залежав від форми захворювання. Так, показник ШОЕ при шкірно-суглобовій, змішаній формі з абдомінальним синдромом та при ураженні нирок перевищував на (32,92-21,57)% аналогічний показник при шкірній формі. Стосовно СРП, то його рівень також зростає при залученні до патологічного процесу внутрішніх органів. Так, вміст даного маркера при змішаній формі та при ураженні нирок був на (33,55-32,77)% вищим відносно шкірної форми захворювання (табл. 1).

Вміст маркерів активності запального процесу в сироватці крові при різних клінічних формах пурпури Шенлейн-Геноха

Показник	Форми ПШГ				Здорові діти, (n=30)
	Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
ШОЕ, мм/год	13,49±2,74*	20,11±3,23*	16,12±3,19*	17,20±2,61*	6,26±1,09
СРП, мг/л	6,40±2,01*	8,99±2,11*	9,63±2,28*	9,52±1,46*	2,08±0,52

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників практично здорових дітей.

Товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій (КІМ СА) у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, з II та III ступенем активності була достовірно ($p < 0,05$) більшою на (11,12-30,16 та 13,85-32,31) % порівняно з пацієнтами з I ступенем активності та здоровими дітьми, відповідно (табл. 2).

Показники ультразвукової доплерографії сонної артерії при різних ступенях активності пурпури Шенлейн-Геноха (M±m)

Показник		Ступені активності ПШГ			Здорові діти, (n=30)
		I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
d СА, мм	п	6,09±0,79	6,16±0,79	5,94±0,33*	6,66±1,03
	л	6,07±0,78	6,17±0,78	5,93±0,31*	6,44±0,89
КІМСА, мм	п	0,56±0,22	0,63±0,28*	0,65±0,24*	0,44±0,28
	л	0,57±0,17	0,64±0,26*	0,66±0,23*	0,43±0,31

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників практично здорових дітей.

Подібна тенденція спостерігалась стосовно товщин комплексу інтима-медіа плечових артерій (КІМ ПА) і показників швидкісних характеристик кровотоку по ПА. Показники V_{ps}, TAMX та TAV при максимальній активності були на (20,00, 22,43 та 25,68) % меншими по відношенню до показників при мінімальній активності захворювання.

Вміст VEGF в сироватці крові пацієнтів з максимальною активністю ПШГ становив 499,39±15,45 пг/мл, що в 1,55 раз перевищував ($p < 0,05$) такий показник при середній та в 5,76 раз - при мінімальній активності захворювання (табл. 3).

Вміст судинного ендотеліального фактору росту та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл в сироватці крові при різних ступенях активності пурпури Шенлейн-Геноха

Показник	Ступені активності ПШГ			Здорові діти, (n=30)
	I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
VEGF, пг/мл	86,69±7,40*	321,35±13,40*	499,39±15,45**	26,42±1,62
ANCA, титрAl	0,21±0,02	0,34±0,06*	0,62±0,07**	0,2±2,38

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників практично здорових дітей; ** - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів з I та II ступенем активності.

Нами встановлено, що при III ступеню активності показник ANCA також набув найбільших значень та складав (0,628±0,07), що в 3,1 рази більше, порівняно з показником при I ступені активності, що становив (0,21±0,02). При змішаній формі з абдомінальним синдромом та при ураженні нирок титр ANCA був в (5,21-6,09) раз вищим відносно даного показника при простій формі та складав (593,07±15,06 і 692,28±14,45) пг/мл, відповідно. Окрім того, показаний сильний прямий кореляційний зв'язок між змішаною формою захворювання та показником VEGF ($r_{xy} = +0,63$, ($p < 0,05$)).

Наші спостереження показали, що зростання показника ANCA також відбувалось при змішаній формі та при ураженні нирок, що в (3,25-4,20) рази вище відносно простої форми (0,65±0,07 і 0,84±0,08), відповідно (табл. 4).

Вміст судинного ендотеліального фактору росту та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл в сироватці крові при різних формах пурпури Шенлейн-Геноха

Показник	Форми ПШГ				Здорові діти, (n=30)
	Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
VEGF, пг/мл	113,72±9,10*	326,33±11,04*	593,07±15,06*	692,28±14,45**	26,42±1,62
ANCA, титрAl	0,2±0,07	0,29±0,05	0,65±0,07*	0,84±0,08**	0,2±2,38

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників практично здорових дітей; ** - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів з іншим формами ПШГ.

Вміст ANCA залежав від етіологічного чинника, що призвів до розвитку ПШГ. Достовірно ($p < 0,05$) високі показники були у дітей, котрі перенесли гострі інфекційні захворювання до початку захворювання – у 17 ($26,56 \pm 5,81$) пацієнтів, рідше результат $0,4$ і $>$ спостерігався у дітей, які мали в анамнезі хронічні вогнища інфекції – у 7 ($63,63 \pm 6,17$) та гострі чи хронічні герпетичні інфекції – у 6 ($22,22 \pm 5,57$).

Нами встановлений кореляційний зв'язок середньої сили між показником ANCA та наявністю хронічних вогнищ інфекції ($r_{xy} = +0,53$, ($p < 0,05$)), герпетичною інфекцією ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)) та наявністю гострих інфекцій, що передували захворюванню ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)), що може вказувати на вплив інфекційного чинника на процеси утворення ANCA в організмі.

Серед обстежених нами хворих 51 дитина з важчим перебігом захворювання потребувала корекції ендотеліальної дисфункції шляхом проведення комплексної фармакотерапії, показаннями до якої були наявність шкірно-суглобової, змішаної форми враження нирок; II-III ступінь активності. В свою чергу відбувся розподіл цих пацієнтів на 2 підгрупи, які були репрезентативними за показниками віку, статі, форми, активності захворювання, в залежності від наявності чи відсутності додаткової корекції ендотеліальної дисфункції поліоксидонієм з розрахунку $0,1 - 0,15$ мг/кг в/м чи в/в протягом 5-7 діб. Перша підгрупа (основна) нараховувала 26 дітей, які отримували базисну терапію (курантіл 3-5 мг/кг/д, гепарин 100 од/кг/д, глюкокортикоїди, антигістамінні засоби, антибактеріальну та симптоматичну терапію), поєднану з поліоксидонієм, а друга підгрупа (порівняння) складала 25 дітей, які отримували лише базисну терапію. Для оцінки ефективності застосованої терапії при пурпурі Шенлейн-Геноха відносно зменшення виразності ендотеліальної дисфункції, були враховані як динаміка основних клінічних синдромів, так і відповідні зміни біохімічних та інструментальних показників в динаміці лікування.

Вміст в сироватці крові СРП у дітей першої підгрупи після лікування складав ($2,72 \pm 1,32$) мг/л, що в 3,2 рази менше, порівняно з показником до лікування, та в 1,5 рази менше, порівняно з показником СРП після лікування дітей другої підгрупи. Зміни лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції характеризувались зниженням рівня VEGF на 46,7% у дітей, котрі отримували базисну терапію посилену поліоксидонієм, що на 27,2% більше, порівняно з показником дітей, які отримували лише базисну терапію (рис. 1).

Зниження показника ANCA в більшій мірі (на 41,7%) спостерігалось саме у дітей, котрі отримували комбіновану терапію ендотеліальної дисфункції та в меншій мірі (на 23,5%) у дітей групи порівняння (рис. 2).

Оцінка інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха в динаміці лікування показав, що у дітей першої підгрупи, котрі отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм, після закінчення лікування спостерігали достовірне ($p < 0,05$) зменшення товщини КІМ СА, що складало ($0,47 \pm 0,18$ і $0,46 \pm 0,18$) мм, справа і зліва відповідно, що на 26,6% менше, порівняно з вихідним показником.

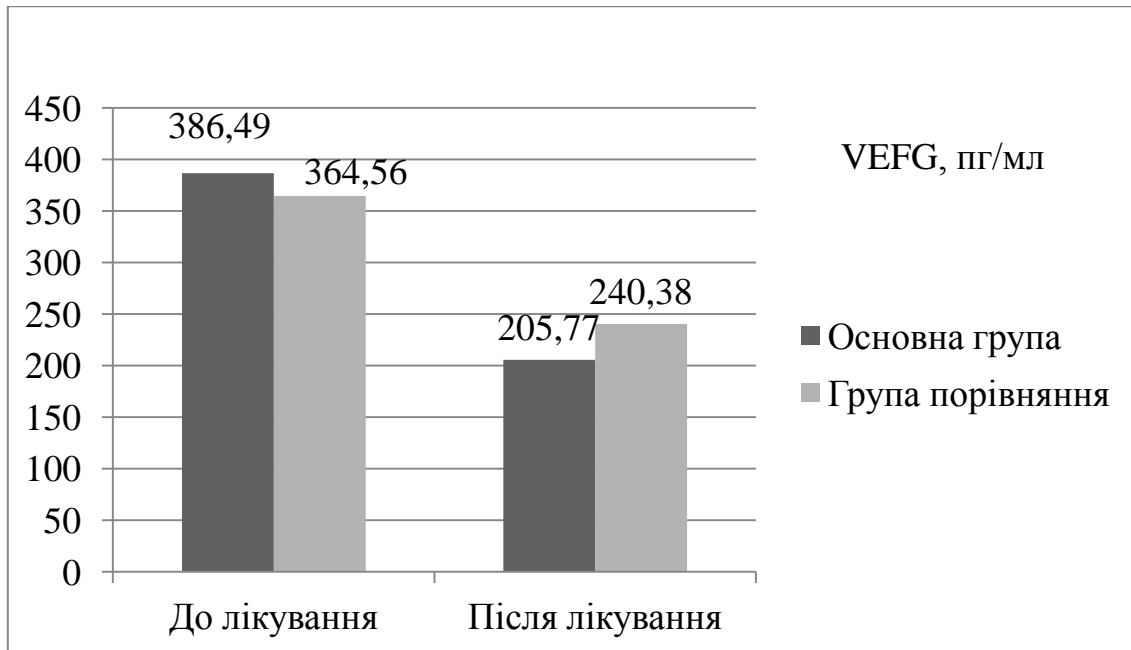


Рис. 1. Вміст судинного ендотеліального фактору росту в сироватці крові в залежності від виду лікування.

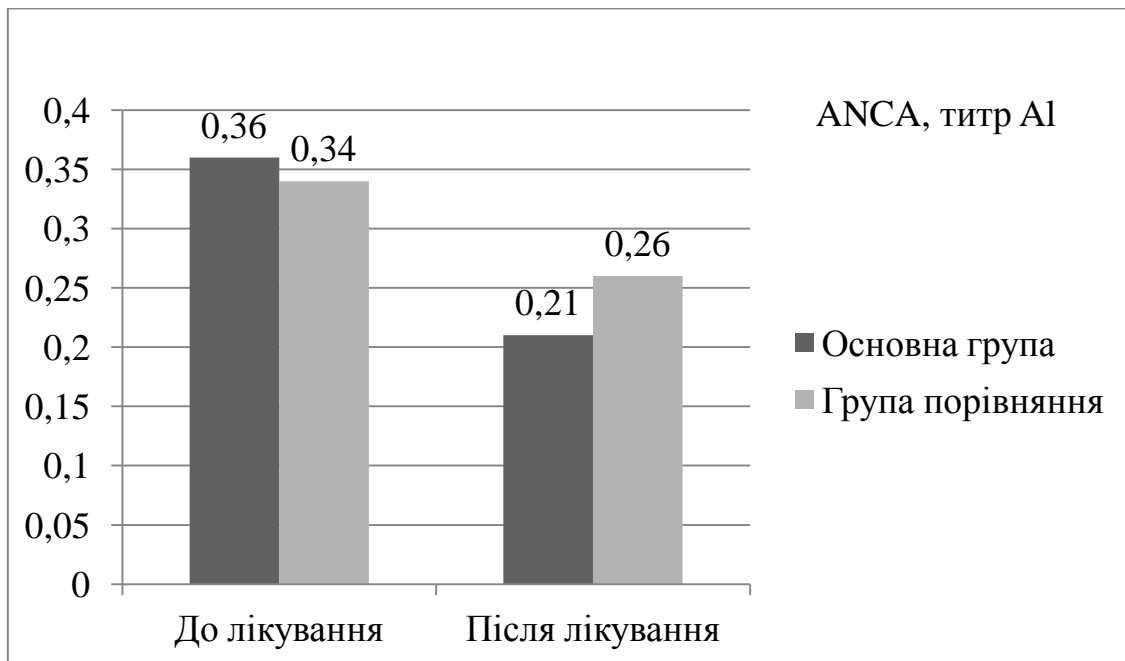


Рис. 2. Вміст антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл в сироватці крові в залежності від виду лікування.

У дітей другої підгрупи товщина КІМ СА після лікування склала ($0,56 \pm 0,21$ і $0,56 \pm 0,19$) мм, справа і зліва відповідно, що лише на 8,2% менше, порівняно з вихідним показником та на 69,2% менше, порівняно з аналогічним показником дітей, які отримували посилену корекцію ендотеліальної дисфункції. Аналогічна тенденція спостерігалась стосовно товщини КІМ ПА, що зменшилась у дітей основної групи після лікування на 28,31% та на 13,64% більше, порівняно з показником пацієнтів з групи порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Пурпура Шенлейн-Геноха складає близько третини системних васкулітів, найчастіше зустрічається у дітей від 4 до 8 років та діагностується у 20 – 25 на 10 000 дитячого населення. Провідною патогенетичною рисою захворювання є генералізоване пошкодження судин мікроциркуляторного русла з утворенням циркулюючих імунних комплексів і відкладанням гранулярних IgA-депозитів в судинній стінці з послідуною активацією системи комплементу та гемостазу. Проте й досі залишаються не з'ясованими питання ролі порушень функції ендотелію судин у патогенезі хвороби та доцільність її фармакологічної корекції, що й обумовлює актуальність проведеного дослідження.

2. У всіх обстежених пацієнтів (середній вік $6,44 \pm 0,18$ років) перебіг пурпури Шенлейн-Геноха супроводжувався розвитком ендотеліальної дисфункції з наявністю геморагічних проявів з переважанням помірного (43,90 %) та інтенсивного (45,52 %) шкірного висипу, що асоціювалось з високою активністю захворювання. У більшості дітей (46,30 %) виявлена шкірно-суглобова форма з переважним залученням гомілково-ступневих суглобів (у 75,95%), II ступенем активності (58,53 %). У 64 ($51,61 \pm 5,02$) % дітей розвитку пурпури Шенлейн-Геноха передували гострі інфекційні захворювання, у 35 ($27,41 \pm 2,01$) % виявлений обтяжений алергологічний анамнез, у 11 ($8,87 \pm 2,85$) % - хронічні вогнища інфекції.

3. У дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, існує чітка відповідність між вмістом маркерів імунзапальної відповіді (ЦІК, VEGF, ANCA), показниками активності запального процесу (ШОЕ, СРП) та зміною показників ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій щодо розвитку ендотеліальної дисфункції. Так, при зростанні активності захворювання спостерігається потовщення КІМ СА та ПА (в 1,27-1,47 рази) та сповільнення кровотоку по ПА – Vps (в 1,80 раз), Ved і S/D (в 1,22-2,55 рази) порівняно з показниками практично здорових дітей, що свідчить про вплив активності захворювання на структурно-функціональний стан судинного ендотелію та підвищення загального периферичного опору судин. Окрім того, має місце позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками ЦІК, VEGF та КІМ СА, ПА ($r_{xy} = +0,33-0,44$, ($p < 0,05$)), ЦІК та S/D, PI ($r_{xy} = +0,31-0,37$, ($p < 0,05$)).

4. Визначена чітка залежність між активністю, клінічними формами пурпури Шенлейн-Геноха та біохімічними і імунологічними маркерами ураження ендотелію (ЦІК, VEGF, ANCA). Так, при максимальній активності захворювання вказані показники набувають достовірно високих значень і перевищують в 2,56-18,90 разів середні показники практично здорових дітей ($r_{xy} = +0,37-0,51$, ($p < 0,05$)). При змішаній та змішаній з ураженням нирок формах відбувається зростання вмісту ЦІК ($21,24 \pm 2,59$ Ru/ml і $24,72 \pm 2,16$ Ru/ml, відповідно) та ANCA ($0,65 \pm 0,07$ і $0,84 \pm 0,08$, відповідно) в сироватці крові, що в 2,11 – 4,20 рази вище показників дітей контрольної групи. Найбільш вагомим маркером ендотеліальної дисфункції є VEGF, рівень якого при змішаній формі та при ураженні нирок в 22,44- 26,20 рази перевищує подібний практично здорових дітей.

5. Фармакологічна корекція ендотеліальної дисфункцій поліоксидонієм на фоні базисної терапії пурпури Шенлейн-Геноха призвела до більш швидкого

зменшення клінічних проявів захворювання, вмісту в сироватці крові VEGF (на 27,20 %) та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл ANCA (на 41,66 %), суттєвого покращення стану судинного ендотелію за товщиною КІМ СА та ПА (на 30,80 і 48,40, відповідно) % при порівнянні із пацієнтами, які отримували стандартні схеми терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікаря педіатра та дитячого ревматолога доцільно враховувати наявність ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха, від своєчасної корекції якої залежить клінічний перебіг, попередження ускладнень і швидше одужання. З метою ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха хворим слід проводити комплекс інструментально-біохімічних обстежень з включенням УЗД сонних та плечових артерій, визначенням вмісту в сироватці крові судинного ендотеліального фактора росту та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл.

Ранніми маркерами змішаної форми (абдомінальна, ниркова) є:

- потовщення КІМ СА > 0,6 мм та КІМ ПА > 0,5 мм;
- зменшення індексів Vps (< 38, 60 см/с), TAMX (< 13, 61 см/с), SD (< 15,02) та PI (< 2, 61);
- підвищення вмісту ANCA сироватки крові > 0,20;
- зростання вмісту VEGF в сироватці крові > 321,35 пг/мл.

2. При високій активності захворювання та при змішаній формі з наявністю абдомінального та ниркового синдромів поряд із базисною терапією, доцільним є призначення препарату поліоксидоній у дозі 0,1 - 0,15 мг/кг/добу в/в чи в/м протягом 5-7 діб, що призводить до позитивної клінічної динаміки та прискорює нормалізацію лабораторних показників активності захворювання.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. (Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

2. Дудник В. М. Оцінка клінічних проявів пурпури Шенлейн-Геноха у дітей в залежності від форми та активності захворювання / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. - №23. – С. 151–154. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, аналіз отриманих даних та їх статистичну обробку, підготовку статті до друку).

3. Дудник В. М. Ендотеліальна дисфункція при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей в залежності від форми та активності захворювання / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 22-26. (Дисертантом здійснено збір матеріалу, аналіз отриманих результатів та їх узагальнення, підготовка статті до друку).

4. Дудник В. М. Інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха в дітей / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Перинатология и

педиатрія. – 2015. - №2 (62). – С. 43 – 46. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, аналіз даних та узагальнення висновків, підготовка до друку).

5. Dudnyk V. M. Оцінка наявності ендотеліальної дисфункції у дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха за показниками ультразвукової доплерографії/ V. M. Dudnyk, T. G. Korol // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – № 5 (2). – Р. 33-44. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка публікації до друку).

6. Дудник В. М. Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пур-пурі Шенлейн-Геноха у дітей / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Современная педиатрия. – 2015. - №2 (66). – С. 37-39. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовку до друку).

7. Dudnyk V. M. Оцінка ефективності фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції у дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха в залежності від виду лікування / V. M. Dudnyk, T. G. Korol // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – № 5(3). – Р. 189-198. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір та статистичну обробку отриманого матеріалу, підготовку статті до друку).

8. Дудник В. М. Характеристика коагуляційного гемостазу при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини : Міжнар. наук.-практ. конф., 19–20 грудня 2014р. : тези доп. – Одеса, 2014. - С. 50-51. (Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

9. Дудник В. М. Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей в залежності від форми та активності захворювання / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Нове у медицині сучасного світу : Міжнар. наук.-практ. конф., 28–29 листопада 2014р. : тези доп. – Львів, 2014. - С. 63–65. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, аналіз отриманих результатів та їх статистичну обробку, написання висновків та підготовку публікації до друку).

10. Дудник В. М. Інструментальна діагностика ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей залежно від форми та активності захворювання / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Актуальні проблеми педіатрії : мат. XI Конгресу педіатрів України, 7-9 жовтня 2015р. : тези доп. – Київ, 2015. – С. 32-33. (Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовку публікації до друку).

АНОТАЦІЯ

Король Т. Г. Патогенетичні механізми формування ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, та шляхи її медикаментозної корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню та розробці нових підходів до діагностики та фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей шляхом визначення ролі судинного ендотеліального фактору росту та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл в патогенезі її формування та клінічних особливостях перебігу захворювання.

Доведено, що показники лабораторних маркерів ураження ендотелію були вищими у дітей, хворих на ПШГ, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). У дітей віком від 4 до 7 років показник VEGF складав $346,63 \pm 14,56$ пг/мл, ANCA - $0,45 \pm 0,06$ AI. У хлопчиків показники ЦІК, VEGF, ANCA були вищими відносно результатів дівчаток з пурпурою Шенлейн-Геноха та дітей контрольної групи і становили $15,45 \pm 3,04$ Ru/ml, $308,45 \pm 15,03$ пг/мл, $0,46 \pm 0,07$ AI, відповідно. Найчастіше високі показники ANCA були у дітей, які перенесли гострі інфекційні захворювання до початку ПШГ - 17 ($26,56 \pm 5,81$) дітей.

За показниками ультразвукової доплерографії нами встановлено, що ендотеліальна дисфункція спостерігається у всіх дітей, хворих на пурпуру Шенлейн - Геноха. У пацієнтів з максимальною активністю захворювання показники функціонального стану судинного ендотелію, а саме КІМ СА і КІМ ПА, були в 1,3 - 1,5 рази більшими аналогічних показників практично здорових дітей. Також більш виражені порушення гемодинамічних характеристик кровотоку по плечовій артерії (зменшення швидкості) спостерігались при III ступені активності і складала - $V_{sp} 34,59 \pm 3,18$ мм / сек, $V_{ed} 2,72 \pm 0,57$ мм / сек, $S / D 10,15 \pm 0,82$.

У дітей, які отримували базисну терапію пурпури Шенлейн – Геноха, поєднану з поліоксидонієм, спостерігалось більш суттєвіше зниження вмісту в сироватці крові біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл VEGF та ANCA в межах (27,2 - 43,6) %, порівняно з аналогічними показниками у дітей без застосування поліоксидонію. Також при приєднанні поліоксидонію відмічено більш виражене покращення функціонального стану судинного ендотелію – товщина КІМ СА та КІМ ПА зменшилась на (30,8 і 48,4) %, порівняно з аналогічними показниками дітей, які отримували лише базисну терапію.

Ключові слова: пурпура Шенлейн-Геноха, діти, ендотеліальна дисфункція, поліоксидоній, ультразвукова доплерографія.

АННОТАЦІЯ

Король Т.Г. Патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции у детей, больных на пурпуру Шенлейна-Геноха, и пути ее медикаментозной коррекции. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10-педиатрия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Винница, 2015.

Диссертация посвящена обоснованию и разработке новых подходов к диагностике и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции при пурпуре Шенлейна-Геноха у детей путем определения роли сосудистого эндотелиального фактора роста и антинейтрофильных цитоплазматических антител в патогенезе ее формирования и клинических особенностях течения

заболевания.

Доказано, что показатели лабораторных маркеров поражения эндотелия были выше у детей, больных на ПШГ, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). В возрасте от 4 до 7 лет показатель VEGF составлял $346,63 \pm 14,56$ пг / мл, ANCA - $0,45 \pm 0,06$ AI. У мальчиков показатели ЦИК, VEGF, ANCA были выше относительно результатов девочек и детей контрольной группы и составляли $15,45 \pm 3,04$ Ru / ml, $308,45 \pm 15,03$ пг / мл, $0,46 \pm 0,07$ AI, соответственно. Чаще всего высокие показатели ANCA были у детей, перенесших острые инфекционные заболевания до начала ПШГ - 17 ($26,56 \pm 5,81$) детей. Нами установлена корреляционная связь средней силы между показателем ANCA и наличием хронических очагов инфекций ($r_{xy}=+0,53$, ($p<0,05$)), герпетической инфекцией ($r_{xy}=+0,44$, ($p<0,05$)) и наличием острых инфекций, предшествовавших заболеванию ($r_{xy}=+0,37$, ($p<0,05$)), что может указывать на влияние инфекционного фактора на процессы образования ANCA в организме.

Установлена зависимость уровня VEGF от активности пурпуры Шенлейн-Геноха. Так, данный показатель при максимальной активности заболевания превышал в 1,55 раз подобный показатель при средней и в 5,75 раз при минимальной активности заболевания. Уровень ANCA при III степени активности превышал в 3,1 раза данный показатель при I степени активности и составлял ($0,628 \pm 0,07$).

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о прямой сильной корреляционной связи между смешанной формой заболевания и показателем VEGF ($r_{xy}=+0,63$, ($p<0,05$)).

По показателям ультразвуковой доплерографии, нами установлено, что эндотелиальная дисфункция наблюдается у всех детей, больных на пурпуру Шенлейн-Геноха. У пациентов с максимальной активностью заболевания показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, а именно КИМ СА и КИМ ПА, были в (1,3 - 1,5) раза больше аналогичных показателей практически здоровых детей. Также более выраженные нарушения гемодинамических характеристик кровотока по плечевой артерии (уменьшение скорости) наблюдались при III степени активности и составляли - $V_{sp} 34,59 \pm 3,18$ мм / сек, $V_{ed} 2,72 \pm 0,57$ мм / сек, $S / D 10,15 \pm 0,82$.

У детей, получавших базисную терапию при пурпуре Шенлейна-Геноха, совмещенную с полиоксидонием, наблюдалось более существенное снижение содержания в сыворотке крови биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и антинейтрофильных цитоплазматических антител VEGF и ANCA в пределах (27,2 - 43,6) % по сравнению с аналогичными показателями у детей без применения полиоксидония. Также при присоединении полиоксидония отмечено более выраженное улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия - толщина КИМ СА и КИМ ПА уменьшилась на (30,8 и 48,4) %, по сравнению с аналогичными показателями детей, получавших только базисную терапию.

Ключевые слова: пурпура Шенлейна-Геноха, дети, эндотелиальная дисфункция, полиоксидоний, ультразвуковая доплерография.

ABSTRACT

Korol T.H. Pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction in children with Schonlein-Henoch purpura, and ways of pharmacological therapy. - The manuscript.

The thesis for the degree of medical sciences candidate in specialty 14.01.10 – pediatrics. - Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2015.

The thesis is devoted to the substantiation and development of new approaches to diagnostics and pharmacological correction of endothelial dysfunction in Schonlein-Henoch purpura in children by identifying the role of vascular endothelial growth factor and antineutrophilic cytoplasmic antibodies in the pathogenesis of its formation and clinical features of the disease.

It is proved that the performance of laboratory markers of endothelial lesions were higher in children with Schonlein-Henoch purpura than children in the control group ($p < 0.05$). Children aged 4 to 7 years VEGF index amounted $346,63 \pm 14,56$ pg/ml, ANCA - $0,45 \pm 0,06$ AI. In boys indicators CIC, VEGF, ANCA results were higher relative to girls with Schonlein-Henoch purpura and children constituted the control group and $15,45 \pm 3,04$ Ru/ml, $308,45 \pm 15,03$ pg/ml, $0,46 \pm 0,07$ AI, respectively. Most high rates ANCA were in children who have suffered acute infectious diseases before the PSHH - 17 ($26,56 \pm 5,81$) children.

In terms of doppler ultrasound, we found that the endothelial dysfunction observed in all children with purpura Schonlein - Henoch. In patients with maximum disease activity indices of the functional state of the vascular endothelium, namely IM CA and PA were 1.3 - 1.5 times more than in healthy children. Also, violations are more pronounced hemodynamic characteristics of blood flow in the brachial artery (deceleration) observed in the III activity degree and were - $V_{sp} 34,59 \pm 3,18$ mm/sec, $V_{ed} 2,72 \pm 0,57$ mm/sec, S/D $10 15 \pm 0,82$.

In children who received basic therapy of Schonlein - Henoch purpura, combined with polyoxidonium, there was a significant reduction of blood serum biochemical markers of endothelial dysfunction and antineutrophilic cytoplasmic antibody VEGF and ANCA in the range (27.2 - 43.6) % compared to children without the polyoxidonium use. Also, in case of polyoxidonium therapy were a more pronounced improvement of the functional state of the vascular endothelium - the thickness IM of CA and PA decreased by (30.8 and 48.4)% compared with those of children who received only basic therapy.

Keywords: Schonlein - Henoch purpura, children, endothelial dysfunction, polyoxidonium, doppler ultrasound.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
КІМ	– комплекс інтима – медіа
КС	– кортикостероїди
ПА	– плечова артерія
ПДФ	– продукти деградації фібрину

ПМЯЛ	– поліморфноядерні нейтрофіли
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПШГ	– пурпура Шенлейн-Геноха
СА	– сонна артерія
СРП	– С – реактивний протеїн
УЗД	– ультразвукова доплерографія
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
AAV	– ANCA-асоційовані васкуліти
ANCA	– антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
АТ	– час прискорення
ENA	– епітеліальний білок нейтрофілів
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азоту
ICAM-1	– зовнішньоклітинні молекули адгезії
IgA	– імуноглобулін А
IL	– інтерлейкіни
NO	– оксид азоту
PI	– індекс пульсації
PR3	– протеїназа 3
RI	– індекс периферичного опору
SD	– систоло – діастолічне співвідношення
TAMX	– усереднена по часу максимальна швидкість кровотоку
TAV	– усереднена по часу середня швидкість кровотоку
TNF α	– фактор некрозу пухлин α
VCAM-1	– внутрішньоклітинні молекули адгезії
Ved	– максимальна діастолічна швидкість кровотоку
VEGF	– судинний ендотеліальний фактор росту
Vps	– максимальна систолічна швидкість кровотоку

Підписано до друку 15.12.2015 р. Замовл. №874.
Формат 60х90 1/16 Ум.друк. арк. 0,8 Друкофсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

