

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

В.М. Дудник, Т.Г. Король

Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейна—Геноха у дітей

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):37-39; doi 10.15574/SP.2015.66.37

Мета: оцінка особливостей розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) при пурпурі Шенлейна—Геноха (ПШГ) у дітей.**Пацієнти і методи.** Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 123 дітей, хворих на ПШГ, віком від 1 до 18 років, серед яких 64 дівчинки та 59 хлопчиків, що знаходились на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької ОДКЛ. У контрольну групу увійшли 30 практично здорових дітей. Концентрацію IgG – ANCA (PR3), VEGF, цитокінів визначали імуноферментним методом ELISA.**Результати.** Показники лабораторних маркерів ураження ендотелію були достовірно вищими у дітей з ПШГ порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$). У дітей віком від 4 до 7 років показник VEGF становив $346,63 \pm 14,56$ пг/мл, ANCA – $0,45 \pm 0,06$ AI, NO – $64,12 \pm 2,56$ мкмоль/л. У хлопчиків показники ЦИК, VEGF, ANCA, NO були вищими відносно результатів дівчаток та дітей контрольної групи та становили $15,45 \pm 3,04$ Ru/ml, $308,45 \pm 15,03$ пг/мл, $0,46 \pm 0,07$ AI, $59,23 \pm 2,31$ мкмоль/л відповідно. Найчастіше високі показники ANCA були у дітей, що перенесли гострі інфекційні захворювання до початку ПШГ, – 17 ($26,56 \pm 5,81$) дітей.**Висновки.** Найбільш схильні до розвитку ЕД при ПШГ діти віком 4–7 років. У хлопчиків спостерігаються вищі показники лабораторної активності запального процесу та виразніша схильність до хронічних інфекцій. Відмічено, що показник ANCA має прямий зв'язок з перенесеними гострими інфекційними захворюваннями та наявністю хронічних вогнищ інфекції у дітей, хворих на ПШГ.**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, пурпура Шенлейна—Геноха, діти.

Вступ

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) – один з важливих факторів розвитку пурпури Шенлейна—Геноха (ПШГ). Активізація клітин та пошкодження ендотеліального шару залежать від зміни рівня медіаторів і компонентів ендотеліоцитів, тому не в повній мірі може виступати в якості показника дисфункції ендотелію. Пошкодження ендотеліального шару відбувається у кілька стадій: зміни в глікокаліксі ендотелію, підвищення проникності клітин, пошкодження ендотелію, що визначається виявленням циркулюючих в кровоносному руслі ендотеліоцитів [3]. Ендотелію відведена значна роль у підтримці тонусу та стану судини, процесів, що сприяють проліферації клітин судинної стінки та покращенні гомеостазу в системі мікроциркуляції [7]. Ендотеліальна дисфункція може розглядатись не лише як маркер ураження судинної стінки, але й має визначну роль у розвитку клінічних проявів, перебігу захворювання та виникненні ускладнень при захворюванні судин [1]. Дисфункція ендотелію визначається як неадекватне утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин при тривалій дії різних ушкоджуючих факторів [2,5,6,9]. За швидкістю утворення в ендотелії різних факторів речовини ендотелію можна поділити на наступні групи: фактори, які постійно утворюються в ендотелії і виділяються з клітин у базолатеральному напрямку або в кров (NO, простагліцин); фактори, які накопичуються в ендотелії і виділяються з нього при стимуляції (фактор Вільбранда, Р-селектин, тканинний активатор плазміногену). Останнє десятиріччя в літературі обговорюється значення ЦИК, NO, цитокінів, VEGF, ANCA в патогенетичних механізмах формування ПШГ, що потребують подальшого дослідження [8].

Мета дослідження: оцінити особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейна—Геноха у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Нами було проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 123 дітей, хворих на ПШГ, віком від 1 до 18 років, що лікувалися в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Під спостереженням знаходилось 64 дівчинки ($52,03 \pm 4,99\%$ від загальної кількості обстежених хворих на ПШГ) та 59 хлопчиків ($47,96 \pm 5,04\%$). Для порівняння обстежено 30 практично здорових дітей.

Верифікацію діагнозу ПШГ у дітей проводили згідно з наказом МОЗ України №676 від 12.10.2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із васкулітом Шенлейн—Геноха (геморрагічний васкуліт, пурпура Шенлейна—Геноха)».

Імунологічні дослідження проводилось у медичній лабораторії Synevo (свідоцтво про атестацію №ПУ–0127/09 від 18.08.2009р.). Визначення IgG – ANCA (PR3) проводилось імуноферментним методом ELISA (твердофазний ІФА) на аналізаторі EUROIMMUN Analyzer 1 за допомогою тест-системи EUROIMMUN (Німеччина). Також твердофазним імуноферментним методом ELISA за допомогою набору Human s VEGF R1/Fit-1 проводили кількісне визначення VEGF в зразках сироватки крові дітей. Концентрацію цитокінів визначали імуноферментним методом ELISA за допомогою тест-системи Immupotech (Франція). Усім дітям контрольної та основної груп проводилось дослідження функціонального стану судинної стінки на апараті Toshiba SSA-220A конвексним датчиком 2–5 МГц.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою статистичних пакетів Excell for Windows та Statistica 6.0. for Windows. Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою критеріїв Шапіро—Вілкс або χ^2 Пірсона. Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували

Таблиця 1

Характеристика показника ANCA залежно від етіологічного фактора

Етіологічний фактор	Значення показника ANCA		
	до 0,2	0,2–0,4	0,4 і >
Обтяжений алергологічний анамнез	23 (65,71±6,13)*	9 (25,71±5,77)	3 (8,57±4,28)
Хронічні вогнища інфекції	2 (18,18±5,30)	2 (18,18±5,30)	7 (63,63±6,17)*
Наявність гострих інфекцій до початку ПШГ	14 (21,87±6,44)	33 (51,56±7,88)*	17 (26,56±5,81)
Хронічні чи гострі герпетичні інфекції	5 (18,52±6,24)	16 (59,26±6,23)*	6 (22,22±5,57)

Примітка: * $p < 0,05$ – з групами інших значень показника ANCA.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між окремими маркерами імунзапальної активності у дітей з ПШГ

Показники	ШОЕ	СРП	ЦІК	ANCA	VEGF	NO
ШОЕ	-	+0,44*	+0,14	+0,17	+0,16	+0,14
СРП	-	-	+0,21*	+0,29*	+0,37*	+0,22*
ЦІК	-	-	-	+0,09	+0,49*	+0,18*
ANCA	-	-	-	-	+0,48*	+0,51*
VEGF	-	-	-	-	-	+0,42*

Примітка: * $p < 0,05$.

ли процедуру множинного регресивного аналізу з покровом усуненням незначущих змінних з регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R – характеризує тісноту 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 вважалися статистично значущими при $p < 0,05$ [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У роботі ми звернули увагу на окремі лабораторні обстеження, що свідчать на користь ЕД при різних запальних процесах. Визначили рівень ЦІК, VEGF, ANCA, NO. Проведений аналіз окремих біохімічних та імунологічних показників залежно від віку пацієнтів вказав, що показники лабораторних маркерів ураження ендотелію були вищими у дітей, хворих на ПШГ, порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$). Отримані результати продемонстрували, що вміст ЦІК у кожній віковій групі був майже вдвічі вищим відносно результатів контрольної групи. У дітей віком від 8 до 12 років даний показник був найвищим – 15,64±3,95 Ru/ml, а в групі від 1 до 3 років – найнижчим – 12,27±2,84 Ru/ml. Аналіз результатів вмісту VEGF показав, що показник у віковій групі 4–7 років був найвищим та становив 346,63±14,56 пг/мл, що в 13 разів перевищувало результати контрольної групи – 26,42±1,62 пг/мл. Найнижчий показник вмісту VEGF був в групі 8–12 років та склав 239,97±15,46 пг/мл. Аналіз вмісту ANCA виявив, що в усіх вікових групах дітей спостерігалось підвищення показника вдвічі, окрім дітей 13–18 років, де він відповідав групі контролю – 0,2±1,84 AI. Найвище значення було в групі від 4 до 7 років – 0,45±0,06 AI. Показник вмісту NO в групі пацієнтів 4–7 років становив 64,12±2,56 мкмоль/л, що втричі перевищує результати дітей контрольної групи – 22,32±1,86 мкмоль/л. Аналіз окремих лабораторних показників (ЦІК, VEGF, ANCA, NO) показав, що найбільша схильність до розвитку проявів ЕД при ПШГ властива віковому діапазону 4–7 років.

Також нами проведений аналіз окремих біохімічних та імунологічних показників залежно від статі. У хлопчиків показники вмісту ЦІК, VEGF, ANCA, NO були вищими

відносно результатів дівчаток та дітей контрольної групи та становили 15,45±3,04 Ru/ml, 308,45±15,03 пг/мл, 0,46±0,07 AI, 59,23±2,31 мкмоль/л, відповідно. Дані результати можуть свідчити на користь вищої лабораторної активності запального процесу, схильності хлопчиків до хронічних інфекцій та, відповідно, більш швидкого розвитку ЕД та виникнення клінічних проявів ПШГ.

Нами вивчений зв'язок анамнестичних даних зі значенням показника ANCA. У 79 (64,23±7,42) пацієнтів спостерігалось підвищення вмісту ANCA у сироватці крові. Найчастіше високі показники були у дітей, що перенесли гострі інфекційні захворювання до початку ПШГ – 17 (26,56±5,81) випадків, рідше результат 0,4 і > спостерігався у пацієнтів, які мали в анамнезі хронічні вогнища інфекції – 7 (63,63±6,17) та гострі чи хронічні герпетичні інфекції – 6 (22,22±5,57) ($p < 0,05$). Вивчення анамнезу хвороби показало, що 35 дітей мали прояви алергії. Серед даної групи пацієнтів у 23 (65,71±6,13) результат вмісту ANCA знаходився в межах референтних значень, лише у 3 (8,57±4,28) дітей відмічалось підвищення показника до 0,4 і > ($p < 0,05$) (табл. 1).

Проведений аналіз кореляційних зв'язків між окремими маркерами імунзапальної активності серед дітей, хворих на ПШГ, встановив наявність прямого позитивного зв'язку середньої сили між ШОЕ та СРП ($r_{xy} = +0,44$, $p < 0,05$). Також ми відмітили односпрямований позитивний зв'язок середньої сили між показником VEGF та вмістом СРП ($r_{xy} = +0,37$, $p < 0,05$), ЦІК ($r_{xy} = +0,49$, $p < 0,05$) та ANCA ($r_{xy} = +0,48$, $p < 0,05$). Зв'язок середньої сили виявлено між вмістом NO та ANCA ($r_{xy} = +0,51$, $p < 0,05$) та VEGF ($r_{77xy} = +0,42$, $p < 0,05$). Слабкий позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між ЦІК та СРП ($r_{xy} = +0,21$, $p < 0,05$), між ANCA та СРП ($r_{xy} = +0,29$, $p < 0,05$), між NO та СРП ($r_{xy} = +0,22$, $p < 0,05$) та між NO і ЦІК ($r_{xy} = +0,18$, $p < 0,05$) (табл. 2).

Висновки

1. Проведений аналіз окремих лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на ПШГ, показав найбільшу схильність до проявів патологічного процесу у віковій групі 4–7 років, що підтверджено достовірно вищими показниками вмісту NO (64,12±2,56 мкмоль/л), ANCA (0,45±0,06 AI), VEGF (346,63±14,56 пг/мл).

2. У хлопчиків достовірно вищими виявились лабораторні маркери ендотеліальної дисфункції (ЦИК — $45 \pm 3,04$ Ru/ml, VEGF — $308,45 \pm 15,03$ пг/мл, ANCA — $0,46 \pm 0,07$ AI, NO — $59,23 \pm 2,31$ мкмоль/л), що підтверджується клінічно вищими темпами розвитку клінічних проявів ПШГ.

3. Встановлені кореляційні зв'язки середньої сили ($r_{xy} = +0,37 - 0,51$, $p < 0,05$) між окремими лабораторними показниками ЕД (NO, ANCA, VEGF) та активністю запального процесу (ШОЕ, СРП) підтверджують складний патогенетичний механізм формування проявів ПШГ у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волосянко А. Б. Эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции в детей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензин конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23—27.
2. Загородний М. І. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію / М. І. Загородний, І. А. Свінцицький // Практикуючий лікар. — 2013. — № 2. — С. 17—27.
3. Нигиян З. В. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее медикаментозной коррекции при неалкогольной жировой болезни печени / З. В. Нигиян, Г. Г. Бабашева // Вестн. молодого ученого. — 2012. — № 1. — С. 9—12.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 312 с.
5. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно — сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватулин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журнал АМН Украины. — 2008. — № 1. — С. 51—62.
6. Чайковская И. В. Эндотелиальная дисфункция и ее роль при патологических процессах / И. В. Чайковская, О. А. Семенова // Университетська клініка. — 2011. — № 2. — С. 210—213.
7. Шилкина Н. П. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при системных васкулитах / Н. П. Шилкина, О. А. Молодкина, А. А. Виноградов // Научн.-практич. ревматол. — 2007. — № 2. — С. 19—23.
8. Leptin levels in Henoch-Schonlein purpura / Y. Aliyazicioglu, O. Ozkaya, H. Yakut [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 26 (3). — P. 371—375.
9. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension / C. Savoia, L. Sada, L. Zezza [et al.] // Int. J. Hypertens. — 2011. — Vol. 2011. — ID281240.

Особенности развития эндотелиальной дисфункции при пурпуре Шенлейн—Геноха у детей

В.М. Дудник, Т.Г. Король

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина

Цель: оценка особенностей развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) при пурпуре Шенлейна—Геноха (ПШГ) у детей.

Пациенты и методы. Было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 123 детей, больных ПШГ, в возрасте от 1 до 18 лет, среди которых 64 девочки и 59 мальчиков, которые находились на лечении в онкогематологическом отделении Винницкой ОДКБ. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых детей. Концентрацию IgG — ANCA (PR3), VEGF, цитокинов определяли иммуноферментным методом ELISA.

Результаты. Показатели лабораторных маркеров поражения эндотелия были достоверно выше у детей с ПШГ по сравнению с детьми 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, NO — $64,12 \pm 2,56$ мкмоль/л. У мальчиков показатели ЦИК, VEGF, ANCA, NO были выше относительно результатов девочек и детей контрольной группы и составили $15,45 \pm 3,04$ Ru/ml, $308,45 \pm 15,03$ пг/мл, $0,46 \pm 0,07$ AI, $59,23 \pm 2,31$ мкмоль/л соответственно. Чаще высокие показатели ANCA были у детей, перенесших острые инфекционные заболевания до начала ПШГ, — 17 ($26,56 \pm 5,81$) детей.

Выводы. Наиболее склонны к развитию ЭД при ПШГ дети 4–7 лет. У мальчиков наблюдаются высокие показатели лабораторной активности воспалительного процесса и более выраженная склонность к хроническим инфекциям. Отмечено, что показатель ANCA имеет прямую связь с перенесенными острыми инфекционными заболеваниями и наличием хронических очагов инфекции у детей, больных ПШГ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, пурпура Шенлейна—Геноха, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):37-39; doi 10.15574/SP.2015.66.37

The features of development of endothelial dysfunction at Henoch-Schonlein purpura in children

V.M. Dudnik, T.G. Korol

M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Objective: To estimate the features of endothelial dysfunction (ED) at Henoch-Schonlein purpura (HSP) in children.

Patients and methods. A total of 123 children (64 girls and 59 boys) with HSP in the age from 1 to 18 years, who were treated at the Department of Oncology and Hematology of Vinnitsa CSCH were under clinical and laboratory and instrumental examinations. The control group consisted of 30 healthy children. The concentration of IgG — ANCA (PR3), VEGF and cytokines were measured by ELISA test.

Results. Indicators of laboratory markers of endothelial lesions were significantly higher in children with HSP in comparison with the control group ($p < 0,05$). At the age from 4 to 7 years VEGF index was $346,63 \pm 14,56$ pg / ml, ANCA — $0,45 \pm 0,06$ AI, NO - $64,12 \pm 2,56$ mmol / l. In boys indicators CEC, VEGF, ANCA, NO were higher in comparison with the results of girls and children in the control group and reached $15,45 \pm 3,04$ Ru/ml, $308,45 \pm 15,03$ pg / ml, $0,46 \pm 0,07$ AI, $59,23 \pm 2,31$ mol / l, respectively. Increasingly high levels of ANCA were in children who underwent acute infectious diseases before the HSP — 17 ($26,56 \pm 5,81$) children.

Conclusions. Most prone to ED development at HSP are children of 4–7 years. The boys have high rates of laboratory inflammatory activity and a more pronounced tendency to chronic infection. It is noted that the rate of ANCA has a direct connection with the transferred acute infectious diseases and the presence of the chronic nidus of infection in children with HSP.

Key words: endothelial dysfunction, Schonlein-Henoch purpura, children.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницькое шоссе, 108; тел. (0432) 57-03-60.

Король Т.Г. — каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 19.12.2014 г.