

**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

**ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

**Науковий керівник
доктор медичних наук, професор
Дудник Вероніка Михайлівна**

Вінниця – 2015

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування пурпури Шенлейн-Геноха у дітей. Стан ендотелію при системних васкулітах (огляд літератури).....	13
РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріал та методи дослідження.....	43
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих.....	44
2.2 Методи дослідження	54
РОЗДІЛ 3. Клінічні та параклінічні особливості перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей	61
РОЗДІЛ 4. Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей, оцінка її проявів в залежності від форми та активності захворювання.....	74
4.1 Частота і виразність проявів ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей в залежності від віку, статі та варіантів перебігу захворювання.....	74
4.2 Вміст окремих маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей при пурпурі Шенлейн-Геноха в залежності від форми та активності захворювання.....	83
4.3. Оцінка вмісту та залежності ендотеліального фактору росту VEGF від рівня антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл ANCA у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха.....	95
РОЗДІЛ 5. Ефективність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха.....	105
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	117

ВИСНОВКИ	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий 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
ААV	– ANCA-асоційовані васкуліти
ANCA	– антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
АТ	– час прискорення
ЕНА	– епітеліальний білок нейтрофілів
еNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азоту
ІСАМ-1	– зовнішньоклітинні молекули адгезії
IgA	– імуноглобулін А
ІІ	– 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

ВСТУП

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 (Wilhelm-Bals A., 2013; Берман Ю.О., 2014). 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 в патологічний процес нирок (Naija O., 2012, Боярчук О.Р., 2013). 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 (ЦК), активація системи комплементу, що призводять до підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію дрібних судин з послідуочим залученням в процес 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 (Biasucci L.M., 2012, Одинець Ю.В., 2015), яка виникає внаслідок структурних та функціональних змін судинної стінки (Синяченко О.В., 2014, Яворович М.В., 2015). Суттєву роль в цих процесах відіграють порушення утворення або

виділення клітинами ендотелію таких речовин, як оксиду 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 протягом 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), в першу чергу 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 дослідження: 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 її формування та клінічних 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 (V_{ps}), 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 одержаних 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 одержаних результатів. В результаті проведеного дослідження отримано дані про виразність 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, V_{ps} , 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 в 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 напрямки 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 166 джерела, з яких 82 роботи кирилицею і 84 роботи латиницею, що складає 15 сторінок.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ,
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПУРПУРИ ШЕНЛЕЙН – ГЕНОХА У
ДІТЕЙ. СТАН ЕНДОТЕЛІУ ПРИ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТАХ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Пурпура Шенлейн-Геноха (ПШГ) належить до групи системних васкулітів, що мають перебіг генералізованого мікротромбоваскуліту, в основі якого лежить асептичне запалення і дезорганізація стінок мікросудин, що пошкоджують судини шкіри і внутрішніх органів в системі мікроциркуляції [7, 31, 67]. По своїй суті – це первинний системний васкуліт, який у відповідності з класифікацією системних васкулітів належить до групи захворювань з переважним пошкодженням судин мілкового калібру (Консенсус EULAR/PReS, 2006); клінічно проявляється наявністю геморагічного висипу на шкірі поєданого з пошкодженням суглобів, ураженням шлунково-кишкового тракту та нирок. Розвивається переважно в віці від 5 місяців до 18 років, однак найчастіше ПШГ зустрічається у дітей віком від 4 до 8 років та діагностується у 20 – 25 на 10 000 дитячого населення [5, 29, 31, 67].

ПШГ є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, котра обумовлена складнощами у діагностиці на ранніх етапах, підвищенням захворюваності в усіх вікових групах, що може бути пов'язано з посиленням алергізуючої дії лікарських препаратів, харчових продуктів та побутових алергенів, наявністю хронічних вогнищ інфекцій та гострих інфекційних захворювань у дітей, особливо раннього та молодшого шкільного віку [28].

За даними ряду авторів, в останньому десятиріччі ПШГ має важчий, рецидивуючий перебіг, з переважанням змішаних форм. Почастішали форми з залученням в патологічний процес нирок, що і визначає важкість захворювання та його прогноз [3, 10, 30]. Ступінь вираженості ниркового синдрому різний – від транзиторної еритроцитурії до розвитку нефриту

Шенлейн-Геноха в (10-15)% випадків, що в 2,5% пацієнтів закінчується формуванням термінальної ниркової недостатності [96, 129, 132].

Також проблемою залишаються рецидивуючі та хронічні форми захворювання, що у (50-80)% хворих супроводжуються наявністю бактеріальних, вірусних та паразитарних інфекцій, які не лише провокують початок, але й підтримують її повторні загострення [58, 124, 140].

Для ПШГ характерна сезонність - частіше захворювання зустрічається взимку та навесні [163]. Питання про причини та умови, що сприяють розвитку ПШГ, на даний час не повністю з'ясовані. Але рівень сучасної науки дозволяє пізнавати різноманітність клінічних проявів, уточнювати патогенез, однак етіологічно значущий агент досі не виявлений. Тим паче, можна виділити ряд факторів та умов, що мають вплив на розвиток даного захворювання. Виділяють провокуючі та стресові фактори. До провокуючих чинників належать: вірусні інфекції, бактеріальні захворювання (гострі та хронічні), паразитарні інвазії, харчові та медикаментозні (профілактичні щеплення, введення іммуноглобулінів та інші) алергени. Реалізація дії цих факторів здійснюється шляхом сенсibiliзації дитячого організму. Причому поєднання факторів атопії і інфекції мають передумови для розвитку геморрагічного васкуліту. До не менш значущих чинників належать і стресові для дитячого організму ситуації: охолодження, перегрівання, фізичні травми, оперативні втручання. Всі ці неспецифічні стрессори провокують розвиток парааллергічних реакцій. Враховуючи вищевикладене, можна вважати, що в розвитку ПШГ суттєва роль належить як ендогенним, так і екзогенним факторам [1, 17, 29, 66, 67]. В патогенезі ПШГ поряд з гіперергічною реакцією організму дитини, суттєву роль відіграють різні інфекційні агенти, що потенціюють запальну реакцію. До (25-60)% васкулітів провокуються стрептококковою інфекцією, що обумовлено наявністю у даного збудника загальних антигенів з компонентами судинної стінки і сприяють розвитку перехресної реакції сенсibiliзованих до стрептококків лімфоцитів на ендотелію судин [42, 73, 101].

Однак, діагностика ПШГ не завжди буває вчасною. А відстрочка адекватної терапії сприяє виникненню ускладнень, погіршуючи прогноз, що в свою чергу, пов'язано з поліетіологічністю захворювання і складністю патогенетичних механізмів [43].

Системні васкуліти характеризуються запаленням і некрозом судинної стінки, що призводять до пошкодження її та крововиливом в оточуючі тканини. Ураження ендотелію сприяє утворенню тромбів і ішемії тканини, кровопостачання якої забезпечується даною судиною [53]. Запалення судинної стінки супроводжується активним синтезом і вивільненням в циркуляцію різних вазоактивних медіаторів, що стимулюють вплив на тромбогенез, посилюють хемотаксис і проліферацію лейкоцитів, які сприяють активації комплементу, посиленню протеолізу, що посилюють процеси пошкодження ендотелію. Поряд з секрецією вазоактивних медіаторів важливу роль у встановленні і персистенції запального процесу при системних васкулітах відводять взаємодії ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектру переформованих і знову синтезованих адгезивних молекул. Каскадні процеси взаємодії їх комплексів додатково стимулюють активацію лейкоцитів і ендотеліальних клітин, сприяючи розвитку некротизуючого запалення і оклюзії судин [128, 160].

Важливе значення в патогенезі системних васкулітів має пряма пошкоджуюча дія антитіл на ендотелій. Антитіла, специфічні до антигенів ендотеліальних клітин, ініціюють запалення судинної стінки (комплемент – залежний цитоліз чи антитілозалежна клітинна цитотоксичність) та модулюють функціональну активність ендотеліальних клітин [53]. На даний час відомо, що клітини ендотелію специфічно реагують на різноманітні молекулярні сигнали, виконують різні функції, зокрема селективні, транспортні та бар'єрні, беруть участь в метаболізмі позаклітинного матриксу і біосинтезі цитокінів, приймають участь в ангиогенезі, регулюють процеси згортання крові, адгезії, агрегації тромбоцитів, судинний тонус [79].

Відомо, що ПШГ належить до імунокомплексних захворювань, в основі

яких лежить генералізоване пошкодження судин мікроциркуляторного руслу з утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і відкладанням гранулярних IgA-депозитів в судинній стінці з подальшою активацією системи комплементу і гемостазу та призводить до ендотеліальної дисфункції зі зменшенням синтезу ендотеліальних активаторів фібринолізу [16, 26, 57, 65]. В результаті цього порушуються реологічні властивості крові, посилюється агрегація тромбоцитів і еритроцитів та виникають зміни структурно-функціонального статусу їх мембран, що призводить до синдрому гіперкоагуляції з депресією фібринолітичної системи [9, 56, 146]. Етіологічні фактори розвитку тромбозів в дитячому віці багаточисельні, але роль генетичної схильності до порушення в системі гемостазу, як причини розвитку тромбозу у дітей, ще вивчені недостатньо [77, 135]. Відомо, що пошкодження судинної стінки призводить до активації системи гемостазу, зокрема функціональної активності тромбоцитів, гіперкоагуляції, тромбінемії, зниження рівню антитромбіну III. Дані особливості при ПШГ схожі зі змінами при ДВЗ-синдромі, але відмінним є те, що тільки при блискавичній формі ПШГ виникають ознаки, властиві II і III стадіям ДВЗ-синдрому. Клінічні прояви кровоточивості при ПШГ є наслідком некротичних змін і дезорганізації судинної стінки [16, 28, 57]. При змішаній формі і важкому перебігу ПШГ в плазмі виявляється підвищення рівня фактора Віллебранда, що вважається маркером мікротромбоваскуліту та відображає важкість і поширеність пошкодження ендотелію судин [164].

Хоч патогенетичні механізми розвитку ПШГ ще не повністю з'ясовані, але спостерігається активне залучення до патологічного процесу імунної системи. В сироватці крові спостерігається значне підвищення ЦІК, IgA та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) [126]. Однак домінуюча роль в депозитах імунних комплексів належить IgA [130]. В останні роки з'явилися відомості про те, що IgA має швидше не прозапальну, а протизапальну дію, і підвищення синтезу IgA може бути розцінено, як компенсаторний механізм у відповідь на розвиток запального процесу в

організмі при ПШГ [9, 29]. Про це можуть свідчити наступні факти: IgA має властивість зменшувати продукцію прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин α , інтерлейкіну β); IgA виявляється в ендотелії непошкоджених судин і в мезангії незмінених ниркових клубочків; описана ПШГ при селективному дефіциті IgA. Водночас є відомості про те, що у більшості хворих на ПШГ в період загострення спостерігається транзиторна ендотоксемія, джерелом якої вірогідно є дія на шлунково-кишковий тракт. Про це свідчить виявлення хронічного запалення в слизовій оболонці тонкої кишки, що призводить до порушення функції кишкового бар'єру і розвитку транзиторної ендотоксемії. Це може свідчити на користь суттєвої ролі хронічного запалення кишкової стінки в патогенезі ПШГ [29, 162].

Як відомо, утворення ЦК є фізіологічною реакцією людського організму на наявність антигенів. Концентрація ЦК залежить від швидкості їх утворення, кількості поступаючих антигенів, інтенсивності синтезу антитіл і швидкості їх видалення системою мононуклеарних фагоцитів. При порушенні співвідношення антиген - антитіло виникає надлишкове утворення імунних комплексів, які відкладаються в судинному ендотелії різних органів і систем. Вважається, що наявність крупних імунних комплексів викликає пошкодження шкіри та суглобів, а мілкі депозити обумовлюють абдомінальний і нирковий синдроми [9].

Патологічний процес при ПШГ виникає на фоні пошкодженої судинної стінки, а саме ендотелію, якому притаманна секреторна, бар'єрна, гемостатична та вазомоторна функції [36, 47, 50]. Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) – одна з важливих причин розвитку ПШГ. Діагностика ЕД являється важливою метою для прогнозування перебігу захворювання та визначення в подальшому терапевтичної тактики. Зміни рівня медіаторів і компонентів ендотеліоцитів відображають активацію клітин та пошкодження ендотеліального шару, тому не в повній мірі можуть виступати в якості показників дисфункції ендотелію. Пошкодження ендотеліального шару проходить такі стадії: зміни в

глікокаліксі ендотелію, підвищення проникності клітин, пошкодження ендотелію, що визначається з допомогою циркулюючих в кровоносному руслі ендотеліоцитів. Важливо відмітити, що ендотеліальні клітини з'являються в крові внаслідок двох основних процесів – апоптозу і апоптозу [39, 134, 147]. Таким чином, циркулюючі ендотеліальні клітини також можуть використовуватися в практиці як прямі маркери ЕД [111]. Однак поняття про ЕД охоплює також її структурні та функціональні зміни, що проявляються в неадекватному утворенні різних біологічно активних речовин [75, 114].

Ендотелію відведена визначна роль в підтримці тонуусу та структурного стану судини, нормалізації процесів, що сприяють проліферації клітин судинної стінки та покращенню гомеостазу в системі мікроциркуляції [76, 155].

ЕД може розглядатись не лише як патогенетичний маркер ураження судинної стінки, але й визначну роль має в розвитку клінічних проявів, перебігу захворювання та виникненні ускладнень при мікротромбоваскуліті [15, 19].

Вона визначається, як неадекватне утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин при тривалій дії пошкоджуючих факторів [21, 55, 72, 158]. По швидкості утворення ендотелійзалежних факторів виділяють наступні групи речовин: фактори, що постійно утворюються в ендотелії та надходять з клітин в кров (оксид азоту (NO), простациклін) і фактори, що накопичуються в ендотелії та виділяються з нього при стимуляції (фактор Віллебранда, Р-селектин, тканинний активатор плазміногену); фактори, які поступають в кровоток при активації та пошкодженні судинної стінки та фактори, синтез яких в нормальних умовах практично не відбувається, але різко підвищується при активації ендотелію (ендотелін-1, зовнішньо клітинні молекули адгезії (ICAM-1), внутрішньоклітинні молекули адгезії (VCAM-1), L-селектин, PAI-1); фактори, які синтезуються і накопичуються в ендотелії (t-PA) або являються мембранними білками (рецепторами) ендотелію (тромбомодулін, рецептор протеїну С). Крім того, ендотелій сприяє регуляції

росту гладком'язових клітин: секреції ендотеліального фактору росту (VEGF) та гепариноподібних інгібіторів росту. Впродовж останнього десятиріччя в літературі обговорюється роль оксиду азоту (NO), цитокінів, фактору некрозу пухлин α (TNF α), васкулоендотеліального фактору росту (VEGF), антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) в патогенетичних механізмах формування ПШГ, що потребують подальшого дослідження [31, 85, 152]. Підвищення рівня фактору некрозу пухлин α (TNF α) в гострій фазі ПШГ індукує серію функціональних та морфологічних змін в клубочках нирок та може застосовуватись в якості маркерів активності при дисфункції нирок [136].

В ряді робіт попереднього десятиріччя провідне значення надавалось вивченню маркерів активації ендотелію – міжклітинним молекулам адгезії при ПШГ. Показано, що при гострій фазі запального процесу підвищується рівень ICAM-1, VCAM-1, VAP-1, VEGF, L-селектину, а при рецидивуючих та хронічних процесах – ICAM-1, VCAM-1, VAP-1. Встановлений зв'язок гіперсекреції міжклітинних молекул адгезії з клінічною і лабораторною (C-реактивний протеїн (CRP) активністю васкуліту, пошкодженням нирок і шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що підвищений рівень міжклітинних молекул адгезії, який зберігається під час клінічної ремісії, може свідчити про загострення хвороби чи перехід в хронічну форму.

Відомо, що гомоцистеїн також призводить до пошкодження судинного ендотелію, тому при гіпергомоцистеїнемії у хворих з ПШГ виникають значні порушення системи гемостазу та мікроциркуляції. Його проатерогенні властивості пояснюють здатність спричиняти розвиток ЕД. Гомоцистеїн зменшує вміст NO – важливого регулятора функції ендотелію та сприяє адгезії тромбоцитів і лейкоцитів до судинного ендотелію, тим самим порушуючи проліферацію ендотеліоцитів [6].

Особлива роль в розвитку ПШГ належить активації комплементу і тромбоцитів по альтернативному шляху, вазоактивним простаноїдам, цитокінам і факторам росту. Активація комплементу призводить до

формування хемотаксичних факторів, таких як C5a, які в свою чергу рекрутують поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ) в ділянках депозиції ЦК. Звільнення лізосомальних ензимів, обумовлених поглинанням ЦК ПМЯЛ, викликає пошкодження судинної стінки. В розпал захворювання у значної кількості хворих спостерігається підвищення рівня мембраноактивного комплексу C5b9, який бере участь в пошкодженні ендотелію. Поряд з IgA і C3 в стінках судин шкіри і гломерулярних капілярів виявляється мембраноактивуючий комплекс. Запальні процеси в судинній стінці ведуть до екстравазації крові і її компонентів в інтерстицій, внаслідок чого з'являються набряк і геморагії [20].

Одним з головних ініціаторів пошкодження ендотелію при ПШГ також вважають цитокіни, що залучені в активацію нейтрофілів. IL -8, який активує епітеліальний білок нейтрофілів (ENA-78) і Т-лімфоцити беруть участь в забезпеченні хемотаксису нейтрофілів до ділянок запалення. У дітей, які мають поліморфізм IL-8, вища частота розвитку ниркового синдрому при ПШГ [87]. Всім цитокінам притаманні загальні риси, зокрема низька молекулярна маса, аутокринний та паракринний способи клітинної регуляції, участь в розвитку імунної відповіді та запаленні, участь у регуляції синтезу ДНК, РНК і білку в клітині, взаємодія їх між собою та з іншими медіаторами [44].

Деякі автори вважають, що зміни при ремоделюванні в системі мікроциркуляції пов'язані з трьома механізмами, зокрема ангиогенезом, розширенням судин та підвищенням їх проникності, водночас участь у цих процесах можуть брати різні медіатори. На функціональному рівні цитокіни також дуже важливі в модуляції периваскулярної гранульоми. Так, поряд з підвищенням TNF α і IL 6, пацієнти з ПШГ мають підвищений рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) під час гострої фази захворювання [28, 156]. Підвищення концентрації VEGF може бути викликано іншими стимуляторами, наприклад IL-1, IL-6 і активними формами кисню. VEGF вивільняється при пошкодженні судинної стінки та являється потужним

активатором васкулогенезу та ангиогенезу [165]. Тривале та значне підвищення рівню VEGF частіше асоціюється з розвитком нефриту [107].

Роль інтегрального чинника основних функцій ендотелію, що синтезується судинною стінкою, належить оксиду азоту (NO) [25]. Описано, що на формування периваскулярної гранульоми впливає гіперпродукція NO, який постійно утворюється з L-аргініну. Синтез NO здійснюється сімейством цитохром – P-450-подібних гемопротеїнів-NO-синтаз. NO як посилює процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в мембранах клітин, так і інгібує їх. NO викликає вазодилатацію, але може викликати і вазоконстрикцію; індукує апоптоз, але й виявляє захисний ефект по відношенню до апоптозу, викликаного іншими агентами. NO здатний модулювати розвиток запальної реакції і знижувати окисне фосфорилування в мітохондріях і синтез АТФ. При високій концентрації NO в вогнищі запалення відбувається загибель мікроорганізмів і руйнування клітин. Завдяки зазначеним властивостям NO здатний запобігати ремоделюванню судин при різних патологічних станах [28, 153]. Вивчається багато різних генів або посередників, що були залучені та сприяли розвитку ПШГ, хоча мало відомо про механізми, які зазвичай пригнічують формування ураження судинної стінки. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), як було доведено, інгібує запалення судин в різних системах, але його роль у патогенезі васкуліту ще повністю не з'ясована [110].

Розглядається питання про можливу роль різних генів в розвитку ПШГ: два гена, які кодують антигени головного комплексу тканинної сумісності – DRB1*01 МНС аллель і HLA-B35 ген, регіон генетичної аллелі ICAM-1 молекул адгезії і IL1RA ген [86, 87, 93, 116]. Однак для розвитку нефропатії характерний поліморфізм генів VEGF-634G/C чи HLA B35 [87, 116].

Важливим серологічним маркером і патогенетичним медіатором васкулітів мілких судин є антинеїтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA). Це гетерогенна популяція аутоантитіл, які реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, насамперед з протеїназою-3(PR3) і мієлопероксидазою. Досліджується патогенетична роль ANCA при васкулітах.

Доведено, що рецидив захворювання залежить від IgG3-ANCA, які більш ефективно активують нейтрофіли в порівнянні з IgG1 і IgG4-ANCA. В патогенезі ANCA-асоційованих васкулітів беруть участь нейтрофіли, які активуються цитокінами і хемокінами, що призводить до порушення апоптозу, транслокації протеїнази-3 (PR3) і мієлопероксидази з лізосом на мембрану клітин, які в свою чергу зв'язуються з ANCA, що призводить до дегрануляції та підвищення стимуляції нейтрофілів. У відповідь на ці процеси активується 5-ліпооксигеназний шлях та виробляються лейкотрієни LTB₄, які проходять через ендотеліальний бар'єр та індуюють експресію ІЛ-1 і ІЛ-8 в нейтрофілах [38, 84].

З літератури відомо, що підвищені розчинні гострофазові білки інгібують ендотеліальні пошкодження при PR3 – ANCA-асоційованому васкуліті. ANCA-асоційовані васкуліти вказують на пошкодження ендотелію, але механізми відновлення ендотелію судин мікроциркуляторного русла при даному захворюванні вивчені не повністю. Дані досліджень свідчать про те, що анти-PR3-антитіла, і в меншій мірі анти-МПО антитіла, підвищують рівень гострофазових білків при гострому ANCA-асоційованому васкуліті, що заважає відновленню ендотелію судин [109].

Багато циркулюючих маркерів ураження судин беруть участь у активності запального процесу, що призводить до важкості захворювання та рецидивів, але високий рівень матричного металопротеїназного білка 1 (MMP-1) дає змогу відрізнити активність процесу від ремісії при ANCA-асоційованому васкуліті (AAV) [100].

Значного прогресу було досягнуто в розумінні патогенезу антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) пов'язаних з судинами мікроциркуляторного русла та взаємодією їх з ендотеліальними клітинами. Взаємодія цих факторів завершують звільнення з нейтрофілів радикалів і протеаз, з подальшою дією на ендотеліальні клітини і оточуючі тканини. Протягом останнього десятиріччя продовжують оцінювати дію різних факторів на пошкодження ендотеліальних клітин мікроциркуляторного русла,

що призводить до розвитку ПШГ [119]. Васкуліти пов'язані з наростанням в сироватці антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) і впливають на судини мікроциркуляторного русла, відомі як ANCA-асоційовані васкуліти (AAV).

Суттєве значення в літературі приділяється вивченню внутрішньо клітинної молекули адгезії судинного епітелію (VCAM-1) та її ролі в патогенезі ПШГ. VCAM-1 представляє собою трансмембранний глікопротеїн, який експресується в судинному епітелії при запальних процесах і є одним з засобів мобілізації лейкоцитів з кров'яного русла в тканини. Експресія VCAM-1 потребує активації клітин цитокінами, досягає максимуму через 6 – 12 годин. Лігандами для VCAM-1 являються інтегрини альфа 4 бета 1, які експресуються на лімфоцитах, моноцитах і деяких інших типах клітин. Функцією VCAM-1 є забезпечення адгезії лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів (але не нейтрофілів) до активованого ендотелію з послідуною їх екстравазацією та міграцією в вогнище запалення [122].

Таким чином, в основі ПШГ лежать гіперпродукція низькомолекулярних імунних комплексів, активація системи комплементу, підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію судин мікроциркуляторного русла з наступним залученням в процес системи гемостазу, що призводить до активації тромбоцитів і гіперкоагуляції, до розвитку системного мікротромбоваскуліту [69]. Відомо, що в нормальних умовах гостре запалення швидко закінчується одужанням, але запальний процес може переходити в хронічну форму, якщо порушені механізми його регуляції чи патогенетичний чинник не видалений повністю [23]. Складність патогенетичних механізмів розвитку ПШГ обумовлює можливість виникнення рецидивів захворювання, перехід в хронічну форму з залученням внутрішніх органів, розвитком нефриту, хронічної ниркової недостатності, що може призвести до інвалідації дитини та летальних наслідків.

Загальноприйнятої класифікації ПШГ немає. З практичної точки зору, для обґрунтування тактики лікування, доцільно виділяти форму, перебіг та

ступінь важкості захворювання. Форми: шкірна, суглобова, абдомінальна, ниркова, змішана та блискавична. По перебігу виділяють: гострий (до 2 місяців), затяжний (до 6 місяців), хронічний (більше 6 місяців). По ступеню важкості: 1 ступінь (легкий); 2 ступінь (середньої важкості), 3 ступінь (важкий) [4, 9, 28, 66, 67]. Деякі автори до класифікації додають ще додаткові форми: без суттєвого підвищення рівня імунних комплексів в плазмі, зі значним підвищення рівня імунних комплексів в плазмі, некротичну – з розвитком некрозів в місцях шкірного висипу, форми з кріоглобулінемією та моноклональною парапротеїнемією – з та без холодової кропив'янки та набряків, вторинні форми при онкологічних та системних захворюваннях [17].

Окремо виділяють діагностичні критерії ПШГ, що запропоновані Американською асоціацією ревматологів (1990): геморагічний висип, що пальпується на шкірі і не пов'язаний із тромбоцитопенією; початок хвороби у пацієнтів віком до 20 років; ішемія кишківника (дифузний біль в животі, який посилюється після прийому їжі, діарея з геморагічним вмістом); виявлення нашарувань гранулоцитів у стінках артеріол та венул при біопсії. Наявність у хворого двох і більше критеріїв дозволяє діагностувати ПШГ з чутливістю 87,1% і специфічністю 87,7% [4, 38].

Початку ПШГ передують продромальний період, який триває від 4 до 14 днів. Початок захворювання може бути гострим або розвиватися поступово з виникненням симптомів протягом 1 – 4 тижнів [1].

ПШГ характеризується переважним ураженням судин шкіри, суглобів, нирок, слизової оболонки кишківника. Прогностично несприятливим фактором є розвиток гломерулонефриту, який досить швидко призводить до хронічної ниркової недостатності. Класична картина початкової стадії спостерігається приблизно в 80% випадків. Для неї характерні: переохолодження чи інфекція в анамнезі, типовий шкірний висип, поліартралгії, у частини хворих спостерігається абдомінальний синдром. У 20% пацієнтів захворювання розвивається поступово. Практично у всіх хворих на ПШГ на початку захворювання виникає шкірна пурпура, дуже рідко їй

передують суглобовий і абдомінальний синдроми [32, 162].

Шкірний синдром спостерігається в усіх хворих (100 %) [20, 31] , що характеризується папульозно-геморрагічним висипом, який виступає над рівнем шкіри. Розмір елементів 2-5 мм, з тенденцією до згущення. Висип не зникає при натисканні, завжди симетричний, локалізується на шкірі розгинальних поверхонь крупних суглобів верхніх і нижніх кінцівок, сідниць, стегнах, гомілках, дуже рідко на обличчі, шиї, ділянці спини та живота. Часто з'являється в місцях здавлення і фізіологічних складок. Елементи висипу можуть зливатися в міхурі, заповнені геморрагічним вмістом [28, 67] . Зрідка висип буває на слизових оболонках ротової порожнини та зіву [66]. У дітей до 2-річного віку геморрагії можуть бути атиповими, уртикарними. Ураження кровоносних судин шкіри сприяє виникненню локального набряку, який може передувати судинній пурпурі, особливо в місцях, для яких характерне значне перерозтягнення шкіри (повіки, калитка, ділянки ліктювих, колінних, гомілково-ступневих суглобів) [1]. Висип частіше носить рецидивуючий, хвилеподібний характер, може мати тенденцію до згущення, супроводжуватись ангіоневротичними набряками, появою некротичних елементів, що свідчить про важкість перебігу захворювання. При згасанні даних елементів з'являється пігментація. Тривало рецидивуючий висип може призвести до розвитку гемосидерозу шкіри (появи темножовтого пігменту – гемосидерину – внаслідок посиленого розпаду еритроцитів в вогнищах крововиливів). Геморрагічна пурпура настільки характерна для ПШГ, що при розвитку ініціально суглобового чи абдомінального синдромів без шкірних проявів ускладнює діагностику [31] . Одним з варіантів захворювання є так звана некротична пурпура, яка спостерігається при блискавичному перебігу хвороби, при якій з'являються некротичні зміни шкіри, виразки, геморрагічні кірки [37] .

Суглобовий синдром розвивається приблизно у 70% хворих [1, 31] та характеризується артралгіями, рідше артритами, переважно крупних суглобів (колінних, гомілково-ступневих, ліктювих). Розвиток даного синдрому

обумовлений порушенням судинної проникності, що призводить до набряку шкіри та підшкірно-жирової клітковини. Зміни в суглобах характеризуються збільшенням їх об'єму, болем при пальпації, локальною гіперемією та обмеженням рухів. Можливий розвиток больових контрактур. Як правило, це супроводжується підвищенням температури тіла до фебрильних цифр. Зміни в суглобах тривають в межах 2-5 діб, потім зникають, не залишаючи деформацій. Досить часто суглобовий синдром супроводжується ангіоневротичним набряком [12, 67]. Серозний вміст (не геморагічний) в порожнині суглобу зазвичай розсмоктується протягом декількох днів після його виникнення без будь-яких залишкових змін в них [1]. Стійкої деформації суглобів з порушенням їх функції не буває [17].

Третій по частоті виникнення - абдомінальний синдром, який зустрічається у (50 – 75) % хворих на ПШГ і приблизно у 1/3 пацієнтів передуює шкірним проявам та проявляється болем в животі, що значно ускладнює діагностику і часто є причиною недоцільного оперативного втручання [28, 67, 92]. У (31-33) % дітей маніфестація захворювання проявляється меленою та кишковою кровотечею [154]. Абдомінальний синдром обумовлений стазами, тромбозами і некрозами судин слизової оболонки кишківника з послідуною ексудацією, геморагіями, спазмом гладкої мускулатури окремих сегментів і порушенням моторики [9]. Провідною ознакою є сильний біль приступоподібного характеру в животі, без чіткої локалізації. Біль виникає раптово і часто носить характер кишкової коліки. Локалізується навколо пупка, рідше в правій здухвинній чи епігастральній ділянці, що імітує картину апендициту чи виразкової хвороби шлунку, панкреатиту, гострої кишкової непрохідності. Інколи біль настільки інтенсивний, що хворі кричать та займають вимушене положення. Больовий синдром обумовлений крововиливами в стінку кишківника, брижу, а в важких випадках геморагічним наповненням кишкової стінки і слизової оболонки, що приводить до кровотечі з неї і з ділянок некрозів. На висоті болю можлива блювота з геморагічним вмістом і кишкова кровотеча [66, 82]. Можливі

функціональні порушення кишківника у вигляді дискінезій, при чому біль носить тупий, ниючий характер і суттєво не порушує загального стану. У дітей спостерігається здуття живота, синдроми подразнення очеревини відсутні. Інколи клінічна картина нагадує клініку гострого кишкового токсикозу чи гострого живота [31]. Біль в животі посилюється після прийому їжі, емоційному навантаженні, при зміні положення тіла. Може супроводжуватися рідким стільцем, нудотою та блювотою. Часто абдомінальний біль супроводжує рецидив шкірної пурпури [4]. Особливістю абдомінального синдрому є схильність до рецидивів, частіше всього спровокованими порушенням в дієті. Тривалість його від декількох приступів протягом 2-3 діб до 8-10 хвиль впродовж декількох місяців. Для даного синдрому характерна непостійність, нестійкість симптомів. Поряд з болем в животі у хворих спостерігається лихоманка, блідість шкіри, сухість язика. Абдомінальний синдром надає особливу важкість і гостроту процесу і вимагає призначення інтенсивної терапії. При значних кровотечах може розвиватися колапс, гостра постгеморрагічна анемія. Грізними ускладненнями абдомінальної форми можуть бути інвагінація, непрохідність кишківника в зв'язку зі стисненням чи закриттям просвіту гематомою (переважно у дітей молодших 2 років), некроз кишківника, його перфорація, перитоніт [12, 67, 116]. Інвагінація кишківника зустрічається в (0,7-13,6) % дітей з ПШГ, які мали абдомінальну форму ураження [92]. Наявність абдомінального синдрому погіршує довгостроковий прогноз захворювання та може провокувати в майбутньому розвиток нефриту [162].

Нирковий синдром зустрічається у (22-65) % випадків при ПШГ у дітей. Важкість ураження нирок не корелює з інтенсивністю інших синдромів [28, 162]. Даний синдром являється найважчим проявом ПШГ [9]. Нефрит розвивається частіше у дітей старших 10 років (67%), рідше хворіють діти молодші 5 років (19%) [107]. Ниркова симптоматика може з'явитися в перші дні захворювання, рідше при повторних рецидивах шкірної пурпури, нерідко при абдомінальному синдромі [9, 137]. Це єдиний синдром ПШГ, який

розвивається після появи геморагічного висипу. Прояви нефропатії можуть спостерігатись в різні періоди захворювання (частіше через 2-4 тижні з моменту виникнення перших проявів), найчастіше він розвивається через один, два місяці від початку захворювання. В поодиноких випадках в дебюті ПШГ може розвиватися гостра ниркова недостатність в результаті блокади мікроциркуляції в нирках. Залучення нирок в патологічний процес має перебіг у вигляді двох клінічних варіантів: транзиторного сечового синдрому і серйознішого в прогностичному плані нефриту [67]. Ізольований сечовий синдром характеризується мікрогематурією, каналцевою мікропротеїнурією при відсутності порушень функціонального стану нирок і екстраренальних ознак [9, 31, 137]. Виділяють 4 варіанти пошкодження нирок при ПШГ у дітей, зокрема транзиторна гематурія, капіляротоксичний нефрит, капіляротоксичний нефрит з нефротичним синдромом і гематурією, швидкопрогресуючий гломерулонефрит. Звертає на себе увагу часте поєднання абдомінального і ниркового синдромів, а також відтерміноване ураження нирок при ПШГ, вони і визначають довгостроковий прогноз і наслідки захворювання [32]. В важких випадках розвивається нефрит, що характеризується ренальними і екстраренальними симптомами (протеїнурією, гематурією, артеріальною гіпертензією, набряками, олігурією, порушенням азот видільної функції нирок з розвитком ниркової недостатності гострого періоду). Переважаючим клінічним варіантом нефриту є гематуричний, рідше діагностують нефротичний і змішаний [31]. Для гематурії при ПШГ властива торпідність перебігу до лікування. Прояви нефриту можуть зберігатися від декількох тижнів до місяців, причому перехід в хронічний гломерулонефрит настає в (21-50) % випадків. Затяжний і хронічний перебіг різко погіршує прогноз, може привести до розвитку хронічної ниркової недостатності. Несприятливий прогноз пов'язаний з наявністю нефротичного синдрому, артеріальної гіпертензії [67]. Виділяють форму нефриту, яка притаманна лише для ПШГ – це підгострий злоякісний гломерулонефрит, який протягом декількох місяців формує хронічну ниркову недостатність з послідовними

летальними наслідками [9]. Дані літератури свідчать про те, що гломерулонефрит, що виник внаслідок ПШГ, являється третьою по частоті (після гострого гломерулонефриту та пієлонефриту) набутою нефропатією і другою після гломерулонефриту причиною прогресуючої хронічної ниркової недостатності. Серед пацієнтів, які потребують проведення діалізу з приводу термінальної стадії ниркової недостатності, діти, що хворіли на ПШГ складають від (3 до 15) %. В зв'язку з цим правомірне включення нефропатій, пов'язаних з ПШГ, в особливу групу ризику по розвитку ХНН [51, 151]. За даними літератури, у хлопчиків значно частіше спостерігається нирковий синдром та переважає рецидивуючий перебіг захворювання [9]. За морфологічними ознаками нефрит Шенлейн-Геноха відносять до групи мезангіальних захворювань нирок, що характеризуються вогнищевою і дифузною проліферацією ендотелію і клітин мезангіальної тканини з гранулярними депозитами, що вміщують IgA, С3. Можливий також фокально-сегментарний характер пошкодження з формуванням в майбутньому сегментарного гломерулосклерозу [51, 157]. Встановлений зв'язок між гістологічним типом ураження нирок (згідно критеріїв міжнародного центру по вивченню захворювань нирок у дітей) і особливостями клінічного перебігу нефриту Шенлейн-Геноха. За рахунок виражених проліферативних та склеротичних змін, гломерулонефрит протікає особливо важко, з несприятливими наслідками [98].

Незважаючи на те, що 10-річне виживання при ПШГ наближується до 90 % і захворювання протікає відносно доброякісно, термінальна стадія хронічної ниркової недостатності і гіпертензія зустрічаються частіше, ніж раніше. Дані тривалого (до 21 року) катамнестичного спостереження свідчать про те, що перехід в хронічну ниркову недостатність спостерігається в (25-30) % випадків [51]. В цілому, пошкодження нирок – потенційно небезпечний прояв ПШГ, в зв'язку з чим необхідно постійно контролювати склад сечі і функцію нирок впродовж всього часу хвороби незалежно від того, мають місце чи ні клініко-лабораторні прояви залучення в патологічний

процес нирок [67].

За даними різних авторів, під час активної фази захворювання до патологічного процесу можуть залучатися мілкі судини печінки, селезінки, лімфатичних вузлів у (25 -50) % пацієнтів; рідше, але спричиняючи велику небезпеку, пошкоджуються кровоносні судини головного мозку. Рідше зустрічається ураження судин очей, серця, легень [1].

В літературі описаний гострий панкреатит, як одне з ускладнень ПШГ, однак він зустрічається досить рідко.

Церебральний синдром є одним з найбільш небезпечних проявів ПШГ та зустрічається в (1 – 2) % випадків захворювання в дитячому віці та обумовлений набряком головного мозку чи мілкими крововиливами в мозкову речовину. Характеризується головним болем, загальмованістю, плаксивістю, парестезіями, парезами, невралгіями, міалгіями, судомами, синдромами ураження черепних нервів, а також можливою відсутністю свідомості, тимчасовою втратою зору, дуже рідко проявами субарахноїдальних, внутрішньомозкових крововиливів [28, 32, 113].

Кардіальний синдром є рідкісним проявом ПШГ у дітей. Характеризується болем за грудиною, відчуттям ядухи, тахі чи брадікардією, функціональним систолічним шумом на верхівці, іноді міокардитом [28].

Ураження легень у дітей при ПШГ також спостерігається рідко. Проявляється кашлем із геморагічним вмістом в мокроті, задишкою, ступінь якої залежить від масивності ураження судин легенів. Аускультативно характеризується жорстким диханням, можливою наявністю дрібнопухирчастих вологих хрипів. Рентгенологічно можуть спостерігатись легеневі інфільтрати [4, 90].

Зрідка у хлопчиків відмічається одно чи двобічне пошкодження яєчок [17].

Однією з найважчих форм ПШГ являється блискавична. Зустрічається рідко, переважно у дітей молодшого віку (до 5 років). Має вкрай важкий перебіг, виникнення якого пов'язують з гіперергічним типом реактивності

організму. Початок, зазвичай, гострий, з різким погіршенням загального стану, вираженим інтоксикаційним синдромом, лихоманкою. За перебігом схожа на важкий септичний процес. Геморагії інтенсивні, зі схильністю до злиття, інколи з'являються везикули, заповнені кров'ю, після розкриття яких залишаються значні ерозивні поверхні. Виражені суглобовий та абдомінальний синдроми. Можуть приєднуватися неврологічні порушення у вигляді судом, втрати свідомості. В важких випадках розвивається колапс, крововиливи в тканину наднирників з розвитком гострої наднирникової недостатності (синдрому Уотерхауса – Фридриксена). Прогноз блискавичної форми несприятливий. Летальні наслідки можуть бути на протязі 1 – 3 діб [66].

Рецидив ПШГ частіше всього спостерігається в перші 3 місяці від початку захворювання і значно рідше в більш пізні терміни [20].

Дослідження останніх років доводять, що проблема діагностики, лікування і профілактики тромбозу актуальна для педіатричної практики, оскільки різні тромботичні ускладнення спостерігаються у дітей не так рідко, як вважалось раніше [77, 127].

Діагностичний алгоритм при ПШГ умовно поділяють на три етапи, зокрема клінічний, лабораторний та інструментальний [28]. Захворювання діагностується на основі виявлення характерних симптомів і насамперед типового шкірного геморагічного синдрому. Труднощі виникають у випадку, коли першими симптомами захворювання стають суглобовий, абдомінальний, рідше нирковий синдроми [31].

Лабораторні діагностичні тести неспецифічні [1] та залежать від активності процесу, форми захворювання та важкості перебігу ПШГ [12].

В загальному аналізі крові не спостерігаються специфічні для ПШГ зміни, але умовно можна вказати на можливий етіологічний чинник: помірна анемія, яка характерна при крововтратах; лейкоцитоз з нейтрофіліозом, зсув лейкоцитарної формули вліво, прискорене ШОЕ при інфекційно-запальних процесах. При значній активності процесу спостерігається еозинопенія, що

пов'язана з накопиченням еозинофілів в тканинах. При меншій активності і в період видужання кількість цих формених елементів зростає, що являється сприятливим симптомом, який свідчить про стихання алергічного процесу [67].

При дослідженні білкового спектру крові спостерігається диспротеїнемія зі значною гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, підвищенням рівня α_1 -, α_2 -, β -глобулінів. Також характерне підвищення рівня глікопротеїдів та гіперфібриногенемія. Діагностичну цінність даних досліджень не можна недооцінювати, так як при високому рівні в плазмі білків гострої фази запалення гепаринотерапія менш ефективна внаслідок зв'язування гепарину даними білками [66].

Вважається, що кількісне визначення С-реактивного протеїну (СРП), який являється одним з основних факторів, що регулюють стан ендотелію, вказує на наявність та вираженість запальної реакції в судинній стінці та активність ПШГ [69, 142]. За своєю будовою це негліколізований білок з пентамірною структурою, який переноситься електрофоретичним шляхом в оточенні гамма-ділянки електрофорезу. СРП має масу (118-144) кДа та складається з 5 субодиниць ідентичних, що зв'язані між собою нековалентними зв'язками [27, 138].

Також біохімічний аналіз крові має суттєве значення при ураженні нирок, коли можуть виявлятися зміни рівня азотистих шлаків і калію в сироватці крові [48].

Коагулограма являється обов'язковим діагностичним компонентом ПШГ, від показників якого залежить лікувальна тактика. Хоча зміни коагулологічних тестів і не віднесені до необхідних умов для постановки діагнозу та можуть бути в межах норми, однак порушення показників системи гемостазу характеризується активацією прокоагуляційної її ланки, зокрема вкороченням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), підвищенням вмісту розчинних комплексів фібрину, збільшенням продуктів деградації фібрину (ПДФ) і D-дімерів, посилення гемостатичних властивостей

згустку, можливе підвищення активності фактора Віллебранда, який вважається маркером ендотеліальної дисфункції при васкуліті. Особливу увагу потрібно звернути на концентрацію антикоагулянту антитромбіну III, оскільки даний показник буде впливати на ефективність гепаринотерапії. Зниження рівня антитромбіну III вказує на споживання даного антикоагулянту внаслідок активації системи гемостазу [28]. Приблизно у половини хворих етаноловий тест дає позитивний результат, що свідчить на користь внутрішньосудинного згортання крові [32].

В загальному аналізі сечі необхідно звертати увагу на наявність протеїнурії, лейкоцитурії, еритроцитурії, що свідчать на користь ниркового синдрому при ПШГ, тому періодично необхідно призначати вивчення добової кількості протеїну, аналіз сечі за Нечипоренко, проби Земницького, уролейкограму [5]. При залученні в патологічний процес нирок у більшості хворих спостерігається лише гематурія з протеїнурією чи без неї; при масивній протеїнурії на початку захворювання часто очікується прогресування нефриту та схильність до рецидивуючого перебігу. За даними спеціалізованих центрів з лікування ПШГ при прогресуванні хвороби частота хронічної ниркової недостатності коливається в межах (12 – 19) % [1]. В сечі у хворих на ПШГ з гломерулонефритом виявляється речовина, яка по своїх характеристиках схожа з епідермальним фактором росту (TGF α), що свідчить про його роль в формуванні епітеліальних напівмісяців [32].

Імунологічні дослідження значно допомагають в діагностиці ПШГ. У хворих з залученням в процес нирок рівень ЦІК набуває досить високих значень, рідше визначається підвищення рівнів кріоглобулінів [31].

При ПШГ реєструється підвищення концентрації IL-1 і TNF α , дисбаланс вмісту компонентів системи комплементу. Встановлений дефіцит компоненту системи комплементу C2 і C4, зниження C3 і пропердину, підвищення концентрації C3d переважно в гострій фазі хвороби [28]. Також спостерігається зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження кількості Т-лімфоцитів, підвищення рівня В-лімфоцитів, підвищення рівнів

іммуноглобулінів (Ig) А, М, G, Е, причому в гострій фазі відмічається підвищення вмісту IgА, при змішаній формі з нирковим синдромом – IgМ, при хвилеподібному перебігу – IgЕ, при рецидивах шкірно-суглобового синдрому – IgG. При наявності у дитини стрептококової інфекції, яка може являтися пусковим фактором захворювання, характерне підвищення вмісту в сироватці крові антистрептококових антитіл: антистрептолізину «О», антистрептогіалуронідази, антистрептокінази [67, 159].

На сьогоднішній день в якості маркера активації клітинної імунної відповіді визначають неоптерин, що зустрічається у 25% хворих на ПШГ, особливо при наявності нефропатії. Неоптерин розглядають як один з найбільш чутливих і специфічних маркерів активації клітинного імунітету [32].

Важливим аспектом діагностики, за даними сучасної літератури, є визначення ANCA до протеази 3 (PR3), які специфічні для ПШГ. ANCA до мієлопероксидази асоціюється з іншими васкулітами. Антинуклеарні антитіла мають менше значення і часто бувають негативними [71].

Впродовж останніх років у розвитку більшості патологічних станів відведена роль ЕД та визначенню рівня її високоспецифічних маркерів: оксиду азоту (NO), ендотеліну-1 (Et-1), дескваміруваних ендотеліоцитів, васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), фактора Віллебранда (vWF), що набувають високих значень при наростанні активності захворювання та важкому перебігу [11].

Рекомендовані обстеження на маркери гепатитів В і С, опортуністичні інфекції (герпес 1-го, 2-го типів, цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барр, ієрсиніоз, хламідіоз, токсоплазмоз, парвовірус 19), оскільки вони можуть бути етіологічно значущими у розвитку ендотеліальної дисфункції при ПШГ у дітей [31].

При змішаній формі з ураженням нирок для уточнення морфологічного варіанту пошкодження нирок, корекції подальшої терапії і віддіалених прогнозів захворювання показана нефробиопсія [31]. В залежності від ступеню

і характеру ураження клубочків (за даними біопсії нирок), всі хворі поділяються на 6 ступенів: I – у хворих мінімальне пошкодження клубочків; II – тільки мезангіальна проліферація; III – мінімальна аномалія клубочків чи мезангіальна проліферація в менш, як 50% клубочків; IV – як при III ступеню, але аномальні 50-75% клубочків; V – аномальні більше 75% клубочків; VI – мембрано-проліферативні ураження [1, 99, 117].

Біопсія шкіри показана лише для проведення диференційного діагнозу між ПШГ та іншими формами системних васкулітів у важких випадках. Результати біопсії вказують на лейкоцитарну інфільтрацію судинної стінки з периваскулярним накопиченням макрофагів, некрозом мілких судин із накопиченням тромбоцитів та депозитів IgA [28].

Описано, що характерною ознакою для змін структури судин мікроциркуляторного русла являється дезінтеграція компонентів їх стінок. Ендотелій з оточуючою його базальною мембраною ніби відшаровується від тканин. Дистрофічні і некротичні зміни виявляються також в клітинах інших оболонок мікросудин і оточуючої сполучної тканини. Різко розширюється субендотеліальний простір, в якому нерідко виявляються мультивезикулярні тільця, що може свідчити про ліпідну пероксидацію мембран клітин. Дані прояви характеризують гострий запальний процес. Але поряд з гострими ознаками запалення у хворих на ПШГ виявляються прояви попередніх рецидивів у вигляді потовщення базальних мембран, мультиплікації в окремих мікросудинах, некротичних змін в судинній стінці та наявності клітинних детритів в інтерстиції [32].

Інструментальні методи дослідження призначаються всім хворим. Електрокардіографія, ехокардіографія проводиться з метою виявлення ураження серцево-судинної системи. Можливі порушення ритму, провідності (особливо в початковому періоді), зниження скоротливої функції міокарду, ознаки перикардиту. Ультразвукове дослідження суглобів виявляє синовіт, патологічний випіт в порожнину суглоба. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини дає змогу відобразити характеристику стану печінки,

селезінки, нирок, виявити наявність патологічної рідини в черевній порожнині та легенях. При наявності хрипів в легенях та жорсткого дихання показана рентгенографія органів грудної клітки [5].

До неінвазивних методів скринінгового дослідження стану ендотелію належить ультразвукове дуплексне ангіосканування, яке останнім часом в алгоритмі діагностичної програми займає одне з провідних місць внаслідок його неінвазивності, безпеки, а також високої чутливості та специфічності [43, 60]. Загальновизнаним інструментальним методом діагностики ендотеліальної дисфункції, з метою вивчення змін діаметру судин та швидкості кровотоку, вважають ультразвукову доплерографію плечових та сонних артерій [13]. Застосовується визначення та оцінка товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій, як предиктора запального процесу судинної стінки і ремоделювання судинного русла, а також дослідження реактивності плечової артерії (ПА) з застосуванням фармакологічних та функціональних проб [76].

При абдомінальному синдромі з кишковою кровотечею рекомендовані ендоскопічні методи діагностики. Перевага надається відеокапсульній ендоскопії з метою візуалізації тонкого кишківника [154].

Лікування хворого на ПШГ залежить від форми, перебігу, ступеню важкості захворювання, вікових і індивідуальних властивостей організму, можливого етіологічного фактору і складається з стандартних, додаткових і альтернативних терапевтичних напрямків та направлене на досягнення ремісії та попередження рецидивів [17, 45]. Показом до госпіталізації є дебют та рецидив ПШГ [48].

Терапію ПШГ поділяють на патогенетичну та симптоматичну. Лікування має бути раннім, активним, комплексним та включати заходи з усунення етіологічних факторів з врахуванням патогенезу захворювання, форми, активності та перебігу захворювання. Принципи лікування включають обмеження рухової активності, елімінаційну дієту, етіотропну терапію, антикоагулянтну терапію, купування імунного процесу, дезагрегантну, інфузійну терапію, ентеросорбцію та «альтернативну» терапію [68].

За даними літератури, у (50-80) % хворих ПШГ розвивається внаслідок неадекватної реакції імунної системи на дію інфекційних чинників (бактеріальних, вірусних, паразитарних), які не лише провокують початок, але і підтримують рецидивування хвороби [58, 140, 141]. Виявлення супутньої інфекції в організмі потребує її елімінації шляхом призначення антибактеріальної терапії, нерідко поєднаної з імуномодулюючими препаратами, направленими на підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові. Важливою являється також санація хронічних джерел інфекції. Антибактеріальна терапія з метою ерадикації супутньої інфекції має проводитися 10-денним курсом, за виключенням азитроміцину, який призначають на 5 діб. Стрептококк групи А на даний час зберігає чутливість до β -лактамних антибіотиків [73, 78, 80]. В випадках несприйнятливості β -лактамних антибіотиків, призначають макроліди. Їх перевагою являється здатність створювати високу тканинну концентрацію в вогнищі інфекції, короткий курс лікування та добра переносимість [73]. Лікування інтеркуррентних інфекцій проводять одночасно з патогенетичною та симптоматичною терапією [68].

Базисна терапія ПШГ включає застосування антиагрегантної, антикоагулянтної терапії. В якості антиагрегантної терапії частіше використовують курантіл 5 – 7 мг/кг в 3 прийоми, трентал (пентоксифілін) 5 – 10 мг/кг в 3 прийоми, тіклопедин (тіклід) 10-15 мг/кг 2 – 3 рази на добу. При важкому перебігу хвороби можливе призначення двох препаратів [31]. Дезагреганти необхідно застосовувати тривалий час, не менше 3-4 тижнів. Тривалість прийому даних препаратів залежить від клінічної форми і ступеню важкості: 2-3 місяці при легкій формі; 4-6 місяців при середньоважкій; до 12 місяців при важкому та рецидивуючому перебігу і при нефриті Шенлейна-Геноха при збереженні мікрогематурії і протеїнурії; при хронічному перебігу проводять лікування повторними курсами протягом 3-6 місяців. Застосування дезагрегантів при нефриті, обумовленому ПШГ, може бути не лише тривалим, але в деяких випадках (при прогресуванні хвороби) позитивним [9, 48, 68].

Показанням до застосування антикоагулянтів являються середньоважкі та важкі форми захворювання, наявність гіперкоагуляції [31]. Гепарин призначають підшкірно 4 рази на добу, при абдомінальному, нирковому, важких формах шкірного синдрому – у вигляді 24-х годинної внутрішньовенної інфузії: при середньоважкій формі 100-500 ОД/кг/добу; важкій – 500 – 800 ОД/кг/добу. Абдомінальний синдром з кишковою кровотечею і гематурія не являються протипоказанням до антикоагулянтної терапії. Перед призначенням гепарину слід провести контроль вмісту антитромбіну III і при його зниженні до лікування додати трансфузії свіжозамороженої плазми 10 – 15 мл/кг/добу [17, 28]. До критеріїв адекватності призначеної дози належать подовження часу згортання крові в 2 – 2,5 рази чи активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) в 1,5 – 2 рази порівняно з початковими показниками. При відсутності клінічного і лабораторного ефекту дозу збільшують на 50 – 100 ОД/кг/добу [5, 9, 68]. Відсутність ефекту від застосування високих доз гепарину може бути обумовлена високим вмістом в плазмі білків гострої фази запалення, які мають властивість зв'язуватись з гепарином. Критерієм відміни препарату являється подовження згортання крові більше як в 2,5 – 3 рази, наявність виражених крововиливів в місцях ін'єкцій [66].

В останньому десятиріччі антикоагулянтну терапію проводять як нефракціонованим гепарином, так і фракціонованими (низькомолекулярними) гепаринами. В дану групу препаратів входять дальтепарин натрію (Фрагмин), надропарин натрію (Фраксипарин), ревіпарин натрію (Кліварин), еноксапарин натрію (Клексан), парнапарин натрію (Флуксум), гепарин кальцію (Кальципарин). Дана група препаратів має слабшу антикоагулянтну активність, але більш виражений антитромботичний ефект. Характерним для них являється більш виражений вплив на фактор Хагемана, ніж на фактор Па (тромбін), попередження гострофазового підвищення вмісту фактору Віллебранда, менша ймовірність розвитку імунної тромбоцитопенії, менша активація остеокластів, рідше виникнення остеопорозу на фоні лікування.

Окрім цього, для низькомолекулярних гепаринів характерна рідша частота кровотеч, вища біодоступність при підшкірних введеннях, менша потреба в моніторингу згортання. Останнє зумовлено тим, що фракціоновані гепарини на час згортання крові і АЧТЧ впливають не суттєво. В останні роки в педіатричній практиці частіше застосовуються саме мілкодисперсні гепарини, введення яких являється менш травматичним для дітей (препарати вводяться 1 – 2 рази на добу: фраксипарин вводиться 1 раз підшкірно в передню черевну стінку в дозі 150 – 200 МО/кг/добу протягом 5 – 7 діб) [68].

Необхідно відмітити неоднозначність поглядів на ефективність медикаментозної терапії. Так, одні автори вважають необхідним призначення кортикостероїдів (КС) всім хворим на ПШГ, інші лише з важкими ураженнями шлунково-кишкового тракту та вираженим шкірним синдромом. Однозначно вважають, що КС терапія не попереджує розвиток нефриту чи рецидивів ПШГ [20]. Гормональну терапію доцільно застосовувати з метою пригнічення імунного процесу. Показаннями до призначення КС є: наявність двох чи більше симптомів, поширена шкірна пурпура з вираженим тромбогеморагічним компонентом і некрозами, виражений ексудативний компонент висипу, важкий абдомінальний синдром, рецидивуючий перебіг шкірної пурпури, нефрит з макрогематурією чи нефротичним синдромом [45, 68]. Деякі автори [157] рекомендують застосовувати стероїдну терапію навіть при відсутності абдомінального та ниркового синдромів.

Серед КС препаратів частіше призначають преднізолон у дозі 1 – 2 мг/кг/добу на період 2 – 4 тижні із поступовою відміною. Для зниження гіперкоагуляційного ефекту, КС поєднують з антикоагулянтами та дезагрегантами. При високому ступеню запальної активності, суглобовому синдромі, але без ознак ураження нирок, допускається призначення преднізолону коротким курсом на 5 – 7 діб із подальшою повною відміною [5, 31, 68].

В лікуванні абдомінального синдрому при ПШГ застосування КС суперечливе, так, як водночас з підвищенням ефективності лікування (швидка

ліквідація абдомінального болю, діареї, крові в калі), є низка побічних ефектів [28, 118, 148].

При високій активності нефриту з ознаками порушення функції нирок, з вираженими імунологічними порушеннями можливе застосування пульс-терапії метилпреднізолоном по 10 – 20 мг/кг/добу протягом 3 діб [28, 31]. Переважає точка зору про відсутність позитивного ефекту самостійної КС терапії, що застосовується перорально чи в вигляді пульс-терапії [20].

Традиційна імуносупресивна терапія КС поєднана з антикоагулянтами та дезагрегантами ефективна у відношенні до вісцеральних проявів ПШГ. При рецидивуючих шкірно-суглобових формах хвороби в більшості випадків дає лише тимчасове покращення. Це обумовлює необхідність пошуку альтернативних методів лікування, не пов'язаних з високим ризиком розвитку важких небажаних ефектів, властивих імунодепресантам [40].

При залученні до патологічного процесу нирок у вигляді ізольованого сечового синдрому до терапії дезагрегантами та антикоагулянтами додають хінолінові препарати, а саме делагіл 2,5 – 8 мг/кг/добу чи плаквеніл 8 – 10 мг/кг/добу. Призначають дані препарати 1 раз на добу протягом 6 – 18 місяців [5, 9]. Делагіл та плаквеніл мають слабку імуносупресивну, протизапальну, антиагрегантну дію. Окрім цього, їм притаманна і імуномодулююча дія. Застосування даних препаратів в комплексі з базовою терапією при нефриті Шенлейна-Геноха у дітей в більшості випадків дозволяє досягти ремісії [67].

В важких випадках ПШГ, що не піддається терапії, зокрема при рецидивуючому перебігу, застосовують терапію імунодепресантами [66]. Призначають цитостатичні препарати – вінкрістін 1,5 мг/м² в/в 1 раз на тиждень № 3 – 5, циклофосфамід 200 мг/м² 1 раз в тиждень в/в № 3 – 5, 6 – меркаптопурин 20 мг/м²/добу per os 3-5 тижнів [5, 28]. Досягнувши сприятливого ефекту, деякі автори рекомендують підтримуючу терапію, яка включає азатіоприн чи мофетилу мікофенолат поєднаних з мінімальними чи помірними дозами КС при наявності важких гломерулярних ушкоджень (3 – 4 морфологічний ступінь), нефритичного або нефротичного синдрому в зв'язку з

несприятливим прогнозом [20]. Мофетилу мікофенолат – активний специфічний інгібітор пуринового синтезу, який блокує проліферацію Т і В лімфоцитів. Така вибіркова направленість дії даного препарату дозволяє пояснити можливість його застосування при аутоімунних захворюваннях, безпосередньо при системних васкулітах з ураженням нирок [131, 144].

В останні роки в літературі описується лікування стійкого рецидивуючого шкірного та суглобового синдромів з застосуванням препаратів сульфонового ряду (дапсон, сульфасалазин з розрахунку 30-40 мг/кг), які мають протизапальну активність. Крім цього, продемонстрована їх ефективність при абдомінальному синдромі. Здатність сульфонів швидко приводити до ремісії таких проявів ПШГ, як важке рецидивуюче ураження шкіри і суглобів, а також низька токсичність препаратів дозволяють деяким авторам пропонувати їх в якості основних препаратів в базовій терапії [29, 31, 40, 68].

На сьогоднішній час активно вивчається вплив внутрішньовенних імуноглобулінів в дозі 0,2-0,4 г/кг на перебіг ПШГ. Була показана ефективність даного методу лікування по відношенню до резистентних до КС шкірно-суглобового та абдомінального синдромів, а також при безперервно рецидивуючому захворюванні, асоційованому з бактеріальними та вірусними інфекціями, що не піддаються санації, і нефриті Шенлейна – Геноха, що протікає з частими загостреннями макрогематурії або нефротичного синдрому на фоні загострення персистуючих вірусних інфекцій (герпетична, цитомегаловірусна) та гострих вірусних захворюваннях. За даними літератури, введення імуноглобуліну дозволило досягнути повної клініко – лабораторної ремісії чи значного зменшення кількості висипу на шкірі, попередити рецидив макрогематурії чи нефротичного синдрому на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції [22, 48, 68].

При неефективності медикаментозної терапії рекомендовано проведення плазмаферезу, що має імуностимулюючу, протизапальну та детоксикаційну дію [56, 99].

Критеріями ефективності лікування є наявність позитивної клінічної динаміки (купування абдомінального синдрому, шкірного висипу, гематурії), нормалізація гемостазіологічних та імунологічних показників [28].

Однак на даний час зберігається загроза розвитку нефропатії у дітей з ПШГ, що в (10-15) % випадків представлена гломерулонефритом і в 2,5% розвитком термінальної ниркової недостатності [129].

Таким чином, на даний час не повністю вивчені патогенетичні механізми формування ЕД при ПШГ у дітей, зокрема не уточнено роль ЕД у розвитку клінічних форм та перебігу захворювання, не розроблено алгоритми ранньої клініко-лабораторної діагностики патологічного процесу та профілактичні заходи, що дали б змогу попередити рецидиви захворювання та перехід в хронічну форму.

Незважаючи на те, що ПШГ являється одним з самих поширених імунокомплексних захворювань у дітей, слід відмітити, що однією з актуальних проблем залишається вивчення функції ендотелію і продукуючих ним ендотелійзалежних факторів, як одних з основних патогенетичних механізмів розвитку ПШГ та оцінка впливу медикаментозної корекції ЕД нових альтернативних програм лікування в складі базової терапії.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота була виконана на базі Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на кафедрі педіатрії № 2.

Діти, хворі на ПШГ, що ввійшли в основну групу, проходили стаціонарне лікування в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Відбір дітей контрольної групи проводився на базі дитячої поліклініки міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини», де вони проходили профілактичний огляд. Для дослідження були використані карти стаціонарного хворого та амбулаторні картки. Всі діти були опитані на наявність скарг, був вивчений анамнез життя та захворювання. Об'єктивне обстеження у хворих дітей проводили за загальноновизнаними методиками, які враховували наявність та відсутність таких синдромів, як шкірний, суглобовий, абдомінальний та нирковий. До лабораторних обстежень увійшли загально-клінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні та інструментальні дослідження. Всі отримані дані об'єктивних та суб'єктивних методів та дані допоміжних досліджень були занесені в реєстраційну карту, яку було спеціально розроблено для даної роботи.

Верифікація 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)».

Критерії включення в основну групу:

1. Діти, хворі на пурпуру Шенлейн - Геноха, віком від 1 до 18 років.
2. Діти, хворі на пурпуру Шенлейн - Геноха з шкірною, шкірно-суглобовою, змішаною та змішаною з ураженням нирок формами.
3. Діти, хворі на пурпуру Шенлейн - Геноха з I, II, III ступенем активності.

4. Діти, хворі на пурпуру Шенлейн - Геноха, що мають гострий, рецидивуючий та хронічний перебіг захворювання.

Всього до основної групи включено 123 дитини з ПШГ.

В дослідження не увійшли діти з:

1. Вузликосим поліартеріїтом.
2. Поліартеріїтом із ураженням легень (Черджа-Стокса) та гранулематозним ангіїтом.
3. Ювенільним поліартеріїтом.
4. Слизово-шкірним лімфодулярним синдромом (Хвороба Кавасакі).
5. Гіперчутливим ангіїтом (Синдром Гудпасчера).
6. Гранулематозом Вегенера, некротизуючим респіраторним гранулематозом.
7. Синдромом дуги аорти (синдром Такаясу).
8. Гігантоклітинним артеріїтом із ревматичною поліміалгією.
9. Хворобою Бехчета.
10. Токсико-алергічним васкулітом.
11. Гостра герпетична інфекція, обумовлена цитомегаловірусом (CMV), вірусом герпесу 6 типу (HSV 6) та вірусом герпесу 7 типу (HSV 7).

Дослідження розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини. Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова 22.10.2015 року, протокол № 9 . В результаті проведеної експертизи встановлено, що дослідження заплановані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. і можуть бути використані в науковій роботі.

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети та завдань нами було обстежено 123 дитини з ПШГ віком від 1 до 18 років (середній вік $6,44 \pm 0,18$ років). Під спостереженням знаходилось 59 хлопчиків ($47,96 \pm 5,04$) % від загальної кількості обстежених хворих на ПШГ) та 64 дівчинки ($52,03 \pm 4,99$) %. Всі обстежені діти були розподілені на наступні вікові групи у відповідності до рекомендацій В.Г. Майданника, (2007 рік) : від 1 до 3 років – 34 дитини ($27,64 \pm 4,43$) %, від 4 до 7 років – 50 ($40,65 \pm 4,93$) %, від 8 до 12 років – 24 ($19,51 \pm 3,97$) %, від 13 до 18 років – 15 ($12,19 \pm 3,27$) %. В усіх вікових групах проведений розподіл дітей, хворих на ПШГ, залежно статі: в групі від 1 до 3 років було 16 хлопчиків ($27,12 \pm 4,45$) % та 18 дівчаток ($28,12 \pm 4,50$) %, від 4 до 7 років – 22 хлопчики ($37,29 \pm 4,84$) % та 28 дівчаток ($43,75 \pm 4,98$) %, від 8 до 12 років – 13 хлопчиків ($22,03 \pm 4,14$) % та 11 дівчаток ($17,18 \pm 3,77$) %, від 13 до 18 років - 8 хлопчиків ($13,56 \pm 3,43$) % та 7 дівчаток ($10,93 \pm 3,13$) % (табл. 2.1), однак вірогідної різниці нами не було виявлено. Аналіз розподілу обстежених дітей, хворих на ПШГ, в залежності від віку, показав, що найчастіше хворіють діти віком від 4 до 7 років (майже вдвічі більше за інші вікові групи) і найменше обстежених дітей віком від 13 до 18 років, що склало біля 13% від загальної кількості хворих.

При зборі анамнезу у дітей основної групи обов'язково зверталась увага на спадкову схильність та обтяжений алергологічний анамнез. Дослідження анамнестичних даних та спадкового фактору засвідчило, що у 43 ($34,67 \pm 4,78$) % обстежених дітей був обтяжений сімейний анамнез, однак дівчатка мали обтяжений анамнез майже вдвічі частіше, ніж хлопчики (табл. 2.2).

Обтяжений алергологічний анамнез був у 35 ($27,41 \pm 2,01$) % дітей, що склало майже третину від усіх дітей основної групи. Відмічено, що алергічні реакції спостерігались майже в однаковій кількості у хлопчиків та дівчаток – 17 ($28,81 \pm 2,07$) % та 18 ($28,12 \pm 4,5$) %, відповідно.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей, хворих на пурпуру Шенлейна-Геноха, різної статі

Стать	Вік дітей				
	1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)	Всього, (n = 123)
Хлопчики, n (%)	16 (27,12± 4,45)	22 (37,29± 4,84)*	13 (22,03± 4,14)	8 (13,56± 3,43)	59 (47,96± 5,04)
Дівчатка, n (%)	18 (28,12± 4,50)	28 (43,75± 4,98)*	11 (17,18± 3,77)	7 (10,93± 3,13)	64 (52,03± 4,99)
Всі діти даної вікової групи, n (%)	34 (27,64± 4,43)	50 (40,65± 4,93)*	24 (19,51± 3,97)	15 (12,19± 3,27)	123 (100± 0,05)

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей інших вікових груп.

Таблиця 2.2

Розподіл дітей з ПШГ з різними анамнестичними даними

Анамнестичні данні	Діти з ПШГ		
	Хлопчики, (n=59)	Дівчатка, (n=64)	Всього, (n=123)
Обтяжений сімейний анамнез	15 (25,42±4,36)	28 (43,75±4,99)	43 (34,67±4,78)
Обтяжений алергологічний анамнез	17 (28,81±2,07)	18 (28,12±4,5)	35 (27,41±2,01)
Хронічні вогнища інфекції	2 (3,38±1,81)	9 (14,06±3,47)	11 (8,87±2,85)
Передуючі гострі інфекційні захворювання	26 (44,06±4,96)*	38 (59,37±4,93)*	64 (51,61±5,02)*

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими анамнестичними факторами.

Не менш важливу роль у розвитку ПШГ відіграють хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, хронічний аденоїдит, карієс), що були виявлені у 11 ($8,87 \pm 2,85$) % обстежених нами дітей. Однак, більш схильними до розвитку хронічних інфекцій виявились дівчатка, яких було зареєстровано 9 ($14,06 \pm 3,47$) %. Відмічено, що у 27 ($21,77 \pm 4,14$) % обстежених дітей спостерігали гостру або хронічну герпетичну інфекцію, переважно за рахунок цитомегаловірусної (CMV) 14 ($51,85 \pm 5,04$) %. У 9 ($33,3 \pm 4,72$) % дітей відмічали мікст інфекцію.

Аналізуючи анамнестичні дані, доведено те, що у більшій половині дітей - 64 ($51,61 \pm 5,02$) %, серед яких переважали дівчатка – 38 ($59,37 \pm 4,93$) %, розвитку ПШГ передували гострі інфекційні захворювання, а у 26 ($20,96 \pm 4,09$) % обстежених дітей захворювання на ПШГ виникало спонтанно без видимої причини.

Серед обстежених хворих проведений аналіз за клінічними формами, ступенем активності та перебігом захворювання. Так, шкірна форма була у 49 (39,84) %, шкірно-суглобова в 57 (46,34) %, змішана в 12 (9,76) %, змішана з ураженням нирок у 5 (4,06) % пацієнтів. I ступінь активності спостерігався у 29 (23,57) %, II ступінь у 72 дітей (58,53) %, III ступінь – у 22 (17,88) % дітей з ПШГ. Гострий перебіг захворювання ми відмітили в 117 (95,12) %, затяжний у 4 (3,25) %, хронічний у 2 (1,63) % пацієнтів.

Показник ШОЕ належить до одного з критеріїв визначення ступеню активності запального процесу. Для оцінки клінічного перебігу ПШГ у дітей з різними формами захворювання, було проаналізовано даний показник (табл. 2.3).

Відмічено, що ШОЕ до 15 мм/год найчастіше спостерігали у дітей при шкірній формі ПШГ – 28 випадків ($56,0 \pm 4,96$) %, що мали в основному I ступінь активності, але при змішаній формі з нирковим синдромом мала місце лише у 1 дитини, що склало ($20,0 \pm 4,01$) %. ШОЕ (15- 30) мм/год найрідше відмічалась при шкірній формі, і відповідно найчастіше була при змішаній формі з нирковим синдромом, у 4 дітей з 5 обстежених з даною формою, що склало ($80,0 \pm 4,01$) %. Лише 13 дітей з обстежених нами мали

ШОЕ > 30 мм/год, що спостерігали найчастіше при шкірно-суглобовій формі захворювання – 10 випадків (17,54±3,74) %.

Таблиця 2.3

Показник ШОЕ у дітей з ПШГ при різних формах захворювання

ШОЕ, мм/год	Форма ПШГ			
	Шкірна, (n = 49)	Шкірно- суглобова, (n = 57)	Змішана, (n = 12)	Змішана з ураженням нирок, (n = 5)
До 15, мм/год	28 (56,0±4,96)*	20 (35,08±4,77)	5 (45,45±5,01)	1 (20,0±4,01)
15 – 30, мм/год	20 (40,0±4,89)	27 (47,37±5,01)	5 (45,45±5,01)	4 (80,0±4,01)*
> 30, мм/год	1 (4,0±3,84)	10 (17,54±3,74)*	2 (9,10±2,87)	-

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими клінічними формами ПШГ.

Вивчаючи окремі лабораторні показники активності запального процесу, проведено аналіз значень ШОЕ та С-реактивного протеїну (СРП) у дітей різного віку. Зміна показника ШОЕ та СРП у обстежених нами дітей на початку лікування коливалась в межах від (4 до 45) мм/год та від (0,27 до 18,40) мг/л, відповідно. Як видно з представлених нами результатів (табл. 2.4), середні показники в усіх вікових групах були достовірно вищими порівняно з показниками контрольної групи. Найвища активність запального процесу, враховуючи результати ШОЕ та СРП, відмічали у дітей віком від 4 до 7 років – (18,83±3,05) мм/год та (8,40±2,11) мг/л відповідно; найнижчі показники були в групі від 13 до 18 років – (14,25±2,65) мм/год та (7,21±1,90) мг/л, відповідно.

Показник ШОЕ та СРП у дітей хворих на ПШГ та дітей контрольної групи різного віку

Показник	Діти з ПШГ (n = 123)				Здорові діти, (n = 30)
	1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)	
ШОЕ, мм/год	14,97±3,13*	18,83±3,05*	17,95±4,23*	14,25±2,65*	6,26±1,09
СРП, мг/л	8,24±2,21*	8,40±2,11*	8,17±2,85*	7,21±1,90*	2,08±0,52

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

Також проаналізовано показники ШОЕ та СРП у обстежених нами дітей та дітей контрольної групи в залежності від статі (табл. 2.5). Отримані нами дані свідчать про те, що достовірно вищий показник ШОЕ був у дівчаток – (18,61±3,11) мм/год, але хлопчики мали вищий показник СРП – (8,47±2,18) мг/л.

Таблиця 2.5

Показник ШОЕ та СРП у дітей, хворих на ПШГ та контрольної групи різної статі

Показник	Стать		Здорові діти, (n = 30)
	Хлопчики, (n = 59)	Дівчатка, (n = 64)	
ШОЕ, мм/год	15,15±3,06*	18,61±3,11*	6,26±1,09
СРП, мг/л	8,47±2,18*	7,87±2,12*	2,08±0,52

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

В якості контрольної групи обстежено 30 практично здорових дітей віком 1-18 років (середній вік 7,50±0,39 років), серед яких було 12 хлопчиків та 18 дівчаток. В контрольну групу включені практично здорові діти за умови відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових та хронічних захворювань, без змін в клініко-лабораторних показниках, інструментальних дослідженнях,

без ознак гострого інфекційного захворювання. Аналіз результатів досліджень, проведених нами, виконували окремо у дівчаток та хлопчиків. У дітей відмітили нормальні результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Основні показники периферійної крові у практично здорових дівчаток та хлопчиків наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Основні показники периферійної крові у практично здорових дітей

Показник	Стать	
	Дівчатка, (n=18)	Хлопчики, (n=12)
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,96±0,86	4,28±0,74
Лекоцити, $10^9/л$	6,84±1,22*	5,93±1,16
Гемоглобін, г/л	122,0±4,50	131,0±5,05
ШОЕ, мм/год	8,0±2,05	5,0±1,55

Примітка. – $p < 0,05$ -різниця вірогідна відносно показників хлопчиків.

У обстежених дітей контрольної групи не спостерігалось відхилень у окремих біохімічних та серологічних показниках крові (табл. 2.7). Також у дітей, віднесених до контрольної групи, не було відхилень і в імунологічних показниках, що досліджувались.

Таблиця 2.7

Характеристика практично здорових дітей за окремими біохімічними та імунологічними показниками

Показник	Стать	
	Дівчатка, (n=18)	Хлопчики, (n=12)
ЦІК, Ru/ml	8,23±1,29	7,96±1,04
VEGF, пг/мл	27,09±1,76	24,28±1,44
ANCA	0,2±2,24	0,2±2,28
СРП, мг/л	2,14±0,53	2,06±0,5

Згідно результатів проведених нами обстежень у дітей віднесених до контрольної групи не виявлено відхилень показників гемостазу, що були включені нами в дослідження (табл. 2.8) та відповідали віковим нормам.

Таблиця 2.8

Характеристика практично здорових дітей за показниками гемостазу

Показник	Стать	
	Дівчатка, (n=18)	Хлопчики, (n=12)
Початок згортання, хв.	3,47±0,55	3,39±0,51
Кінець згортання, хв.	3,74±0,61	3,82±0,66
Фібриноген, мг/л	3132,68±18,16	3164,12±20,14
Протромбіновий час, с	11,86±0,51	11,91±0,59
Етаноловий час	0,010±0,002	0,010±0,003
АЧТЧ, с	27,75±1,65	26,15±1,14

Для більш повного дослідження ендотеліальної дисфункції при ПШГ у дітей, ми провели ультразвукову доплерографію (УЗД) магістральних судин. Нами виконано комплексне обстеження структурного та функціонального стану судинної системи у дітей контрольної та основної груп. Для визначення стану сонних артерій (СА), ми виконали ультразвукову доплерографію (УЗД) з якісною оцінкою її структури та зміни величини комплексу інтима медіа (КІМ) та провели аналіз показників, а саме діаметру сонних артерій (d СА), товщини комплексу інтима медіа сонних артерій (КІМ СА). Результати обстеження дітей контрольної групи наведені в таблиці 2.9.

Також виконано ультразвукову доплерографію (УЗД) плечової артерії (ПА) з метою оцінки її структури та реактивності судинного русла. Провели аналіз таких показників, як діаметр плечових артерій (d ПА), комплекс інтима-медіа плечових артерій (КІМ ПА), максимальна систолічна (Vps) та діастолічна (Ved) швидкість кровотоку, усереднена по часу максимальна швидкість кровотоку (TAMX), час прискорення (AT), усереднена по часу

середня швидкість кровотоку (TAV), систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс периферичного опору (RI) та індекс пульсації (PI). Результати дослідження контрольної групи в залежності від статі наведені в таблиці 2.10.

Таблиця 2.9

Показники ультразвукової доплерографії сонних артерій у практично здорових дітей різної статі

Показник		Стать	
		Дівчатка (n=18)	Хлопчики (n=12)
d СА, мм	п	6,61±1,07	6,67±1,02
	л	6,41±0,84	6,45±0,87
КІМ СА, мм	п	0,44±0,28	0,44±0,28
	л	0,43±0,30	0,43±0,31

Таблиця 2.10

Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій у практично здорових дітей різної статі

Показник		Стать	
		Дівчатка (n=18)	Хлопчики (n=12)
1		2	3
d ПА, мм	п	3,21±1,07	3,26±1,04
	л	3,17±0,97	3,20±0,95
КІМ ПА, мм	п	0,39±0,04	0,38±0,03
	л	0,34±0,03	0,42±0,04
Vps, мм/сек	п	61,78±4,79	62,87±4,21
	л	56,21±4,92	58,28±4,16
Ved, мм/сек	п	3,32±1,78	3,30±1,67
	л	3,11±1,51	3,11±1,48
TAMX, мм/сек	п	14,95±2,98	15,88±2,74
	л	13,23±2,11	13,86±2,56

1		2	3
AT	п	0,05±0,01	0,05±0,01
	л	0,05±0,01	0,05±0,01
TAV, мм/сек	п	7,64±2,13	7,88±2,01
	л	6,52±1,84	6,67±1,76
S/D	п	32,98±4,93	33,87±4,83
	л	30,96±4,07	30,57±4,36
RI	п	0,94±0,20	0,94±0,20
	л	0,94±0,20	0,94±0,20
PI	п	5,86±2,07	5,75±2,04
	л	4,93±1,57	4,97±1,61

Таким чином, нами встановлено, що серед 123 обстежених нами дітей, хворих на ПШГ, пацієнтів віком від 4 до 7 років було (40,65±4,93) %, що майже вдвічі більше, ніж дітей з ПШГ інших вікових груп.

Проаналізувавши результати анамнестичних даних встановили, що у половини обстежених дітей - 64 (51,61±5,02) %, серед яких переважали дівчатка – 38 (59,37±4,93) %, розвитку ПШГ передували гострі інфекційні захворювання.

Третина пацієнтів мали обтяжений алергологічний анамнез - 35 (27,41±2,01) % дітей, у 11 (8,87±2,85) % обстежених нами дітей були хронічні вогнища інфекції, у 27 (21,77±4,14) % пацієнтів спостерігали гостру або хронічну герпетичну інфекцію.

Вивчення результатів окремих маркерів запального процесу в обстежених дітей з ПШГ дало змогу встановити достовірне підвищення рівнів ШОЕ та СРП порівняно з дітьми контрольної групи ($p < 0,05$). Також достовірно високий показник ШОЕ спостерігався у дівчаток – (18,61±3,11) мм/год, однак хлопчики мали вищий показник СРП – (8,47±2,18) мг/л.

2.2 Методи дослідження

Відповідно до мети та основних завдань роботи нами в ході виконання дослідження були 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.

Всі дослідження та лікувальні заходи проводились за згодою хворих дітей та їх батьків. Загальноклінічні дослідження проводилися загальноновизнаними методами.

Для верифікації діагнозу ПШГ нами були ретельно вивчені скарги, детально зібраний анамнез захворювання та життя, визначена спадкова схильність та обтяженість алергологічного анамнезу, наявність хронічних джерел інфекції та схильність до частих гострих інфекційних захворювань. Враховуючи особливість перебігу ПШГ та клінічних проявів, проведений розподіл на форми (шкірна, шкірно-суглобова, змішана та змішана з ураженням нирок), ступені активності (I - мінімальний, II - середньо-важкий та III - важкий) та перебіг (гострий, затяжний, хронічний) захворювання. Крім цього, ми провели розподіл шкірного висипу за ступенем вираженості: слабо виражений (висип, що локалізується на гомілках та тильній поверхні стоп), помірний (висип, що поширюється на стопи, гомілки, стегна та сідниці, місцями зливний) та інтенсивний (висип, що поширюється на стопи, гомілки, стегна, сідниці, тулуб, передпліччя та обличчя, місцями зливний та з некрозом).

Існуючі методи дослідження стану ендотелію можна поділити на три групи: оцінка лабораторних маркерів, неінвазивні методи, що включають в себе аналіз тестів ендотелій залежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА), інвазивні методи, при яких застосовуються ангиографія з внутрішньовенним введенням ацетилхоліну або з проведенням дуплексної

сонографії з подальшою венозною окклюзійною плетизмографією. В нашій роботі ми застосували перших два методи дослідження стану ендотелію.

Усім дітям, які увійшли в основну групу, були проведені детальні клінічні та загально лабораторні обстеження. При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, проводили підрахунок еритроцитів (Ер), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим, морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів. Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові у 30 практично здорових дітей.

Наявність ниркового синдрому визначали на основі результатів загального аналізу сечі. Враховували колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білка біуретовим способом, виконували мікроскопію нативного препарату та організованого і неорганізованого осаду (солі).

Визначення стандартних біохімічних показників проводили за встановленими методиками. Загальноприйняті біохімічні дослідження проводились на апаратах-аналізаторах “Кодак”. Використовуючи технологію “сухого слайду” визначалися більшість традиційних біохімічних тестів. Електроліти та мікроелементи визначалися на потенціометричних слайдах. На апараті “Кодак” використовувалися ферментативні методики для визначення АЛТ, АСТ, креатеніну, сечовини, пігментного обміну, методика яких відповідно наведена в інструкції до апаратів.

Крім наведених клініко–лабораторних критеріїв для біохімічної оцінки були використані методи визначення рівню СРП латекс – турбидиметричним методом (аналізатор Cobas 6000) за допомогою тест – системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для оцінки порушення гемостазу визначалися час згортання крові, рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), етаноловий тест, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) на коагулометрі LabAnalyt.

Матеріалом для дослідження була капілярна та венозна кров. Зв'язування іонів кальцію крові проводилось шляхом змішування її з 3,8% розчином цитрату натрію.

Визначення рівнів азотистих сполук (NO_2^- та NO_3^-) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса. Відновлення нітратів до нітритів проводили металічним цинком в розчині оцтової кислоти. Іони NO_2^- виявляли діазореакцією з реактивом Грісса, з подальшим колориметричним визначенням азоз'єднання рожевого кольору. Кількість нітритів та нітратів розраховували в мкмоль/л.

Серологічні дослідження включили визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) з використанням тест-системи "Микроанализ ЦИК" АО "НПО СИНТЕКО", Росія.

З імунологічних методів проводили кількісне визначення рівня цитоплазматичних нейтрофільних антитіл класу IgG – ANCA (PR3) та ендотеліального фактору росту VEGF.

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.

Також 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 18.08.2009 р.). 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.

Концентрацію цитокінів визначали імуноферментним методом ELISA за допомогою тест-системи “Immunotech” (Франція).

Всім дітям основної та контрольної груп проводилась ультразвукова доплерографія сонних та плечових артерій за допомогою ультразвукової діагностичної системи «HD11 XE» (Philips Ultrasound Siemens, США). Нашим пацієнтам ультразвукова доплерографія сонних артерій проводилась у В – режимі із 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 пробу 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 доплеровське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот) на максимальному

збільшенні (режим ZOOM). Вимірювались вихідний діаметр плечової артерії, вихідна пікова систолічна швидкість кровотоку, а також діаметр плечової артерії і пікова систолічна швидкість кровотоку в перші 15 секунд після зняття манжети сфігмоманометра. Розраховувались показники приросту діаметра 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).

Індекс периферичного опору визначали за формулою:

$$RI=(V_{ps}-V_{ed})/V_{ps}$$

RI - індекс периферичного опору, V_{ps} - максимальна систолічна швидкість кровотоку, V_{ed} - максимальна діастолічна швидкість кровотоку.

Індекс пульсації вираховувався:

$$PI=(V_{ps}-V_{ed})/TAMX$$

PI - індекс пульсації, V_{ps} - максимальна систолічна швидкість кровотоку, V_{ed} - максимальна діастолічна швидкість кровотоку, $TAMX$ -середня швидкість кровотоку.

При необхідності виконували ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози, селезінки), нирок, статевих органів, серця, реоенцефалографія, електрокардіографія (ЕКГ), для чого застосовували апарат "Toshiba SSA-220A" конвексним датчиком 2-5 МГц.

Статистичний аналіз 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 ($S_{\bar{x}}$), стандартне відхилення (S). Для виборок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (Lq – нижній кuartиль; Uq – верхній кuartиль). 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 $p^{\wedge}=p/k$, де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою $p^{\wedge}=p/m-1$, де m – кількість груп в експерименті.

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Бісеріальний коефіцієнт кореляції (r_{bs}) 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 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 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).

Застосовані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ТА ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПУРПУРИ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА У ДІТЕЙ

В Україні та світі актуальною залишається тема вивчення клінічних особливостей перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей. Впродовж останнього десятиріччя реєструється збільшення змішаних форм захворювання, що мають рецидивуючий та хронічний перебіг. Частіше захворювання має початок з шкірної пурпури, але часом починається з суглобового та абдомінального синдромів, що стає причиною несвоєчасного встановлення діагнозу. Саме тому у даному розділі ми вивчили клінічні та параклінічні особливості перебігу ПШГ у дітей.

Згідно результатів опитування обстежених нами дітей, тривалість захворювання від моменту виникнення перших клінічних проявів до госпіталізації в профільне відділення була від декількох годин до 3 тижнів. Тому ми провели аналіз ступеню активності ПШГ в залежності від тривалості захворювання до часу госпіталізації в онкогематологічне відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ). Для вивчення даного показника, ми поділили період від початку захворювання до госпіталізації на групи: до 3 днів – госпіталізовано 56 дітей ($45,52 \pm 5,01$) %, від 3 до 7 діб – 42 ($34,14 \pm 4,74$) %, більше 7 діб – 25 ($20,32 \pm 4,03$) %. Серед опитаних нами пацієнтів, найчастіше звертаються за медичною допомогою діти в перші дні захворювання - майже половина всіх госпіталізованих, вдвічі рідше ми реєстрували госпіталізацію при тривалості захворювання більше 7 днів. Слід зауважити, що в кожній групі переважає II ступінь активності, який в спостерігався в 72 дітей ($58,53 \pm 4,95$) %, тоді як I ступінь – у 29 ($23,57 \pm 4,26$) % і III – лише у 22 ($17,88 \pm 1,48$) % пацієнтів з ПШГ (табл. 3.1).

**Розподіл дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха на ступені активності з
урахуванням тривалості захворювання до госпіталізації**

Тривалість захворювання до госпіталізації	Ступінь активності			Всього дітей з ПШГ, (n=123)
	I ст.акт., (n=29)	II ст.акт., (n=72)	III ст.акт., (n=22)	
До 3 днів	14 (48,27±5,01)	31 (43,05±4,95)	11 (50,0±5,00)	56 (45,52±5,01)*
3 - 7 днів	8 (27,58±4,48)	26 (36,11±4,81)	8 (36,36±4,82)	42 (34,14±4,74)
Більше 7 днів	7 (24,13±4,19)	15 (20,83±4,08)	3 (13,63±3,36)	25 (20,32±4,03)
Всього дітей з відповідним ст.акт.	29 (23,57±4,26)	72 (58,53±4,95)**	22 (17,88±1,48)	123 (100±0,05)

Примітки:

- * - $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими термінами до госпіталізації;
- ** - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів з іншими ступенями активності.

Визначення клінічних форм ПШГ має суттєве значення для подальшого прогнозу захворювання та визначення тактики лікування. Для вивчення динаміки клінічних ознак ПШГ нами проведений ретроспективний аналіз результатів обстежень пацієнтів в дебюті захворювання.

Шкірний синдром зустрічається в усіх дітей, хворих на ПШГ і являється провідним у діагностиці захворювання. Нами проведений аналіз його інтенсивності в залежності від статі (табл. 3.2). Як видно з таблиці, всі діти мали плямисто-папульозний висип, однак висип з некрозами був лише у 5

(8,47±2,79) % хлопчиків та у 6 (9,37±2,92) % дівчаток, що не залежало від статі. За інтенсивністю висип поділяють на слабо виражений, помірний та інтенсивний. Згідно результатів проведеного нами аналізу, можна відмітити, що у переважної більшості обстежених нами дітей висип достовірно частіше був помірний та інтенсивний, що склало відповідно (42,37±4,95) % і (50,84±5,04) % у хлопчиків та (45,31±4,99) % і (40,62±4,93) % у дівчаток та не залежав від статі, а слабо виражений вдвічі частіше спостерігався у дівчаток 9 (14,06±3,47) % проти 4 (6,78±2,52) % у хлопчиків ($p<0,05$).

Таблиця 3.2

Виразність шкірного синдрому з урахуванням статі пацієнтів

Ознака		Хлопчики, (n=59)		Дівчатка, (n=64)	
		Кількість дітей	%	Кількість дітей	%
Шкірний с-м	Слабо виражений	4	6,78±2,52	9	14,06±3,47*
	помірний	25	42,37±4,95	29	45,31±4,99
	Інтенсивний	30	50,84±5,04*	26	40,62±4,93
Висип	Плямисто-папульозний	54	91,52±2,87	58	90,62±3,01
	З некрозом	5	8,47±2,79	6	9,37±2,92

Примітки:

- * - $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників хлопчиків;
- ** - $p<0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дівчаток.

Окрім оцінки виразності шкірного синдрому за статтю, проведено аналіз інтенсивності його в залежності від віку (табл. 3.3). Слід відмітити, що в вікових групах від 1 до 3 років, від 4 до 6 років та від 13 до 18 років майже порівну переважав помірний та інтенсивний висип, який склав від 41,17±4,92 до (52,0±4,99) %. А в групі від 8 до 12 років переважно висип був інтенсивний

та спостерігався в 15 пацієнтів, що склало $(62,5 \pm 4,87)$ % від зареєстрованих дітей даної групи. Слабко виражений шкірний висип в кожній віковій групі зустрічався значно рідше та коливався в межах $(6,04 \pm 2,37 - 17,64 \pm 3,82)$ %.

Таблиця 3.3

Виразність шкірного синдрому у дітей різних вікових груп

Вік		1-3 роки, (n=34)	4-7 років, (n=50)	8-12 років, (n=24)	13-18 років, (n=15)
Шкірний с-м	слабко виражений	6 $(17,64 \pm 3,82)^*$	3 $(6,04 \pm 2,37)$	2 $(8,33 \pm 2,76)$	2 $(13,33 \pm 3,41)$
	помірний	14 $(41,17 \pm 4,92)$	26 $(52,0 \pm 4,99)^*$	7 $(29,17 \pm 4,55)$	7 $(46,67 \pm 5,02)$
	інтенсивний	14 $(41,17 \pm 4,92)$	21 $(42,0 \pm 4,93)$	15 $(62,5 \pm 4,87)^*$	6 $(40,0 \pm 4,89)$

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей інших вікових груп.

Суглобовий синдром різної інтенсивності спостерігали у 55 $(44,35 \pm 4,98)$ % обстежених нами дітей (рис. 3.1), при цьому найчастіше в патологічний процес залучались один чи обидва гомілково – ступневі суглоби (у 75,95) % дітей, значно рідше - у $(15,2$ і $8,86)$ % ми діагностували ураження колінних та ліктьових суглобів, відповідно. Інші суглоби в патологічний процес залучались дуже рідко.

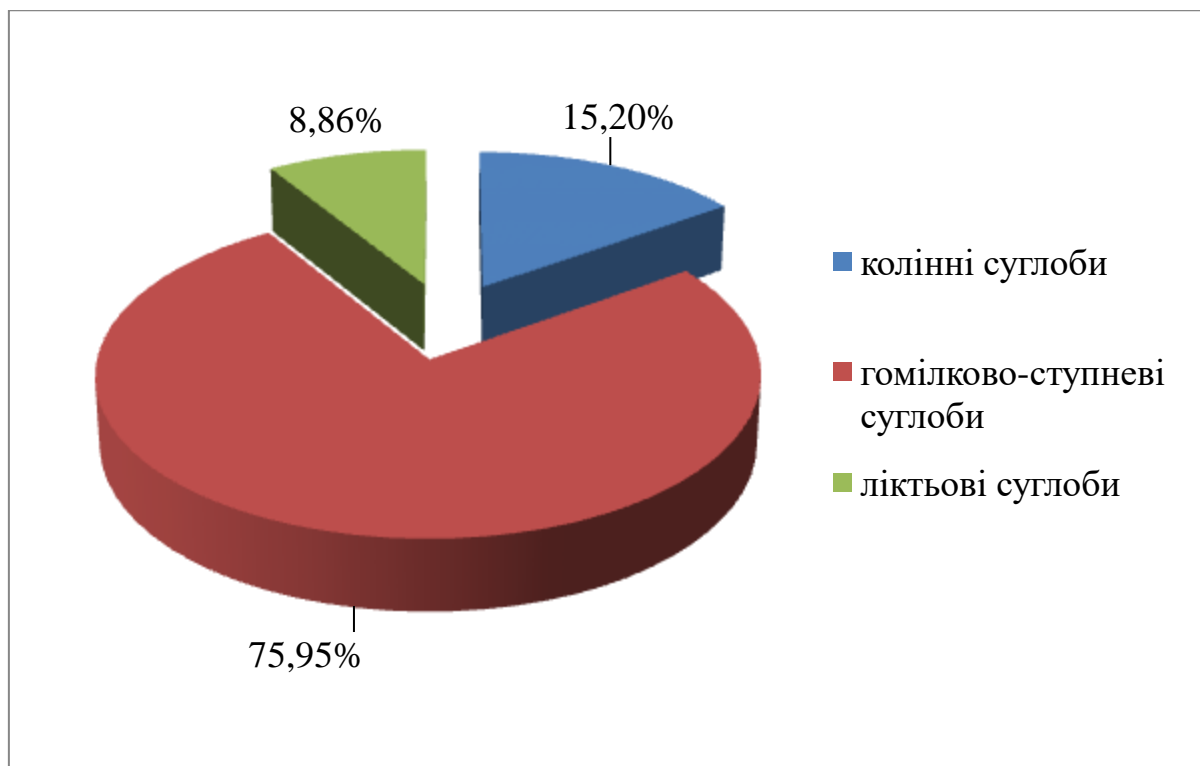


Рис. 3.1. Частота залучення крупних суглобів в патологічний процес.

Закономірно, що клінічні прояви ПШГ у обстежених дітей залежали від форми захворювання. Тому в нашому дослідженні проведений аналіз клінічних форм ПШГ у дітей в залежності від статі (табл. 3.4). Нами встановлено, що шкірна форма достовірно частіше спостерігалась у дівчаток - 28 ($43,75 \pm 4,99$) % проти 21 хлопчика ($35,59 \pm 4,81$) %, а інші форми захворювання були майже порівну: шкірно-суглобова - у 29 хлопчиків ($49,15 \pm 5,01$) % та у 28 дівчаток ($43,75 \pm 4,99$) %, змішана форма у 7 хлопчиків ($11,86 \pm 3,24$) % та 5 дівчаток ($7,81 \pm 2,69$) %, а змішана форма з нирковим синдромом була в 2 хлопчиків ($3,39 \pm 1,81$) % та 3 дівчаток ($4,68 \pm 2,12$) % та не залежали від статі.

Встановлено, що у дітей хворих на ПШГ, достовірно частіше зустрічали шкірну та шкірно-суглобову форми захворювання. Найрідше зустрічали змішану форму з ураженням нирок – у 2 хлопчиків ($3,39 \pm 1,81$) % та у 3 дівчаток ($4,68 \pm 2,12$) % ($p < 0,05$). У 16 ($12,9 \pm 3,36$ %) дітей, обстежених нами, спостерігали змішану форму ПШГ, причому в усіх спостерігали абдомінальний синдром, у 2 ($12,5 \pm 3,31$) % дівчаток відмічали шлунково-

кишкові кровотечі.

Таблиця 3.4

Клінічні форми ПШГ у дітей різної статі

Стать		Хлопчики, (n = 59)		Дівчатка, (n = 64)	
		Кількість дітей	%	Кількість дітей	%
Форма ПШГ	Шкірна	21	35,59±4,81	28	43,75±4,99*
	Шкірно-суглобова	29	49,15±5,01	28	43,75±4,99
	Змішана	7	11,86±3,24	5	7,81±2,69
	Змішана з ураженням нирок	2	3,39±1,81	3	4,68±2,12

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників хлопчиків.

Окрім розподілу клінічних форм в залежності від статі, нами були проаналізовані форми ПШГ у дітей залежно віку. Як видно з таблиці 3.5, у обстежених нами дітей віком від 1 до 3 років частіше діагностували шкірну форму – у 15 дітей (44,11±4,97) % та шкірно-суглобову – у 15 (44,11±4,97) % проти 2 випадків зі змішаною формою (5,88±2,36) % та 2 зі змішаною з ураженням нирок (5,88±2,36) %. У дітей від 4 до 7 років переважала суглобова форма – 29 випадків (58,0±4,93) %, найрідше зустрічали змішану форму з ураженням нирок – 3 (6,0±2,37) %. У дітей віком від 8 до 12 років та від 13 до 18 років переважала шкірна форма – у 12 дітей (50,0±5,0) % та відповідно 10 (66,7±4,76) %, змішана форма була виявлена лише у 4 дітей (16,7±3,74) % віком від 8 до 12 років. У дітей, старших 13 років, змішана та змішана форма з ураженням нирок серед обстежених нами хворих не була зареєстрована.

Клінічні форми ПШГ у дітей різного віку

Вік (роки)		1-3 роки, (n=34)	4-7 років, (n=50)	8-12 років, (n=24)	13-18 років, (n=15)
Форма ПШГ	Шкірна	15 (44,11±4,97)	12 (24,0±4,27)	12 (50,0±5,00)	10 (66,7±4,76)*
	Суглобова	15 (44,11±4,97)	29 (58,0±4,93)*	8 (33,3±4,72)	5 (33,3±4,72)
	Змішана	2 (5,88±2,36)	6 (12,0±3,24)	4 (16,7±3,74)*	-
	Змішана з ураженням нирок	2 (5,88±2,36)	3 (6,0±2,37)	-	-

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей інших вікових груп.

Поряд з особливостями клінічного перебігу ПШГ у дітей, проаналізовано ступінь активності захворювання. Слід зазначити, що достовірно частіше спостерігали II ступінь, що склав більше 50% в усіх вікових групах: від 1 до 3 років – 19 дітей (55,88±5,01) %, від 4 до 7 років – 30 (60,0±4,89) %, від 8 до 12 років – 12 (50,0±5,0) %, від 13 до 18 років – 11 (73,33±4,44) %. I ступінь активності спостерігали вдвічі рідше. III ступінь активності був зареєстрований лише у чверті обстежених нами дітей і найчастіше спостерігали в віковому проміжку від 4 до 7 років – у 13 (26,0±4,38) % пацієнтів. У дітей старших 13 років III ступінь активності нами не був зареєстрований (табл. 3.6).

Беручи до уваги ступінь активності ПШГ у дітей в залежності від статі, можна засвідчити, що серед дітей, які знаходились на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, дівчатка та хлопчики мали порівну I та II ступінь активності, а III ступінь

спостерігався у дівчаток на третину частіше, що склало $(20,31 \pm 4,03) \%$.

Таблиця 3.6

Розподіл хворих на ПШГ різного віку за ступенем активності

Вік (роки)		1-3 роки, (n=34)	4-7 років, (n=50)	8-12 років, (n=24)	13-18 років, (n=15)
Ступінь активності	I	10 (29,41±4,56)	7 (14,0±3,46)	8 (33,3±4,72)	4 (26,67±2,22)
	II	19 (55,88±5,01)	30 (60,0±4,89)	12 (50,0±5,0)	11 (73,33±4,44)*
	III	5 (14,71±3,55)	13 (26,0±4,38)*	4 (16,7±3,74)	-

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей інших вікових груп.

В обстежених дітей ми також звертали увагу на перебіг захворювання. Нами було відзначено, що гострий перебіг мали більше 90% дітей: 57 хлопчиків, що склало $(96,61 \pm 6,21) \%$ та 60 дівчаток $(93,75 \pm 2,55) \%$, проте не було виявлено вірогідної різниці в залежності від статі. Окрім того, у 4 дівчаток мав місце затяжний перебіг ПШГ, що склав $(6,25 \pm 2,42) \%$, а у 2 хлопчиків – хронічний $(3,39 \pm 1,81) \%$ ($p < 0,05$) (табл. 3.7).

Не менш важливим був аналіз ступеню активності в залежності від форми захворювання. Нами відмічено, що I ступінь був лише у дітей з шкірною формою, II ступінь активності переважав при шкірно-суглобовій формі та зареєстрований в 48 $(66,67 \pm 4,76) \%$ випадках, тоді як III ступінь спостерігали майже порівну при шкірно-суглобовій, змішаній та змішаній з ураженням нирок формах, а при шкірній формі мав місце лише в 1 дитини, що склало $(4,54 \pm 2,09) \%$ (табл. 3.8).

Розподіл хворих на ПШГ різної статі за ступенем активності та перебігом захворювання

Стать		Хлопчики, (n = 59)		Дівчатка, (n = 64)	
		Кількість дітей	%	Кількість дітей	%
Ступінь активності	I	14	23,72±4,27	15	23,43±4,24
	II	36	61,02±4,87	36	56,25±4,97
	III	9	15,25±3,60	13	20,31±4,03*
Перебіг	гострий	57	96,61±6,21	60	93,75±2,55
	затяжний	-	-	4	6,25±2,42*
	хронічний	2	3,39±1,81**	-	

Примітки:

- * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників хлопчиків;
- ** - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дівчаток.

Таблиця 3.8

Ступені активності ПШГ при різних формах захворювання

Форма ПШГ	Ступені активності ПШГ		
	I	II	III
Шкірна	29 (100,0±0,04)*	20 (27,78±4,50)	1 (4,54±2,09)
Шкірно-суглобова	-	48 (66,67±4,76)*	9 (40,91±4,95)
Змішана	-	4 (5,56±2,29)	7 (31,81±4,68)*
Змішана з ураженням нирок	-	-	5 (22,72±4,21)*

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників дітей з іншими клінічними формами ПШГ.

Аналізуючи показники ступеню активності в залежності від форми ПШГ, було відзначено, що достовірно частіше має місце II ступінь активності при різних формах захворювання.

Проведений нами кореляційний аналіз Пірсона між клініко-

анамнестичними даними та окремими маркерами імунно-запальної активності захворювання виявив наявність зв'язків між окремими з них (таблиця 3.9).

Оцінка кореляційного зв'язку між СРП та анамнестичними даними набула наступних значень: зворотній зв'язок середньої сили спостерігали між СРП та тривалістю захворювання до госпіталізації ($r_{xy} = -0,39$, ($p < 0,05$)).

Аналізуючи кореляційні зв'язки між показником ЦІК та анамнестичними даними, нами відмічено, що кореляційний зв'язок слабкої сили, що близький до зв'язку середньої сили був між результатом ЦІК та обтяженим алергологічним анамнезом ($r_{xy} = +0,29$, ($p < 0,05$)).

Таблиця 3.9

Кореляційні зв'язки між окремими маркерами імунно-запальної активності та клініко-анамнестичними даними обстежених дітей з ПШГ

Показники	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	ЦІК, Ru/ml	ANCA	VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л
Тривалість захворювання до госпіталізації	-0,09	-0,39*	-0,04	+0,07	+0,05	+0,09
Обтяжений алергологічний анамнез	-0,14	+0,06	+0,29*	+0,09	-0,11	+0,12
Наявність хронічних вогнищ інфекції	-0,09	+0,21*	+0,08	+0,53*	+0,24*	+0,22*
Герпетична інфекція гостра чи хронічна	+0,11	+0,09	+0,06	+0,44*	-0,14	+0,12
Наявність гострих інфекцій, що передували захворюванню	+0,15	+0,23*	+0,12	+0,37*	-0,07	+0,10

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно інших показників клініко-анамнестичних даних.

Слід відмітити, що нами встановлений кореляційний зв'язок середньої сили

між показником ANCA та наявністю хронічних вогнищ інфекції ($r_{xy} = +0,53$, ($p < 0,05$)), герпетичною інфекцією гострою чи хронічною ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)) та наявністю гострих інфекцій, що передували захворюванню ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)), що може свідчити про вплив інфекційного чинника на показник ANCA.

При проведенні кореляційного аналізу між показником VEGF та даними анамнезу захворювання встановлено, що слабкої сили кореляційний зв'язок був між показником VEGF та наявністю хронічних вогнищ інфекції ($r_{xy} = +0,24$, ($p < 0,05$)), але він був близьким до зв'язку середньої сили.

Враховуючи наявність різниці як клінічних проявів, так і активності захворювання залежно від лабораторних маркерів імунно-запальної активності, проведено аналіз кореляційних зв'язків між даними показниками (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Кореляційні зв'язки між окремими маркерами імунно-запальної активності та клінічними проявами ПШГ у обстежених дітей

Лабораторні маркери	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	ЦІК, Ru/ml	ANCA	VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л
Активність	+0,42*	+0,48*	+0,36*	+0,28*	+0,43*	+0,49*
Форма ПШГ						
- шкірна	-0,28*	-0,29*	-0,49*	-0,18*	-0,56*	-0,11
- шкірно-суглобова	+0,28*	+0,17*	+0,48*	-0,05	+0,12	+0,24*
- змішана						
- змішана з ураженням нирок	+0,02	+0,19*	+0,48*	+0,38*	+0,63*	+0,41*
	+0,05	+0,24*	+0,28*	+0,44*	+0,39*	+0,46*
Інтенсивність шкірного с-му:						
- слабкий	-0,11	-0,13	-0,15	-0,13	-0,21*	-0,11
- помірний	+0,08	+0,02	-0,11	-0,10	-0,02	-0,09
- інтенсивний	+0,03	+0,12	+0,21*	+0,19*	+0,24*	+0,18*

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників інших маркерів імунно-запальної відповіді.

Стосовно наявності взаємозв'язків між активністю запального процесу при ПШГ у обстежених дітей та окремими маркерами імунно – запальної відповіді (ШОЕ, СРП, ЦК, VEGF, NO), нами відмічений їх однонаправлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили в межах ($r_{xy} = +0,36 - 0,49$, ($p < 0,05$)), окрім зв'язку слабкої сили між активністю захворювання та показником ANCA ($r_{xy} = +0,28$, ($p < 0,05$)), що близький до кореляційного зв'язку середньої сили.

Аналізуючи зв'язок між формою хвороби та лабораторними маркерами імунно – запальної активності, нами відмічений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між шкірною формою та показниками ЦК і VEGF ($r_{xy} = -0,49$ і $r_{xy} = -0,56$, ($p < 0,05$)), відповідно.

Показники кореляційних зв'язків між шкірно – суглобовою формою захворювання та показниками лабораторної активності ПШГ набули значень: середньої сили зв'язок між формою захворювання та показником ЦК ($r_{xy} = +0,48$, ($p < 0,05$)).

Аналіз зв'язку між змішаною формою при ПШГ у дітей та окремими лабораторними маркерами імунно – запальної активності захворювання показав, що сильний кореляційний зв'язок був між змішаною формою та показником VEGF ($r_{xy} = +0,63$, ($p < 0,05$)), зв'язок середньої сили спостерігався між змішаною формою та показниками ЦК, ANCA, NO в межах ($r_{xy} = +0,38 - 0,48$, ($p < 0,05$)). Ми відзначили, що прямий кореляційний зв'язок середньої сили був між змішаною формою з нирковим синдромом та ANCA ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)), VEGF ($r_{xy} = +0,39$, ($p < 0,05$)), NO ($r_{xy} = +0,46$, ($p < 0,05$)).

Таким чином, результати наших досліджень свідчать про те, що майже половина всіх госпіталізованих звертаються за медичною допомогою в перші 3 дні захворювання. У пацієнтів з ПШГ переважає II ступінь активності - у 72 дітей (58,53%).

Нами також встановлено, що у дітей, хворих на ПШГ, достовірно частіше зустрічається шкірна та шкірно – суглобова форма захворювання – 49 (39,8%) та 57 (46,3%) дітей відповідно, причому в патологічний процес

частіше залучаються один чи обидва гомілково – ступневі суглоби (у 75,95% дітей). Окрім того доведено, що у дітей з ПШГ переважає помірно виражений та інтенсивний шкірний висип - у 54 (43,9%) та 56 (45,5%) дітей, відповідно.

Отримані нами результати свідчать про те, що більше 90% дітей, хворих на ПШГ, мають гострий перебіг захворювання – 57 (96,61%) хлопчиків та 60 (93,75%) дівчаток.

Аналізуючи кореляційні зв'язки нами встановлений сильний прямий кореляційний зв'язок був між змішаною формою захворювання та показником VEGF ($r_{xy} = +0,63$, ($p < 0,05$)), кореляційний зв'язок середньої сили між показником ANCA та наявністю хронічних вогнищ інфекції ($r_{xy} = +0,53$, ($p < 0,05$)), герпетичною інфекцією гострою чи хронічною ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)) та наявністю гострих інфекцій, що передували захворюванню ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)), що може вказувати на вплив інфекційного чинника на показник ANCA. Також нами доведено, що активність захворювання достовірно корелює з лабораторними маркерами імунно-запальної активності ШОЕ, СРП, ЦІК, ANCA і показниками стану ендотелію судин VEGF, NO ($r_{xy} = +0,19 - 0,63$, ($p < 0,05$)), що підтверджує складний патогенез ПШГ.

Перспективними залишаються подальші дослідження клінічних особливостей перебігу ПШГ у дітей, оскільки на основі уточнення отриманих даних можливим є удосконалення діагностичних заходів та пошук нових альтернативних програм лікування в складі базової терапії.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

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.

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.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ПУРПУРІ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА У ДІТЕЙ, ОЦІНКА ЇЇ ПРОЯВІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФОРМИ ТА АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

На сьогоднішній день вивчені особливості клінічного перебігу ПШГ, визначені форми захворювання. Значна увага приділяється вивченню патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку мікротромбоваскуліту. Але залишається питання щодо механізмів формування ендотеліальної дисфункції при ПШГ у дітей. В даному розділі ми наводимо результати дослідження особливостей розвитку ендотеліальної дисфункції при ПШГ у дітей та оцінки її проявів при різних формах та активності захворювання.

4.1 Частота і виразність проявів ендотеліальної дисфункції при пурпурі ШГ у дітей в залежності від віку, статі та варіантів перебігу захворювання

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) належить до важливої ланки в патогенетичних механізмах розвитку ПШГ. Одним з пускових механізмів її формування є порушення в системі гемостазу. Дослідження коагуляційної ланки гемостазу включало: час згортання крові, концентрацію фібриногену в плазмі, протромбіновий час, етаноловий тест, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (табл. 4.1). Результати дослідження свідчать про те, що час згортання крові у дітей різних вікових груп був в межах референтних значень. Концентрація фібриногену в плазмі була підвищена у дітей віком від 4 до 7 років та складала $(4027,38 \pm 32,71)$ мг/л, що на 22% більше порівняно з показником практично здорових дітей, який складав $(3154,68 \pm 19,16)$ мг/л. В усіх інших групах концентрація фібриногену відповідала референтним значенням. Середні значення протромбінового часу в

обстежених нами хворих дітей коливались в межах ($10,97 \pm 1,24$ - $12,16 \pm 3,49$) сек. при показнику контрольної групи - ($11,96 \pm 0,56$) сек. Причому найбільша схильність до гіперкоагуляції відмічалась в групі віком від 4 до 7 років.

Таблиця 4.1

Показники гемостазу при ПШГ у дітей різного віку

Показник	Діти з ПШГ (n = 123)				Контрольна група, (n = 15)
	1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)	
Початок згортання, хв.	$3,73 \pm 1,03$	$3,80 \pm 0,96$	$3,76 \pm 1,94$	$3,59 \pm 0,94$	$3,46 \pm 0,58$
Кінець згортання, хв.	$4,15 \pm 1,04$	$4,27 \pm 1,01$	$4,23 \pm 2,05$	$4,01 \pm 0,96$	$3,84 \pm 0,64$
Фібриноген, мг/л	$3469,61 \pm 37,77$	$4027,38 \pm 32,71^*$	$3339,27 \pm 57,70$	$3849,0 \pm 36,06$	$3154,68 \pm 19,16$
Протромбіновий час, сек.	$11,49 \pm 1,28$	$10,97 \pm 1,24$	$12,16 \pm 3,49$	$11,27 \pm 1,51$	$11,96 \pm 0,56$
Етаноловий час	$0,03 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,05^*$	$0,14 \pm 0,03^*$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,01 \pm 0,02$
АЧТЧ, сек.	$22,45 \pm 1,78^*$	$22,50 \pm 2,41^*$	$23,68 \pm 4,86$	$24,73 \pm 2,75$	$28,55 \pm 1,35$

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна з показником практично здорових дітей.

Аналізуючи показники етанолового тесту нами відмічено, що в групі пацієнтів 13-18 років даний показник був найвищим - ($0,31 \pm 0,06$), що в 31 раз більше порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей. Виявлено достовірну різницю показника АЧТЧ між хворими та здоровими дітьми, але найбільша схильність до гіперкоагуляції відмічалась в групах від 1 до 3 років та від 4 до 7 років - ($22,45 \pm 1,78$ і $22,50 \pm 2,41$) сек., відповідно, що в 1,2 рази більше

порівняно з результатами практично здорових дітей - (28,55±1,35) сек.

Також ми проводили дослідження залежності показників гемостазу відносно статі (табл. 4.2). Виходячи з отриманих даних нами відмічено, що достовірно частіше більш виразні зміни показників коагуляційного гемостазу спостерігалась у дівчаток. Так, рівень фібриногену у дівчаток був на 14%, вищий порівняно з показником фібриногену хлопчиків та на 24% вищий відносно середніх показників контрольної групи. Середні результати АЧТЧ у дівчаток були на 2,5% нижчі, ніж у хлопчиків та на 20,5% нижчі порівняно з показниками практично здорових дітей. Протромбіновий час був помірно знижений у дівчаток та хлопчиків - (11,35±1,37 і 11,41±1,37) с, відповідно та суттєво не відрізнявся залежно від статі. Значне збільшення, порівняно з показником контрольної групи (0,01±0,02), мали середні значення етанолового часу та були в 11 раз вищими у дівчаток та в 13 раз вищими у хлопчиків. Слід відмітити, що показники гемостазу в основній групі мали тенденцію до гіперкоагуляції в більшій мірі у дівчаток, порівняно з хлопчиками та з дітьми контрольної групи.

Таблиця 4.2

Показники гемостазу хворих на ПШГ різної статі

Показник	Хлопчики, (n = 59)	Дівчатка, (n = 64)	Контрольна група, (n = 30)
Початок згортання, хв.	3,86±0,97	3,64±0,98	3,46±0,58
Кінець згортання, хв.	4,30±1,01	4,09±1,01	3,84±0,64
Фібриноген, мг/л	3452,69±35,66	3962,29±34,62*	3154,68±19,16
Протромбіновий час, сек.	11,41±1,37	11,35±1,37	11,96±0,56
Етаноловий час	0,13±0,05*	0,11±0,05*	0,01±0,002
АЧТЧ, сек.	23,27±2,41	22,72±2,38*	28,55±1,35

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

Всім обстеженим дітям, для проведення аналізу вираження ЕД, виконано ультразвукову доплерографію сонних артерій (СА) з якісною оцінкою їх структури та вимірюванням величини КІМ в середній третині загальних сонних артерій.

Як видно з результатів наведених в таблиці 4.3, діаметр сонних артерій (СА) у віковому проміжку від 1 до 3 років був меншим порівняно з групою контролю та складав ($5,78 \pm 0,45$ та $5,81 \pm 0,43$) мм відповідно справа і зліва, що на (10 – 14) % менше, порівняно з показниками контрольної групи. Найбільший діаметр СА спостерігали у дітей пубертатного віку - ($7,41 \pm 0,82$ та $7,37 \pm 0,84$) мм справа і зліва відповідно, що на (11 – 14) % більше, відносно групи контролю. Ми порівняли розміри комплексу інтима медіа (КІМ) у дітей різного віку та виявили, що найменша ширина КІМ зареєстрована в групі 1 – 3 роки - ($0,56 \pm 0,20$ і $0,59 \pm 0,18$) мм справа і зліва відповідно, що в 1,3 рази більше порівняно з групою контролю. А у дітей пубертатного віку, хворих на ПШГ, ширина КІМ мала найбільші показники - ($0,72 \pm 0,20$) мм справа та ($0,71 \pm 0,21$) мм зліва, що в 1,6 раз більше порівняно з контрольною групою.

Таблиця 4.3

**Показники ультразвукової доплерографії сонних артерій хворих на ПШГ
різного віку**

Показник		Діти з ПШГ, (n = 123)				Контрольна група, (n = 30)
		1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)	
d СА, мм	п	$5,78 \pm 0,45$	$5,95 \pm 0,24$	$6,07 \pm 0,46$	$7,41 \pm 0,82$	$6,66 \pm 1,03$
	л	$5,81 \pm 0,43$	$5,93 \pm 0,26$	$6,08 \pm 0,46$	$7,37 \pm 0,84$	$6,44 \pm 0,89$
КІМ СА, мм	п	$0,56 \pm 0,20$	$0,61 \pm 0,24$	$0,67 \pm 0,18^*$	$0,72 \pm 0,20^*$	$0,44 \pm 0,28$
	л	$0,59 \pm 0,18$	$0,62 \pm 0,24$	$0,66 \pm 0,18^*$	$0,71 \pm 0,21^*$	$0,43 \pm 0,31$

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

Для оцінки функціонального стану судинного ендотелію, в нашій роботі за допомогою ультразвукової доплерографії, ми визначали діаметр плечової артерії (ПА), товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) та оцінювали швидкісні показники кровотоку в стані спокою залежно від віку (табл. 4.4). Аналізуючи отримані нами результати, нами відмічено, що діаметр плечової артерії (ПА) найменший у дітей 1 – 3 років та складає ($2,69 \pm 0,54$ і $2,67 \pm 0,55$) мм та 4 – 7 років - ($2,97 \pm 0,22$ і $2,91 \pm 0,27$) мм відповідно справа і зліва, що на (9 - 17) % менше порівнюючи з контрольною групою. А у дітей пубертатного віку діаметр ПА був на 22% більший відносно групи контролю. Крім цього, отримані матеріали дозволили констатувати, що товщина КІМ ПА у всіх вікових групах була більшою порівняно з контрольною групою: 1 – 3 роки – на 7%, 4 – 7 років – на 44%, 8 – 12 років – на 44%, 13 – 18 років – на 72%. Ці зміни можна характеризувати, як предиктори запального процесу і ремоделювання судинного русла, що свідчать на користь ЕД при ПШГ.

Таблиця 4.4

Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій хворих на ПШГ різного віку

Показник	Діти з ПШГ (n = 123)				Здорові діти, (n = 15)	
	1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)		
1	2	3	4	5	6	
d ПА, мм	п	$2,69 \pm 0,54^*$	$2,97 \pm 0,22$	$3,04 \pm 1,74$	$3,97 \pm 0,62$	$3,24 \pm 1,05$
	л	$2,67 \pm 0,55^*$	$2,91 \pm 0,27$	$2,93 \pm 1,79$	$3,92 \pm 0,65$	$3,19 \pm 0,96$
КІМ ПА, мм	п	$0,41 \pm 0,24$	$0,55 \pm 0,2$	$0,54 \pm 0,37$	$0,58 \pm 0,21^*$	$0,38 \pm 0,03$
	л	$0,41 \pm 0,24$	$0,47 \pm 0,23$	$0,53 \pm 0,38$	$0,58 \pm 0,21^*$	$0,37 \pm 0,03$
V _{ps} , мм/сек	п	$35,94 \pm 2,63^*$	$35,22 \pm 2,64^*$	$46,15 \pm 6,79^*$	$50,01 \pm 1,74$	$62,39 \pm 4,13$
	л	$35,35 \pm 2,65^*$	$34,42 \pm 2,71^*$	$42,92 \pm 6,55^*$	$48,95 \pm 1,81$	$58,23 \pm 4,38$

1		2	3	4	5	6
Ved, мм/сек	п	3,23±1,01	2,89±0,61	2,71±1,64	2,55±0,75	3,32±1,73
	л	3,12±0,98	2,78±0,64	2,87±1,58	2,67±0,69	3,11±1,49
TAMX, мм/сек	п	13,12±1,71	12,67±1,51	15,17±3,89	17,52±1,02	15,79±2,90
	л	12,84±1,88	12,34±1,53	14,33±3,96	17,20±1,09	13,47±2,43
AT	п	0,02±0,005*	0,03±0,007	0,04±0,003	0,04±0,003	0,05±0,01
	л	0,02±0,005*	0,03±0,007	0,04±0,003	0,04±0,003	0,05±0,01
TAV, мм/сек	п	6,63±1,26	6,26±1,04	7,19±2,68	8,76±0,73	7,80±2,07
	л	6,48±1,39	6,08±1,09	6,95±2,77	8,60±0,78	6,62±1,71
S/D	п	11,42±1,35*	12,49±1,94*	21,78±4,66*	20,78±2,46*	33,61±4,80
	л	11,75±1,28*	12,65±1,87*	18,01±4,83*	18,76±2,61*	30,72±4,12
RI	п	0,91±0,14	0,91±0,14	0,94±0,16	0,95±0,10	0,94±0,20
	л	0,91±0,14	0,91±0,13	0,94±0,16	0,94±0,11	0,94±0,20
PI	п	2,50±0,35*	2,54±0,33*	3,21±0,79*	2,58±0,71*	5,70±2,02
	л	2,53±0,33*	2,55±0,32*	2,93±0,84*	2,69±0,67*	4,94±1,58

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

Всім дітям проводилась ультразвукова доплерографія ПА та оцінювались швидкісні показники: 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). Як видно з таблиці 4.5, середні значення V_{ps} та V_{ed} були достовірно нижчими у дітей, хворих на ПШГ різних вікових груп порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Слід відмітити, що показник S/D був також достовірно нижчим порівнюючи з показником практично здорових дітей ($p < 0,05$) в усіх вікових групах. Водночас, аналізуючи показники TAMX і TAV, ми відмітили, що в групі від 4 до 7 років вони були найнижчими та становили

(12,67±1,51 і 12,34±1,53) мм/с та (6,26±1,04 і 6,08±1,09) мм/с відповідно справа та зліва, що на (10 – 20) % менше порівняно з контрольною групою, а у віці від 13 до 18 років – найвищими - (17,52±1,02 і 17,20±1,09) мм/с та (8,76±0,73 і 8,60±0,78) мм/с справа і зліва відповідно, що на (10 – 27) % більше відносно групи контролю. Вірогідної різниці в середніх показниках RI у обстежених нами дітей не було відмічено. Тоді, як показник RI у дітей основної групи всіх вікових категорій був вдвічі нижчий, ніж аналогічний показник контрольної групи.

Аналізуючи показники ультразвукової доплерографії СА в залежності від статі, ми виявили, що дівчатка мали менший діаметр СА - (6,08±0,70) мм справа та (6,07±0,71) мм зліва, порівняно з хлопчиками та на 9% менший відносно середнього показника діаметра СА дітей групи контролю. Проте товщина КІМ у обстежених нами дітей, хворих на ПШГ, була на 30% більшою порівняно з показником контрольної групи та не мала вірогідної різниці в залежності від статі.

Таблиця 4.5

Показники ультразвукової доплерографії сонних артерій хворих на ПШГ дітей різної статі

Показник		Стать		Здорові діти, (n = 64)
		Хлопчики, (n = 59)	Дівчатка, (n = 64)	
d СА, мм	п	6,15±0,81	6,08±0,70	6,66±1,03
	л	6,15±0,81	6,07±0,71	6,44±0,89
КІМ СА, мм	п	0,63±0,28*	0,61±0,26*	0,44±0,28
	л	0,64±0,27*	0,62±0,26*	0,43±0,31

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

З метою дослідження вираженості судинного ремоделювання та проявів ЕД, нами виконано ультразвукову доплерографію ПА та проведений аналіз показників залежно від статі. Ми відмітили, що діаметр ПА менший у дівчаток, хворих на ПШГ, порівняно з хлопчиками та групою контролю та складає ($2,99 \pm 0,66$ і $2,93 \pm 0,69$) мм відповідно справа і зліва, що на 3% менше відносно хлопчиків та на 8% менше відносно дітей контрольної групи. У досліджуваних нами дітей виявлено потовщення КІМ ПА на 27 – 36% порівняно з контрольною групою, але не виявлено вірогідної різниці в залежності від статі (табл. 4.6). Зміни швидкісних характеристик кровотоку по ПА були більш характерними для дівчаток, що супроводжувалось зниженням їх значень відносно групи контролю та показників, які були зареєстровані у хлопчиків. Як видно з представленої таблиці 3.12 у дівчаток нижчими були показники: V_{ps} , що склали ($38,41 \pm 3,02$ і $37,58 \pm 3,09$) мм/сек. відповідно справа і зліва, що на (36 – 39) % менше, порівняно з показниками контрольної групи та на (3 – 5) % менша, порівняно з показниками хлопчиків, ТАМХ – склали ($13,67 \pm 1,74$ і $13,45 \pm 1,79$) мм/сек., що на 14% менше, відносно результатів контрольної групи та на 4% менша, відносно результатів обстежених хлопчиків, ТАV – склали ($6,81 \pm 1,24$ і $6,66 \pm 1,27$) мм/сек., що на 13% менше, порівнюючи з групою контролю і лише на 2% нижча, порівняно з показниками хлопчиків, S/D у дівчаток склали ($13,76 \pm 2,24$ і $13,84 \pm 2,21$) мм/сек., що на 60% менше показників контрольної групи та на 15% менше середніх показників хлопчиків. Вірогідної різниці в середніх показниках RI дітей, хворих на ПШГ в залежності від статі та показників контрольної групи, нами не знайдено ($p < 0,05$). Під час аналізу RI ми відмітили, що даний показник у дівчаток був 2,2 рази, а у хлопчиків в 2,0 раз менший порівняно з показниками контрольної групи та не мав суттєвої відміни залежно статі.

Дані зміни гемодинамічних характеристик кровотоку по ПА можуть свідчити про функціональні зміни судинної стінки, збільшення її жорсткості та підвищення загального периферичного опору судин у дітей, хворих на ПШГ. Враховуючи виявлені нами зміни функції ендотелію, перспективним буде

подальше вивчення його властивостей з метою уточнення особливостей розвитку ЕД при ПШГ та пошук можливих методів її корекції.

Таблиця 4.6

Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій хворих на ПШГ дітей різної статі

Показник		Стать		Здорові діти, (n = 64)
		Хлопчики, (n = 59)	Дівчатка, (n = 64)	
d ПА, мм	п	3,07±0,67	2,99±0,66	3,24±1,05
	л	3,02±0,69	2,93±0,69	3,19±0,96
КІМ ПА, мм	п	0,52±0,30*	0,50±0,28*	0,38±0,03
	л	0,49±0,32*	0,47±0,27*	0,37±0,03
V _{ps} , мм/сек	п	40,29±3,07*	38,41±3,02*	62,39±4,13
	л	38,68±3,18*	37,58±3,09*	58,23±4,38
V _{ed} , мм/сек	п	2,87±0,97	2,95±0,69	3,32±1,73
	л	2,85±0,99	2,91±0,71	3,11±1,49
ТАМХ, мм/сек	п	14,11±1,92	13,67±1,74	15,79±2,90
	л	13,50±1,99	13,45±1,79	13,47±2,43
АТ	п	0,030±0,008	0,030±0,007	0,050±0,010
	л	0,030±0,008	0,030±0,007	0,050±0,010
ТАV, мм/сек	п	6,92±1,33	6,81±1,24	7,80±2,07
	л	6,71±1,41	6,66±1,27	6,62±1,71
S/D	п	16,17±3,32*	13,76±2,24*	33,61±4,80
	л	14,47±3,45*	13,84±2,21*	30,72±4,12
RI	п	0,93±0,14	0,92±0,14	0,94±0,20
	л	0,93±0,14	0,92±0,14	0,94±0,20
PI	п	2,73±1,10	2,58±0,42	5,70±2,02
	л	2,69±1,12	2,57±0,41	4,94±1,58

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

4.2 Вміст окремих маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей при пурпурі ШГ в залежності від форми та активності захворювання

Окрім вивчення виразності проявів ЕД при ПШГ у дітей в залежності від віку, статі та варіантів перебігу захворювання, ми провели аналіз вмісту окремих лабораторних маркерів ЕД в залежності від форми та активності захворювання.

Одним з основних чинників, що приводить до розвитку ЕД, вважають запалення судинної стінки. Тому доцільним було провести аналіз окремих лабораторних маркерів запалення (ШОЕ, СРП) в залежності від активності ПШГ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники ШОЕ та СРП в залежності від ступеню активності ПШГ

Показник	Ступені активності			Здорові діти, (n=30)
	I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
ШОЕ, мм/год	10,21±2,18	16,58±2,73*	27,04±3,54**	6,26±1,09
СРП, мг/л	4,93±1,31*	8,19±2,13*	12,31±2,04**	2,08±0,52

Примітки:

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

Для дітей основної групи притаманне було підвищення даних показників при I, II та III ступенях активності, порівняно з результатами практично здорових дітей. Нами відмічено, що зростання показників ШОЕ та СРП було відповідним по відношенню до ступеня активності захворювання. Так, достовірно високою була ШОЕ при III ступені активності - (27,04±3,54)

мм/год ($p < 0,05$) та перевищувала середній показник контрольної групи 4,3 рази. Дещо менше значення ШОЕ відмічалось при II ступені активності - $(16,58 \pm 2,73)$ мм/год, що в 2,6 раз вище показника практично здорових дітей. Найменший показник ШОЕ - $(10,21 \pm 2,18)$ мм/год спостерігався при мінімальній ступені активності захворювання, але був в 1,6 раз вищим, порівняно з показниками контрольної групи.

Показник ШОЕ не завжди в повній мірі відображає активність захворювання, тому доцільно для аналізу клінічної і лабораторної активності ПШГ у дітей визначати вміст СРП, який являється білком гострої фази запалення та більш чутливим серологічним маркером запальної відповіді. Нами відмічено, що показник СРП також наростає в залежності від активності захворювання. Так при I ступені активності він мав показник $(4,93 \pm 1,31)$ мг/л, що відповідає референтним значенням, але був в 2,3 рази вищим порівняно з показником практично здорових дітей. Достовірно найвищий показник СРП спостерігався при III ступеню активності ПШГ, що в 1,5 рази вищий відносно II ступеню активності, в 2,4 рази вищий показника при I ступеню активності та в 5,9 раз вищий показника СРП дітей контрольної групи.

Проведений аналіз окремих маркерів активності запального процесу (ШОЕ, СРП) в залежності від форми захворювання: шкірної, шкірно – суглобової, змішаної та змішаної з ураженням нирок. Ми відзначили, що достовірне збільшення середнього показника ШОЕ було при всіх формах захворювання в обстежених нами дітей з ПШГ, порівняно з показником дітей контрольної групи ($p < 0,05$), але найвищий результат був при шкірно – суглобовій формі - $(20,11 \pm 3,23)$ мм/год., що в 3,2 рази вище відносно результату контрольної групи (табл. 4.8).

При аналізі показника СРП встановлено, що даний показник перевищував аналогічний показник контрольної групи в (3 – 4,5) рази. У пацієнтів з змішаною та змішаною з ураженням нирок формами відмічали більш виражене підвищення рівня СРП - $(9,63 \pm 2,28$ і $9,52 \pm 1,46)$ мг/л, відповідно, порівняно з показником контрольної групи - $(2,08 \pm 0,52)$ мг/л, як

досить чутливого маркера запального процесу.

Таблиця 4.8

Показники ШОЕ та СРП при різних формах ПШГ

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.

Патогенетичні механізми розвитку ПШГ у дітей в значній мірі визначаються коагулологічними порушеннями, що спричинені пошкодженням ендотелієм судинної стінки в системі мікроциркуляції. Саме тому доцільним було проведення аналізу показників коагуляційного гемостазу в залежності від форми захворювання (таблиця 4.9). Аналіз залежності часу згортання крові від форми захворювання свідчив, що у хворих з змішаною формою з нирковим синдромом достовірно більшими були показники початку та кінця згортання крові - (4,16±0,81 і 5,08±1,19) хв. відповідно, порівняно з аналогічними показниками при інших формах захворювання та в (1,2 – 1,3) рази більшими, відносно показників практично здорових дітей. Під час аналізу рівня фібриногену, нами відмічено, що достовірно вищим даний показник був також у пацієнтів зі змішаною формою з ураженням нирок, порівняно з аналогічним показником у дітей з іншими формами захворювання, та становив (4420,0±29,51) мг/л, що на 40% більше відносно середнього рівня фібриногену в контрольній групі ($p < 0,05$). При шкірній формі даний показник був лише на 5% вищий за аналогічний показник контрольної групи. Середній результат протромбінового часу був зменшений в усіх дітей, хворих на ПШГ, але при

змішаній формі його вкорочення було найбільш вираженим - на 10,5% більшим порівняно з результатом практично здорових дітей. При визначенні етанолового часу ми встановили, що даний показник був достовірно вищим при змішаній формі та змішаній формі з нирковим синдромом - ($0,31 \pm 0,06$ і $0,2 \pm 0,06$), відповідно, що в (2 – 3) рази більше відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$) і лише незначне відхилення даного показника спостерігалось у дітей з шкірною формою захворювання - ($0,04 \pm 0,028$). При дослідженні рівня АЧТЧ, нами встановлено, що його найбільше зниження було при змішаній формі і змішаній формі з ураженням нирок та склало ($21,49 \pm 1,60$ і $22,4 \pm 2,14$) сек. відповідно, що на (22 – 25) % нижче, порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей.

Таблиця 4.9

Показники гемостазу при ПШГ у дітей при різних формах захворювання

Показник	Форма ПШГ				Здорові діти, (n=30)
	Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
Початок згортання, хв.	$3,58 \pm 1,01$	$3,76 \pm 1,01$	$4,00 \pm 0,76$	$4,16 \pm 0,81$	$3,46 \pm 0,58$
Кінець згортання, хв.	$4,02 \pm 1,04$	$4,16 \pm 1,01$	$4,47 \pm 0,75$	$5,08 \pm 1,19^*$	$3,84 \pm 0,64$
Фібриноген, мг/л	$3318,57 \pm 34,20$	$3937,54 \pm 35,55$	$3956,31 \pm 36,18$	$4420,0 \pm 29,51^*$	$3154,68 \pm 19,16$
Протромбіновий час, сек.	$11,67 \pm 1,42$	$11,25 \pm 1,37$	$10,71 \pm 1,03$	$11,64 \pm 1,49$	$11,96 \pm 0,56$
Етаноловий час	$0,04 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,2 \pm 0,06^*$	$0,01 \pm 0,02$
АЧТЧ, сек.	$23,81 \pm 2,27$	$23,03 \pm 2,59$	$21,49 \pm 1,60$	$22,4 \pm 2,14$	$28,55 \pm 1,35$

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

Під час аналізу показників коагуляційного гемостазу в залежності від форми захворювання, нами відмічено, що зміни показників коагулограми найбільш виражені були у дітей з змішаною формою та змішаною формою з нирковим синдромом.

Оцінка показників гемостазу в залежності від активності захворювання показала, що при I ступеню активності були незначні відхилення показників коагулограми відносно показників здорових дітей. Так, нами відмічено, що час згортання крові та рівень фібриногену був в межах референтних значень, однак протромбіновий час був найменшим - $(10,08 \pm 1,31)$ с, що на 16% менше, порівняно з показником контрольної групи, етаноловий час - $(0,104 \pm 0,02)$ с, що на 9,6% більше порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей, АЧТЧ - $24,48 \pm 2,35$ с, що лише на 15% менше відносно показника групи контролю (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники гемостазу при ПШГ у дітей в залежності від активності захворювання

Показник	Ступені активності ПШГ			Контроль, (n=30)
	I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
Початок згортання, хв.	$3,58 \pm 1,04$	$3,84 \pm 0,97$	$3,64 \pm 0,89$	$3,46 \pm 0,58$
Кінець згортання, хв.	$3,98 \pm 1,07$	$4,27 \pm 0,97$	$4,19 \pm 1,04$	$3,84 \pm 0,64$
Фібриноген, мг/л	$3140,05 \pm 34,25$	$3780,65 \pm 34,84$	$4273,23 \pm 36,41^*$	$3154,68 \pm 19,16$
Протромбіновий час, сек	$10,08 \pm 1,31$	$11,43 \pm 1,44$	$11,66 \pm 1,15$	$11,96 \pm 0,56$
Етаноловий час	$0,104 \pm 0,020$	$0,109 \pm 0,56$	$0,318 \pm 0,680^*$	$0,010 \pm 0,002$
АЧТЧ, сек.	$24,48 \pm 2,35$	$22,89 \pm 2,52$	$21,33 \pm 1,61$	$28,55 \pm 1,35$

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

Аналізуючи аналогічні показники дітей, що мали II і III ступінь активності захворювання, нами доведено, що більш виражені зміни були у дітей з максимальною активністю захворювання. Так, достовірно вищим був рівень фібриногену, що становив $(4273,23 \pm 36,41)$ мг/л, що 1,4 рази вище рівня фібриногену дітей контрольної групи, та показник етанолового часу - $(0,318 \pm 0,68)$ сек., що перевищував аналогічний показник практично здорових дітей в 31,8 рази. Також ми відмітили зниження АЧТЧ - $(21,33 \pm 1,61)$ сек. на 25%, порівняно з результатом пацієнтів контрольної групи. Нами засвідчено, що порушення коагуляційного гемостазу більш виражене при максимальній активності захворювання.

В усіх обстежених нами дітей, ми також аналізували структурний та функціональний стан СА та ПА в залежності від ступеню активності ПШГ. Як видно з таблиці 4.11, діаметр СА був достовірно меншим у дітей з III ступенем активності - $(5,94 \pm 0,33$ та $5,93 \pm 0,31)$ мм справа та зліва відповідно, що на (8 - 11) % менше, порівняно з середнім діаметром у пацієнтів контрольної групи. Найменш виражене звуження сонної артерії ми відмітили у дітей з I ступенем активності - $(6,09 \pm 0,79$ і $6,07 \pm 0,78)$ мм справа та зліва відповідно, що на (6 - 9) % менше, порівняно з групою контролю, однак на 3% більше, порівнюючи з діаметром СА у дітей, які мали III ступінь активності.

Таблиця 4.11

Показники ультразвукової доплерографії сонної артерії в залежності від активності захворювання у обстежених дітей

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

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

Нами відмічено, що у досліджуваних пацієнтів виявлене потовщення КІМ СА від $(0,56 \pm 0,22$ і $0,57 \pm 0,17)$ мм справа та зліва відповідно при мінімальній активності до $(0,65 \pm 0,24$ і $0,66 \pm 0,23)$ мм справа і зліва відповідно при максимальній активності, що в $(1,3 - 1,5)$ раз більше, порівняно з показниками практично здорових дітей. Таким чином, нами відмічений зв'язок між структурно – функціональним станом СА та активністю захворювання.

Аналізуючи функції ендотелію ПА у дітей, хворих на ПШГ в залежності від активності захворювання, ми відмітили, що в обстежених дітей, хворих на ПШГ спостерігалось потовщення КІМ ПА на $(13 - 15)$ % при мінімальній активності та на $(35 - 45)$ % при максимальній активності захворювання ($p < 0,05$), порівнюючи з показником контрольної групи, який складав $(0,38 \pm 0,03 - 0,37 \pm 0,03)$ мм справа і зліва відповідно. Порівнюючи діаметр ПА дітей, хворих на ПШГ, нами відмічено його звуження на 9%, порівнюючи з діаметром ПА дітей контрольної групи, але не зареєстровано залежність від активності захворювання (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники ультразвукової доплерографії плечової артерії в залежності від активності захворювання у обстежених дітей

Показник		Ступені активності			Здорові діти, (n=30)
		I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
1		2	3	4	5
d ПА, мм	п	$2,99 \pm 0,64$	$3,07 \pm 0,72$	$2,96 \pm 0,38$	$3,24 \pm 1,05$
	л	$2,98 \pm 0,61$	$2,98 \pm 0,75$	$2,91 \pm 0,37$	$3,19 \pm 0,96$
КІМ ПА, мм	п	$0,44 \pm 0,26$	$0,52 \pm 0,28$	$0,55 \pm 0,26$	$0,38 \pm 0,03$
	л	$0,42 \pm 0,26$	$0,49 \pm 0,33$	$0,50 \pm 0,24$	$0,37 \pm 0,03$
Vps, мм/с	п	$44,30 \pm 2,89^*$	$38,6 \pm 2,93^*$	$34,59 \pm 3,18^*$	$62,39 \pm 4,13$
	л	$41,98 \pm 2,81^*$	$37,7 \pm 2,95^*$	$34,07 \pm 3,14^*$	$58,23 \pm 4,38$

1		2	3	4	5
Ved, мм/с	п	2,99±0,73	2,94±0,94	2,72±0,57	3,32±1,73
	л	2,99±0,65	2,86±0,94	2,82±0,60	3,11±1,49
ТАМХ, мм/с	п	15,74±1,65	13,61±1,82	12,21±1,83*	15,79±2,90
	л	14,97±1,62	13,37±1,87	11,71±1,66*	13,47±2,43
АТ	п	0,030±0,008	0,030±0,008	0,030±0,008	0,050±0,010
	л	0,030±0,008	0,003±0,008	0,030±0,008	0,050±0,010
ТАV, мм/с	п	7,79±1,15	6,79±1,3	5,79±1,1*	7,80±2,07
	л	7,42±1,14	6,69±1,3	5,62±0,99*	6,62±1,71
S/D	п	15,79±2,51*	15,02±3,14*	13,15±2,33*	33,61±4,80
	л	14,42±1,98*	14,37±2,52*	12,89±2,29*	30,72±4,12
RI	п	0,93±0,04	0,92±0,04	0,91±0,04	0,94±0,20
	л	0,92±0,04	0,92±0,04	0,92±0,04	0,94±0,20
PI	п	2,61±0,34*	2,68±1,04*	2,61±0,33*	5,70±2,02
	л	2,59±0,31*	2,63±0,56*	2,72±0,35*	4,94±1,58

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

Аналізуючи швидкісні характеристики кровотоку по ПА ми відмітили, що достовірне зниження V_{ps} спостерігалось в усіх дітей, хворих на ПШГ, але найбільш виражене порушення ми зареєстрували при III ступені активності - ($34,59 \pm 3,18$ і $34,07 \pm 3,14$) мм/сек. відповідно справа і зліва, що в 1,7 раз повільніше, порівнюючи з показником V_{ps} дітей контрольної групи. Також нами відмічено сповільнення Ved, відносно показника контрольної групи на (10 – 15) %, але не зареєстровано залежності від активності захворювання. Аналіз ТАМХ та ТАV свідчив, що у хворих з максимальною активністю показники були достовірно зниженими на (14 – 26) %, порівняно з групою контролю. Нами встановлене достовірне зниження S/D у обстежених нами дітей, порівняно з показником практично здорових дітей, при мінімальній

активності в 2,1 рази, а при максимальній – в 2,5 рази. При аналізі RI, нами не зареєстровано суттєвих змін між результатами досліджуваних та практично здорових дітей, та не виявлено зв'язку з активністю захворювання. Аналіз показника RI показав достовірне його зниження у дітей, хворих на ПШГ в 2,2 рази, порівняно з результатами дітей контрольної групи, однак суттєвих змін в залежності від активності захворювання нами відмічено не було. Слід зауважити, що виявлені нами зміни показників швидкісного кровотоку, можуть свідчити про підвищення загального периферичного опору судин, що більш виражене у дітей з максимальною активністю захворювання.

Також нами проведений аналіз залежності показників функції ендотелію СА в залежності від форми захворювання. Отримані нами результати, дозволили відмітити, що найбільш виражене звуження СА спостерігалось у дітей при змішаній формі з ураженням нирок та становило - ($5,85 \pm 0,24$ і $5,82 \pm 0,26$) мм, справа і зліва відповідно, що на (9,7 – 13,3) % менше, порівняно з середнім діаметром СА дітей контрольної групи (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Показники ультразвукової доплерографії сонних артерій при різних формах захворювання у обстежених дітей

Показник		Форма ПШГ				Здорові діти, (n=30)
		Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
d СА, мм	П	$6,15 \pm 0,80$	$6,07 \pm 0,71$	$6,22 \pm 0,80$	$5,85 \pm 0,24$	$6,66 \pm 1,03$
	Л	$6,16 \pm 0,79$	$6,07 \pm 0,71$	$6,20 \pm 0,81$	$5,82 \pm 0,26$	$6,44 \pm 0,89$
КІМ СА, мм	П	$0,59 \pm 0,26$	$0,63 \pm 0,24^*$	$0,65 \pm 0,23^*$	$0,61 \pm 0,21^*$	$0,44 \pm 0,28$
	Л	$0,60 \pm 0,26$	$0,64 \pm 0,24^*$	$0,65 \pm 0,23^*$	$0,64 \pm 0,24^*$	$0,43 \pm 0,31$

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

Достовірне потовщення КІМ СА при шкірно – суглобовій формі - ($0,63 \pm 0,24$ і $0,64 \pm 0,24$) мм, справа і зліва відповідно, змішаній формі - ($0,65 \pm 0,23$) мм справа і зліва, змішаній формі з нирковим синдромом - ($0,61 \pm 0,21$ і $0,64 \pm 0,24$) мм, справа і зліва відповідно, порівняно з показником дітей контрольної групи - ($0,44 \pm 0,28$ і $0,43 \pm 0,31$) мм, справа і зліва відповідно, свідчать про вираження ЕД у обстежених нами дітей.

Для повної оцінки функціонального стану судинної стінки, ми провели аналіз показників ультразвукової доплерографії ПА в залежності від форми захворювання (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Показники ультразвукової доплерографії плечових артерій при різних формах захворювання у обстежених дітей

Показник		Форма ПШГ				Здорові діти, (n=30)
		Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
1		2	3	4	5	6
d ПА, мм	П	$3,06 \pm 0,67$	$3,02 \pm 0,68$	$3,12 \pm 0,64$	$2,85 \pm 0,36$	$3,24 \pm 1,05$
	Л	$3,05 \pm 0,67$	$2,92 \pm 0,72$	$3,07 \pm 0,64$	$2,82 \pm 0,37$	$3,19 \pm 0,96$
КІМ ПА, мм	П	$0,47 \pm 0,28$	$0,52 \pm 0,22^*$	$0,55 \pm 0,20^*$	$0,52 \pm 0,21^*$	$0,38 \pm 0,03$
	Л	$0,45 \pm 0,26$	$0,48 \pm 0,23^*$	$0,52 \pm 0,22^*$	$0,46 \pm 0,18^*$	$0,37 \pm 0,03$
Vps, мм/сек	П	$43,27 \pm 2,91^*$	$36,75 \pm 2,96^*$	$38,32 \pm 3,11^*$	$30,29 \pm 1,62^*$	$62,39 \pm 4,13$
	Л	$41,97 \pm 2,87^*$	$35,87 \pm 2,87^*$	$37,05 \pm 3,04^*$	$31,59 \pm 2,01^*$	$58,23 \pm 4,38$
Ved, мм/сек	П	$2,99 \pm 0,67$	$2,97 \pm 0,96$	$2,60 \pm 0,62$	$2,98 \pm 0,88$	$3,32 \pm 1,73$
	Л	$2,96 \pm 0,64$	$2,88 \pm 0,98$	$2,81 \pm 0,59$	$2,84 \pm 0,79$	$3,11 \pm 1,49$

1		2	3	4	5	6
ТАМХ, мм/сек	П	15,38±1,66	13,17±1,83	13,39±1,86	11,09±0,96*	15,79±2,90
	Л	14,95±1,64	12,74±1,85	12,87±1,86	11,09±0,96*	13,47±2,43
АТ	П	0,030±0,008	0,030±0,008	0,030±0,008	0,03±0,008	0,050±0,010
	Л	0,030±0,008	0,030±0,008	0,030±0,008	0,030±0,008	0,050±0,010
ТАV, мм/сек	П	7,56±1,16	6,57±1,30	6,42±1,25	5,54±0,67*	7,80±2,07
	Л	7,36±1,14	6,39±1,29	6,22±1,26	5,54±0,67*	6,62±1,71
S/D	п	15,13±2,34*	13,82±2,55*	15,31±2,33*	10,15±0,82*	33,61±4,80
	Л	14,52±2,37*	13,44±2,39*	14,44±2,29*	11,16±0,79*	30,72±4,12
RI	П	0,93±0,14	0,92±0,14	0,92±0,14	0,90±0,15	0,94±0,20
	Л	0,92±0,14	0,92±0,14	0,93±0,14	0,91±0,13	0,94±0,20
PI	п	2,60±0,35*	2,55±0,60*	2,67±0,72*	2,46±0,49*	5,70±2,02
	Л	2,59±0,36*	2,60±0,57*	2,73±0,71*	2,59±0,47*	4,94±1,58

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

Важливо відзначити, що суттєве звуження ПА спостерігалось у дітей зі змішаною формою з нирковим синдромом - ($2,85 \pm 0,36$ і $2,82 \pm 0,37$) мм, справа і зліва відповідно ($p < 0,05$), що на 12% менше порівняно з діаметром ПА дітей контрольної групи. Крім цього, результати проведеного дослідження дозволили зареєструвати потовщення КІМ ПА при різних формах ПШГ, однак найвищі показники були при шкірно – суглобовій формі - ($0,52 \pm 0,22$ і $0,48 \pm 0,23$) мм ($p < 0,05$), змішаній формі - ($0,55 \pm 0,20$ і $0,52 \pm 0,22$) мм та змішаній формі з ураженням нирок - ($0,52 \pm 0,21$ і $0,46 \pm 0,18$) мм, справа і зліва відповідно, що в 1,1 раз більше порівняно з показниками дітей з шкірною формою та в 1,4 рази більше відносно показників контрольної групи. Дані результати дозволили констатувати, що потовщення КІМ характерне для ПШГ, але суттєвої залежності від форми захворювання нами виявлено не було.

Представлені в таблиці дані швидкісних показників кровотоку

дозволяють стверджувати, що показники ультразвукової доплерографії ПА виконані нами, були знижені у дітей, хворих на ПШГ, порівняно з показниками практично здорових дітей, що свідчить про підвищення загального периферичного опору судини, але суттєво не відрізнялись в залежності від форми захворювання (шкірної, шкірно – суглобової та змішаної). Однак, нами відмічено, що виражені зміни спостерігались при змішаній формі з ураженням нирок: V_{ps} - ($30,29 \pm 1,62$ і $31,59 \pm 2,01$) мм/с, що в 2 рази менше порівняно з показником контрольної групи, V_{ed} - ($2,98 \pm 0,88$ і $2,84 \pm 0,79$) мм/с, що в 1,1 разів менше відносно групи контролю, $TAMX$ - ($11,09 \pm 0,96$) мм/с, що в 1,4 рази менше, порівняно з показником контрольної групи, AT - ($0,030 \pm 0,008$), що в 1,7 раз менше результату групи контролю, TAV - ($5,54 \pm 0,67$) мм/сек, що в 1,4 рази менше, порівняно з контрольними значеннями, S/D - ($10,15 \pm 0,82$ і $11,16 \pm 0,79$) мм/сек, що в (2,7 – 3,3) рази менше, відносно результатів контрольної групи, RI - ($0,90 \pm 0,15$ і $0,91 \pm 0,13$), що 4,3% менше аналогічного показника практично здорових дітей, PI - ($2,46 \pm 0,49$ і $2,59 \pm 0,47$), справа і зліва відповідно, що в (1,9 – 2,3) рази менше, порівнюючи з результатами контрольної групи.

Дослідження кореляційних зв'язків між окремими маркерами імуно – запальної активності та окремими інструментальними показниками ЕД серед обстежених дітей, хворих на ПШГ, виявили наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показником ЦІК та показниками КІМ СА ($r_{xy} = +0,34$, ($p < 0,05$)), КІМ ПА ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)), S/D ($r_{xy} = +0,31$, ($p < 0,05$)) та PI ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)). Аналізуючи зв'язки між показником VEGF та окремими інструментальними показниками ЕД у обстежених нами дітей, нами виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з КІМ ПА ($r_{xy} = +0,33$, ($p < 0,05$)) та зворотній слабкий кореляційний зв'язок з V_{ps} ($r_{xy} = -0,29$, ($p < 0,05$)). Дослідження зв'язків між показником NO та показниками гемодинаміки і судинного ремоделювання виявило позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з КІМ СА ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)), КІМ ПА ($r_{xy} = +0,39$, ($p < 0,05$)), зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з V_{ps} ($r_{xy} = -0,31$,

($p < 0,05$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Кореляційні зв'язки між окремими маркерами імунно-запальної активності та окремими інструментальними показниками ендотеліальної дисфункції у обстежених дітей з ПШГ

Лабораторні маркери	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	ЦК, Ru/ml	ANCA	VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л
КІМ СА, мм	+0,18*	+0,21*	+0,34*	+0,26*	-0,16	+0,44*
КІМ РА, мм	+0,24*	+0,14*	+0,37*	+0,24*	+0,33*	+0,39*
Vps, мм/сек	-0,11	-0,11	-0,11	+0,16	-0,29*	-0,31*
S/D	-0,04	-0,11	+0,31*	-0,06	-0,06	-0,27*
PI	-0,09	-0,13	+0,37*	-0,09	-0,06	-0,24*

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно інших показників імунно-запальної активності.

4.3 Оцінка вмісту та залежності ендотеліального фактору росту VEGF від рівня антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл ANCA у дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха

В нашій роботі ми звернули увагу на визначення окремих лабораторних маркерів, що свідчать на користь ЕД при різних запальних процесах. Визначили рівень ЦК, VEGF, ANCA, NO. Провели аналіз окремих біохімічних та імунологічних показників в залежності від віку (табл.4.16).

Нами відмічено, що показники лабораторних маркерів ураження ендотелію, які ми застосовували в нашій роботі, були вищими у дітей, хворих на ПШГ, ніж аналогічні показники дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

**Показники окремих біохімічних та імунологічних маркерів ураження
ендотелію у хворих на ПШГ різного віку**

Лабораторний маркер	Діти з ПШГ (n = 123)				Здорові діти, (n = 30)
	1-3 роки, (n = 34)	4-7 років, (n = 50)	8-12 років, (n = 24)	13-18 років, (n = 15)	
ЦІК, Ru/ml	12,27±2,84*	15,12±2,57*	15,64±3,95*	14,55±3,21*	8,12±1,17
VEGF, пг/мл	268,54± 15,13*	346,63± 14,56**	239,97± 15,46*	294,13± 15,03*	26,42± 1,62
ANCA	0,31± 0,05*	0,45± 0,06**	0,34± 0,08*	0,20± 1,84	0,20± 2,38
NO, мкмоль/л	57,24± 3,11*	64,12± 2,56**	48,63± 3,64*	44,11± 3,76*	22,32± 1,86

Примітки:

- * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників практично здорових дітей;
- ** - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів інших вікових груп.

Отримані результати дозволили відмітити, що ЦІК в 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. Аналізуючи результати VEGF нами доведено, що показник в віковій групі 4-7 років був найвищим та складав (346,63±14,56) пг/мл, що в 13 раз вище, відносно результатів контрольної групи - (26,42±1,62) пг/мл. Найнижчий показник VEGF був в групі 8-12 років та склав (239,97±15,46) пг/мл. Провівши аналіз показника ANCA, ми відмітили, що в усіх вікових групах обстежених нами дітей було підвищення даного показника вдвічі, окрім дітей 13-18 років, який

відповідав результатам групи контролю - $(0,20 \pm 1,84)$. Однак найвищий результат був в групі від 4 до 7 років та склав $(0,45 \pm 0,06)$. Аналізуючи дані NO, ми можемо свідчити про те, що показник найвищий в групі 4-7 років і склав $(64,12 \pm 2,56)$ мкмоль/л, що втричі вище від результатів контрольної групи - $(22,32 \pm 1,86)$ мкмоль/л. При аналізі окремих лабораторних показників ЕД (ЦІК, VEGF, ANCA, NO) в залежності від віку ми відмітили, що найбільша схильність до розвитку ЕД при ПШГ характерна для дітей віком 4-7 років, про що свідчать дані таблиці 4.16.

Вивчаючи особливості розвитку ЕД у дітей, хворих на ПШГ, ми також провели аналіз окремих біохімічних та імунологічних показників в залежності від статі. Як видно з таблиці 4.17, у хлопчиків показники ЦІК, VEGF, ANCA, NO були вищими, відносно результатів дівчаток та дітей контрольної групи. Дані результати можуть свідчити на користь вищої лабораторної активності запального процесу та більшої схильності хлопчиків до хронічних інфекцій, відповідно більш швидкому розвитку ЕД та виникненню клінічних проявів ПШГ.

Таблиця 4.17

**Показники окремих біохімічних та імунологічних маркерів ураження
ендотелію хворих на ПШГ різної статі**

Показник	Стать		Здорові діти, (n = 30)
	Хлопчики, (n = 59)	Дівчатка, (n = 64)	
ЦІК, Ru/ml	$15,45 \pm 3,04^*$	$13,25 \pm 2,72^*$	$8,12 \pm 1,17$
VEGF, пг/мл	$308,45 \pm 15,03^*$	$288,12 \pm 14,49^*$	$26,42 \pm 1,62$
ANCA	$0,46 \pm 0,07^{**}$	$0,31 \pm 0,05^*$	$0,20 \pm 2,38$
NO, мкмоль/л	$59,23 \pm 2,31^*$	$52,14 \pm 2,33^*$	$22,32 \pm 1,86$

Примітки:

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

Доцільним було вивчення зв'язків анамнестичних даних зі значенням показника ANCA. Серед обстежених нами дітей у 79 (64,23±7,42) випадках спостерігалось підвищення вмісту ANCA в сироватці крові. Як видно з таблиці 4.18, найчастіше високі показники були у дітей, що перенесли гострі інфекційні захворювання до початку ПШГ - 17 (26,56±5,81) випадках, рідше результат $0,4 \text{ і } >$ 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) ($p < 0,05$). Згідно даних анамнезу хвороби, було зареєстровано 35 дітей, що мали раніше алергічні реакції. Серед даної групи пацієнтів у 23 (65,71±6,13) випадках був результат ANCA в межах референтних значень, лише у 3 (8,57±4,28) дітей відмічалось підвищення показника до $0,4 \text{ і } >$ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.18

Характеристика показника ANCA в залежності 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)*
Передування 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. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна відносно значень показника ANCA при інших етіологічних чинниках.

Відомо, що ПШГ належить до імунокомплексних захворювань, тому ми провели аналіз одного з імунологічних маркерів, а саме ЦК в залежності від активності ПШГ у обстежених дітей (табл. 4.19). Нами відмічено, що рівень ЦК при I ступеню активності був в межах референтних значень. При активності захворювання середнього ступеню важкості, рівень ЦК був в 1,9 раз вищим, порівняно з показником практично здорових дітей. Достовірно високих значень набув даний показник при III ступеню активності та складав $(20,86 \pm 2,28)$ Ru/ml ($p < 0,05$), що в 2,6 раз вище відносно аналогічного показника контрольної групи, який склав $(8,12 \pm 1,17)$ Ru/ml.

Таблиця 4.19

Характеристика окремих маркерів імуно – запальної активності в залежності від активності ПШГ у обстежених дітей

Лабораторний маркер	Ступені активності ПШГ			Здорові діти, (n=30)
	I ступінь, (n=29)	II ступінь, (n=72)	III ступінь, (n=22)	
ЦК, Ru/ml	$6,86 \pm 2,52$	$15,30 \pm 2,78^*$	$20,86 \pm 2,28^{**}$	$8,12 \pm 1,17$
VEGF, пг/мл	$86,69 \pm 7,40^*$	$321,35 \pm 13,40^*$	$499,39 \pm 15,45^{**}$	$26,42 \pm 1,62$
ANCA	$0,21 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,06^*$	$0,62 \pm 0,07^{**}$	$0,2 \pm 2,38$
NO, мкмоль/л	$32,18 \pm 2,74^*$	$44,27 \pm 2,68^*$	$56,11 \pm 2,94^*$	$22,32 \pm 1,86$

Примітки:

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

Аналізуючи показник VEGF в залежності від активності захворювання, нами відмічено, що в залежності від підвищення активності ПШГ зростає рівень даного лабораторного маркера. Так, найнижчий рівень VEGF спостерігався при мінімальній активності захворювання і складав -

(86,69±7,40) пг/мл ($p<0,05$), що в 3,3 рази вище, порівняно з аналогічним показником контрольної групи. При активності II ступеню рівень VEGF був в 12,2 рази вищим, порівняно з показником групи контролю і в 3,7 раз вищим, порівняно з аналогічним показником при мінімальній активності захворювання та становив (321,35±13,40) пг/мл ($p<0,05$). Достовірно найвище значення VEGF спостерігалось при III ступеню активності та склало (499,39±15,45) пг/мл ($p<0,05$), що в 18,9 раз вище аналогічного показника у практично здорових дітей та в 1,6 раз більше даного показника при середній активності.

Провівши аналіз маркера імунно – запальної активності ANCA, ми відзначили, що при III ступені активності даний показник набув найбільших значень та склав (0,628±0,07), що в 3,1 рази більше, порівняно з показником контрольної групи, який склав (0,20±2,38). Аналогічний показник при I ступені активності не відрізнявся від показника контрольної групи та склав (0,21±0,02).

Аналізуючи показник NO в залежності від активності захворювання, ми відмітили, що рівень даного маркера має тенденцію до зростання при підвищенні активності ПШГ. Так, найменші значення спостерігались при мінімальній активності захворювання - (32,18±2,74) мкмоль/л, а найвищі – при максимальній активності (56,11±2,94) мкмоль/л, що в (1,4 та 2,5) раз, відповідно, більше порівняно з рівнем NO групи контролю.

Також доцільним було оцінити залежність окремих маркерів імунно – запальної активності від форми захворювання. Ми відмітили, що показники ЦІК, VEGF, ANCA та NO при шкірній формі були найнижчими (в межах референтних значень чи не мали суттєвого підвищення). Як видно з таблиці 4.20, розвиток змішаної форми та змішаної форми з нирковим синдромом супроводжувався зростанням експресії ЦІК, VEGF, ANCA та NO в ендотелії та підвищенням їх рівнів в сироватці крові. Так, показники окремих маркерів імунно – запальної відповіді при змішаній формі та змішаній з ураженням нирок формі набули достовірно високих значень: ЦІК - (21,24±2,59 і

24,72±2,16) Ru/ml, відповідно, що в (2,6 – 3) рази вище, порівняно з показником контрольної групи, VEGF - (593,07±15,06 і 692,28±14,45) пг/мл, відповідно, що в (22 – 26) раз більше, порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей, ANCA - (0,65±0,07 і 0,84±0,08), відповідно, що в (3,25 – 4,2) рази вище середнього результату групи контролю, NO - (47,13±2,71 і 51,17±2,14) мкмоль/л, відповідно, що в (2,1 – 2,3) рази вище показника контрольної групи.

Таблиця 4.20

Характеристика окремих маркерів імунно – запальної активності в залежності від форми захворювання у обстежених дітей

Показник	Форми ПШГ				Здорові діти, (n=30)
	Шкірна, (n=49)	Шкірно-суглобова, (n=57)	Змішана, (n=12)	Змішана з ураженням нирок, (n=5)	
ЦІК, Ru/ml	8,97± 2,91	15,02± 2,01*	21,24± 2,59*	24,72± 2,16**	8,12± 1,17
VEGF, пг/мл	113,72± 9,10*	326,33± 11,04*	593,07± 15,06*	692,28± 14,45**	26,42± 1,62
ANCA	0,2±0,07	0,29±0,05	0,65±0,07*	0,84±0,08**	0,2±2,38
NO, мкмоль/л	26,19± 3,16	34,28± 2,96*	47,13± 2,71*	51,17± 2,14*	22,32± 1,86

Примітки:

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

Проведений кореляційний аналіз між окремими маркерами імунно –

запальної активності серед обстежених 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 однонаправлений позитивний зв'язок середньої сили між показником VEGF та рівнем 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 ми відмітили між NO та ANCA ($r_{xy} = +0,51$, ($p < 0,05$)) та VEGF ($r_{xy} = +0,42$, ($p < 0,05$)). Слабкий, близький до середнього, позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між ANCA та СРП ($r_{xy} = +0,29$, ($p < 0,05$)).

Таблиця 4.21

Кореляційні зв'язки між окремими маркерами імунно-запальної активності серед обстежених дітей, хворих на ПШГ

Показники	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	ЦІК Ru/ml	ANCA	VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л
ШОЕ, мм/год	-	+0,44*	+0,14	+0,17	+0,16	+0,14
СРП, мг/л	-	-	+0,21*	+0,29*	+0,37*	+0,22*
ЦІК Ru/ml	-	-	-	+0,09	+0,49*	+0,18*
ANCA	-	-	-	-	+0,48*	+0,51*
VEGF, пг/мл	-	-	-	-	-	+0,42*

Примітка. * - $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників інших маркерів імунно-запальної активності.

Таким чином, отримані нами результати досліджень свідчать про гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичної дії у обстежених нами дітей з ПШГ. Однак більша схильність до гіперкоагуляції спостерігалась у дітей зі змішаною формою з нирковим синдромом та максимальною активністю захворювання. Так, про схильність до тромбозу свідчить підвищення рівня фібриногену на 40%, збільшення показника етанолового часу в 2 – 3 рази,

порівняно з аналогічними показниками практично здорових дітей.

Нами доведена залежність окремих маркерів активності запального процесу від форми та активності ПШГ. Так, показник ШОЕ при шкірно – суглобовій формі і максимальній активності захворювання перевищував в (3,2 і в 4,3) рази, відповідно, середній результат практично здорових дітей, а СРП у пацієнтів з змішаною та змішаною формою з ураженням нирок і максимальній активності ПШГ був в (4,6 та 5,9) раз вищим, відповідно, порівняно з аналогічними показниками дітей контрольної групи.

Стосовно окремих імунологічних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, ми довели зростання VEGF в 13 раз, ANCA в 2,2 рази, NO в 3 рази у дітей віком від 4 до 7 років, серед яких переважали хлопчики, порівняно з аналогічними показниками здорових дітей, що може свідчити на користь вищої лабораторної активності запального процесу та більшої схильності дітей даної вікової групи до розвитку ендотеліальної дисфункції та виникнення клінічних проявів ПШГ. Окрім того, доведено, що рівні ЦК, VEGF, ANCA та NO мали тенденцію до зростання в залежності від активності захворювання та перевищували в (2,5 – 18,9) рази при III ступеню активності, аналогічні показники здорових дітей.

За нашими даними серед інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш вагомими слід вважати товщину КІМ, Vps, ТАМХ, ТАУ, SD та РІ, що ми визначали за допомогою ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій у дітей, хворих на ПШГ. Так, про наявність дисфункції ендотелію у обстежених, хворих на ПШГ дітей свідчить збільшення показників КІМ СА на 47,7%, КІМ ПА на 44,7%, зменшення Vps на 44,6%, ТАМХ на 22,6%, ТАУ на 25,7%, SD на 60,8% і РІ на 54,2% при максимальній активності захворювання, порівняно з аналогічними показниками здорових дітей, що доводить залежність ендотеліальної дисфункції від активності ПШГ. Однак залежності від форми захворювання нами відмічено не було.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих

працях:

1. 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.
2. Дудник В. М. Інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха в дітей / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Перинатология и педиатрия. – 2015. - №2 (62). – С. 43 – 46.
3. 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). – P. 33-44.
4. Дудник В.М. Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей / В. М. Дудник, Т. Г. Король // Современная педиатрия. – 2015. - №2 (66). – С. 37 – 39.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПУРПУРУ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА

У попередніх розділах ми описали клінічні та параклінічні особливості перебігу та основні закономірності формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) при ПШГ у дітей. Наступна частина нашої роботи присвячена оцінці динаміки клінічної активності захворювання, лабораторних досліджень та імунологічної відповіді у хворих на ПШГ в залежності від типу лікування.

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, лікування ПШГ комплексне. Об'єм та склад фармакотерапії залежав від форми і активності захворювання та був направлений на регрес клінічних проявів та нормалізацію лабораторних показників, попередження рецидиву та розвитку можливих ускладнень, досягнення ремісії.

Ендотеліальну дисфункцію вважають початковим етапом в розвитку ПШГ. Встановлено патогенетичну роль пошкодження мембран ендотеліальних клітин у формуванні ендотеліальної дисфункції. В зв'язку з цим ефективність комбінованої терапії має залежати і від ступеню захисту структури та функції клітинної мембрани. Однак, на сьогоднішній день зберігається невирішеними питання щодо медикаментозної корекції ЕД у пацієнтів, що мають рецидивуючий перебіг захворювання та нефрит Шенлейн - Геноха з частими періодами загострення, асоційований з бактеріальними чи вірусними інфекціями, резистентними до лікування. Тому необхідний пошук препаратів, в основі яких лежить первинне відновлення клітинних мембран та

захист від факторів, що їх пошкоджують. В останні роки активно вивчається вплив препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів та імуномодуляторів, що мають виражену мембраностабілізуючу дію, на перебіг ПШГ та розвиток ускладнень при даному захворюванні. В нашому дослідженні мембраностабілізуючу терапію ми проводили препаратом поліоксидоній з розрахунку 0,1 – 0,15 мг/кг в/м чи в/в протягом 5-7 діб, що є високомолекулярною фізіологічно активною сполукою [46, 54]. Даний препарат застосовують при гострих та хронічних рецидивуючих вірусних і бактеріальних інфекціях, гострих та хронічних алергічних захворюваннях, для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій, внаслідок наявності хронічних вогнищ інфекції, для активації процесів регенерації пошкоджених тканин. Поліоксидоній підвищує стійкість клітинних мембран до цитотоксичних речовин, що призводить до покращення дії моноцитарно - фагоцитарної ланки імунної системи та підвищення бактерицидної активності, що посилює резистентність організму до гострих та хронічних інфекцій [24].

Поліоксидоній пригнічує утворення позаклітинних форм кисню, але стимулює утворення внутрішньоклітинних форм, тим самим приводить до знищення бактерії в клітині. Володіючи здатністю стимулювати синтез прозапальних цитокінів, поліоксидоній здатний посилювати антиінфекційну резистентність організму. Поліоксидоній здатний гальмувати вихід медіаторів алергічного запалення з тучних клітин. Препарат добре переноситься при застосуванні та не має мітогенної, алергенної, ембріотоксичної, тератогенної, канцерогенної дії, не володіє поліклональною активністю, антигенними властивостями.

Під динамічним спостереженням знаходилось 123 дитини з ПШГ віком від 1 до 18 років (середній вік $6,44 \pm 0,18$ років), які отримували базисну медикаментозну терапію. Базисна терапія включала застосування антиагрегантної (курантіл 3-5 мг/кг/добу, трентал 5-10 мг/кг/добу), антикоагулятої (гепарин 100-500 Од/кг/добу), антигістамінної терапії, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (при ураженні суглобів),

глюкокортикоїдів (ГК) (при змішаній та змішаній з ураженням нирок формі, рецидивуючому та хронічному перебігу хвороби). Антибактеріальну терапію отримували діти, що мали в дебюті захворювання інфекційний чинник, а також для санації хронічних вогнищ інфекції. Цитостатичні препарати застосовували у пацієнтів, які мали рецидивуючий перебіг ПШГ.

В залежності від форми та активності захворювання пацієнти були поділені на дві групи. Перша група включала 51 дитину: діти, хворі на ПШГ з шкірно-суглобовою формою враження; діти, хворі на ПШГ з змішаною формою враження; діти, хворі на ПШГ з змішаною формою та враженням нирок; діти, хворі на ПШГ з II ступенем активності; діти, хворі на ПШГ з III ступенем активності.

Другу групу склали 72 дитини: діти, хворі на ПШГ з шкірною формою враження; діти, хворі на ПШГ з шкірно - суглобовою формою враження; діти, хворі на ПШГ з I ступенем активності.

Пацієнти, котрі ввійшли до першої групи, потребували посилення базової терапії васкуліту в зв'язку із наявністю вираженої ендотеліальної дисфункції, що була пов'язана із високою активністю та формою захворювання. Це слугувало підґрунтям задля поділу їх на дві підгрупи в залежності від наявності чи відсутності додаткової корекції ендотеліальної дисфункції поліоксидонієм, тобто перша підгрупа нараховувала 26 дітей, які отримували базисну терапію, поєднану з поліоксидонієм, а друга підгрупа складала 25 дітей, які отримували лише базисну терапію. Підгрупи були репрезентативними за показниками віку, статі, формі, активності захворювання.

Серед пацієнтів обох підгруп переважали діти віком 4-7 років, в першій підгрупі 14 дітей ($53,84 \pm 2,37$) %, в другій підгрупі 12 дітей ($48,0 \pm 4,99$) %. До першої підгрупи ввійшли 12 хлопчиків та 14 дівчаток, що склали ($46,15 \pm 4,98$ та $53,85 \pm 5,03$) %, відповідно, у другій підгрупі було 12 хлопчиків та 13 дівчаток - ($48,0 \pm 4,99$ та $52,0 \pm 4,99$) %, відповідно.

Аналізуючи клінічні форми ПШГ, ми відмітили, що серед дітей першої

підгрупи у 16 ($61,54 \pm 4,89$) % була суглобова форма захворювання, у 7 ($26,92 \pm 4,46$) % пацієнтів - змішана форма і лише 1 ($3,84 \pm 1,93$) % дитина мала змішану форму з ураженням нирок. У дітей другої підгрупи ПШГ частіше перебігала з суглобовою формою ураження – у 14 дітей, що склало ($56,0 \pm 4,96$) %, втричі рідше спостерігалась змішана форма та змішана з ураженням нирок, що склало 5 ($20,0 \pm 4,00$) % та 4 ($16,0 \pm 3,66$) % дітей, відповідно.

Захворювання у дітей першої підгрупи супроводжувалось II ступенем активності у 14 ($53,84 \pm 4,97$) % дітей та III ступенем у 11 ($42,31 \pm 4,95$) % дітей. Аналогічну активність ПШГ мали пацієнти, що увійшли в другу підгрупу обстежених нами дітей. У 25 дітей першої підгрупи, що склало ($96,15 \pm 1,96$) %, та у 25 дітей, які віднесені до другої підгрупи, та склали ($100,0 \pm 0,05$) %, спостерігали гострий перебіг захворювання. Затяжний перебіг ПШГ спостерігали у 1 ($3,85 \pm 1,93$) % пацієнта, який увійшов до першої підгрупи.

Шкірний синдром являється провідним та зустрічається в усіх пацієнтів при ПШГ. Тому ми провели аналіз вираження шкірних проявів у дітей обох підгруп. У половини пацієнтів першої підгрупи спостерігали висип помірної інтенсивності – у 13 дітей, що склало ($50,0 \pm 7,07$) %, дещо рідше був інтенсивний шкірний висип – 11 дітей, що склало ($42,31 \pm 4,95$) %. У обстежених нами дітей, що увійшли до другої підгрупи, переважав інтенсивний висип – у 15 дітей ($60,0 \pm 4,89$) %, висип помірної інтенсивності спостерігали вдвічі рідше – у 8 ($32,0 \pm 4,66$) % дітей.

Аналізуючи показники запальної відповіді у обстежених нами дітей, ми відмітили, що ШОЕ в дебюті захворювання у дітей першої підгрупи була лише на 2,7% вище, порівняно з дітьми другої підгрупи та склала ($17,35 \pm 3,40$ і $16,88 \pm 2,72$) мм/год, відповідно, та не мала достовірної різниці між показниками обстежених нами дітей обох підгруп. Натомість показник СРП у дітей першої підгрупи після лікування склав ($2,72 \pm 1,32$) 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 (табл. 5.1). Оцінюючи

показник СРП в сироватці крові в якості лабораторного маркера запальної відповіді у хворих на ПШГ в залежності від медикаментозної корекції, нами відмічено, що у дітей другої підгрупи даний показник достовірно перевищував СРП дітей першої підгрупи.

Таблиця 5.1

Характеристика запальної відповіді у хворих на ПШГ в залежності від виду лікування

Показник	Діти з базовою терапією та поліоксидонієм (n = 26)		Діти з базовою терапією (n = 25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ШОЕ, мм/год	17,35±3,40	8,92±2,18	16,88±2,72	9,08±2,05
СРП, мг/л	8,82±2,07	2,72±1,32*	8,38±2,16	4,11±1,34

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна між показниками після лікування.

Окрім того, ми оцінювали показники імунологічної відповіді (ЦІК, VEGF, ANCA, NO) на медикаментозну корекцію ЕД у дітей, хворих на ПШГ. Зміни показників імунологічної активності характеризуються зниженням показника ЦІК у дітей першої підгрупи після лікування на 20,9% (12,91±2,01) Ru/ml, у дітей другої підгрупи на 12,4% (13,73±2,11) Ru/ml, що на 40,7% менше порівняно з дітьми, котрі отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм. На фоні проведеної терапії також була позитивна динаміка показника VEGF. Ми відмітили, що діти першої підгрупи мали більш виражену відповідь на медикаментозну терапію, що характеризувалось зниженням даного показника після лікування на 46,7%, що на 27,2% менше, порівняно з показником дітей другої підгрупи. Зниження показника ANCA в

більшій мірі (на 41,7%) спостерігалось саме у дітей, що приймали поліоксидоній та в меншій мірі (на 23,5%) у дітей другої групи. NO у дітей першої підгрупи після лікування склав $(29,11 \pm 2,73)$ мкмоль/л, що на 49,5% менше, порівняно з ініціальним показником та на 32,7% менше, порівнюючи з аналогічним показником дітей другої підгрупи. Характеристика показників імунологічної відповіді та ЕД у хворих на ПШГ в залежності від медикаментозної корекції представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Характеристика показників імунологічної відповіді та ендотеліальної дисфункції у хворих на ПШГ в залежності від виду лікування

Показник	Діти з базовою терапією та поліоксидонієм (n = 26)		Діти з базовою терапією (n = 25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЦІК, Ru/ml	16,31±2,41	12,91±2,01*	15,68±2,99	13,73±2,11
VEGF, пг/мл	386,49±14,87	205,77±8,94*	364,56±13,28	240,38±11,24
ANCA	0,36±0,06	0,21±0,03	0,34±0,06	0,26±0,06
NO, мкмоль/л	57,64±3,42	29,11±2,73*	54,19±3,88	36,17±3,18

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця достовірна між показниками після лікування.

Звертає на себе увагу достовірно інтенсивніше зниження показників імунологічної відповіді у дітей першої підгрупи після проведеної медикаментозної корекції, що може бути пов'язане з активним впливом поліоксидонію на етіологічний чинник, що привів до розвитку ПШГ.

Однією з важливих ланок патогенезу ПШГ є пошкодження судинного

ендотелію та залучення в патологічний процес системи гемостазу. В усіх дітей, котрі знаходились під спостереженням, після курсу лікування показники згортання крові, фібриногену, протромбінового часу мали позитивну динаміку, однак достовірно не відрізнялись у пацієнтів першої та другої підгруп. Так, проведений нами аналіз показників гемостазу у хворих на ПШГ в залежності від виду лікування показав, що у дітей першої підгрупи було достовірне зростання показника АЧТЧ після проведеної терапії та склало $(32,36 \pm 2,04)$ с, що на 43,4% більше порівняно з вихідним показником та на 3,2% більше, порівняно з результатом дітей другої підгрупи.

Ми відмітили, що гіперкоагуляційні зміни в системі гемостазу у хворих на ПШГ мають виражену позитивну динаміку в усіх дітей, які знаходились під нашим спостереженням та суттєво не відрізняються залежно від виду лікування.

Відомо, що зміни судинної стінки, порушення системи гемостазу та сповільнення кровотоку призводить до генералізованого мікротромбоваскуліту судин системи мікроциркуляції. Провідна роль у даному процесі належить ендотеліальній дисфункції. Для оцінки функціонального стану та вираження патологічного ремоделювання судин до та після лікування, нами проведений аналіз характеристики інструментальних показників ЕД у хворих на ПШГ в залежності від виду лікування (табл. 5.3). Характеризуючи діаметр СА, нами відмічено, що у дітей першої підгрупи даний показник після проведеного лікування збільшився на 7,0%, порівняно з вихідним, та складав $(6,49 \pm 1,07$ і $6,47 \pm 1,08)$ мм справа і зліва, відповідно, у дітей другої підгрупи збільшився на 4,9%, що на 30,0% менше, порівняно з показником після лікування дітей першої підгрупи ($p < 0,05$). У дітей першої підгрупи, котрі отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм, після закінчення лікування спостерігали достовірне 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. 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 першої підгрупи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

Характеристика інструментальних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ПШГ в залежності від виду лікування

Показник		Діти з базовою терапією та поліоксидонієм (n = 26)		Діти з базовою терапією (n = 25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1		2	3	4	5
d СА, мм	п	6,06±0,69	6,49±1,07	6,08±0,79	6,38±0,96
	л	6,05±0,67	6,47±1,08	6,08±0,79	6,41±1,01
КІМ СА, мм	п	0,64±0,24	0,47±0,18*	0,61±0,29	0,56±0,21
	л	0,65±0,24	0,46±0,18*	0,62±0,28	0,56±0,19
d ПА, мм	п	3,03±0,57	3,19±0,58	3,03±0,58	3,18±0,62
	л	2,94±0,66	3,20±0,56	2,99±0,63	3,18±0,62
КІМ ПА, мм	п	0,53±0,26	0,38±0,17*	0,51±0,26	0,44±0,20
	л	0,49±0,27	0,39±0,17*	0,47±0,27	0,43±0,19
V _{ps} , мм/сек	п	36,35±3,05	58,23±4,11*	38,28±2,96	53,19±3,98
	л	35,42±3,12	57,16±4,22*	40,01±3,01	53,07±3,94
V _{ed} , мм/сек	п	2,88±0,97	3,27±1,25	2,94±0,76	3,28±1,31
	л	2,85±0,98	3,22±1,28	2,91±0,79	3,15±1,38
ТАМХ, мм/сек	п	13,03±1,88	15,08±2,44*	13,26±1,76	14,25±2,85
	л	12,40±1,64	14,79±2,84*	13,24±1,79	14,11±2,98
АТ	п	0,03±0,008	0,05±0,01*	0,03±0,007	0,05±0,01
	л	0,03±0,008	0,05±0,01*	0,03±0,007	0,05±0,01

1		2	3	4	5
TAV, мм/сек	п	6,35±1,27	7,43±2,11	6,72±1,26	7,31±2,18
	л	6,13±1,17	7,09±2,47	6,51±1,32	7,29±2,26
S/D	п	13,79±2,54	31,84±4,17*	13,71±3,11	26,73±3,76
	л	13,07±2,61	30,97±4,53*	13,89±3,22	26,79±3,88
RI	п	0,92±0,14	0,93±0,21	0,92±0,14	0,94±0,18
	л	0,92±0,14	0,93±0,21	0,92±0,14	0,94±0,18
PI	п	2,59±0,51	5,56±2,13*	2,70±1,05	4,12±2,45
	л	2,65±0,48	5,32±1,94*	2,62±1,09	4,07±2,67

Примітка. * - $p < 0,05$ - різниця вірогідна між показниками після лікування.

Оцінюючи функціональний стан ПА, ми також провели аналіз динаміки діаметру ПА та товщини КІМ ПА у дітей з ПШГ до та після лікування. Відмітили, що діаметр ПА у дітей, які отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм збільшився на 5,2%, що на 5,8% більше, порівняно з результатами дітей, котрі отримували лише базову терапію. В результаті проведеного лікування у дітей першої підгрупи спостерігали значну позитивну динаміку з боку товщини КІМ ПА. Показник КІМ ПА у дітей першої підгрупи після лікування склав (0,38±0,17 і 0,39±0,17) мм, справа і зліва відповідно, що на 28,3% менше, порівняно з показником до лікування, тоді, як у дітей другої групи аналогічний показник зменшився лише на 13,7% та склав (0,44±0,20 і 0,43±0,19) мм, справа і зліва відповідно, що на 51,6% менше, порівняно з результатом дітей першої підгрупи. Наведені дані свідчать про те, що діти, котрі отримали комбіновану терапію з поліоксидонієм, мали більш виражену позитивну дію на функціональний стан судинного ендотелію.

Аналізуючи швидкісні характеристики кровотоку по ПА у дітей з ПШГ до та після лікування, ми відмітили значну позитивну динаміку після отриманого лікування стосовно показників: V_{ps} , що склав у дітей першої підгрупи (58,23±4,11 і 57,16±4,22) мм/сек, справа і зліва відповідно, що в 1,6

раз (60,2) % швидше, порівняно з ініціальними результатами, у дітей другої підгрупи - ($53,19 \pm 3,98$ і $53,07 \pm 3,94$) мм/сек, справа і зліва відповідно, що в 1,4 рази (38,8) % швидше, порівняно з показником до початку лікування ($p < 0,05$) та на 35,4% повільніше по відношенню до V_{ps} дітей першої підгрупи. ТАМХ у дітей, котрі отримали терапію поєднану з поліоксидонієм складала ($15,08 \pm 2,44$ і $14,79 \pm 2,84$) мм/сек, справа і зліва відповідно, що на 15,7% більше, порівняно з показником до лікування та на 52,3% більше, порівняно з аналогічним показником дітей другої підгрупи. Показник S/D після лікування набув достовірно високих результатів: у дітей першої підгрупи в 2,3 рази (130,9) %, а у дітей другої підгрупи – в 1,9 раз (95,0) % більший, порівняно з показниками до лікування. Аналізуючи результати PI, ми відмітили, що у дітей, які отримували комбіноване лікування з поліоксидонієм, було достовірне покращення даного показника, який становив ($5,56 \pm 2,13$ і $5,32 \pm 1,94$) мм/сек, справа і зліва відповідно, що в 2,1 раз (114,7) % більше, порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$), а у дітей другої підгрупи лише в 1,5 раз (52,6) % більше, порівняно з ініціальним показником та 1,4 рази менше, порівняно з аналогічним показником дітей першої підгрупи. Суттєвої різниці між показниками Ved, AT, TAV, RI нами відмічено не було.

Вищевикладені дані дають можливість відмітити, що у дітей, які отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм, було ефективніше покращення ремоделювання судинного ендотелію та швидкісних характеристик кровотоку.

Таким чином, порівнюючи результати лікування дітей, хворих на ПШГ, із додаванням до базисної стандартної терапії поліоксидонію та без нього, ми спостерігали достовірне зниження клініко-лабораторних та інструментальних показників активності запального процесу в підгрупі хворих, котрі отримували поліоксидоній. Так, показник СРП у дітей першої підгрупи після лікування склав ($2,72 \pm 1,32$) мг/л, що в 3,2 рази менше, порівняно з вихідним показником, та в 1,5 рази менше, порівняно з показником СРП після лікування дітей другої підгрупи.

Аналіз вмісту в сироватці крові дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції свідчить на користь вищої ефективності комбінованої базисної терапії з поліоксидонієм, перш за все, за рахунок зниження VEGF та NO на (27,2 і 32,7) %, відповідно, порівняно з подібними показниками при застосуванні лише базисної стандартної терапії.

У пацієнтів першої підгрупи після лікування спостерігалось зниження показника ANCA, який склав $(0,21 \pm 0,03)$, що на 41,7% менше відносно показника до лікування, та в 1,7 раз менше відносно аналогічного показника дітей другої підгрупи, що можна пов'язати з впливом поліоксидонію на етіологічний чинник, що призвів до розвитку захворювання.

Найбільш істотним було покращення функціонального стану судинного ендотелію при застосуванні базисної терапії, поєднаної з поліоксидонієм. Так, товщина КІМ СА у дітей першої підгрупи після лікування склала $(0,47 \pm 0,18$ і $0,46 \pm 0,18)$ мм, справа і зліва відповідно, що на 26,6% менше, порівняно з вихідним показником, натомість у дітей другої підгрупи товщина КІМ СА зменшилась лише на 8,2%, що на 69,2% менше, порівняно з таким показником дітей першої підгрупи ($p < 0,05$). Товщина КІМ ПА у дітей першої підгрупи після лікування склала $(0,38 \pm 0,17$ і $0,39 \pm 0,17)$ мм, справа і зліва відповідно, що на 28,3% менше, порівняно з аналогічним показником до лікування, тоді, як у дітей другої групи даний показник зменшився лише на 13,7%, що на 51,6% менше, порівняно з результатом дітей першої підгрупи.

Аналіз швидкісних характеристик по ПА у дітей, хворих на ПШГ, після лікування свідчить про більшу ефективність терапії ЕД у пацієнтів, котрі отримували базову терапію поєднану з поліоксидонієм. Так, показник V_{ps} у дітей першої підгрупи збільшився в 1,6 разів (60,2) %, порівняно з вихідними показниками, у дітей другої підгрупи збільшився в 1,4 рази (38,8) %, що на 9,5% менше порівняно з показником дітей першої підгрупи ($p < 0,05$). Показник ТАМХ у дітей, котрі отримали терапію поєднану з поліоксидонієм, був на 15,7% більшим, порівняно з показником до лікування та на 52,3% більшим, порівняно з аналогічним показником дітей другої підгрупи. Показник S/D

після лікування набув достовірно високих результатів: у дітей першої підгрупи в 2,3 рази (130,9) %, а у дітей другої підгрупи – в 1,9 рази (95,0) % більший, порівняно з показниками до лікування. Спостерігали достовірне покращення показника PI у дітей, котрі отримували комбіноване лікування з поліоксидонієм, що в 2,1 разів (114,7) % більше, порівняно з показником до лікування, а у дітей другої підгрупи лише в 1,5 разів (52,6) % більше, порівняно з вихідним показником та 1,4 рази менше, порівняно з аналогічним показником дітей першої підгрупи.

Отже, базуючись на отриманих результатах оцінки ефективності терапії при ПШГ у дітей за допомогою показників запальної, імунологічної відповіді, показників гемостазу та характеристики інструментальних даних достовірно вища ефективність медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції продемонстрована у дітей, котрі отримували базову терапію поєднану з поліоксидонієм.

Основні положення розділу опубліковані у наступних друкованих працях:

1. 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). – P. 189-198.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Пурпура Шенлейн-Геноха належить до найбільш поширених захворювань з групи системних васкулітів дитячого віку, в основі яких лежить тромбоз судин системи мікроциркуляції, внаслідок запального процесу в судинній стінці та пошкодження її циркулюючими імунними комплексами і розвитком геморагічного синдрому [7]. Основним діагностичним критерієм є плямисто-папульозний геморагічний висип на шкірі. 75% пацієнтів мають суглобовий синдром. У 60-80% дітей пурпура Шенлейн-Геноха супроводжується абдомінальним синдромом, серед яких 35% випадків ускладнюються кровотечею з шлунково-кишкового тракту. Віддалений прогноз залежить від залучення до патологічного процесу нирок, що спостерігається в 2/3 пацієнтів та корелює з важкістю абдомінального синдрому [64]. Протягом останнього десятиріччя захворюваність дітей на геморагічний васкуліт збільшилась в усіх вікових групах, що потребує покращення діагностики, методів лікування та реабілітації, з метою зниження ризику розвитку рецидивів та ускладнень захворювання [28].

Причини та умови розвитку пурпури Шенлейн-Геноха складні та не повністю з'ясовані. Тим паче, можна виділити ряд тригерних факторів, що мають вплив на розвиток даного захворювання. До провокуючих чинників належать: вірусні інфекції, бактеріальні захворювання, паразитарні інвазії, харчові та медикаментозні алергени, охолодження, перегрівання, фізичні травми та оперативні втручання.

Незважаючи на труднощі в діагностиці та в прогнозуванні подальшого перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей, є відомості, що до 60% васкулітів провокуються стрептококовою інфекцією, що обумовлено наявністю загальних антигенів даного збудника з компонентами ендотелію судин [73].

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що патологічний процес виникає на фоні пошкодження судинного ендотелію, який відіграє

провідну роль в розвитку тромбозу, процесах ремоделювання судин, внутрішньо-судинній активації тромбоцитів та лейкоцитів [75]. Ендотеліальній дисфункції відведена визначна роль в розвитку клінічних проявів, перебігу захворювання та виникненні ускладнень при васкулітах [15]. Кровоточивість при пурпурі Шенлейн-Геноха виникає внаслідок некротичних змін, що виникають в результаті порушення структури судинної стінки [57].

Перспективним напрямком вивчення патогенезу та діагностики пурпури Шенлейн-Геноха у дітей є визначення маркерів дисфункції ендотелію, а саме оксиду азоту (NO) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), який є критичним проангіогенним фактором та вивільняється при пошкодженні судинної стінки, забезпечуючи її відновлення. Під час гострої фази пурпури Шенлейн-Геноха спостерігається підвищення рівня VEGF [28, 156, 165], що стимулюється інтерлейкіном 1, інтерлейкіном 6 та NO бере участь в формуванні периваскулярної гранульоми [153]. Саме NO регулює активність та послідовність процесів запуску біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм. Тому терапевтична тактика має бути направлена на відновлення синтезу та біодоступності даного медіатора, що призведе до поліпшення ендотелій залежної вазодилатації [25].

Не менш важливим серологічним маркером і патогенетичним медіатором васкулітів мілких судин є антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), в першу чергу протеїназа-3(PR3). Інфекційний процес є основним пусковим фактором розвитку ANCA-асоційованого васкуліту. Інфекційний тригер активує нейтрофіли, підвищує синтез та активність цитокінів, циркулюючих імунних комплексів, що призводить до підвищення титру ANCA. В свою чергу ANCA посилюють адгезію нейтрофілів до судинної стінки, що активує синтез і секрецію кисневих радикалів, дегрануляцію і вивільнення ферментів, в тому числі мієлопероксидазу і протеїназу-3. В результаті відбувається дегрануляція нейтрофілів, що в свою чергу приводить до запалення та некрозу судинної стінки [49]. ANCA-асоційовані васкуліти частіше набувають рецидивуючого чи хронічного

перебігу. Визначення титру ANCA при пурпурі Шенлейн-Геноха допоможе в діагностиці і розробці ефективних методів лікування захворювання.

Стандартом лікування пурпури Шенлейн-Геноха є базисна терапія, яка включає антиагрегантні і антикоагулянтні препарати [31]. При наявності двох чи більше синдромів та з метою пригнічення імунного процесу рекомендовано застосування кортикостероїдів [68]. Однак дана терапія не попереджує розвиток нефриту чи рецидивів пурпури Шенлейн-Геноха [20]. У 1-2% пацієнтів дитячого віку формується хронічна ниркова недостатність [95]. Це обумовлює необхідність пошуку нових альтернативних методів лікування.

Саме тому метою нашої роботи було удосконалення діагностики та фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей шляхом визначення ролі VEGF та ANCA в патогенетичних механізмах її формування, особливостей перебігу захворювання та оцінки відповіді на медикаментозну терапію.

Критерії включення нами пацієнтів в основну групу: діти, хворі на пурпуру Шенлейн – Геноха, віком від 1 до 18 років; діти, хворі на пурпуру Шенлейн – Геноха з шкірною, шкірно-суглобовою, змішаною та змішаною з ураженням нирок формами; діти, хворі на пурпуру Шенлейн – Геноха з I, II, III ступенем активності; діти, хворі на пурпуру Шенлейн – Геноха, що мають гострий, рецидивуючий та хронічний перебіг захворювання. В дослідження не увійшли діти з: вузликосим поліартеріїтом; поліартеріїтом із ураженням легень (Черджа-Стокса) та гранулематозним ангіїтом; ювенільним поліартеріїтом; слизово-шкірним лімфодулярним синдромом (Хвороба Кавасаки); гіперчутливим ангіїтом (Синдром Гудпасчера); гранулематозом Вегенера, некротизуючим респіраторним гранулематозом; синдромом дуги аорти (синдром Такаясу); гігантоклітинним артеріїтом із ревматичною поліміалгією; хворобою Бехчета; токсико-алергічним васкулітом.

Основну групу пацієнтів склали 32 дитини, з них 12 (38) % дівчаток та 20 (63) % хлопчиків, серед яких 66% випадків захворювання припадає на вік від 4 до 7 років [43]. Зі 151 пацієнтів, які проходили лікування в дитячому

нефрологічному відділенні з приводу пурпури Шенлейн-Геноха, переважали хлопчики 90 (60) %, натомість дівчаток було 61 (40) %. Середній вік склав $(7,4 \pm 3,4)$ роки (віковий діапазон 1,8-16,5 років) [163]. Для вирішення поставлених нами мети та завдань було обстежено 123 дитини з пурпурою Шенлейн-Геноха віком від 1 до 18 років, з них 59 хлопчиків $(47,96 \pm 5,04)$ % та 64 дівчинки $(52,03 \pm 4,99)$ %. Середній вік обстежених хворих склав $6,44 \pm 0,18$ років. Аналіз розподілу обстежених дітей, хворих на ПШГ, залежно від віку, свідчить про те, що майже вдвічі частіше хворіють діти віком від 4 до 7 років, що складає 50 $(40,65 \pm 4,93)$ % і найрідше діти віком від 13 до 18 років, що складає 15 $(12,19 \pm 3,27)$ % від загальної кількості хворих.

Проведеними дослідженнями показано, що у 62 (88,5 %) пацієнтів був обтяжений алергологічний анамнез, хронічні вогнища інфекції були виявлені у 32 (45,7 %) хворих, у 64 (91,4 %) дітей захворюванню передували перенесені вірусні чи бактеріальні інфекції [45]. За даними авторів [62] інфекції вірусні та бактеріальні стали провокуючим фактором у 26,6 % випадків захворювання. Аналіз анамнестичних даних у нашому дослідженні засвідчив, що обтяжений алергологічний анамнез був у 35 $(27,41 \pm 2,01)$ % дітей, що склало майже третину від усіх дітей основної групи. Не менш важливу роль у розвитку пурпури Шенлейн-Геноха відіграли хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, хронічний аденоїдит, карієс), які були виявлені у 11 $(8,87 \pm 2,85)$ % обстежених нами дітей, у 27 $(21,77 \pm 4,14)$ % дітей було виявлено гостру чи хронічну герпетичну інфекцію, переважно за рахунок CMV 14 $(51,85 \pm 5,04\%)$, у 9 $(33,3 \pm 4,72)$ % пацієнтів відмічали мікст інфекцію. Аналізуючи анамнестичні дані, нами відмічено, що у 64 $(51,61 \pm 5,02)$ % дітей розвитку пурпури Шенлейн-Геноха передували гострі інфекційні захворювання, а у 26 $(20,96 \pm 4,09)$ % обстежених дітей захворювання виникало спонтанно без видимої причини.

Тривалість захворювання на час госпіталізації становила від 1 до 12 діб. Більшість дітей (52,9 %) поступали в стаціонар у перші 3-6 діб від початку хвороби, 32,4% - у перші 2 доби, решта на 7 добу і пізніше [61]. Згідно

результатів опитування обстежених нами дітей, тривалість захворювання від моменту виникнення перших клінічних проявів до госпіталізації в профільне відділення коливалась від декількох годин до 3 тижнів. Для вивчення даного завдання, ми поділили період від початку захворювання до госпіталізації на групи: до 3 діб – госпіталізовано 56 дітей ($45,52 \pm 5,01$) %, від 3 до 7 діб – 42 ($34,14 \pm 4,74$) %, більше 7 діб – 25 ($20,32 \pm 4,03$) %. Серед опитаних нами пацієнтів, найчастіше звертаються за медичною допомогою діти в перші дні захворювання - майже половина всіх госпіталізованих, вдвічі рідше ми реєстрували госпіталізацію при тривалості захворювання більше 7 діб.

Визначення клінічних форм пурпури Шенлейн-Геноха має провідну роль для подальшого прогнозу захворювання та визначення тактики лікування. В усіх пацієнтів ($n=128$) основною скаргою була наявність геморрагічного висипу на шкірі, що переважав на нижніх кінцівках та сідницях. Суглобовий синдром спостерігався в 57 (44,5 %) хворих, серед яких у 13 (10,2 %) випадках артралгії були першим проявом захворювання. Прояви абдомінального синдрому мали 89 (69,5 %) пацієнтів, у 35 (41,4 %) дітей були позитивні результати проби Грегерсена, в 3 (2,3 %) випадках діагностовано інвагінацію та в 1 (0,8 %) випадку перфорацію кишківника. Ураження нирок спостерігалось у 28 (21,9 %) дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха, серед яких 8 (7,1 %) пацієнтів мали мікрогематурію та у 20 (17,9 %) хворих нирковий синдром мав перебіг у вигляді важкого нефриту. Більшість пацієнтів з нефритом 26 (93 %) були старшими 5 років [83]. При ретроспективному дослідженні медичної документації дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, авторами [97] було встановлено, що з 29 пацієнтів у 18 (62,1 %) був суглобовий синдром, у 21 пацієнта спостерігався абдомінальний синдром, серед яких 20 (68,9 %) дітей мали біль в животі, пов'язаний з блювотою, у 3 (10,3 %) була лише блювота, у 4 (13,8 %) хворих був кров'янистий стілець, у 2 (6,9 %) випадках позитивна реакція Грегерсена та по 1 (3,4 %) випадку спостерігалась мелена і блювота з геморрагічним вмістом, нирковий синдром мали 7 (24,1 %) дітей, серед яких у 3 (10,3 %) була лише мікрогематурія.

Авторами [101] встановлено, що у дітей хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха спостерігалось ураження шкіри, суглобів і шлункового тракту в (100, 67,3 і 41,1) %, відповідно, крім того, 26,1 % пацієнтів мали ураження нирок. В нашому дослідженні шкірний синдром зустрічався в усіх дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха і являвся провідним у діагностиці захворювання. Суглобовий синдром різної інтенсивності спостерігався у 55 (44,35±4,98) % пацієнтів. У 16 (12,9±3,36) % дітей, обстежених нами, спостерігався абдомінальний синдром, у 2 (12,5±3,31) % дівчаток відмічались шлунково – кишкові кровотечі. Ураження нирок зустрічалось рідко та було діагностовано у 2 хлопчиків (3,39±1,81) % і 3 дівчаток (4,68±2,12) % і проявлялось гематурією та протеїнурією.

У дітей зі шкірно-суглобовою формою найчастіше спостерігалось ураження суглобів нижніх кінцівок, серед яких патологічний процес переважав у гомілково-ступневих суглобах в 19 (76,0 %) дітей. Рідше були залучені колінні суглоби у 5 (20,0 %), дрібні суглоби стопи у 4 (16,0 %) та кисті у 1 (4,0 %) пацієнтів, у більшості хворих (76,0 %) відзначено симетричність ураження суглобів [61]. При проведенні клінічного аналізу 120 випадків захворювання на пурпуру Шенлейн-Геноха дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні в лікарні Квайлі (Китай), відмічено, що ураження колінних суглобів спостерігалось у 35 (29,1 %), гомілково-ступневих суглобів у 33 (27,5 %), промене-зап'ясткових суглобів у 9 (7,5 %), ліктьових суглобів у 5 (0,8 %), попереково-крижового з'єднання у 1 (0,8 %) дитини [120]. В нашій роботі ми також відмітили, що найчастіше в патологічний процес залучались один чи обидва гомілково – ступневі суглоби (у 75,95 % дітей), значно рідше - у (15,2 і 8,86) % ми діагностували ураження колінних та ліктьових суглобів, відповідно. Інші суглоби в патологічний процес залучались дуже рідко.

Пацієнти основної групи (n=32) були поділені за тяжкістю перебігу (ступінь активності) на 3 групи. У 9 хворих (перша група) встановлено легкий перебіг (I ст. активності), у 14 хворих (друга група) – середню тяжкість (II ст. активності), у 9 хворих (третья група) – тяжкий перебіг (III ст. активності). У

71,9% хворих реєстрували II-III ступені активності, що підкреслює переважання важкого перебігу хвороби [43]. Переважання III ст. активності спостерігалось при аналізі досліджень авторами [41] та склало 47 % від загальної кількості обстежених пацієнтів, II ст. активності був у 38 % хворих, а I ст. активності лише в 15 % хворих. В нашій роботі серед пацієнтів з пурпурою Шенлейн-Геноха також переважає II ступінь активності, який в спостерігався у 72 дітей ($58,53 \pm 4,95$) %, тоді як I ступінь – у 29 ($23,57 \pm 4,26$) %, а III – у 22 ($17,88 \pm 1,48$) % випадках.

У більшості дітей захворювання мало гострий і підгострий перебіг (66,7 %, n=28), приблизно у 1/3 хворих – хронічний перебіг (33,3 %, n=14) [59]. Однак нами відзначено, що гострий перебіг мали більше 90 % дітей, серед яких було хлопчиків 57, що склало ($96,61 \pm 6,21$) % та 60 дівчаток ($93,75 \pm 2,55$) %. Окрім того у 4 дівчаток був затяжний перебіг пурпури Шенлейн-Геноха, що склав ($6,25 \pm 2,42$) %, а у 2 хлопчиків – хронічний ($3,39 \pm 1,81$) %.

Проведений аналіз маркерів запального процесу засвідчив, що у 97 дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха, які ввійшли в групу спостереження, спостерігалось підвищення ШОЕ та СРП на початку лікування, середній показник ШОЕ склав $18,10 \pm 19,21$ мм/год, СРП $8,59 \pm 15,88$ мг/л [125]. За результатами дослідження [126] підвищення рівнів ШОЕ та СРП спостерігалось у 52% пацієнтів з пурпурою Шенлейн-Геноха. Дослідження авторів [102] засвідчило, що підвищення ШОЕ було в 55,55%, СРП в 40,7% пацієнтів. Проаналізувавши лабораторні маркери активності запального процесу нами відмічено, що показники ШОЕ та СРП у обстежених нами дітей на початку лікування коливались в межах від (4 до 45) мм/год та від 0,27 до 18,4 мг/л, відповідно. Нами відзначено зростання показників ШОЕ та СРП відносно ступеню активності захворювання. Так, достовірно високою була ШОЕ при III ступені активності - ($27,04 \pm 3,54$) мм/год ($p < 0,05$) та перевищувала середній показник контрольної групи 4,3 рази. Деяко меншим значення ШОЕ було при II ступені активності - $16,58 \pm 2,73$ мм/год, що в 2,6 рази вище показника контрольної групи. Також достовірно високий показник СРП

спостерігався при III ступеню активності ПШГ, що в 1,5 рази вищий відносно II ступеню активності, в 2,4 рази вищий показника при I ступеню активності та в 5,9 раз вищий показника СРП дітей контрольної групи.

Також нами встановлений зворотній зв'язок середньої сили між СРП та тривалістю захворювання до госпіталізації ($r_{xy} = -0,39$, ($p < 0,05$)).

Аналіз показників коагулограми при різних клінічних формах пурпури Шенлейн-Геноха дозволив визначити, що при шкірній формі визначаються більш виражені зміни в бік гіперкоагуляції: вкорочення АЧТЧ ($26,4 \pm 1,7$) сек., підвищення рівня фібриногену ($3,3 \pm 0,6$) г/л. При шкірно-суглобовій формі також спостерігається зсув тестів коагулограми в бік гіперкоагуляції: АЧТЧ ($28,4 \pm 1,5$) сек., фібриноген ($3,8 \pm 0,2$) г/л, при чому рівень фібриногену вищий, ніж при шкірній формі, але зсув АЧТЧ менш виражений. Для абдомінальної форми характерна нормокоагуляція по рівню АЧТЧ ($31,5 \pm 1,3$) сек., гіперкоагуляція по фібриногену ($3,4 \pm 0,4$) г/л і гіперкоагуляція по тромбіновому часу ($16,2 \pm 1,7$) сек. Найбільш виражені зміни спостерігались при нирковій формі, що було виражене в значному підвищенні рівня фібриногену ($3,9 \pm 0,5$) г/л, максимальне значення якого склало 6,7 г/л, а мінімальне 3,4 г/л. При цьому помірно подовжений АЧТЧ ($33,4 \pm 1,7$) сек. і подовжений тромбіновий час ($17,6 \pm 1,6$) сек. Більш виражені зміни в коагулограмі при змішаній формі з нирковим синдромом можуть свідчити про більш масивне порушення мікроциркуляції і поширеності патологічного процесу [59]. Під час аналізу показників гемостазу залежно від форми захворювання обстежених нами дітей було відмічено, що рівень фібриногену також був достовірно вищим у пацієнтів зі змішаною формою з ураженням нирок, порівняно з аналогічним показником у дітей з іншими формами захворювання, та становив $4420,0 \pm 29,51$ мг/л, що 40% більше відносно середнього рівня фібриногену в контрольній групі. При шкірній формі даний показник був лише на 5 % вищий за аналогічний показник контрольної групи та становив $3318,57 \pm 34,20$ мг/л. Середній результат протромбінового часу був вкорочений в усіх дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, однак при

змішаній формі його вкорочення було найбільш вираженим $10,71 \pm 1,03$ сек., що на 10,5 % більшим порівняно з результатом практично здорових дітей. Але при дослідженні рівня АЧТЧ, нами встановлено його значне вкорочення при змішаній формі і змішаній формі з ураженням нирок та склало ($21,49 \pm 1,60$ і $22,4 \pm 2,14$) сек., відповідно, що на (22 – 25) % нижче порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей, що свідчить на користь більш вираженої гіперкоагуляції при даних формах захворювання.

Хоч патогенетичні механізми розвитку пурпури Шенлейн-Геноха з'ясовані не повністю, але у пацієнтів визначається підвищення рівнів IgA, ЦК, ANCA та ревматоїдного фактора в сироватці крові [126]. Щодо характеру специфічних та неспецифічних факторів захисту при геморрагічному васкуліті у дітей, то вони зазнають суттєвих змін. Так, підвищуються рівні ЦК залежно від тяжкості процесу. У хворих з I ст. активності середні значення ЦК склали $68,7 \pm 9,09$ ум. од., у хворих з II ст. активності – $86,71 \pm 18,49$ ум. од. та у хворих з III ст. активності – $129,55 \pm 38,28$ ум. од. [43]. Аналізуючи рівень ЦК у обстежених дітей, нами також відмічений приріст даного показника залежно від активності захворювання. Рівень ЦК при I ступені активності був в межах референтних значень та склав $6,86 \pm 2,52$ Ru/ml. При активності захворювання середнього ступеню важкості, рівень ЦК був в 1,9 раз вищим, порівняно з показником практично здорових дітей і складав $15,30 \pm 2,78$ Ru/ml. Достовірно високих значень набув даний показник при III ступеню активності та складав $20,86 \pm 2,28$ Ru/ml, що в 2,6 раз вище відносно аналогічного показника контрольної групи, який склав $8,12 \pm 1,17$ Ru/ml. Аналіз кореляційних зв'язків між активністю захворювання та ЦК показав однонаправлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r_{xy} = +0,36$, ($p < 0,05$)).

Обговорюється роль оксиду азоту (NO), цитокінів, судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) в патогенетичних механізмах формування ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха, що потребують подальшого дослідження [31]. Оксиду азоту (NO) належить роль

інтегрального чинника основних функцій ендотелію, що синтезується судинною стінкою [145]. Доведено, що ендотеліальна синтаза оксиду азоту інгібує запалення судин в різних системах, але його роль у патогенезі пурпури Шенлейн-Геноха з'ясована не повністю [110]. Аналіз залежності рівня NO від активності захворювання показав, що у хворих з I та II ступенем активності дані показники склали $(0,63 \pm 0,16$ і $0,56 \pm 0,11)$, відповідно, що практично вдвічі вище порівняно з контрольною групою. У хворих з III ступенем активності даний показник був $0,13 \pm 0,06$, що на третину менше, ніж у дітей контрольної групи [43]. Аналізуючи показник NO залежно від активності захворювання нами відмічено, що рівень даного маркера має тенденцію до зростання при підвищенні активності пурпури Шенлейн-Геноха. Так, найменші значення спостерігались при мінімальній активності захворювання - $32,18 \pm 2,74$ мкмоль/л, а найвищі – при максимальній активності $56,11 \pm 2,94$ мкмоль/л, що в (1,4 та 2,5) раз, відповідно, більше порівняно з рівнем NO групи контролю. Нами відмічений однонаправлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між активністю запального процесу та NO ($r_{xy} = +0,49$, ($p < 0,05$)).

VEGF вивільняється при пошкодженні судинної стінки і являється потужним активатором васкулогенезу та ангиогенезу [165] та медіатором, що індукує подальше посилення проникності судинного ендотелію [100]. Крім того, підвищення рівня VEGF характерне для гострої фази захворювання [89]. Дослідження показують, що VEGF може мати суттєве значення в розвитку запального процесу в судинній стінці, а поліморфізм гена VEGF-634G/C асоціюється з нефритом при пурпурі Шенлейн-Геноха [91].

Проведеними дослідженнями встановлено, що в залежності від підвищення активності захворювання зростає рівень VEGF в сироватці крові дітей, хворих на пурпуру шенлейн-Геноха. Так, найнижчим рівень VEGF був при I ступені активності і становив - $86,69 \pm 7,40$ пг/мл, що в 3,3 рази вище, порівняно з аналогічним показником контрольної групи. При активності II ступеню рівень VEGF був в 12,2 рази вищий порівняно з показником групи контролю та становив $321,35 \pm 13,40$ пг/мл. Найвищих значень VEGF набув

при III ступеню активності та склав $499,39 \pm 15,45$ пг/мл, що в 18,9 раз вище аналогічного показника у практично здорових дітей. Аналіз залежності VEGF від форми захворювання показав, що при шкірній формі даний показник не мав суттєвого підвищення. Однак розвиток змішаної форми та змішаної форми з нирковим синдромом супроводжувався зростанням експресії VEGF в ендотелії та підвищенням його рівня в сироватці крові та складав ($593,07 \pm 15,06$ і $692,28 \pm 14,45$) пг/мл, відповідно, що в (22 – 26) раз більше, порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей. Відмічено наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між змішаною формою та показником VEGF ($r_{xy} = +0,63$, ($p < 0,05$)) та прямого зв'язку середньої сили між змішаною формою з нирковим синдромом та VEGF ($r_{xy} = +0,39$, ($p < 0,05$)).

Важливим серологічним маркером і патогенетичним медіатором васкулітів мілких судин є антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), які являються гетерогенною популяцією аутоантитіл, що реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, в першу чергу протеїназою-3 (PR3) і мієлопероксидазою [38]. Доведено, що підвищені розчинні гострофазові білки інгібують ендотеліальні пошкодження при PR3 – ANCA-асоційованому васкуліті, що заважає відновленню ендотелію судин в гострій фазі захворювання [109]. Деякі автори повідомляють, що підвищення титру ANCA в сироватці крові під час гострої фази захворювання посилює ризик ураження нирок [150]. Важливим аспектом діагностики на сучасному етапі є визначення ANCA до протеази 3 (PR3), які специфічні саме для пурпури Шенлейн-Геноха [71].

Розглядаючи залежність маркерів ендотеліальної дисфункції залежно віку встановлено, що в групі від 4 до 7 років показник ANCA складав $0,45 \pm 0,06$, що в 1,3 – 2,2 рази вище відносно аналогічного показника у інших вікових групах, що може свідчити про найбільшу схильність до розвитку ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха саме у дітей даної вікової групи.

Аналіз анамнестичних даних показав, що підвищення вмісту ANCA в

сироватці крові спостерігалось у 79 ($64,23 \pm 7,42$) дітей, хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха. Найвищі показники були у дітей, які перенесли напередодні гострі інфекційні захворювання - 17 ($26,56 \pm 5,81$) випадків, рідше результат $0,4 >$ спостерігався у пацієнтів, які мали в анамнезі хронічні вогнища інфекції - 7 ($63,63 \pm 6,17$) та гострі чи хронічні герпетичні інфекції - 6 ($22,22 \pm 5,57$). Встановлений кореляційний зв'язок середньої сили між показником ANCA та наявністю хронічних вогнищ інфекції ($r_{xy} = +0,53$, ($p < 0,05$)), герпетичною інфекцією гострою чи хронічною ($r_{xy} = +0,44$, ($p < 0,05$)) та наявністю гострих інфекцій, що передували захворюванню ($r_{xy} = +0,37$, ($p < 0,05$)), що може свідчити про вплив інфекційного чинника на показник ANCA.

Також нами відзначено, що при III ступені активності показник ANCA набув найбільших значень та склав $0,628 \pm 0,07$, що в 3,1 рази більше порівняно з показником контрольної групи. Так і розвиток змішаної форми та змішаної форми з нирковим синдромом супроводжується зростанням рівня ANCA в сироватці крові - ($0,65 \pm 0,07$ і $0,84 \pm 0,08$), відповідно, що в (3,25 – 4,2) рази вище середнього результату практично здорових дітей. Відмічено наявність однонаправленого позитивного зв'язку середньої сили між показниками VEGF та ANCA ($r_{xy} = +0,48$, ($p < 0,05$)), NO та ANCA ($r_{xy} = +0,51$, ($p < 0,05$)).

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) [145]. Авторами [76] проведений аналіз розмірів КІМ СА у пацієнтів старшого віку (середній вік $36,0 \pm 1,4$ роки) хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха, але різниці товщини КІМ відносно контрольної групи не було виявлено ($0,6 \pm 0,22$ та $0,59 \pm 0,31$) мм. Щодо результатів інструментальних методів дослідження виконаних авторами [43], то у дітей з легким перебігом хвороби товщина КІМ склала $0,66 \pm 0,2$ мм та середньо-важким перебігом – $0,62 \pm 0,2$ мм, що є варіантом норми. Тоді як у дітей з тяжким перебігом геморагічного васкуліту середня товщина КІМ дорівнювала $1,04 \pm 0,2$ мм. Тому даний показник може виступати маркером тяжкості процесу. Також у

хворих з III ступенем активності реєструється кореляційний зв'язок між значеннями КІМ та ЦК ($r_{xy}=+0,31$, ($p<0,05$)).

При проведенні ультразвукової доплерографії нами відмічено потовщення КІМ СА до ($0,65\pm 0,24$ і $0,66\pm 0,23$) мм справа і зліва відповідно при максимальній активності, що в (1,3 – 1,5) раз більше порівняно з показниками практично здорових дітей та КІМ ПА до ($0,55\pm 0,26$ і $0,50\pm 0,24$) мм, що в (1,3 -1,4) рази більше порівняно з показниками групи контролю. Також при III ступені активності зареєстровано сповільнення V_{ps} в 1,7 раз, S/D в 2,5 рази. Зниження PI було характерним для усіх хворих з пурпурою Шенлейн-Геноха та не залежало від активності захворювання. Достовірне потовщення КІМ СА при шкірно – суглобовій формі, змішаній формі та змішаній формі з нирковим синдромом в (1,3 -1,4) рази, порівняно з показником дітей контрольної групи. Результати проведеного дослідження також дозволили зареєструвати потовщення КІМ ПА при шкірно – суглобовій формі, змішаній формі та змішаній формі з ураженням нирок в 1,4 рази більше відносно показників контрольної групи, свідчать про вираження ендотеліальної дисфункції у обстежених нами дітей. Дослідження кореляційних зв'язків між окремими маркерами імунно – запальної активності та окремими інструментальними показниками ЕД серед обстежених дітей, хворих на ПШГ, виявили наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між показником ЦК та показниками КІМ СА ($r_{xy}= +0,34$, ($p<0,05$)), КІМ ПА ($r_{xy}= +0,37$, ($p<0,05$)), S/D ($r_{xy}= +0,31$, ($p<0,05$)) та PI ($r_{xy}= +0,37$, ($p<0,05$)), між показником VEGF та КІМ ПА ($r_{xy}= +0,33$, ($p<0,05$)), між показником NO та показниками КІМ СА ($r_{xy}= +0,44$, ($p<0,05$)) і КІМ ПА ($r_{xy}= +0,39$, ($p<0,05$)), зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з V_{ps} ($r_{xy}= -0,31$, ($p<0,05$)).

Стандартом лікування пурпури Шенлейн-Геноха є базова терапія, що включає антиагреганти, антикоагулянти та кортикостероїди [126]. Більшість авторів рекомендують застосовувати кортикостероїди лише при важкому перебігу пурпури Шенлейн-Геноха та залученні до патологічного процесу

абдомінального та ниркового синдромів [143], що має більш виражені позитивні результати, хоч і не попереджує розвиток нефриту та повторних рецидивів захворювання. Останні роки для лікування пурпури Шенлейн-Геноха використовують внутрішньовенні імуноглобуліни, які часто запобігають розвитку рецидиву, але не повинні застосовуватись на початкових етапах хвороби [108].

Хоч ендотеліальна дисфункція і відіграє важливу роль у розвитку різних захворювань, але корекція її ще не повністю вивчена. Слід відмітити, що препарати, які мають антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію впливають на покращення стану судинної стінки [145].

В нашому дослідженні пацієнти були поділені на дві групи залежно від форми та активності захворювання. Перша група нараховувала 51 дитину: діти, хворі на ПШГ з шкірно-суглобовою формою враження; діти, хворі на ПШГ з змішаною формою враження; діти, хворі на ПШГ з змішаною формою та враженням нирок; діти, хворі на ПШГ з II ступенем активності; діти, хворі на ПШГ з III ступенем активності. Другу групу склали 72 дитини: діти, хворі на ПШГ з шкірною формою враження; діти, хворі на ПШГ з шкірно - суглобовою формою враження; діти, хворі на ПШГ з I ступенем активності. Перша група була розділена на дві підгрупи. Перша підгрупа включала 26 дітей, котрі отримували базову терапію васкуліту (антиагрегантну (курантіл 3-5 мг/кг/добу, трентал 5-10 мг/кг/добу), антикоагулянтну (гепарин 100-500 Од/кг/добу), антигістамінну терапію, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (при ураженні суглобів), глюкокортикоїди (ГК) (при змішаній та змішаній з ураженням нирок формі, рецидивуючому та хронічному перебігу хвороби) поєднану з поліоксидонієм а друга підгрупа складала 25 дітей, які отримували лише базову терапію.

Поліоксидоній має виражену мембраностабілізуючу дію та є високомолекулярною фізіологічно активною сполукою [46]. Препарат застосовується при гострих та хронічних рецидивуючих вірусних і бактеріальних інфекціях, гострих та хронічних алергічних захворюваннях,

підвищує стійкість клітинних мембран до цитотоксичних речовин [24].

Аналіз показників лабораторних маркерів запальної відповіді у хворих на пурпуру Шенлейн-Геноха залежно від медикаментозної корекції показав, що у дітей першої підгрупи рівень СРП після проведеного лікування зменшився в 3,2 рази, а у пацієнтів другої підгрупи лише в 2.0 рази.

Проведеним дослідженням встановлено, що у пацієнтів, які увійшли в першу підгрупу також спостерігалась більш виражена позитивна відповідь імунологічних маркерів ендотеліальної дисфункції (ЦІК, VEGF, ANCA, NO), що може бути пов'язане з активним впливом поліоксидонію на етіологічний чинник, що привів до розвитку пурпури шенлейн-Геноха. Так, показник ЦІК у дітей першої підгрупи після лікування знизився на 20,9 %, у дітей другої підгрупи на 12,4 %, показник VEGF у дітей першої підгрупи знизився після лікування на 46,7 %, що на 27,2 % більше, порівняно з показником дітей другої підгрупи. Зниження показника ANCA в більшій мірі (на 41,7 %) спостерігалось саме у дітей, що приймали поліоксидоній та в меншій мірі (на 23,5 %) у дітей другої групи. NO у дітей першої підгрупи після лікування склав $29,11 \pm 2,73$ мкмоль/л, що на 49,5 % менше, порівняно з ініціальним показником та на 32,7 % менше, порівнюючи з аналогічним показником дітей другої підгрупи.

Встановлено, що у дітей першої підгрупи, які отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм, після закінчення лікування спостерігалось зменшення товщини КІМ СА на 26,6 % менше, порівняно з вихідним показником, у дітей другої підгрупи товщина КІМ СА зменшилась лише на 8,2 % менше. Показник КІМ ПА у дітей першої підгрупи після лікування зменшився на 28,3 %, тоді, як у дітей другої групи аналогічний показник зменшився лише на 13,7 %. Наведені дані свідчать про те, що діти, котрі отримали комбіновану терапію з поліоксидонієм, мали більш виражену позитивну дію на функціональний стан судинного ендотелію.

Доведено, що позитивної динаміки після отриманого лікування набули показники швидкісних характеристик кровотоку. Так, V_{ps} у дітей першої

підгрупи збільшився в 1,6 раз (60,2 %), у дітей другої підгрупи в 1,4 рази (38,8 %). ТАМХ у дітей, котрі отримали терапію поєднану з поліоксидонієм збільшився на 52,3 %, порівняно з аналогічним показником дітей другої підгрупи. Показник S/D після лікування набув достовірно високих результатів: у дітей першої підгрупи в 2,3 рази (130,9 %), а у дітей другої підгрупи – в 1,9 раз (95,0 %) більший, порівняно з показниками до лікування. Результати PI у дітей, які отримували комбіноване лікування з поліоксидонієм збільшився в 2,1 раз (114,7 %), а у дітей другої підгрупи лише в 1,5 раз (52,6 %). Доведено, що у дітей, які отримували комбіновану терапію з поліоксидонієм, спостерігалось ефективніше покращення ремоделювання судинного ендотелію та швидкісних характеристик кровотоку.

Таким чином, у половини дітей розвитку пурпури Шенлейн-Геноха передують гострі інфекційні захворювання, а третина дітей мають обтяжений алергологічний. Виявлено, що показник ANCA має прямий зв'язок з гострими інфекційними захворюваннями, що передували розвитку захворювання та наявністю хронічних вогнищ інфекції у дітей. Доведено, що такі лабораторні показники, як ШОЕ та СРП можуть вважатись маркерами клінічної та лабораторної активності, ЦК, VEGF, ANCA, NO можуть бути маркерами наявності ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей, а ультразвукова доплерографія сонних та плечових артерій дає можливість визначити функціональні особливості судинної стінки та швидкісні характеристики кровотоку. Доведений вплив базової терапії поєднаної з поліоксидонієм на корекцію ендотеліальної дисфункції при пурпурі Шенлейн-Геноха у дітей.

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 геморрагічних 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 вмісту маркерів імунозапальної 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 – V_{ps} (в 1,80 раз), V_{ed} 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 ЦК, VEGF та КІМ СА, ПА ($r_{xy} = +0,33-0,44$, ($p < 0,05$)), ЦК 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 (ЦК, 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 ЦК ($21,24 \pm 2,59$ 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 дисфункції 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 співставленні 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. - Санкт-Петербург, 2009. - С. 676-678.
2. Андрейчин М. А. Роль эндотеліальної дисфункції в перебігу хронічного гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконт // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - №3(26). - С. 8-14.
3. Баркаган Л. З. Нарушение гемостаза у детей / Л. З. Баркаган. - М.,1993. – 175 с.
4. Бережний В. В. Оцінка стану судинної стінки ендотелію в дітей, хворих на системний червоний вовчак / В. В. Бережний, Є. Ю. Марушко // Здоров'я ребенка. - 2013. - №2 (45). - С. 17-21.
5. Бережний В. В. Педіатрія: національний підручник / В. В. Бережний. – Київ, 2013. - 1040 с.
6. Берман Ю. О. Состояние системы гемостаза при геморрагическом васкулите и генетические полиморфизмы: есть ли связь?/ Ю. О. Берман // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - № 1-2. – С. 22-26.
7. Берман Ю. О. Фоливая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина / Ю. О. Берман, И. Л. Давыдкин, С. П. Кривова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. – Т. 16, № 5 (4). - С. 1384-1388.
8. Болезни крови в амбулаторной практике. Руководство / [И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, С. П. Кривова и др.]. – [2 изд.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 193 с.
9. Борисова Е. В. Геморрагический васкулит у детей / Е. В. Борисова // Педиатрия. - 2004. - №6. – С. 51-56.
10. Борисова Е. В. К патогенезу геморрагического васкулита у детей /

Е.В. Борисова // Педиатрия. - 2001. - № 2. - С. 94-97.

11. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени / А. П. Щекотова, А. В. Туев, В. В. Щекотов, И. А. Булатова // Казанский медицинский журнал. - 2010. – Т. 91, № 2. - С. 143-147.

12. Виговська Я. Геморрагічні захворювання / Я. Виговська. – Львів, 1999. - С. 213-217.

13. Визначення ендотеліальної дисфункції судин у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією та гепаторенальним синдромом II типу / Є. С. Сірчак, Х. В. Футько, В. І. Русин, Е. Й. Архій // Світ медицини та біології. - 2010. - №2. - С. 155-158.

14. Волосовець О. П. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії / О.П.Волосовець, С.П.Кривопустов, Т.С.Остапчук // Практична ангіологія. - 2005. - № 1 (01). - С. 26-30.

15. Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензин конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синовєрська, Л. Я. Литвинєць // Буковинський медичний вісник. - 2007. – Т. 11, № 2. - С. 23-27.

16. Дедишин Л.П. Системні васкуліти у практиці дитячого алерголога / Л.П. Дедишин // Алергія у дитини. - 2007. - № 3. - С. 29-31.

17. Дементьева И. И. Патология системы гемостаза: геморрагический васкулит / И. И. Дементьева. – Москва, 2011. - С. 103-109.

18. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция ; под ред. Н.Н.Петрищева. - СПб. : Изд-во СПб ГМУ, 2003. - 184с.

19. Доклиническая оценка нарушений сосудистой и вегетативной реактивности у молодых мужчин – студентов с факторами риска атеросклероза / В. Н. Ким, Р. С. Карпов, Г. Б. Кривулина, В. М. Шевелев // Кардиология. - 2006. - №6. - С. 49-52.

20. Дядык Я. И. Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-

Геноха) / Я.И. Дядык // Здоров'я України. – 2012. - Тематичний номер (грудень). - С. 20-21.

21. Загородний М. І. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію / М. І. Загородний, І. А. Свінціцький // Практикуючий лікар. - 2013. - № 2. - С.17-27.

22. Зборовская И. А. Ревматические заболевания в практике врача / И. А. Зборовская. – Москва, 2011. - С. 622-646.

23. Ильина Н. И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепція / Н. И. Ильина, Г. О. Гудима // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 42-44.

24. Иммунокорректирующая терапия с помощью препарата полиоксидоний для сублингвального применения в повышении эффективности лечения стенокардии / А. А. Михайленко, Р. В. Майоров, В. В. Аникин, Б. В. Пинегин // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - № 4 (132). - С. 49-55.

25. Катеренчук І. П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря / І. П. Катеренчук // Ліки України. - 2014. - №7-8. - С. 43-46.

26. Кисляк Н. С. ЦИК при геморрагическом васкулите и некоторых заболеваниях крови у детей / Н. С. Кисляк, В. Н. Титов, В. Н. Манин // Педиатрия. - 1981. - № 8. - С. 6-10.

27. Клименко М. О. С-реактивный білок як маркер перебігу хронічних запальних захворювань / М. О. Клименко, М. О. Шелест // Медицина сьогодні і завтра. - 2013. - № 1 (58). – С.76-80.

28. Козарезова Г. И. Геморрагический васкулит у детей / Г. И. Козарезова. - Мн. : БелКМАПО, 2007. - С. 39.

29. Кривошеев О. Г. К вопросу о патогенезе пурпуры Шенлейн-Геноха / О. Г. Кривошеев // Врач. - 2005. - № 5. - С. 17-19.

30. Лыскина Г. А. Поражение почек при болезни Шенлейн-Геноха у детей / Г. А. Лыскина // Педиатрия. - 2005. - № 5. - С. 22-28.

31. Лыскина Г. А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей / Г. А. Лыскина, Г. А. Зиновьева // Педиатрия. - 2010. - № 6. - С. 131-136.
32. Мазурова В. И. Диффузные болезни соединительной ткани / В. И. Мазурова. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2009. - С. 168-173.
33. Майданник В. Г. Клінічна діагностика в педіатрії : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. / В. Г. Майданник, О. В. Бутиліна. - К. : ООО "Дорадо-Друк", 2012. - 286 с.
34. Майданник В. Г. Педиатрия / В. Г. Майданник. - Харьков : Фолио, 2004. - С. 854-862.
35. Майданник В. Г. Система комплемента и комплемент-последованные повреждения при заболеваниях почек у детей / В. Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2013. – Т. 4, № 1. - С. 119-134.
36. Марушко Т. В. Синдром Рейно у дітей / Т.В.Марушко // Здоров'я України. - 2013. - Тематичний номер (березень). - С. 13-14.
37. Мерцалова И. Б. Васкулиты кожи / И. Б. Мерцалова // Лечащий врач. - 2011. - № 5. - С. 36-38.
38. Насонов Е. Л. Ревматология. Национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. – Москва, 2008. - С. 528-572.
39. Нигиян З. В. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее медикаментозной коррекции при неалкогольной жировой болезни печени / З. В. Нигиян, Г. Г. Бабашева // Вестник молодого ученого. - 2012. - № 1. - С. 9-12.
40. Новый подход к лечению пурпуры Шенлейна-Геноха / О. Кривошеев, С. Гуляев, А. Семеновых, Е. Коган // Врач. - 2007. - № 4. - С. 54-55.
41. Общность и отличия изменений адсорбционно-реологических свойств крови при первичном системном васкулите / О. В. Синяченко, А. М. Герасименко, П. О. Синяченко, М. А. Наумович // Український ревматологічний журнал. - 2014. - № 3 (57). - С. 40-46.

42. Одинец Ю. В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе геморрагического васкулита у детей / Ю. В. Одинец, Т. Б. Ищенко // Врач.практика. - 2000. - № 4. - С. 30-36.

43. Одинець Ю. В. Ендотеліальна дисфункція як діагностично-прогностичний критерій перебігу геморрагчного васкуліту у дітей / Ю. В. Одинець, М. В. Яворович // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гунекології. - 2015. - № 1. - С. 61-63.

44. Основы нефрологии детского возраста / [А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова]. - Киев : Книга плюс, 2002. - 348 с.

45. Особенности современного течения и лечебная тактика геморрагического васкулита у детей / Н. А. Максимович, Т. А. Ляшковская, В. Б. Гузаревич [и др.] // Охрана материнства и детства. - 2011. - № 1 (17). - С. 39-41.

46. Панкратов О. В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции / О. В. Панкратов // Охрана материнства и детства. - 2011. - № 1 (17). - С.80-84.

47. Пашковська Н. В. Гістопатологічні аспекти ендотеліальної дисфункції судин мікроциркуляторного русла головного мозку за діабетичної енцефалопатії / Н.В. Пашковська // Морфологія. - 2008. - № 1 (Т. II). - С. 86-90.

48. Педиатрия. Национальное руководство. – Москва, 2009. – Т. 1. - С. 536-543.

49. Петелицька Л. Б. Сучасні аспекти патогенезу системних некротизуючих васкулітів / Л. Б. Петелицька, Д. Л. Федьков, П. О. Юр'єв // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2013. - № 1. - С. 73-75.

50. Признаки гиперкоагуляции и акимвации фибринолиза у больных у больных гранулематозом Вегенера и пурпурой Шенлейн-Геноха / Л. А.Стрижаков, Е. П.Чегаева, О. Г.Кривошеев [и др.] // Клиническая медицина. - 2012. - № 5. - С. 43-45.

51. Прохоров Е. В. Характеристика гломерулонефрита у детей при

геморрагическом васкулите / Е. В. Прохоров, А. В. Педенко // Современная педиатрия. - 2006. - № 3 (12). - С. 227-230.

52. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - М. : Медиа Сфера, 2003. - 312 с.

53. Рогаткина Т. Ф. Системные васкулиты / Т. Ф. Рогаткина. – Волгоград, 2009. - С. 3-57.

54. Роль азоксимера бромиды в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, И. В. Клименков, Н. В. Семенов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 3 (85). – Ч. 2. - С. 312-315.

55. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно – сосудистых заболваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, А.М.Салахова // Журнал АМН Украины. - 2008. - № 1. - С.51-62.

56. Симонян Л. Г. Действие плазмафереза на иммунологические показатели при геморрагическом васкулите / Л. Г.Симонян // Кровь. - 2010. - № 1 (10). - С. 67-69.

57. Системные васкулиты в практике детского аллерголога / Е. Н. Охотникова, Ю. И. Гладуш, Т. П. Иванова [и др.] // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2010. - № 4. - С. 6-21.

58. Сони́на О. И. Роль инфекции в развитии и течении болезни Шенлейна-Геноха у детей / О.И. Сони́на // Педиатрия. - 2008. - № 2. - С. 48-50.

59. Состояние вторичного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей / С. А. Ходулева, И. П. Ромашевская, А. Н. Демиденко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. - 2010. - № 2 (24). – С. 11-16.

60. Строгий В. В. Состояние артериального кровотока у подростков из групп сердечно-сосудистого риска / В. В.Строгий // Медицинская панорама. - 2008. - № 6. - С. 33-36.

61. Суглобовий синдром у дітей з геморрагічним васкулітом / О. Р. Боярчук, Л. Я. Рудько, Т. В. Гаріян [та ін.] // Український ревматологічний

журнал. - 2013. - № 3 (53). – С. 107-108.

62. Тастанбекова Б. М. Геморрагический васкулит. Аспекты практического гематолога / Б. М. Тастанбекова // Астана медициналык журналы. - 2012. - № 6 (74). - С. 191-196.

63. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 2. - С. 3-16.

64. Тихонова Т. А. Опыт применения препарата сульфасалазин у пациентов с геморрагическим васкулитом / Т. А.Тихонова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015. - № 5, Т. 5. - С. 547-549.

65. Ткаченко С. К. Алергічні маски ревматичних хвороб / С. К. Ткаченко // Алергологія дитячого віку: проблеми і перспективи : мат. обл. наук.-практ. конф., присвяченої 5-й річниці Львівського міського дитячого алергологічного центру. –Львів, 2005. - С. 14-19.

66. Третьякова О. С. Геморрагический васкулит у детей / О. С. Третьякова // Ліки України. - 2004. - № 10. - С. 40-43.

67. Третьякова О. С. Пурпура Шенлейн-Геноха у детей: клинико-диагностические подходы / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. - 2011. - № 5. - С. 8-15.

68. Третьякова О. С. Современные подходы к лечению пурпуры Шенлейна-Геноха и его перспективы / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. - 2012. - № 1-2 (14-15). - С. 37-46.

69. Уразовская И. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. Л. Уразовская // Креативная кардиология. - 2010. - № 2. - С. 5-24.

70. Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. - 2009. - № 2. - С. 6.

71. Хаким А. Справочник по ревматологии. Перевод с английского

под редакцией проф. О. М. Лесняк. / А. Хакимов, Г. Клуни, И. Хак. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 531-534.

72. Чайковская И. В. Эндотелиальная дисфункция и ее роль при патологических процессах / И. В. Чайковская, О. А. Семенова // Університетська клініка. - 2011. - № 2. - С. 210-213.

73. Челпан Л. Л. Особенности терапии геморрагического васкулита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией / Л. Л. Челпан // Буковинський медичний вісник. - 2011. – Т. 15, № 1 (57). - С. 107-109.

74. Чоп`як В. В. Системні васкуліти: патогенез, клініка, лікування / В. В. Чоп`як // Здоров`я України. - 2010. - Тематичний номер (травень). - С.74-75.

75. Чуйко Н. Я. Метаболічний синдром, ускладнений цереброваскулярними захворюваннями: погляд на стан проблеми / Н. Я. Чуйко // Медицина транспорту України. - 2013. - № 2. - С. 79-83.

76. Шилкина Н. П. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при системных васкулитах / Н. П. Шилкина, О. А. Молодкина, А. А. Виноградов // Научно-практическая ревматология. - 2007. - № 2. - С. 19-23.

77. Ширинбекова Н. И. Влияние наследственной тромбофилии на течение ПШГ у детей / Н. И. Ширинбекова, В. И. Ларионова, Г. А. Новик // Лечащий врач. - 2013. - № 4. - С. 68-70.

78. Шпынев К. В. Streptococcus pyogenes: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам / К. В. Шпынев, О. И. Кречикова, В. А. Кречиков // Клини. микробиол. антимикроб. химиот. - 2007. – Т. 9, № 2. - С. 104-120.

79. Шуба Н. М. Поражение легких у больных с системными заболеваниями соединительной ткани/ Н. М. Шуба // Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 3. - С. 72-74.

80. Щербакова М. Ю. А-стрептококковый тонзилит: современные аспекты / М. Ю. Щербакова, Б. С. Белов // Педиатрия. - 2009. – Т. 88, № 5. - С.

127-135.

81. Эндотелиальная дисфункция и гемостаз при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбовазимом / Е. Ф. Котовщикова, Е. И. Буевич, Е. Н. Сюльжина [та ін.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 1. - С. 150-157.

82. Acute appendicitis in Henoche-Schonlein purpura: a case report / C. J. Kim, H. Y. Chung, S. Y. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. - 2005. – Vol. 20. – P. 899-900.

83. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schonlein purpura / R. Ghrahani, M. A. Ledica, G. Sapartini, B. Setiabudiawan // Asia Pac Allergy. - 2014. - № 4 (1). - P. 42-47.

84. Alan J. Hakim Oxford Handbook of Rheumatology / Alan J. Hakim, Gavin P.R. Clunie, Inam Haq ; перевод проф. О.М. Лесняк. – Москва, 2010. - P. 530-535.

85. Aliyazicioglu Y. Leptin levels in Henoch-Schonlein purpura / Y. Aliyazicioglu, O. Ozkaya, H. Yakut [et al.] // Clin. Rheumatol. - 2007. - Vol.26(3). - P. 371-375.

86. Amoli M .M. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schonlein purpura in patients from northwest Spain / M. M. Amoli // Journal of Rheumatology. - 2001. - Vol. 28. - P. 1266-1270.

87. Amoli M. M. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schonlein purpura / M. M. Amoli // Journal of Rheumatology. - 2002. - Vol. 29. - P. 1404-1407.

88. Amoli M. M. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis / M. M. Amoli // Jurnal of Rheumatologi. - 2002. - Vol. 29. - P. 2367-2370.

89. Angiogenesis in vasculitides / N. Maruotti, F. P. Cantatore, B. Nico [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. - 2008. - Vol. 26. - P. 476-483.

90. Association between RAS gene polymorphisms (ACE I/D, AGT M235T) and Henoch-Schonlein purpura in a Turkish population / S. Nalbantoglu, Y.

Tabel, S. Mir [et al.] // Disease Markers.-2013.-Vol.34.-P.23-32.

91. Association of 5-untranslated region polymorphism of VEGF gen with Henoch-Schonlein in north west of Iran / M. Bonyadi, E. Nabat, M. S. Shabestari [et al.] // Molecular and Biochemical Diagnosis. - 2014. - Vol. 1 (2). - P. 89-94.

92. Atypical Henoch-Schonlein purpura: a forerunner of familial Mediterranean fever / Orly Eshach Adiv, Yonathan Butbul, Igor Nutenko, Riva Brik // IMAJ. - 2011. – Vol. 13. - P. 209-211.

93. Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura / S. Ballinder // Current Opinion in Rheumatology. - 2003. - Vol. 15. - P. 591-594.

94. Bautista A. P. Chronic alcohol intoxication primes Kupffer cells and endothelial cells for enhanced CC-chemokine production and concomitantly suppresses phagocytosis and chemotaxis / A. P. Bautista // Front Biosci. - 2002. – Vol. 7. - P. 117-125.

95. Behandlung der purpura-Schonlein-Henoch-nephritis bei kindern und Jugendlichen / M. Pohl, K. Dittrich, J. H. H. Ehrich [et al.] // Monatsschr Kinderheilkd. - 2013. – Vol. 161. - P. 543-553.

96. Berstein I. Response of crescentic Henoch-Schonlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy / I. Berstein, M. Snaith // Clin. Nephrol. – 1998. - Vol. 49, №1. - P. 9-14.

97. Bukhari E. M. Spectrum of Henoch-Schonlein Purpura in Children: A Single-Center Experience from Western Province of Saudi Arabia / E. M. Bukhari, K. A. Al-Sofyani, M. A. Muzaffer // Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases. - 2015. - №5. - P. 17-22.

98. Cameron I. The nephritis of Schonlein-Henoch purpura: current problems / I. Cameron. - New York, 1999. - P. 283-306.

99. Chen J. Y. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management / J. Y. Chen, J. H. Mao // World. J. Pediatr. - 2015. - Vol. 11 (1). - P. 29-34.

100. Circulating markers of endothelial injury and angiogenesis in ANCA-associated vasculitis / P. A. Monach, G. Tomasson, U. Specks, J. H. Stone //

Arthritis Rheum. - 2011. - № 63. - P. 3988-3997.

101. Clinical Features of With Henoch-Schonlein Purpura. Risk factors associated with renal involvement / Yilmaz Tabel, Filiz Callak Inanc, Derua Gumus Dogan, Ahmet Taner Elmas// Iranian Journal of Kidney Diseases. - 2012. - № 6 (4). - P. 269-274.

102. Clinical Profile and Pattern of Henoch-Schonlein Purpura in Children in Kashmir / Naveed Shahzad, Shabir Ahmed, Ishrat Rashid [et al.] // Journal of Dental and Medical Sciences. -2015. – Vol. 14 (5). - P. 11-14.

103. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system / D. Collen // Thromb. Haemost. - 1999. - Vol. 82. - P. 259-270.

104. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 27-32.

105. Davin J. C. Diagnosis of Henoch-Schonlein purpura:renal or skin biopsy? / J. C. Davin, J. J. Weening // Pediatr. Nephrol. - 2007. - Vol. 18. - P. 1201-1203.

106. Early upregulation of chemokine expression in fulminant hepatic failure / L. Leifeld [et al.] // J. Pathol. - 2003. - Vol. 199. - P. 335-344.

107. Eleftheriou D. Advances in childhood vasculitis / D. Eleftheriou, M. J. Dillon, P. A. Brogan // Curr Opin Rheumatol. - 2009. – Vol. 21(4). - P. 411-418.

108. Eleftheriou D. Vasculitis in children / D. Eleftheriou, P. A. Brogan // Best Practice s Research Clinical Rheumatology. - 2009. – Vol. 23. - P. 309-323.

109. Elevated soluble F(t1) inhibits endothelial repair in PR3 -AVCA - associated vasculitis / S. Le Rou, R. J. Pepper, A. Dufay, M. Neel // J. Am. Soc. Nephrol. - 2012. - №1. - P. 64.

110. Endothelial nitric oxide synthase inhibits the development of autoimmune - mediated vasculitis in mice / T. R. Schoeb, T. Jarmi, M. J. Hicks [et al.] // Arthritis Rheum. - 2012. - № 12. - P.24.

111. Erdbruegger U. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage / U. Erdbruegger, M. Haubitz, A. Woywodt // Clinica Chimica Acta. - 2006. - Vol. 373. - P. 17-26.

112. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ancara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterization / N. Ruperto, S. Ozen, A. Pistorio [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol. 69. - P. 790-797.
113. Finsterer J. Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves / J. Finsterer // *Acta Neurol. Belg.* - 2009. - Vol. 109. - P. 100-113.
114. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia, L. Tomasoni, F. Atzeni [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2010. - Vol. 9 (12). - P. 830-834.
115. Gomez-Puerta J. A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small – vessel vasculitis: an update / J. A. Gomez-Puerta, X. Bosch // *Am. J. Pathol.* - 2009. Vol. 175 (5). - P. 1790-1798.
116. Gotor J. R. Purpura de Schoenlein-Henoch / J.R.Gotor, R.Blanco, C. L. Obregon, M. A. Gonzalez Gay // *Cuadernos de autoinmunidad.* - 2013. - № 1 (6). - P. 3-9.
117. Grenda R. Nefropatia w przebiegu plamicy Henocha-Schonleina / R. Grenda // *Nefrol. Dial. Pol.* - 2008. - Vol. 12. - P. 186-192.
118. Haroon M. Should children with Henoch – Schonlein purpura and abdominal pain be treated with steroid? / M. Haroon // *Archives of Disease in Childhood.* - 2005. - Vol. 90. - P. 1196-1198.
119. Haubitz M. Mechanisms and markers of vascular damage in ANCA-associated vasculitis / M. Haubitz, A. Dhaygude, A. Woywodt // *Autoimmunity.* - 2009. - Vol.42. - P. 605-614.
120. Henoch Schonlein Purpura in children:clinical analysis of 120 cases / O. Chen, X. B. Zhu, P. Ren [et al.] // *African Health Sciences.* - 2013. – Vol. 13 (1). - 94-99.
121. Henoch-Shonlein purpura in adults: outcome and prognostic factors / E. Pillebout, E. Thervet, G. Hill [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 1271-1278.
122. Hogg N. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte

trafficking / N. Hogg, C. Berlin // *Immunol. Today.* - 1995. - Vol. 16. - P. 327-330.

123. Hu N. Dysregulated neutrophil-endothelial interaction in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) –associated vasculitides: implications for pathogenesis and disease intervention / N. Hu, J. Westra, C. G. Kallenberg // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 10 (9). – P. 536-543.

124. Imnulislam M. Childhood vasculitis – an update / M. Imnulislam, M. K. Talukdar, S. Rahman // *Bangladesh J. Child. Health.* - 2012. - Vol. 36 (1). - P. 30-35.

125. Interferon-gamma gene polymorphism +874 (A/T) in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura / H. Xu, W. Li, H. Fu, G. Jiang // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* - 2014. - Vol. 13 (3). - P. 184-189.

126. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis / Y. Kawasaki // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2011. - Vol. 15. - P. 648-657.

127. Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children. / G. Kenet, U. Nowak-Gottl // *Best Pract Res Clin Haematol.* - 2012. - Vol. 25, № 3. - P. 333-344.

128. Khasnis A. Update on vasculitis / A. Khasnis, C. Langford // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - Vol. 123. - P. 1226-1236.

129. La nephropathie du purpura rhumatoïde de l'enfant; étude Clinique et évolutive / O. Naija, J. Bouzara, R. Goucha-Louzir, T. Gargah // *La Tunisie Médicale.* - 2013. - Vol. 91 (12). - P. 700-704.

130. Lack of association between macrophage migration inhibitory factor gene (–173 G/C) polymorphism and cutaneous vasculitis / M. Amoli, J. Martin, J. Miranda-Filloy [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology.* - 2006. - Vol. 24. - P. 576-579.

131. Langford C. A. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener`s Granulomatosis / C. A. Langford, C. Talar - Williams, M. C. Sneller // *Arthritis Rheum.* - 2004. – Vol. 15; 51 (2). - P. 278-283.

132. Les facteurs prédictifs des atteintes rénales sévères du purpura

rhumatoide chez l'enfant: A propos de 34 cas / O. Naija, J. Bouzara, R. Goucha-Louzir, M. R. Lakhoua // *La Tunisie Médicale*. - 2012. - Vol. 90 (12). - P. 878-881.

133. Marchesi C. Role of the rennin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E. L. Schiffrin // *Trends. Pharmacol. Sci.* - 2008. - Vol. 29. - P. 367-374.

134. Minchali R. D. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability / R. D. Minchali, A. B. Malik // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 176 (1). - P. 107-144.

135. Molecular mechanism for hereditary protein C deficiency in two Chinese families with thrombosis / R. F. Zhou, X. H. Cai, S. Xie [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2006. - Vol. 4, №5. - P. 1154-1156.

136. Multifactorial etiopathogeny of Henoch-Schonlein purpura in pediatric age / A. Mocanu, I. Miron, S. Diaconescu [et al.] // *Revista Romana de Pediatrie*. - 2014. - Vol. LXIII (1). - P. 18-21.

137. Nephropathy in Schonlein – Henoch purpura: a retrospective study of the last 25 years / J. Vila Cots, A. Gimenez Llord, J. A. Camacho Diaz, A. Vila Santandreu // *An. Pediatr. (Barc.)*. - 2007. - № 66 (3). - P. 290-293.

138. Niskanen L. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / L. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyysönen // *Hypertension*. - 2004. - Vol. 44, №6. - P. 859-865.

139. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch [et al.] // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.

140. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children / S. Ozen // *Best Pract. Clin. Reumatol.* - 2002. - №16. - P. 411-425.

141. Paroxysmal drastic abdominal pain with tardive cutaneous lesions presenting in Henoch-Schonlein purpura / X.-L. Chen, H. Tian, J.-Z. Li [et al.] // *World Journal Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 18 (16). - P. 1991-1995.

142. Parseri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Parseri, J. Willerson // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. -

P. 2165-2168.

143. Pereira N. Vasculites sistemicas primarias da infancia / N.Pereira, C. Amara // Revista SPDV. - 2012. – Vol. 70 (2). - P. 173-180.

144. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children / G. Filler, M. Hansen, C. Le Blanc [et al.] // *Pediatr Nephrol.* - 2003. - V. 18, №5. - P. 445-444.

145. Puissant C. La fonction endotheliale: role, methods d'evaluation et limites / C. Puissant, P. Abraham, S. Durand [et al.] // *Journal des Maladies Vasculaires.* - 2014. – Vol. 39. – P. 47-56.

146. Reamy B. V. Henoch-Schonlein purpura / B. V. Reamy, P. M. Williams, I. J. Lindsay // *Am. Fam. Physician.* - 2009. - Vol. 80 (7). - P. 697-704.

147. Reed J. C. Mechanism of Apoptosis / J. C. Reed // *Am. J. Pathol.* - 2000. - Vol. 157. - P. 1415-1430.

148. Reinehr T. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch - Schonlein purpura? / T. Reinehr, G. Burk, W. Andler // *Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutriciology.* - 2000. - Vol. 31. - P. 323-324.

149. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction / P. Fever, H. Hod, H. Hammerman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2009. - Vol. 103. - P. 149-153.

150. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors / J. L. De Almeida, L. M. A. Campos, L. B. Paim [et al.] // *Jornal de Pediatria.* - 2007. – Vol. 83 (3). – P. 259-266.

151. Saulsbury F. T. Henoch-Schonlein purpura in children: report of 100 patients and a review of the literature / F. T. Saulsbury // *Medicine.* - 2004. - Vol. 78. - P. 395-409.

152. Sausbury F. T. Henoch-Schonlein purpura / F. T. Sausbury // *Curr. Opin. in rheumatology.* – 2001. - № 13. - P. 35-40.

153. Soylemezoglu O. Nitric oxide in Henoch-Schonlein purpura / O. Soylemezoglu // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* - 2002. - Vol. 31. - P. 271-274.

154. The diagnostic usefulness of video capsule endoscopy in adolescent immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein purpura) / M. Li, T. Omi, Y. Matano [et al.] // *J. Nippon Medical School*. - 2014. - Vol. 81. - P. 114-117.

155. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau, K. Bernstein, D. Celermaier [et al.] // *Am. J. Cardiol*. - 2001. - Vol. 88 (suppl. L). - P. 1-20.

156. Topaloglu R. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura / R. Topaloglu // *Journal of Rheumatology*. - 2001. - Vol. 28. - P. 2269-2273.

157. Unusual presentation of Henoch-Schonlein purpura in children - a case report / K. Vijay, C. Chandrashekar, K. Gopal [et al.] // *Indian Journal of Medical*. - 2014. – Vol. 3 (4). - P. 116-118.

158. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension / C. Savoia, L. Sada, L. Zezza [et al.] // *Int. J. Hypertens*. - 2011. – Vol. 2011. - ID281240.

159. Vasculite allergique / K. Schad, K. Kerl, R. Dummer, A. Cozzio // *Forum Med Suisse*. - 2012. - Vol. 12 (11). - P. 241-246.

160. Watts R. Vasculitis in Clinical Practice / R. Watts, D. Scott. – Springer, 2010. - 198 p.

161. Widlansky M. E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky, N. Gokce, J. F. Keaney // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2003. – Vol. 42. - P. 1149-1160.

162. Wilhelm-Bals A. Purpura de Henoch-Schonlein: une prise en charge entre pediatre et nephrologue pediatre / A. Wilhelm-Bals, H. Chehade, P. Girardin // *Paediatrica*. - 2013. - Vol. 24 (3). - P. 25-28.

163. Yilmaz A. Retrospective Assessment of Children with Henoch-Schonlein Purpura in and around Kocaeli Province and Comparison with Literature / A. Yilmaz, M. B. Aytac, Z. Ekinici // *Erciyes Med J*. - 2014. – Vol. 36 (2). - P. 62-67.

164. Yilmaz D. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch-Schonlein purpura / D. Yilmaz, K. Kavakli, N. Ozkayin // *Pediatr. Hematol.*

Oncol. - 2005. - № 22 (1). - P. 41-48.

165. Zapata K. Purpura de Henoch-Schonlein en el aduto: a proposito de un caso / K. Zapata, R. Rueda, C. De La Roche // Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. - 2011. - Vol. 19. - P. 343-348.