

УДК 616.61-002.151-053.2-036-018.74-07-092:612.017.1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИ-ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ

Одинец Ю.В. (odinesc@mail.ru), Яворович М.В. (yavorovich@yandex.ru)
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Введение. Неинвазивные ультразвуковые методы позволяют измерять толщину комплекса интима-медиа и выявлять стенозы, окклюзии или аневризмы и обнаруживать первые доклинические признаки эндотелиальной дисфункции геморрагического васкулита (ГВ).

Цель – изучить структурно-функциональное состояние эндотелия сосудов путем определения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) и показателей изменений эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ПА) у детей с ГВ разной степени тяжести в разные периоды заболевания.

Материал и методы. Объектом исследования были 39 детей в возрасте от 4 до 17 лет с различными клиническими формами ГВ. Оценка толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии проведена методом УЗИ (Pignoli P., 1986), проба реактивной гиперемии по методике D. Celermajer и соавт. (1992), определение показателей количественной оценки параметров кровотока на цифровом доплеровском ультразвуковом диагностическом комплексе *Ultima PA* с использованием линейного датчика 10-15 МГц. Согласно классификации типов реакцией эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии, выделяли положительную (увеличение диаметра плечевой артерии, близким, к 10% от исходного уровня), отрицательную (характеризуется отсутствием изменений параметров оценки) и вазоспазм.

Результаты исследования. В манифестный период ГВ в 87% случаях регистрировалась вазоконстрикция, в период выздоровления – у 56% пациентов. Толщина КИМ ОСА у пациентов с легким и среднетяжелым течением ГВ не отличалась от значений у детей контрольной группы. У детей с тяжелым течением ГВ в острый период заболевания зафиксирован достоверно больший результат в сравнении с детьми группы контроля. При сравнении показателей толщины КИМ ОСА в период начальных проявлений и на фоне проводимой терапии отмечено, что показатели не уменьшились.

Вывод. Показатель КИМ ОСА может выступать как маркер степени тяжести течения, критерий диагностики высокой степени активности, а также предиктор неблагоприятного течения патологического процесса у детей с ГВ.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, дети, комплекс интима-медиа, эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии.

Геморрагический васкулит (ГВ) является одним из наиболее часто встречающихся системных васкулитов у детей, поэтому более глубокое исследование патогенетических механизмов данного заболевания продолжает интересовать экспериментаторов и клиницистов [1]. За последние годы появились сообщения об увеличении встречаемости смешанных форм заболевания. Тяжесть течения ГВ и его прогноз по-прежнему определяются вовлечением почек в патологический процесс [2]. Довольно перспективным направлением в изучении развития ГВ считается исследование функции эндотелия. Открытие его в качестве важнейшего звена регуляции физиологических потребностей сосудов и признания эндотелиальной дисфункции как ключевого патологического состояния, привело к огромному повышению исследований его функции за последние три десятилетия [6]. В пользу дисфункции эндотелия могут свидетельствовать также не только функциональные, но и структурные изменения сосудов [5].

УЗИ играет важную роль в диагностике заболеваний сосудов. Данный метод способен определять как эндотелиальную дисфункцию, так и измерять толщину комплекса интима-медиа и выявлять стенозы, окклюзии или аневризмы [7]. На сегодняшний день неинвазивные ультразвуковые методы применяют для обнаружения

первых доклинических признаков заболевания [4, 3]. В то же время, несмотря на малоинвазивность данных методов, применение их в педиатрической практике, а именно у детей с ГВ, недостаточно изучено.

Цель исследования – изучение структурного и функционального состояния эндотелия сосудов путем определения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) и показателей изменений эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ПА) у детей с ГВ разной степени тяжести в разные периоды заболевания.

Материалы и методы

Нами обследовано 39 детей в возрасте от 4 до 17 лет по поводу ГВ, которые находились на лечении в КЗОЗ «Харьковская городская клиническая детская больница №16». Диагноз заболевания верифицировали и устанавливали с помощью общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных показателей согласно протоколу Минздрава Украины № 676 от 12.10.2006 года «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворимі з васкулітом Шенлейн-Геноха (геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна – Геноха) (ВШГ)». По формам заболевания наблюдали кожную, кожно-суставную, кожно-суставную с абдоминальным и почечным

синдромами (смешанную). Степень активности патологического процесса и тяжесть течения заболевания оценивалась по таким параметрам, как клинические проявления и данные лабораторных методов исследования, а именно уровень лейкоцитов в периферической крови, СОЭ, показатели острой фазы воспаления (серомукоид, гликопротеиды), гамма-глобулины, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). По тяжести заболевания выделены 3 основные группы пациентов: 1 группа – пациенты с легким течением заболевания (n=12), 2 группа – дети со среднетяжелым течением ГВ (n=15) и 3 группа – с тяжелым течением (n=12). Исследования проводились в острый период заболевания – период манифестных проявлений заболевания и период достижения клинико-лабораторной ремиссии. Контрольная группа составила 17 практически здоровых детей аналогичного возраста и пола.

Для достижения цели исследования всем детям основной и контрольной групп проводилось исследование функционального и структурного состояния сосудистой стенки, а именно исследование толщины КИМ ОСА методом ультразвукового дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии методом Pignoli P. (1986), проба реактивной гиперемии по методике, предложенной D. Seletmajer и соавт. (1992) и определение показателей количественной оценки параметров кровотока на цифровом доплеровском ультразвуковом диагностическом комплексе Ultima PA с использованием линейного датчика 10-15 МГц. Согласно классификации типов реакций эндотелийзависимой дилатации ПА, выделяли положительную (увеличение диаметра плечевой артерии близким к 10% от исходного уровня), отрицательную (характеризуется отсутствием изменений параметров оценки) и вазоспазм.

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

Результаты и обсуждение

Среди общего количества детей с ГВ преобладали мальчики (61% и 39%, соответственно, $p=0,016$). При анализе возрастных периодов обнаружено достоверное преобладание детей дошкольного возраста

(от 3 до 7 лет – 61%, $p=0,016$). У большего количества детей с ГВ (53,84%) диагностировалась кожно-суставная форма, у 20,51% обследуемых детей – кожно-суставная с абдоминальным синдромом, у 15,38% детей основной группы установили кожную форму заболевания и у 10,25% детей с ГВ – кожно-суставная с абдоминальным и почечными синдромами.

При анализе анамнестических данных отмечено, что у 87% ($p=0,013$) пациентов зафиксированы перенесенные ранее заболевания органов дыхания и ЛОР-органов более 2 раз в год (бронхит, пневмония, отит, ангина, хронический декомпенсированный тонзиллит). 97% ($p=0,000$) пациентов перенесли детские инфекционные заболевания, у 85% ($p=0,02$) детей, больных ГВ, имели место аллергические реакции (пищевая, лекарственная, бытовая аллергия). В табл. 1 приведены данные общеклинических, биохимических и иммунологических методов исследования, которые учитывались при оценке степени активности и тяжести процесса.

Оценка показателей эндотелийзависимой дилатации ПА показала, что у детей с ГВ, которые вошли в основную группу в манифестный период заболевания, в 87% случаев регистрировалась констрикция сосуда (% дилатации < 0), у 13% пациентов дилатация составила от 0 до 10%, что значительно ниже в сравнении с контрольной группой (MW U Test: $p_{к-1\text{острый период}}=0,0000$, $p_{к-2\text{острый период}}=0,0000$, $p_{к-3\text{острый период}}=0,0000$). В период выздоровления зафиксирована вазоконстрикция у 56% пациентов. У 38% пациентов проба считалась отрицательной и у 6% - положительной ($T=12$, $p_{1\text{острый период}-1\text{ремиссия}}=0,034171$; $T=0$, $p_{2\text{острый период}-2\text{ремиссия}}=0,000655$), однако показатели сохранялись достоверно ниже в сравнении с группой контроля (MW U Test: $p_{к-1\text{ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-2\text{ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-3\text{ремиссия}}=0,0000$; $T=16$, $p_{3\text{острый период}-3\text{ремиссия}}=0,071190$). Приведенные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у всех обследуемых детей, а степень повреждения эндотелия достаточно велика, учитывая сохраняющиеся изменения на фоне лечения, особенно у детей с тяжелым течением ГВ (табл. 2).

Измерение КИМ ОСА, как показателя функционального и структурного состояния эндотелия сосудов, показало, что у детей 3 группы в острый период заболевания зафиксирован достоверно наибольший результат в сравнении с группой контроля 1,00 (0,90;1,05) мм (MW U Test: $p_{к-3\text{острый период}}=0,0000$). У детей 1 и 2 групп по-

Таблица 1. – Лабораторные показатели оценки степени тяжести ГВ (Me (Lq; Uq) в острый период заболевания

Показатель	Легкая, n=12	Среднетяжелая, n=15	Тяжелая, n=12
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,85(5,10;6,90)	8,2(6,0;10,2)	9,1(7,2;12,3)
СОЭ, мм/ч	12(11;15)	20(18;20)	22(19;25)
Серомукоид, ед.	5,1(4,3;6,3)	5,3(4,5;7,8)	9,7(7,6;10,4)
Гликопротеиды, ед.	0,439(0,343;0,494)	0,533(0,320;0,570)	0,533(0,417;0,601)
ЦИК, у.е.	67(61;75)	87(78;97)	123(112;157)
γ-глобулины, %	18,7(17,3;19,8)	21,4(19,0;24,1)	20,5(17,0;22,7)

Примечание – * $-p < 0,05$ при сравнении с показателями группы контроля

казатели сохраняются на уровне нормальных 0,60 (0,55;0,75) мм и 0,65 (0,60;0,70) мм, соответственно (MW U Test: $p_{к-1\text{острый период}}=0,8247$, $p_{к-2\text{острый период}}=0,1926$). При определении данных показателей в период улучшения установлено, что у детей с легким и средне-тяжелым течением ГВ толщина КИМ ОСА остается на уровне нормальной относительно детей контрольной группы 0,53 (0,50;0,65) мм и 0,60 (0,50;0,65) мм, соответственно (MW U Test: $p_{к-1\text{ремиссия}}=0,0394$, $p_{к-2\text{ремиссия}}=0,0823$). На фоне сравнения толщины КИМ ОСА в период начальных проявлений и на фоне проводимой терапии очевидно, что показатели не уменьшились ($T=4$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,090970$; MW U Test: $p_{к-3\text{ремиссия}}=0,0000$). Таким образом, толщину КИМ ОСА можно рассматривать как маркер тяжести течения заболевания, а, учитывая малоинвазивность данного метода, возможное в дальнейшем внедрение в общий план обследования детей с ГВ (табл. 2).

У пациентов 1 группы выявлено наличие достоверно положительной корреляции уровней лейкоцитов, СОЭ, гликопротеидов и показателей КИМ ОСА ($r=+0,31$, $r=+0,57$, $r=+0,30$, соответственно, при $p<0,05$). У пациентов 2 группы выявлена положительная корреляция уровней лейкоцитов, СОЭ, гамма-глобулинов и показателей КИМ ОСА ($r=+0,33$, $r=+0,75$, $r=+0,39$, соответственно, при $p<0,05$). У детей 3 группы выявлена прямая корреляция уровней СОЭ, гликопротеидов, серомукоида, гамма-глобулинов, ЦИК и показателей КИМ ОСА ($r=+0,72$, $r=+0,38$, $r=+0,65$, $r=+0,62$, $r=+0,34$ при $p<0,05$), а также определяется обратная корреляция уровней лейкоцитов в периферической крови и показателей КИМ ОСА ($r=-0,42$ при $p<0,05$).

Выводы

1. Изменения показателей эндотелий зависят от дилатации ПА в период начальных проявлений ГВ указывают на наличие эндотелиальной дисфункции у всех детей, больных ГВ.
2. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с легким и средне-тяжелым течением ГВ не отличалась от значений у детей контрольной группы, что, предположи-

Литература

1. Геморрагический васкулит у детей : учеб.-метод. пособие / В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.
2. Лыскина Г. А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей / Г. А. Лыскина, Г. А. Зиновьева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 131-136.
3. Ciccone M. M. Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity / M. M. Ciccone, V. Miniello, R. Marchioli et al. // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. – 2011. – Vol. 18, №6. – P. 831-835.
4. Ding Y. Y. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki

Таблица 2 – Показатели функционального состояния эндотелия сосудов у детей с ГВ в динамике заболевания (Me (Lq; Uq))

Группы	Острый период	Ремиссия	T, p
КИМ ОСА, мм			
1 группа (n=12)	0,60 (0,55;0,75)	0,53 (0,50;0,65)	$T=2$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,015157$
2 группа (n=15)	0,65 (0,60;0,70)	0,60 (0,50;0,65)	$T=2$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,025063$
3 группа (n=12)	1,00 (0,90;1,05)	0,95 (0,90;1,00)	$T=4$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,090970$
Группа контроля	0,62 (0,61;0,64)	0,62 (0,61;0,64)	
KWH (острый период)=28,99, $p=0,0000$; KWH (ремиссия)=31,48, $p=0,0000$; MW U Test: $p_{\text{острый период-2острый период}}=0,4494$, $p_{\text{острый период-3острый период}}=0,0000$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-1\text{острый период}}=0,8247$, $p_{к-2\text{острый период}}=0,1926$, $p_{к-3\text{острый период}}=0,0000$; $p_{\text{ремиссия-2ремиссия}}=0,3538$, $p_{\text{ремиссия-3ремиссия}}=0,0000$, $p_{\text{ремиссия-ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-1\text{ремиссия}}=0,0394$, $p_{к-2\text{ремиссия}}=0,0823$, $p_{к-3\text{ремиссия}}=0,0000$			
Дилатация ПА на 30 с от исходного диаметра, %			
1 группа (n=12)	-10,00 (-19,78;-4,00)	0,00 (-6,00;0,50)	$T=12$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,034171$
2 группа (n=15)	-9,52 (-16,66;0,00)	0,00 (-4,76;7,00)	$T=0$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,000655$
3 группа (n=12)	-10,93 (-15,09;-7,69)	-10,33 (-13,67;-4,86)	$T=16$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,071190$
Группа контроля	20,00 (18,42;24,00)	20,00 (18,42;24,00)	
KWH (острый период)=35,38, $p=0,0000$; KWH (ремиссия)=41,6, $p=0,0000$; MW U Test: $p_{\text{острый период-2острый период}}=0,3171$, $p_{\text{острый период-3острый период}}=0,9080$, $p_{\text{острый период-ремиссия}}=0,5258$, $p_{к-1\text{острый период}}=0,0000$, $p_{к-2\text{острый период}}=0,0000$, $p_{к-3\text{острый период}}=0,0000$; $p_{\text{ремиссия-2ремиссия}}=0,2045$, $p_{\text{ремиссия-3ремиссия}}=0,0014$, $p_{\text{ремиссия-ремиссия}}=0,0013$, $p_{к-1\text{ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-2\text{ремиссия}}=0,0000$, $p_{к-3\text{ремиссия}}=0,0000$			

Примечание – * $p<0,05$ при сравнении с показателями группы контроля

тельно, может свидетельствовать о сохранении компенсаторных свойств организма.

3. Изменения при тяжелом течении указывают на более выраженную степень повреждения эндотелия и улучшение их на фоне проводимой терапии.

4. Показатель КИМ ОСА может выступать как маркер степени тяжести течения, критерий высокой степени активности, а также предиктор неблагоприятного течения патологического процесса у детей с ГВ.

Literatura

1. Gemorragicheskiy vaskulit u detey : ucheb.-metod. posobie / V. A. Kuvshinnikov, S. G. Shenets. – Minsk : BGMU, 2014. – 31 s.
2. Lyiskina G. A. Nekotorye aspekty razvitiya, techeniya i lecheniya bolezni Shenleya-Genoha u detey / G. A. Lyiskina, G. A. Zinoveva // Pediatriya. – 2010. – T. 89, № 6. – S. 131-136.
3. Ciccone M. M. Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity / M. M. Ciccone, V. Miniello, R. Marchioli et al. // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. – 2011. – Vol. 18, №6. – P. 831-835.
4. Ding Y. Y. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki disease / Y. Y. Ding, Y. Ren, X. Feng et al. // Pediatric research.

disease / Y. Y. Ding, Y. Ren, X. Feng et al. // *Pediatric research*. – 2013. – Vol.75, №3. – P. 453-458.

5. Дуднік В. М. Оцінка наявності ендотеліальної дисфункції у дітей з пурпурою Шенлейн-Геноха за показниками ультразвукової доплерографії / В.М. Дуднік, Т.Г. Король // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Т. 5, №. 2. – С. 34-44.

6. Flammer A. J. The assessment of endothelial function from research into clinical practice / A. J. Flammer, T. Anderson, Celermajer D.S. et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol.126, №. 6. – P. 753-767.

7. Stiegler H. Gefäßsonographie / H. Stiegler // *Der Internist*. – 2012. – Vol.53, №3. – P. 298-308.

– 2013. – Vol.75, №3. – P. 453-458.

5. Dudnik V. M. Otsinka nayavnosti endotelialnoyi disfunktsiyi u ditey z purpuroyu Shenleyn-Genoha za pokaznikami ultrazvukovo yi doplerografii / V.M. Dudnik, T.G. Korol // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Т. 5, №. 2. – С. 34-44.

6. Flammer A. J. The assessment of endothelial function from research into clinical practice / A. J. Flammer, T. Anderson, Celermajer D.S. et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol.126, №. 6. – P. 753-767.

7. Stiegler H. Gefäßsonographie / H. Stiegler // *Der Internist*. – 2012. – Vol.53, №3. – P. 298-308.

CHARACTERISTIC INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AS DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA OF THE COURSE OF HEMORRHAGIC VASCULITIS IN CHILDREN

Odinets Yu. V., Yavorovych M. V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. Noninvasive ultrasound methods allow to measure the sickness of the intima-media complex and reveal stenosis, occlusions or aneurysms as well as find first preclinical signs of endothelial dysfunction in hemorrhagic vasculitis (HV).

The aim of the study was to investigate the structural and functional state of the vascular endothelium by evaluating the sickness of the intima-media complex of the common carotid artery (IMC CCA) and indicators of changes in endothelium-dependent dilatation of the brachial artery in children with HV of various severity at different stages of the disease.

Material and methods. A total of 39 children aged 4 to 17 years with various clinical forms of HV were examined. The sickness of the intima-media complex of the common carotid artery was evaluated by ultrasound examination (Pignoli P., 1986), the reactive hyperemia test was performed according to the technique of Celermajer et al. (1992), the indices of quantitative estimation of blood flow parameters were determined by means of the digital ultrasonic diagnostic Doppler unit Ultima PA with a 10.0-15.0 MHz linear transducer. In accordance with the classification of reaction types of endothelium-dependent dilatation of the brachial artery we distinguished a positive reaction (increased brachial artery diameter by up to 10% from the baseline), a negative reaction (absence of changes in the assessed parameters) and a vasospasm.

Results. During the symptomatic period of HV vasoconstriction was recorded in 87% of patients while during the recovery period it was found in 56% of patients. The thickness of the IMC CCA in patients with mild and moderate course of HV did not differ from values in children of the control group. Children with severe HV during the acute phase of the disease demonstrated significantly higher results as compared to the children of the control group. The thickness of the IMC CCA during the administered therapy did not reduce as compared to the baseline.

Conclusion. The IMC CCA index can be used as a marker of severity and a diagnostic criterion of high activity as well as a predictor of unfavourable course of the pathological process in children with HV.

Keywords: hemorrhagic vasculitis, children, intima-media complex, endothelium-dependent dilatation of the brachial artery.

Поступила: 29.02.2016

Отрецензирована: 21.11.2016