УДК 616.13-004.6-06:617.72-002.77-053.2-07

В.В. Бережний, І. В. Романкевич

Функціональний стан ендотелію у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мета: *дослідити стан функції ендотелію за допомогою комплексу показників та визначення факторів, які на неї впливають.*

Пацієнти і методи. *З 2011 по 2013 рр. було обстежено 37 дітей, хворих на ЮРА, 18 хлопчиків та 19 дівчаток. Середній вік дітей основної групи склав 11,87±0,56 року, середня тривалість захворювання — 3,45±0,6 року. Для аналізу стану ендотелію використано показники ендотелійзалежної дилатації плечової артерії (ЕЗВД) та реактивної гіперемії (РГ) після дефляції і на 5 хв на плечовій артерії, величину напруження зсуву (НЗ) та коефіцієнт вазодилятації (КВ).*

Результати. *У хворих на ЮРА дітей спостерігається зниження показників ЕЗВД порівняно із здоровими дітьми, як після дефляції, так і на 5 хв, РГ на 5 хв та КВ (p<0,05).У 10 (27%) хворих дітей спостерігалась негативна реакція у вигляді спазму плечової артерії. Не виявлено достовірних відмінностей між показниками НЗ у хворих та здорових дітей.*

Висновки. *Основними факторами, які впливають на функціональний стан ендотелію, є активність захворювання, кількість уражених суглобів та запальні маркери (рівень серомукоїдів та СРПhs у сироватці крові), рівень АТ та його добовий профіль і медикаментозна терапія (системні глюкокортикостероїди, фолієва кислота).*

Ключові слова: *ювенільний ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція.*

Ендотелій виконує важливу регулятивну роль у підтриманні оптимального тонусу гладком'язових клітин судинної стінки, захисних реакція організму, ангіогенезі та обміну тканинної рідини і поживних речовин [16].

Вивчення стану ендотелію є важливим у розумінні механізмів розвитку судинного ураження при системних захворюваннях, оскільки ювенільному ревматоїдному артриту (ЮРА) притаманний розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [5,10,18]. Н.І. Гончаренко (2010) розглядає дисфункцію ендотелію як субклінічний маркер серцево-судинної патології [3].

Ендотеліальна дисфункція проявляється порушенням біодоступності NO через зниження його синтезу, посилення деградації або зменшення кількості рецепторів на поверхні ендотеліоцитів, посилення синтезу вазоконскрикторів, агрегантів, коагулюючих та проатерогенних факторів, відображаючи генералізоване порушення усіх його функцій та порушення цілісності клітин [1,4,6].

Пошкодження ендотелію призводить до оголення та деструкції внутрішньої вистилки судини, підвищується її проникність, порушується бар'єрна функція, відбувається інфільтрація її ліпопротеїдами та білками крові [5]. При тривалому пошкодженні починають переважати вазоконстрикторні та тромбогенні речовини, внаслідок чого виникає патологічна відповідь ендотелію у вигляді спазму, підвищенні експресії молекул адгезії, TNF-α, активації тромбоцитів, розвитку оксидативного стресу і запалення в судинній стінці, проліферативні зміни в інтимі та медії [2,3].

У літературі описано розвиток ЕД у хворих з РА і ЮРА. Активація ендотеліальних клітин є невід'ємним компонентом запального процесу при ювенільних артритах [15]. Дисфункція ендотелію спостерігається у дітей з хронічним артритом навіть при низькій активності захворювання [17].

Оцінка стану судин може здійснюватись кількома шляхами: вивченням морфологічних та механічних властивостей судинної стінки, а саме величини комплексу інтима-медіа (КІМ), пружно-еластичних властивостей судини та ремоделювання; виявлення вогнищ кальцифікації у судинній стінці; визначення розчинних ендотеліальних маркерів (молекули адгезії, фактор Вілебранта, NO та ін.); визначення ендотелійзалежної регуляції судинного тонусу (2002) [14].

Оцінка ендотелійзалежної дилатації плечової артерії (ЕЗВД, потокозалежна дилатація, flow-mediated dilation (FMD)) дає можливість неінвазивно та безпечно оцінити стан ендотелію у дорослих та дітей (2006) [19]. Проба з реактивною гіперемією плечової артерії є методикою, яка найчастіше використовується для визначення ЕЗВД [12]. Методика дозволяє оцінити порушення з боку ендотелію на ранніх етапах ураження [7].

G. Kerekes et al. (2008) виявили достовірне зниження потокозалежної дилатації судини у хворих з РА порівняно з групою здорових людей на ранніх стадіях РА та низькій активності процесу [11]. W. Foster, D. Carruthers et al. встановили розвиток ЕД за відсутності порушень з боку мікроциркуляторного русла у ревматологічних хворих порівняно з контролем [13].

Аналогічні зміни спостерігались і у дітей з ЮРА. A P. Vlahos, P. Theocharis (2011) показали в своєму дослідженні достовірне зниження ЕЗВД у дітей з ЮРА порівняно із здоровими дітьми [9].

Виявленню ЕД у ревматологічних хворих присвячено багато досліджень, але для її оцінки використовувався лише показник ЕЗВД.

Метою роботи було дослідження стану функції ендотелію за допомогою комплексу показників та визначення факторів, які на неї впливають.

Матеріал і методи дослідження

Нами було обстежено 37 дітей, хворих на ЮРА (18 хлопчиків та 19 дівчаток), які перебували на лікуванні у кардіоревматологічному відділенні Київської міської дитячої лікарні №1 та Київської обласної дитячої лікарні (м. Боярка) з 2011 по 2013 роки. Середній вік основної групи склав 11,87±0,56 року, середня тривалість захворювання — 3,45±0,6 року.

Переважно суглобова форма з розвитком поліартриту спостерігалась у 19 (51,4%), олігоартриту — у 12 (32,4%), системна форма захворювання — у 6 (16,2%) пацієнтів,

з них в кожному випадку з ураженням суглобів. Ураження внутрішніх органів проявлялося у вигляді увеїту у двох пацієнтів, міокардиту — у одного, спленомегалії та системного остеопорозу.

Найчастіше у хворих дітей спостерігався I ст. активності захворювання, у 15 (40,5%) випадках, 0–I ст. — у 8 (21,6%), II ст. — у 8 (21,6%), III ст. — у 6 (16,3%) пацієнтів. У чотирьох дітей спостерігалась ремісія.

Найпоширенішими скаргами на початку захворювання були болі в уражених суглобах — у 33 (82,5%) випадках, припухлість — у 34 (85%), обмеження рухів — у 23 (57,5%), ранкова скутість — у 22 (55%), нетривале підвищення температури тіла — у 20 (50%). Практично у всіх випадках спостерігалось локальне підвищення температури над ураженими суглобами. У 5 (13,5%) хворих спостерігалась плямисто-папульозна висипка.

Патологічні зміни найчастіше розвивались у колінних суглобах — у 35 (94,5%) пацієнтів, рідше — у гомілковостопних — у 23 (62,5%), променевозап'ясткових — у 16 (43,2%), ліктьових — у 12 (32,4%), п'ястково-фалангових — у 11(29,5%), плестне-фалангових — 7 (18,9%), міжфаланових суглобів кистей рук — у 6 (16,2%) та міжфалангових суглобів стоп — у 1 дитини.

Детально вивчався сімейний анамнез на наявність серцево-судинних захворювань у сім'ях пацієнтів. Було встановлено випадки артеріальної гіпертензії (АГ) у матерів двох дітей, по одному випадку спостерігались АГ у тітки, інфаркт міокарда у батька у віці 40 років та цукровий діабет II типу у бабусі.

У процесі обстеження у 12 (32,4%) дітей було виявлено оксалатурію та у двох випадках уратурію, хронічний компенсований тонзиліт у 6 (15%) та хронічний некомпенсований — у однієї дитини, двобічний увеїт — у двох, диспанкреатизм — у двох пацієнтів та випадок первинного імунодефіциту (селективний імунодефіцит Ig A) і атопічного дерматиту.

Лікування дітей, хворих на ЮРА, проводилось відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, № 832 від 22.10.2012 МОЗ України та Протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча кардіоревматологія» № 362 від 19. 07. 2005. На момент обстеження 28 (75,6%) пацієнтів отримували базисну терапію метотрексатом в середній дозі 13,57±0,86 мг/тижд., з них двоє лікувались методжектом шляхом підшкірних ін'єкцій. Додатково усім хворим, які отримували метотрексат, обов'язково призначали фолієву кислоту в середній дозі 2,6±0,18 мг/тижд. в 1–4 прийоми.

При високій активності системного запального процесу на початку захворювання або в разі загострення артриту, застосовувались системні ГКС (преднізолон та метилпреднізолон) — у 34(91,8%) пацієнтів, з них 20 (54%) хворих на момент огляду. Середня доза в перерахунку на преднізолон склала 13,9±1,6 мг, а середня тривалість прийому — 1,1±0,16 року. Пульс-терапія солумедролом проводилась у 10 (27%) хворих дітей на початку лікування та при загостреннях за загальноприйнятими схемами. На початку лікування внутрішньосуглобові ін'єкції дипроспану отримували 2 (5,4%) дітей, 13 (35,1%) хворим його вводили внутрішньом'язово.

У процесі лікування також застосовувалися препарати симптоматичної та патогенетичної терапії — НПЗЗ (диклофенак, нурофен, німесулід), антигомотоксичної терапії (Траумель S, Цель T), препарати кальцію та вітаміну D і фізіотерапевтичні методи лікування.

Пацієнти обстежувались на різних етапах захворювання, від моменту первинного звернення, при повторній госпіталізації та при різній тривалості захворювання (від 1,5 міс. до 10 років). Відбір хворих для дослідження здійснювався випадково.

Групу контролю склали 30 практично здорових дітей по 15 дівчаток та хлопчиків, порівнянні за віком.

Обстеження дітей проводилось згідно з рекомендаціями AHA Scientific Statement, Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the AHA. Для аналізу стану ендотелію плечової артерії використано показники ЕЗВД та реактивної гиперемії (РГ) після дефляції і на 5 хв, величину напруження зсуву (НЗ) та коефіцієнт вазодилятації (КВ). У відповідь на різноманітні чинники, у тому числі патологічні, непошкоджений судинний ендотелій активно синтезує головний вазодилятуючий фактор NO, що призводить до розширення судини та підтримання її діаметра. Величина ЕЗВД, відсоток, на який відбувається дилатація судини, після імітації спазму плечової артерії дає можливість оцінити стан ендотеліальної функції. У нормі ступінь розширення артерії не повинен бути меншим 10%. Показник РГ характеризує зміни кровотоку по артерії на фоні реактивної гіперемії. Пристінковий рух крові викликає деформацію апікальної поверхні ендотеліоцитів, що викликає посилення синтезу NO. Цей феномен отримав назву «напруження зсуву» (НЗ). Зростання швидкості кровотоку веде до збільшення НЗ для збереження кровопостачання тканин на постійному рівні. Чутливість ендотелію до НЗ характеризує коефіцієнт вазодилятації (КВ), який крім того вказує на здатність артерії до розтягування.

Нами також вивчались фактори, які могли б вплинути на стан ендотелію: вік та фізичний розвиток дітей, клінічні ознаки активності системного запального процесу при ЮРА (рівні прозапальних маркерів, індекс DAS, кількість уражених суглобів), прийом медикаментів (метотрексат, фолієва кислота, преднізолон), стан вегетативної нервової системи та артеріального тиску (АТ), рівні гомоцистеїну (ГЦ) і СРП високої чутливості (СРПhs) у сироватці крові, а також генетичні особливості (поліморфізм гена 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), який є геном ЕД).

Таблиця 1

Показники ендотеліальної функції у здорових та хворих на ЮРА дітей за результатами проби з реактивною гіперемією

Показники ПРГ	Здорові діти	Діти, хворі на ЮРА	p
	M±m		
ЕЗВД після дефляції,%	14,03±0,7	12,48±1,3	p<0,001
ЕЗВД на 5 хв, %	12,98±0,54	5,09±1,38	p<0,001
РГ після дефляції, %	29,4±2,47%	25,78±2,5%	p<0,05
РГ на 5 хв, %	22,8±2,42%	0,23±2,4%	p<0,05
НЗ, у.о.	8±0,33	8,5±0,23	p>0,05
КВ, у.о.	1,47±0,34	0,64±0,19	p<0,01

Таблиці 2

Показники ЕЗВД плечової артерії у групи дітей, хворих на ЮРА, залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	ЕЗВД після дефляції,%		ЕЗВД на 5 хв,%	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	14,2±4,2	6,4±2,3	4,2±1,2*	-4±1,2
Поліартрит	16,9±2,6	6,3±1,8	10,4±1,5	-7,9±2,5
Олігоартрит	11,4±1,3*	6,8±0,6	9,5±0,8*	-7,9±3,2
0–I ст. активності	14,2±1,1	10,8	10,5±1,6	-2,7
I ст. активності	12,7±1,1	7,3±0,8	8,6±0,8	-11,9±2,9*
II ст. активності	17±7	7,05±0,85	8,8±2	-5,6±0,75
III ст. активності	20,8±10	2±0,7*	10,5±7,2	-3,3±0,4
Тривалість <5 р.	15,2±1,9	5,3±1,6	9,8±1,1	-6,1±2,2
Тривалість 5–10 р.	9,2±1,5*	8,7±0,8	6,9±4	-5,7±0,25
Тривалість 10 р.	14,6±2,1	7,6±0,7	7,8±2,5	-9,5±5,9

Примітка: *— p<0,05.

Таблиця 3

Показники РГ плечової артерії у дітей з ЮРА залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	РГ після дефляції,%		РГ на 5 хв, %	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	26,9±13,3	15,5±7,9	-2,1±11,6	-27,6±20 *
Поліартрит	27,3±14,5	31,4±18	11,2±9	-2,1±16
Олігоартрит	21,3±11,3	29,3±7	1,8±10	-1,4±5,8
0–I ст. активності	29,3±11,8	22,4	8,27±11,8	-47
I ст. активності	21,4±13,9	38,8±26	4,95±10,5	-0,13±4
II ст. активності	28,2±17,5	12,1±7	6,35±10,4	-9,5±4,9
III ст. активності	26,3±7,4	36,7±27	-7,7±3,4*	-5,7±36
Тривалість <5 р.	24,2±13,5	22,3±13,5	4,8±10,6	-12,5±23
Тривалість 5–10 р.	23,8±14,3	43,6±31,4	6,1±14	-5,6±15
Тривалість >10 р.	33,4±10,3	19,8±10,8	1,6±11	-4,5±2,7

Примітка: *— p<0,05.

Для аналізу отриманих даних було використано програму Exel і Statictica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ЮРА дітей спостерігається достовірне зниження показників проби з реактивною гіперемією порівняно із здоровими дітьми, як після дефляції, так і на 5 хв (табл. 1). Показники ЕЗВД на 5 хв після здуття манжети у хворих дітей в середньому були в межах норми, але на 5 хв відмічено зниження показника у понад двічі, в той час як у здорових дітей величина дилятації була стабільною. Аналогічних змін зазнала і РГ. Внаслідок зменшення та розвитку спазму плечової артерії, величина РГ на 5 хв значно зменшувалась. Результати НЗ у хворих та здорових дітей не відрізнялись, однак у пацієнтів чутливість ендотелію до НЗ була достовірно зниженою, що проявлялось у зменшенні КВ.

Нами було виділено наступні типи відповіді плечової артерії на реактивну гіперемію у дітей, хворих на ЮРА:

1. Нормальна реакція. Проявлялась стійким розширенням артерії більше 10% та пропорційним підвищення показників кровотоку у 13 (35,2%) пацієнтів з нетривалим перебігом захворювання, переважно з 0–I та I ст. активності, дошкільного і молодшого шкільного віку.

2. Нормальна реакція на початку із зменшенням адекватної дилятації на 5 хв проби. Спостерігалась у 11 (29,7%) пацієнтів з перебігом артриту кілька років з I–II ст. активності, середнього та старшого шкільного віку, а також у трьох дітей із системним перебігом захворювання на фоні активного лікування. На нашу думку, така реакція є ознакою неспроможності тривало підтримувати синтез NO з боку ендотелію і початковим етапом у формуванні ЕД.

3. Патологічна реакція з недостатнім приростом артерії на початку та на 5 хв. Виявлялась у 4 (10,8%) хворих з різним перебігом хвороби на фоні активності артриту II–III ст. та розвитком гіпостатури на фоні лікування. Вона є ознакою наявності ЕД.

4. Патологічна реакція з недостатнім приростом артерії на початку та розвитком спазму на 5 хв проби. Зареєстрована у 9 (24,3%) випадках з максимальною тривалістю хвороби до 10 років, II–III ст. активністю системного запального процесу та гіпостатурою. Ми вважаємо, що це крайній ступінь порушення вазорегуляторної функції ендотелію з виразною недостатністю синтезу NO та переважанням конструктивних факторів.

Також оцінювалися показники проби з реактивною гіперемією залежно від клінічних особливостей ЮРА. Усі хворі були розподілені на дві групи для коректного проведення аналізу, оскільки у 10 (27%) дітей спостерігався розвиток спазму (друга група), що могло вплинути на середні показники. В останню групу увійшло 10 хворих дітей: 4 пацієнти з поліартритом та по 3 з олігоартритом і системною формою ЮРА, у яких домінував II ст. активності запального процесу. Лише в одного пацієнта спостерігалась мінімальна активність захворювання, але при цьому в нього клініка ЮРА мала системний характер.

З наведених у таблиці 2 даних видно, що у дітей з першої групи спостерігалась нормальна дилатація плечової артерії після дефляції, за винятком хворих з тривалістю артриту 5–10 років. На 5 хв проби у пацієнтів з системною формою та олігоартритом, I, II ст. активності, та незалежно від тривалості захворювання спостерігалось патологічне зниження ЕЗВД. У другій групі лише в одного пацієнта з мінімальними проявами артриту спостерігався нормальний показник вазодилятації після дефляції. Причому

Таблиця 4

Показники НЗ у дітей з ЮРА залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	НЗ, у.о., початок		НЗ, у.о., після дефляції	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	6,9±0,5	8,5±0,6	7,7±0,65	7,37±1
Поліартрит	7,94±0,6*	9,1±0,3	8,6±0,48	6,42±0,9
Олігоартрит	7,44±0,3	8,2±1,1	8,7±0,26*	7,57±0,9
0-I ст. активності	7,55±0,5	9,4	8,66±0,52	10,27
I ст. активності	7,3±0,4	6,1±1,1	8,4±0,4	8,1±0,6
II ст. активності	8,2±1,1	7,5±1	8,7±0,6	8,7±0,8
III ст. активності	8,7±2,1*	6,1±1,1	8,5±1,4	7,8±0,25
Тривалість <5 р.	7,9±0,4*	7,4±0,7	8,8±0,3*	8,7±0,45
Тривалість 5–10 р.	6±0,5	7,5±1,8	7,5±0,25	9,4±0,78
Тривалість >10 р.	6,9±0,5	6,57±2	7,7±0,6	8,2±1,5

Примітка: *— $p<0,05$.

Таблиця 5

Результати КВ у хворих на ЮРА дітей залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	КВ, у.о.	
	M±m	
	1 група	2 група
Системна форма	1,7±0,6	0,8±0,4
Поліартрит	0,64±0,34*	0,5±0,2
Олігоартрит	0,8±0,1**	0,67±0,2
0-I ст.	1,2±0,2	1,67
I ст.	0,73±0,2	0,45±0,2
II ст.	0,56±0,1*	0,7±0,2
III ст.	0,23±0,1**	0,21±0,02*
Тривалість <5 р.	0,5±0,3	0,7±0,3
Тривалість 5–10 р.	0,47±0,04	0,7±0,4
Тривалість >10 р., n=5	1,4±0,17*	0,5±0,3

Примітка: * — $p<0,05$, **— $p<0,01$.

ЕЗВД була достовірно меншою порівняно при III ст. активності захворювання порівняно із нижчою активністю, чого не було у дітей 1 групи. На 5 хв найгірший середній показник спостерігався у дітей з I ст. захворювання.

Результати дослідження свідчать, що зниження показника РГ відбувається не лише у дітей з розвитком спазму плечової артерії, але й недостатньою дилатацією діаметра судини, що було найвиразніше видно у дітей із системним перебігом ЮРА та III ст. активності на 5 хв проби (табл. 3). Найвищі показники РГ у дітей першої групи спостерігались при поліартриті, I ст. активності та тривалості захворювання менше 5 років на першій хвилині, а на 5 хв – при системній формі, III ст. активності та при перебігу захворювання понад 10 років. У дітей другої групи найбільша величина РГ після дефляції також реєструвалась при поліартриті та I ст. активності та при тривалості захворювання 5–10 років. Результати вимірювання РГ мали патологічний характер на 5 хв, що найбільше проявлялось у хворих із системною формою, II ст. активності та з тривалістю артриту до 5 років.

Напруження зсуву ендотелію плечової артерії у хворих на ЮРА дітей мало різну величину залежно від особливостей клініки. Як видно з таблиці 4, вихідна НЗ була найбільшою у хворих на поліартрит дітей з першої групи, тоді як після дефляції у дітей з олігоартритом збільшення ступеня активності ЮРА супроводжувалась збільшенням НЗ. Найбільше НЗ, як на першій так і на 5 хв, спостерігались у дітей з тривалістю ЮРА менше 5 років порівняно.

У дітей другої групи найвищі показники до імітації спазму спостерігались при поліартриті, на 5 хв — при олігоартриті, а також при II ст. активності та тривалості артриту 5–10 років. У всіх пацієнтів з усіма клінічними формами захворювання НЗ зменшувалось, що призводило до формування спазму або недостатньої дилатації плечової артерії.

З огляду на те, що між групами хворих, а також між здоровими та хворими дітьми показники НЗ достовірно не відрізнялись, можна висловити думку про те, що розвиток ЕД відбувається не через порушення синтезу NO, а внаслідок зменшення його біодоступності, адже при однакових значеннях НЗ у здорових та хворих на ЮРА дітей виникає різна відповідь плечової артерії.

За результатами дослідження, пацієнти з поліартритом мали найнижчі показники КВ порівняно з дітьми з іншими клінічними формами артриту в обох групах, при цьому в першій групі відмінність була достовірною. Показники КВ у дітей другої групи з різним клінічним перебігом були в середньому нижчі за такі у першій групі, але недостовірно. Збільшення активності захворювання негативно впливало на величину КВ, який у пацієнтів з III ст. активності був достовірно найнижчим в усіх дітей. Збільшення тривалість захворювання у дітей першої групи показало покращення показників КВ. Водночас у другій групі у дітей з тривалістю артриту понад 10 років КВ мав найменше значення. З часом міг реалізуватись протизапальний ефект у дітей першої групи, оскільки у них було виявлено позитивну кореляцію з дозою метотрексату ($r=0,47$), але у дітей другої групи показник погіршувався незважаючи на отримуване лікування.

Оскільки на стан ендотелію у дітей, хворих на ЮРА, можуть впливати різні фактори, за допомогою багатофакторного регресійного аналізу було визначені провідні з них.

Вік негативно впливав на ЕЗВД на 1 хв у дітей першої групи ($\beta=-0,42$; $p<0,05$). Зріст пацієнтів активніше чинив дію на показники проби з реактивною гіперемією порівняно із масою тіла: негативно на ЕЗВД на 1 хв ($\beta=-0,47$; $p<0,05$) та НЗ ($\beta=-0,48$; $p<0,05$) у дітей першої групи. Був виявлений позитивний ефект на ЕЗВД на 5 хв у дітей першої групи із зростанням маси тіла ($\beta=0,54$).

Серед клінічних особливостей ЮРА показники функції ендотелію найбільше залежали від величини індексу активності DAS28 та кількості уражених суглобів. Так, зростання активності артриту у дітей з розвитком спазму плечової артерії асоціювались з погіршенням ЕЗВД на 1 хв (β=-0,6) та величини КВ у дітей першої групи (β=-0,33), p<0,05. В свою чергу кількість активних уражених суглобів негативно впливала на НЗ ендотелію (β=-1,1; p<0,05) та КВ плечової артерії (β=-0,4; p<0,01) у дітей другої групи.

Рівень серомукоїдів у сироватці крові спричиняв негативну дію на ЕЗВД на 1 хв (β=-1,3; p<0,01) та 5 хв (β=0,32), РГ (β=-0,7; p<0,05) у всіх хворих дітей. Рівень СРПhs — відомого маркера судинного ураження — у сироватці крові зменшував величину КВ у дітей з патологічною реакцією у вигляді спазму.

Встановлено також вплив сироваткової концентрації ГЦ лише на показник ЕЗВД на 1 хв у дітей першої групи (β=0,52), так як і ІН1 — на КВ у цієї ж групи дітей (β=-0,48), p<0,05.

Показники АТ та його добові характеристики впливали на всі показники проби в обох групах дітей. Рівень середньодобового систолічного АТ знижував показники РГ у дітей другої групи на 1 хв (b=-0,5), нічний систолічний АТ на ЕЗВД на 5 хв (β=-0,33), а його добовий індекс та варіабельність на ЕЗВД на 1 хв (β=2,28; p<0,01) у пацієнтів першої групи. Також зв'язок підвищення діастолічного АТ та нормальний показник добового індексу діатонічного АТ покращували результати ЕЗВД на 5 хв (β=0,53), РГ на 5 хв (β=0,49), а зменшення НЗ погіршувало КВ (β=-0,48; p<0,05) у дітей другої групи, НЗ (β=0,234; p<0,05) у хворих першої групи. Нормальна величина ГПІ призводила до покращення ЕЗВД (β=0,43) та зниження РГ (β=-0,68) на 5 хв у хворих дітей першої групи.

Показники локальної жорсткості плечової артерії впливали на результати РГ (модуль еластичності, β=-0,35), ЕЗВД на 5 хв (індекс жорсткості, β=-0,33), НЗ (розтяжність артерії, β=-0,29) у пацієнтів першої групи (p<0,05).

Беззаперечним виявився зв'язок препаратів базисної терапії на стан ендотелію. Доза метотрексату, яка використовувалась у процесі лікування ЮРА, викликала зменшення ступеня ЕЗВД плечової артерії на 1 хв у дітей першої групи (β=-0,71). Доза та тривалість прийому преднізолону негативно впливали на ЕЗВД (β=-0,70) на 1 хв в усіх пацієнтів. Фолієва кислота, яка активно використовується у ревматологічних хворих для зменшення токсичності метотрексату в процесі лікування, також здійснювала патологічний вплив на ЕЗВД (β=-0,58) на 5 хв, НЗ (β=-0,53) у хворих першої групи (p<0,05).

Діти дошкільного та молодшого шкільного віку демонстрували кращі показники функції ендотелію. У них не спостерігалось випадків ЕД, незважаючи на часте поєднання з високою активністю ЮРА. При цьому показники ЕЗВД та КВ погіршувались з віком, навіть у дітей з хорошою відповіддю на протизапальну терапію.

Висновки

1. У хворих на ЮРА дітей виявлено ознаки ЕД порівняно із здоровими, яка часто супроводжувалась розвитком патологічної реакції у вигляді спазму артерії.

2. Встановлено достовірне зниження здатності плечової артерії до розтягування та чутливість ендотелію до НЗ у відповідь на подразники, що проявлялось зменшенням КВ, який вважається найбільш точним в оцінці функції ендотелію.

3. У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку не виявлено ЕД, навіть за наявності високого ступеня активності захворювання, серопозитивності та поліартриту. Порушення функції ендотелію було виразнішим у дітей із системним перебігом захворювання і поліартритом, при високій активності запального процесу та із збільшенням віку пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов А. А. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Виноградов. — 2006;
2. Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Мороз // Здоровье ребёнка. — 2007. — № 2 (5). — С. 33—38.
3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // CONSILIUM MEDICUM Ukraina. — 2008. — № 11. — С. 38—40.
4. Гончаренко Н. И. Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей / Н. И. Гончаренко // Здоров`я України. — 2010. — № 2 (13). — С. 50—51.
5. Клименко М. О. Атеросклероз як запалення / М. О. Клименко, Ю. О. Атаман // Експеримент. та клін. медицина. — 2007. — № 4. С. 4—12.
6. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестн. Кыргызкого Российского славянского ун-та. — 2003. — № 7. — С. 14—18.
7. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response / Bots M. L., Westerink J., Rabelink T. J., de Koning E. J. P. // European Heart Journal. — 2005. — Vol. 26 (4). — P. 363—368.
8. Bacon P. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / P. Bacon// Rheumatologia. — 2005. — Vol. 21 (3). — P. 118—120.
9. Changes in Vascular Function and Structure in Juvenile Idiopathic Arthritis / Vlahos A. P., Theocharis P., Bechlioulis A. [et al.] // Arthritis Care and Research. — 2011. — Vol. 63 (12). — P. 1736—1744.
10. Effects of Low-dose Prednisolone on Endothelial Function, Atherosclerosis, and Traditional Risk Factors for Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis — A Randomized Study / Hafstrom I., Rohani M., Deneberg S. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34. — P. 1810—1816.
11. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Techniques and Laboratory Markers of Inflammation and Autoimmunit / Kerekes G., Szekanecz Z., Der H. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 35. — P. 398—406.
12. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization / Peretz A., D. F. Leotta, Sullivan J. H. [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. — 2007. — Vol. 7. — P. 11.
13. Inflammation and Microvascular and Macrovascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Effect of Treatment / Foster W., Carruthers D., Lip G., Blann A. // The Journal of Rheumatology. — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 711—716.
14. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects / M. Kelm // American Journal of Physiology. Heart. — 2002. — Vol. 282, № 1. — P. 1—5.
15. Liang K. P. Autoantibodies: Innocent Bystander or Key Player in Immunosenescence and Atherosclerosis? / K. P. Liang, S. E. Gabriel // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34, № 6. — P. 1203—1207.
16. Mehta D. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability / D. Mehta, A. B. Malik // Physiol Rev. — 2006. — Vol. 86, № 1. — P. 279—367.
17. No Evidence for Hyperhomocysteinemia or Increased Prevalence of Genetic Polymorphisms in the Homocysteine Pathway in Patients With Moderate Juvenile Idiopathic Arthritis / Huemer M., Huemer C., Ulmer H., Crone J. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2005. — Vol. 32, № 1. — P. 170—174.
18. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / Westerweel P. E., Luyten R., Koomans H. A. [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2007. — Vol. 56, Issue 5. — P. 1384—1396.
19. The Assessment of Flow-Mediated Dilation(FMD) of the Brachial Artery / Bianchini E., Faita F., Gemignani V. [et al.] // Computers in Cardiology. — 2006. — Vol. 33. — P. 509—512.

Состояние функции эндотелия у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом

В.В. Бережной, И.В. Романкевич
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель: исследовать состояние функции эндотелия при помощи комплекса показателей и определить факторы, которые на нее влияют.
Пациенты и методы. С 2011 г. по 2013 г. обследовано 37 детей с ЮРА, 18 мальчиков и 19 девочек. Средний возраст детей основной группы составил 11,87±0,56 года, средняя продолжительность заболевания — 3,45±0,6 года. Для анализа состояния эндотелия использовались показатели эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВД) и реактивной гиперемии (РГ) после дифляции и на 5 мин., напряжения сдвига (НЗ) и коэффициента вазодилятации (КВ).
Результаты. У больных ЮРА детей наблюдается снижение показателей ЭЗВД по сравнению со здоровыми детьми, как после дифляции, так и на 5 мин., РГ на 5 мин. и КВ ($p<0,05$). У 10 (27%) больных детей определялась негативная реакция в виде спазма плечевой артерии. Не обнаружено достоверных отличий между показателями НЗ у больных и здоровых детей.
Выводы. Основными факторами, которые оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия, являются активность заболевания, количество пораженных суставов и воспалительные маркеры (уровень серомукоидов и СРПhs в сыворотке крови), уровень АТ и его суточный профиль и медикаментозное лечение (системные глюкокортикостероиды, фолиева кислота).
Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция.

Endothelial function status in chldren with juvenil rheumatoid arthritis.

V. Beregnoi, I. Romankevych
P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Cardio-vascular pathology is the main cause of death in patients with rheumatoid arthritis. Endothelial dysfunction is the first stage of vascular damage.
The aim of our research was to complex study endothelial function and influence factors on endothelium.
Materials and methods: 37 patients were examined during 2011–2013 years, 18 boys and 19 girls. The average age of the group was 11.87 ± 0.56 years. Mean disease duration was 3.45 ± 0.6 years. Flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery, reactive hyperemia (RH), …… were used.
Results: in children with JRA decries of FMD, RH, KV vs control group. In 10 (27%) children with JRA artery spasm was observed. The main factors which influence on endothelial function were disease activity and inflammatory markers, arterial blood pressure and it daily character and systemic glucocorticosteroid and folic acid used.
Key words: juvenile rheumatoid arthritis, endothelial function.

Сведения об авторах:
Бережной Вячеслав Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.
Романкевич Иванна Васильевна — аспирант каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.032.2014 г.

НОВОСТИ

Американский биолог рассказал, почему младенцы не спят по ночам

Что происход ит, если мать чаще кормит малыша ночью? Это время особенно важно для установления стабильной лактации — ее обеспечивает именно частое и регулярное прикладывание ребенка к груди, особенно в ночное время. Гормоны, поддерживающие лактацию, запускают механизм снижения фертильности у молодой матери, сокращая тем самым вероятность того, что у малыша в первый год-два жизни появится конкурент: брат или сестра. Этот механизм очень простой — у кормящей матери в первые 0,5–1,5 года жизни не восстанавливается месячный цикл, то есть не созревает и не готовится к оплодотворению яйцеклетка.

В то же время с точки зрения природы, чем больше детей, тем больше вероятности, что кто-то из них доживет до репродуктивного возраста. Но когда мать ухаживает за одним ребенком, его шансы на выживание серьезно увеличиваются. Интервал между родами — результат своеобразного баланса между двумя крайностями. И когда ребенок плачем будит мать по ночам, чтобы она его в очередной раз покормила, он выступает в роли регулятора длины межродового интервала.

Профессор Хейг считает, что эволюционное преимущество у малыша, мать которого кормит его в любое время суток, было «существенным». Оно определялось именно задержкой в появлении других детей и таким образом позволяло значительно лучше бороться за скудные ресурсы в первобытные времена. Впрочем, ему возражают другие специалисты, в частности антрополог Джеймс Маккенна, который считает, что природа всего лишь добивалась, чтобы ребенок был как следует накормлен.

Еще относительно недавно врачи добивались того, чтобы матери кормили детей по режиму — раз в три часа. Сейчас уже доказано, что это может привести к сворачиванию лактации, особенно если гормональные процессы недостаточно сильны. Более того, для успешного формирования иммунной, нервной, пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем необходимо, чтобы ребенок получал грудное молоко и физический контакт с мамой, как только он выразит такую потребность.

Источник: http://medexpert.com.ua