

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Резюме. Перспективным направлением в изучении развития геморрагического васкулита считается исследование функции эндотелия. **Целью** исследования явилось изучение структурного и функционального состояния эндотелия сосудов. **Материалы и методы.** Обследовано 48 детей в возрасте от 4 до 17 лет с диагнозом «геморрагический васкулит». **Результаты.** Исследование эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в манифестный период заболевания показало, что в 87 % случаев регистрировалась вазоконстрикция, а в период выздоровления — у 56 % больных. Показатели толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с легким и среднетяжелым течением геморрагического васкулита не отличались от данных у детей контрольной группы. У детей с тяжелым течением геморрагического васкулита в острый период заболевания зафиксирован достоверно больший результат в сравнении с детьми группы контроля. **Выводы.** При сравнении данных комплекса интима-медиа общей сонной артерии выявлена положительная динамика на фоне терапии. Однако показатели эндотелийзависимой вазодилатации оставались отрицательными, отражая, вероятно, отставание биологической репарации воспалительного процесса от показателей клинической ремиссии.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, дети, комплекс интима-медиа, эндотелийзависимая вазодилатация.

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами: № 0114U003393 «Медико-биологическая адаптация детей с соматической патологией в современных условиях».

Геморрагический васкулит (ГВ) является одним из наиболее часто встречающихся системных васкулитов у детей, поэтому более глубокое исследование патогенетических механизмов данного заболевания продолжает интересовать экспериментаторов и клиницистов [1]. За последние годы появились сообщения об увеличении встречаемости смешанных форм заболевания. Тяжесть течения ГВ и его прогноз по-прежнему определяются вовлечением в патологический процесс почек [2]. Довольно перспективным направлением в изучении развития ГВ считается исследование функции эндотелия. Открытие его в качестве важнейшего звена регуляции физиологических потребностей сосудов и признание эндотелиальной дисфункции как ключевого патологического состояния привели к большому увеличению коли-

чества исследований его функции за последние три десятилетия [6]. «Стратегическое» расположение эндотелиальных клеток обуславливает тот факт, что они первыми вовлекаются в различные патологические процессы. При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр биологически активных веществ, которые он образует. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушение обмена веществ, атеросклероз и т.д.) эндотелий становится инициатором многих патологических процессов в организме. В пользу дисфункции эндотелия могут свидетельствовать не только функциональные, но и структурные изменения сосудов [5].

Адрес для переписки с авторами:
Яворович Мария Вадимовна
E-mail: yavorovich@yandex.ru

© Одинец Ю.В., Яворович М.В., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Ультразвуковое исследование играет важную роль в диагностике заболеваний сосудов. Данный метод способен как определять эндотелиальную дисфункцию, так и измерять толщину комплекса интима-медиа и выявлять стенозы, окклюзии или аневризмы [7]. Наиболее точными методами оценки функции эндотелия считаются инвазивные тесты, связанные с введением в кровоток вазоактивных препаратов с последующей оценкой эндотелиальных реакций. На сегодняшний день неинвазивные ультразвуковые методы применяют для обнаружения первых доклинических признаков заболевания [3, 4]. В то же время, несмотря на малоинвазивность данных методов, применение их в педиатрической практике, а именно у детей с геморрагическим васкулитом, недостаточно изучено.

Целью исследования явилось изучение структурного и функционального состояния эндотелия сосудов путем определения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) и показателей изменений эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ПА) у детей с геморрагическим васкулитом различной степени тяжести в различные периоды заболевания.

Материалы и методы

Нами обследовано по поводу геморрагического васкулита 48 детей в возрасте от 4 до 17 лет, которые находились на лечении в КУЗ «Харьковская городская клиническая детская больница № 16». Диагноз заболевания верифицировали и устанавливали с помощью общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных показателей согласно протоколу Минздрава Украины № 676 от 12.10.2006 года «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейна — Геноха (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна — Геноха)». По формам заболевания наблюдали кожную, кожно-суставную, кожно-суставную с абдоминальным и почечным синдромами (смешанную). Степень активности патологического процесса и тяжесть течения заболевания оценивались по таким параметрам, как клинические проявления и данные лабораторных методов исследования, а именно: уровень лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов, показатели острой фазы воспаления (серомукоид, гликопротеиды), гамма-глобулины, уровень циркулирующих иммунных комплексов. По тяжести заболевания выделены 3 основные группы больных: 1-я группа — пациенты с легким течением заболевания ($n = 15$), 2-я группа — дети со среднетяжелым течением ГВ ($n = 18$) и 3-я группа — с тяжелым течением ($n = 15$). Исследования проводились в острый период заболевания — период манифестных проявлений заболевания и период достижения клинико-лабораторной ремиссии. Контрольную группу составили 17 практически здоровых детей аналогичного возраста и пола.

Для достижения цели исследования у всех детей основной и контрольной групп проводилось изучение

функционального и структурного состояния сосудистой стенки, а именно: толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии методом ультразвукового дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии по методу Р. Pignolli (1986), проба с реактивной гиперемией по методике, предложенной D. Celermajer и соавт. (1992), с помощью цифрового доплеровского ультразвукового диагностического комплекса Ultima PA с использованием линейного датчика с частотой 10–15 МГц. Согласно классификации типов реакций эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии выделяли положительную (увеличение диаметра плечевой артерии до 10 % от исходного уровня), отрицательную (характеризуется отсутствием изменений параметров оценки) и вазоспазм. Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении от исходной величины. Коэффициент дилатации (КД) плечевой артерии вычисляли на 60-й с.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета StatSoft Statistica Version 8. Для выборок с распределением, не соответствующих закону Гаусса, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Lq — нижний квартиль; Uq — верхний квартиль). При сравнении показателей, которые характеризовались сравнением более 2 точек, использовали Н-критерий дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса (KW). Уровень значимости определяли с учетом поправки Бонферрони. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни (MW), а для оценки статистической значимости между двумя зависимыми группами — непараметрический критерий Вилкоксона (T). Разницу параметров считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди общего количества детей с ГВ преобладали мальчики (62 и 38 % соответственно, $p = 0,016$). При анализе возрастных периодов обнаружено достоверное преобладание детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет — 61 %, $p = 0,016$). У большего количества обследованных детей с ГВ (53,84 %) диагностировали кожно-суставную форму, у 20,51 % — кожно-суставную с абдоминальным синдромом, у 15,38 % детей основной группы установили кожную форму заболевания и у 10,25 % детей с ГВ — кожно-суставную с абдоминальным и почечным синдромами.

При анализе анамнестических данных отмечено, что у 87 % ($p = 0,013$) пациентов зафиксированы перенесенные ранее заболевания органов дыхания и лор-органов более 2 раз в год (бронхит, пневмония, отит, ангина, хронический декомпенсированный тонзиллит). 97 % ($p = 0$) больных перенесли детские инфекционные заболевания, у 85 % ($p = 0,02$) детей, больных ГВ, отмечались аллергические реакции (пищевая, лекарственная, бытовая аллергия). В табл. 1 приведены данные общеклинических, биохимических и иммунологических методов исследо-

вания, которые учитывались при оценке степени активности и тяжести процесса.

Измерение толщины КИМ ОСА как показателя функционального и структурного состояния эндотелия сосудов показало, что у детей 3-й группы в острый период заболевания зафиксирован достоверно наибольший результат в сравнении с группой контроля — 1,00 мм (0,92; 1,05) (MW U-test: $p_{к-3 \text{ острый период}} = 0$). У детей 1-й и 2-й групп показатели сохраняются на уровне нормальных — 0,60 (0,55;

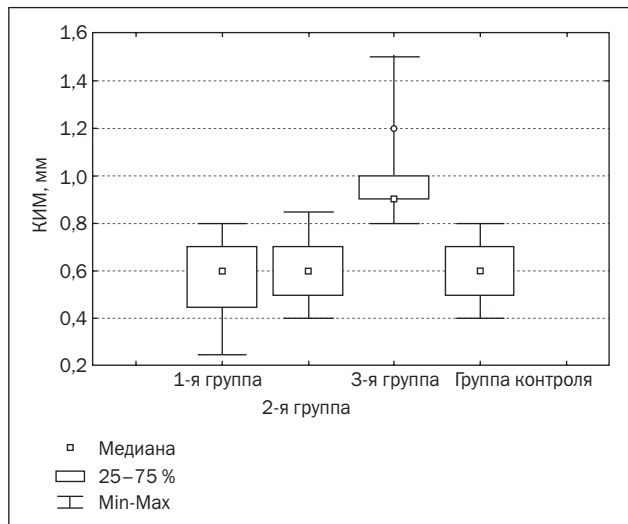


Рисунок 1. Толщина КИМ ОСА у детей, больных геморрагическим васкулитом, в зависимости от степени тяжести в острый период

0,70) и 0,65 мм (0,60; 0,70) соответственно (MW U-test: $p_{к-1 \text{ острый период}} = 0,7956$, $p_{к-2 \text{ острый период}} = 0,1765$) (рис. 1).

При определении данных показателей в период улучшения установлено, что у детей с легким и среднетяжелым течением ГВ толщина КИМ ОСА остается на уровне нормальной относительно детей контрольной группы — 0,53 (0,50; 0,65) и 0,60 мм (0,50; 0,65) соответственно (MW U-test: $p_{к-1 \text{ ремиссия}} = 0,0394$, $p_{к-2 \text{ ремиссия}} = 0,0823$). На фоне сравнения толщины КИМ ОСА в период начальных проявлений и на фоне проводимой терапии становится очевидным, что показатели уменьшились ($T = 1$, $p_{3 \text{ острый период} - 3 \text{ ремиссия}} = 0,000121$; MW U-test: $p_{к-3 \text{ ремиссия}} = 0,0026$). Таким образом, определение толщины КИМ ОСА можно рассматривать как маркер тяжести течения заболевания, а с учетом малоинвазивности данного метода в дальнейшем возможны внедрения в общий план обследования детей с ГВ (табл. 2).

Оценка показателей эндотелийзависимой дилатации почечных артерий показала, что у детей с ГВ, которые вошли в основную группу в манифестный период заболевания, в 87 % случаев регистрировалась констрикция сосуда (процент дилатации < 0), у 13 % больных дилатация составила от 0 до 10 %, что значительно ниже в сравнении с контрольной группой (MW U-test: $p_{к-1 \text{ острый период}} = 0$, $p_{к-2 \text{ острый период}} = 0$, $p_{к-3 \text{ острый период}} = 0$). В период выздоровления зафиксирована вазоконстрикция у 56 % больных. У 38 % больных проба считалась отрицательной и у 6 % — по-

Таблица 1. Лабораторные показатели оценки тяжести течения геморрагического васкулита в острый период заболевания (Me (Lq; Uq))

Показатель	Легкое течение, n = 15	Среднетяжелое течение, n = 18	Тяжелое течение, n = 15
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,83 (5,1; 6,9)	8,2 (6,0; 10,2)	9,1 (7,2; 12,3)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	12 (11; 15)	18 (18; 20)	22 (19; 25)
Серомукоид, ед.	5,2 (4,3; 6,3)	6,5 (4,5; 7,8)	9,7 (7,6; 10,4)
Гликопротеиды, ед.	0,439 (0,343; 0,494)	0,533 (0,320; 0,570)	0,533 (0,417; 0,601)
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.	67 (61; 75)	87 (78; 97)	123 (112; 157)
γ -глобулины, %	18,7 (17,3; 19,8)	21,4 (19,0; 24,1)	20,5 (17,0; 22,7)

Таблица 2. Показатели КИМ ОСА у детей с геморрагическим васкулитом в динамике заболевания (Me (Lq; Uq))

Подгруппы Группы	Острый период	Период клинико-лабораторной ремиссии	T, p
1-я группа, n = 15	0,60 (0,55; 0,70)	0,53 (0,50; 0,65)	$T = 2$, $p_{1 \text{ острый период} - 1 \text{ ремиссия}} = 0,015157$
2-я группа, n = 18	0,65 (0,60; 0,70)	0,60 (0,50; 0,65)	$T = 2$, $p_{2 \text{ острый период} - 2 \text{ ремиссия}} = 0,025063$
3-я группа, n = 15	1,00 (0,92; 1,05)	0,72 (0,90; 1,00)	$T = 1$, $p_{3 \text{ острый период} - 3 \text{ ремиссия}} = 0,000121$
Группа контроля	0,62 (0,61; 0,64)	0,62 (0,61; 0,64)	
KWH (острый период) = 28,99, p = 0; KWH (ремиссия) = 31,48, p = 0; MW U-test: $p_{1 \text{ острый период} - 2 \text{ острый период}} = 0,4494$, $p_{1 \text{ острый период} - 3 \text{ острый период}} = 0$, $p_{2 \text{ острый период} - 3 \text{ острый период}} = 0$, $p_{к-1 \text{ острый период}} = 0,7956$, $p_{к-2 \text{ острый период}} = 0,1765$, $p_{к-3 \text{ острый период}} = 0$; $p_{1 \text{ ремиссия} - 2 \text{ ремиссия}} = 0,3538$, $p_{1 \text{ ремиссия} - 3 \text{ ремиссия}} = 0$, $p_{2 \text{ ремиссия} - 3 \text{ ремиссия}} = 0$, $p_{к-1 \text{ ремиссия}} = 0,0394$, $p_{к-2 \text{ ремиссия}} = 0,0823$, $p_{к-3 \text{ ремиссия}} = 0,0026$			

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы контроля.

Таблица 3. Показатели КД на 60-й с от исходного диаметра у детей с геморрагическим васкулитом в динамике заболевания (Me (Lq; Uq))

Группы	Подгруппы	Острый период	Период клинико-лабораторной ремиссии	T, p
1-я группа, n = 15		-10,00 (-19,78; -4,00)	0 (-6,00; 0,50)	T = 12, p _{1 острый период — 1 ремиссия} = 0,034171
2-я группа, n = 18		-9,52 (-16,66; 0)	0 (-4,76; 7,00)	T = 0, p _{2 острый период — 2 ремиссия} = 0,000652
3-я группа, n = 15		-10,93 (-15,09; -7,69)	-10,33 (-13,67; -4,86)	T = 16, p _{3 острый период — 3 ремиссия} = 0,071193
Группа контроля		20,00 (18,42; 24,00)	20,00 (18,42; 24,00)	
KWH (острый период) = 35,38, p = 0; KWH (ремиссия) = 41,6, p = 0; MW U-test: p _{1 острый период — 2 острый период} = 0,3171, p _{1 острый период — 3 острый период} = 0,9080, p _{2 острый период — 3 острый период} = 0,5258, p _{к-1 острый период} = 0, p _{к-2 острый период} = 0, p _{к-3 острый период} = 0; p _{1 ремиссия — 2 ремиссия} = 0,2045, p _{1 ремиссия — 3 ремиссия} = 0,0014, p _{2 ремиссия — 3 ремиссия} = 0,0013, p _{к-1 ремиссия} = 0, p _{к-2 ремиссия} = 0, p _{к-3 ремиссия} = 0				

Примечание: * — p < 0,05 при сравнении с показателями группы контроля.

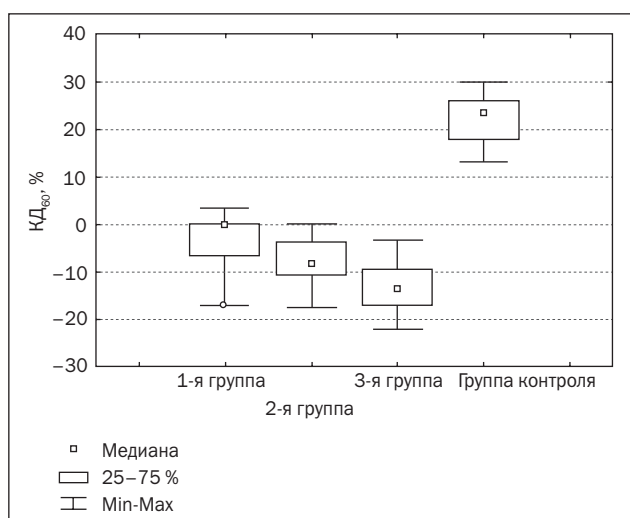


Рисунок 2. Показатели КД на 60-й с от исходного диаметра у детей, больных геморрагическим васкулитом, в зависимости от степени тяжести в острый период

ложительной (T = 12, p_{1 острый период — 1 ремиссия} = 0,034171; T = 0, p_{2 острый период — 2 ремиссия} = 0,000652), однако показатели сохранились достоверно ниже в сравнении с группой контроля (MW U-test: p_{к-1 ремиссия} = 0, p_{к-2 ремиссия} = 0, p_{к-3 ремиссия} = 0; T = 16, p_{3 острый период — 3 ремиссия} = 0,071193) (табл. 3).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у всех обследуемых детей, а степень повреждения эндотелия достаточно велика с учетом сохраняющихся изменений на фоне лечения, особенно у детей с тяжелым течением ГВ (рис. 2).

Выводы

Изменения показателей эндотелийзависимой дилатации почечных артерий в период начальных проявлений указывают на наличие эндотелиальной дисфункции у всех детей, больных ГВ. Статистически достоверные изменения при тяжелом течении указывают на выраженную степень повреждения эндотелия. Показатели толщины комплекса инти-

ма-медиа общей сонной артерии у пациентов с легким и среднетяжелым течением ГВ не отличалась от значений детей контрольной группы, что предположительно может свидетельствовать о сохранении компенсаторных свойств организма. У детей с тяжелым течением определялись существенные отличия от группы контроля, а также показатели улучшались на фоне проводимой терапии. Таким образом, толщина КИМ ОСА может выступать как маркер тяжести течения, высокой степени активности, а также, возможно, как маркер неблагоприятного течения патологического процесса у детей с ГВ. Также при сравнении показателей КИМ ОСА нами выявлена положительная динамика на фоне терапии. Однако показатели эндотелийзависимой вазодилатации оставались отрицательными, отражая, вероятно, отставание биологической репарации воспалительного процесса от показателей клинической ремиссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Геморрагический васкулит у детей: Уч.-метод. пособие / В.А. Кувшинников, С.Г. Шенец. — Минск: БГМУ, 2014. — 31 с.
2. Лыскина Г.А., Зиновьева Г.А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 6. — С. 131-136.
3. Ciccone M.M. et al. Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. — 2011. — Vol. 18, № 6. — P. 831-835.
4. Ding Y.-Y. et al. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki disease // Pediatric research. — 2013. — Vol. 75, № 3. — P. 453-458.
5. Dudnyk V.M., Korol T.G. Оцінка наявності ендотеліальної дисфункції у дітей з нирковою Шенлейн — Геноха за показниками ультразвукової доплерографії // Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. — 2015. — Vol. 5, № 2. — С. 34-44.
6. Flammer A.J. et al. The assessment of endothelial function from research into clinical practice // Circulation. — 2012. — Vol. 126, № 6. — P. 753-767.
7. Stiegler, H. Gefäßsonographie // Der Internist. — 2012. — Vol. 53, № 3. — P. 298-308.

Получено 15.10.16 ■

Одинець Ю.В., Яворович М.В.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ДІТЕЙ ІЗ ГЕМОРАГІЧНИМ ВАСКУЛІТОМ

Резюме. Перспективним напрямком у вивченні розвитку геморагічного васкуліту вважається дослідження функції ендотелію. **Метою** дослідження було вивчення структурного та функціонального стану ендотелію судин. **Матеріали та методи.** Обстежено 48 дітей віком від 4 до 17 років із діагнозом «геморагічний васкуліт». **Результати.** Дослідження ендотелійзалежної дилатації плечової артерії в маніфестний період захворювання показало, що у 87 % випадків реєструвалася вазоконстрикція, а в період одужання — у 56 % хворих. Показники товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом геморагічного васкуліту не

відрізнялися від даних у дітей контрольної групи. У дітей із тяжким перебігом геморагічного васкуліту в гострий період захворювання зафіксовано вірогідно більший результат порівняно з дітьми групи контролю. **Висновки.** При порівнянні даних комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії виявлена позитивна динаміка на тлі терапії. Однак показники ендотелійзалежної вазодилатації залишалися негативними, відображаючи, ймовірно, відставання біологічної репарації запального процесу від показників клінічної ремісії.

Ключові слова: геморагічний васкуліт, діти, комплекс інтима-медіа, ендотелійзалежна вазодилатація.

Odinets Yu.V., Yavorovych M.V.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE DYNAMICS OF THE DISEASE IN CHILDREN WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS

Summary. Investigation of endothelial function is a promising direction in the study of hemorrhagic vasculitis. **The aim** of the study was to investigate the structural and functional state of the vascular endothelium. **Materials and methods.** 48 children aged 4 to 17 years with the diagnosis of hemorrhagic vasculitis were examined. **Results.** The study of flow-mediated dilatation of the brachial artery showed that 87 % of patients had vasoconstriction in the symptomatic period of the disease, and 56 % of patients — in the recovery period. The thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with mild and moderate-to-severe course of hemorrhagic vasculitis

did not differ from values in children of the control group. Children with severe hemorrhagic vasculitis in the acute phase of the disease had significantly higher result compared to the children from the control group. **Conclusions.** When comparing indicators of intima-media complex of the common carotid artery, a positive dynamics was revealed during the therapy. However, values of flow-mediated dilatation remained negative, reflecting probably the lag of the biological repair of the inflammatory process from the indicators of clinical remission.

Key words: hemorrhagic vasculitis, children, intima-media complex, flow-mediated dilatation.