



Д-р мед. наук, професор  
О.М. Охотнікова

**О.М. Охотнікова**, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри,  
**О.В. Поночевна**, канд. мед. наук, доцент,  
**К.В. Мелліна**, канд. мед. наук, доцент,  
**О.Г. Кваченюк**  
кафедра педіатрії № 1  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей

**М**еханізм участі ендотелію у виникненні та розвитку різноманітних патологічних станів багатогранний та пов'язаний не лише з регуляцією судинного тонуусу, але й з участю в процесі атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Ендотелій відіграє ключову роль у підтримці нормального тонуусу і структури судин, локального гомеостазу та процесів проліферації клітин судинної стінки [2, 4].

Відкриття останньої чверті ХХ ст. довели активну роль ендотелію у периферійній регуляції кровообігу, коли у дослідках з видаленням ендотеліальних клітин було встановлено, що тонуусом судин керує не рефлекторний механізм, а саме клітини ендотелію [72]. Ендотеліальні структури беруть участь у всіх фазах гострого та хронічного запалення, а саме у початковій вазодилатації, підвищенні судинної проникності та адгезії. Ендотелій відіграє важливу роль у системі гемостазу за рахунок своєї антитромбогенної активності, а також є важливим модулятором багатьох фізіологічних та біологічних властивостей судинної стінки [37, 63]. Слід відмітити, що саме стан ендотелію визначає характер перебігу судинних уражень при захворюваннях як ревматичного [2, 22, 37, 35], так і неревматичного профілю [8, 9].

Ревматичні захворювання з тривалим перебігом негативно впливають на функціональний стан ендотелію, що підтверджується дослідженнями шкірного кровотоку методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) та ультразвуковим дослідженням зміни діаметру плечової артерії у відповідь на механічну стимуляцію [2, 14, 21, 28]. Деякі з найбільш поширених захворювань характеризуються аномальними змінами, що відбуваються всередині кровоносних судин і змінюють їх функцію і відповідь.

Системна вазомоторна ендотеліальна дисфункція (ЕДФ) є показником ризику розвитку серцево-судинних катастроф при різноманітних захворюваннях, у тому числі системних ревматичних процесах. При цьому відмічається стійкий взаємозв'язок між показниками пошкодження ендотелію і порушенням згортання крові, процесами атерогенезу та рівнем прозапальних цитокінів [1, 12, 30, 38, 58, 75].

### Патогенетичні механізми ЕДФ

Згідно з сучасними уявленнями, основою патогенезу системних васкулітів (СВ) є порушення взаємодії між ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами судинної стінки, фібробластами, макрофагами, моноцитами, Т- і В-лімфоцитами, опасистими клітинами. Порушується взаємодія як між цими клітинами, так і з компонентами матриксу сполучної тканини.

Патогенез схематично представляють як складний багатоетапний процес, що ймовірно починається з мікрovasкулярного пошкодження. Вже на ранніх етапах хвороби спостерігається генералізована васкулопатія, прогресування якої призводить до фіброзної гіперплазії інтими, фіброзу адвентиції, різкого звуження та облітерації судин з наступною ішемією. Припускається, що пошкодження ендотелію мікросудин асоціюється з аутоімунними та запальними реакціями. Наслідок цих процесів – активація фіброblastів і розвиток фіброзу. Активовані фіброblastи в пошкоджених тканинах трансформуються в міофіброblastи, що починають синтезувати білки екстрацелюлярного матриксу в надлишковій кількості, що завершується фіброзуванням тканин [24, 80].

На сьогодні судинний ендотелій уявляється не просто як напівпроникна мембрана, яка вистилає внутрішню поверхню серця і судин, а дифузно розсіяний ендокринний орган, що безперервно продукує біологічно активні речовини. Однією з функцій ендотелію є збалансоване вивільнення регуляторних субстанцій, визначальних для цілісної роботи системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль у діяльності організму, зокрема в регуляції тону судин (секреція вазоактивних регуляторів), підтриманні їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації), підтриманні гемостазу (продукція та регуляція факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів), беруть участь у процесах місцевого запалення (синтез про- та протизапальних факторів) [16, 34].

ЕДФ характеризується дисбалансом вазодилатуючих (оксид азоту (NO), простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрій-уретичний пептид С-типу) і вазоконстрикторних (ендотелін-1, ангіотензин II, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин H<sub>2</sub>) субстанцій [43]. Під впливом різних пошкоджувальних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних та ін.) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі фактори зменшується, відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатуючої здатності судин, а утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан ЕДФ. Можливі наслідки ЕДФ наведені на рисунку.

Системна вазомоторна ЕДФ є показником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та обумовлює перебіг судинних уражень, визначає розвиток, клінічні прояви та прогноз при цих процесах [2, 18, 44, 46].

**Існують дані, що ЕДФ є одним з перших передвісників тромботичних кардіоваскулярних порушень [3, 54].**

Вазомоторну форму ЕДФ, так само як і збільшення комплексу інтима-медіа (КІМ), вважають предиктором розвитку серцево-судинної патології [12, 19]. Клітини периферійної крові одними з перших реагують на розвиток системного запалення, а також самі є безпосередніми учасниками патогенезу, які секретують про- і протизапальні медіатори, що обумовлюють різні міжклітинні взаємодії, розвиток ЕДФ та імунної відповіді.

Важливим компонентом подій, що відбуваються при активації та пошкодженні клітин, є структурно-функціональні зміни клітинних мембран та/або їх взаємодії з білками цитоскелету, які опосередковують як оптимізацію ефекторних механізмів при стимуляції клітинних сигнальних систем, так і пряму ушкоджувальну дію



Можливі наслідки ЕДФ [49]

патогенних факторів на клітинні мембрани. Як при фізіологічній стимуляції деяких клітин (імунокомпетентні клітини, нейрони), так і при їх пошкодженні розвивається феномен блеббінгу плазматичної мембрани. Він проявляється утворенням на клітинній поверхні бульбашкоподібних випинань, в генезі яких грають роль порушення мембран-цитоскелетних взаємодій, примембранний енергетичний і іонний дисбаланс, оксидативний стрес, активація низки сигнальних каскадних внутрішньоклітинних шляхів.

Судинна патологія багато в чому визначає прогноз ревматичних захворювань, що підтверджує значущість виявлення порушень мікроциркуляції (МЦ) у хворих ревматичного профілю [15, 28, 31, 35]. Система МЦ характеризується високою реактивністю та швидкою відповіддю неспецифічної реакції на різні функціональні і патологічні процеси [36, 41]. Водночас лишаються нез'ясованими питання діагностики ЕДФ, її ролі у патогенезі системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ), СВ та її взаємовідношень зі станом системи МЦ.

В останнє десятиріччя у хворих на ревматичні захворювання проведені порівняльні дослідження негативної дії на стан судин традиційних факторів, у тому числі токсичних компонентів тютюнового диму, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, надлишкового живлення хлориду натрію та низки інших, а також маркерів імунологічної активності. Згідно з результатами цих досліджень, провідна роль в розвитку ЕДФ у хворих на ревматоїдний артрит належить прозапальним цитокінам [6, 18, 50, 64].

Всім цитокінам притаманні загальні риси, зокрема низька молекулярна маса, автокринний та паракринний способи клітинної регуляції, участь у розвитку імунної відповіді та запаленні, участь у регуляції синтезу ДНК, РНК і білка в клітині, взаємодія між собою та з іншими медіаторами [33].

Завдяки роботам Meredith-Cremers (2005), Sommers Н. зі співавт. (2004) був встановлений прямий зв'язок між показниками гуморальної та імунологічної активності – рівнями швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та маркерами ЕДФ, у тому числі значенням блеббінгу мембран лімфоцитів [59, 71].

Блеббінг – універсальний біологічний феномен, один з основних початкових проявів загибелі клітини (у тому числі при апоптозі та некрозі), а також морфологічний прояв пошкодження клітини, але не призводить до клітинної загибелі (спричинений гіпоксією, інтоксикацією, дією вірусів). Блеббінг плазматичної мембрани – потенційно оборотний стан. Можливими наслідками блеббінгу є відновлення вихідної структури мембрани та її контактів з цитоскелетом, «злушчування» бульбашок з поверхні клітин, компартменталізація цитоплазми і формування апоптотичних тілець, а також лізис клітини при утворенні великих бульбашок. Досить імовірно, що динамічні зміни клітинних мембран, зумовлені зміною мембран-цитоскелетних взаємодій і проявляються блеббінгом у клітинах периферійної крові, можуть відображати характер розвитку системної запальної відповіді [71, 73].

### Інструментальні та лабораторні методи детекції ЕДФ

Судинна патологія багато в чому визначає прогноз захворювання, саме тому важливим є раннє виявлення

порушень МЦ у хворих ревматичного профілю. МЦ являє собою найдрібнішу одиницю системи кровообігу. Такі порушення МЦ, як зниження шкірного кровотоку, зниження чутливості до симпатичної стимуляції, нерівномірність калібру венул, їхня звивистість, визначаються вже на ранніх стадіях запального процесу, а ступінь змін відповідає тривалості та активності захворювання.

Існує безліч методів дослідження стану МЦ. Такі методи, як офтальмоскопія, мікроскопія бульбарної кон'юнктиви, шкіри, нігтьового ложа, дають змогу оцінити структуру та діаметр судини, стан її тонусу, внутрішньо- та позасудинні зміни (сповільнення кровотоку, сладж, стаз, геморагії тощо), але не виявляють особливості регуляції периферійного кровотоку [13, 27, 70]. Оцінка тканинного кровотоку за допомогою оклюзивної платизмографії, радіоактивних ізотопів, флуоресцентної мікроангіографії не знайшли широкого застосування, оскільки достатньо складні або потребують дороговартісної техніки.

ЛДФ дає змогу не тільки визначити загальний рівень периферійної перфузії, але й оцінити регуляцію кровотоку в мікроциркуляторному руслі (МЦР), що особливо важливо при диференційованому виборі терапії. ЛДФ базується на реєстрації частотної характеристики лазерного променя, відбитого від компонентів крові (в основному еритроцитів), що рухаються у напрямку променя. Зміна частоти відбитого лазерного випромінювання (ефект Доплера) є прямопропорційною швидкості руху клітин крові у вимірюваному об'ємі тканини. Величина перфузії є пропорційною швидкості руху еритроцитів, гематокриту та кількості функціонуючих на глибині 1,5 мм капілярів у досліджуваній ділянці шкіри [21].

Деякі автори [12, 14, 60] зазначають, що шкірні судини здатні швидко реагувати на різні подразники, в основі чого лежать явища вазоконстрикції та вазодилатації, що викликаються судинно-руховими нервами, особливо в ділянках з великою кількістю артеріоло-венулярних анастомозів. Там, де їх немає або замала кількість, вазоконстрикція та вазодилатація залежать від стану базального тонусу судини.

Важливе значення для оцінки тканинного кровотоку мають функціональні проби, що спричинюють локальний стрес. Так, артеріальна оклюзія впродовж 3 хв та локальне нагрівання індукують специфічну локальну потребу в шкірній перфузії, моделюючи судинну реакцію на запалення [28].

На основі аналізу вихідної доплерограми та розрахунку функціональних проб можна робити висновок про гемодинамічний тип МЦ. До **основних гемодинамічних типів відносять:**

- нормоциркуляторний (без змін);
- гіперемічний (при збільшенні притоку крові в МЦР);
- спастичний (зниження припливу крові в МЦР за рахунок спазму привідних мікросудин);
- стазичний (зниження швидкості кровотоку та стаз крові на рівні капілярної ланки, що свідчить про наявність внутрішньосудинних змін);
- застійний (застій крові на рівні венул та посткапілярів) [23].

**З інструментальних методів визначення стану функції ендотелію використовують три основні методики:**

- коронарну ангіографію;
- оклюзивну плетизмографію;
- ультразвукове дослідження зміни діаметру плечової артерії.

Методи засновані на визначенні судинно-рухової функції ендотелію шляхом вимірювання діаметра судини та/або кровотоку в ньому у відповідь на фармакологічні або механічні стимули [28, 61]. До фармакологічних стимулів відносять ацетилхолін (АХ) [79], а до механічних – тимчасову оклюзію судини з вимірюванням реактивної гіперемії [60].

**Коронарографія** – дорога та не завжди доступна методика, особливо для спостереження за зміною функції ендотелію у відповідь на проведену терапію, тому все більше отримують поширення неінвазивні методики.

Частіше використовується запропонований у 1992 р. D.S. Gelemaier метод візуалізації просвіту плечової артерії за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності. В основі методу лежить зміна діаметру плечової артерії у відповідь на механічну стимуляцію (постоклюзійне підвищення швидкості кровотоку), що дає змогу досить точно оцінити стан ендотелій-залежної вазодилатації. Нормальною реакцією вважають розширення плечової артерії на 10% та більше від вихідного діаметру. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція свідчать про ЕДФ [22, 60].

Як результат порушень МЦ виникає тканинна гіпоксія. Чутливість клітин різних органів до гіпоксії суттєво відрізняється. У досліджах *in vitro* показано, що найбільш стійким є судинний ендотелій, адже ендотеліальні клітини переносять аноксію протягом 4 діб без видимих морфологічних ознак пошкодження [10]. У досліджах на культурі ендотеліоцитів було встановлено, що гостра гіпоксія стимулює появу фактора Віллебранда та Р-селектину, який є молекулою адгезії для лейкоцитів і тромбоцитів. Ці процеси відбуваються вже через 1 год після початку гіпоксії за рахунок вивільнення біологічно активних речовин з тілець Weibel–Palade, в яких вони депонуються [2]. Стимулюється також синтез тромбоспондину-1, який є одним з регуляторів адгезії тромбоцитів, що гальмують утворення тромбоцитарно-ендотеліальних молекул адгезії (PECAM-1) [39]. В умовах хронічної гіпоксії у зв'язку з порушенням синтезу тромбомодуліну та тканинного активатора плазміногену змінюється проникність ендотелію, переважають вазоспастичні реакції, що свідчать про зростаючу ЕДФ [12, 14].

Натепер відомо, що ендотелій контролює судинний тонус, ріст гладеньком'язових клітин, тромбоутворення, фібриноліз та багато інших процесів [22]. До факторів вазодилатації окрім NO відносять: фактор гіперполяризації ендотелію, простагландин-12, натрій-уретичний пептид С-типу, адренomedулін. До факторів вазоконстрикції належать ендотелін, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин Е<sub>2</sub>, ендопероксиди та ін. [27]. NO не лише викликає релаксацію гладенької мускулатури судини, але й пригнічує адгезію та агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів, макрофагальну активність [17, 47].

Тривалі роки ендотелій розцінювали лише як просту напівпроникну мембрану, але у 1980 р. R. Furchgott та J. Zawadzki довели, що вазодилатація, спричинена АХ, залежить від цілісності ендотелію, який продукує



ендотелій-залежний релаксуючий фактор — оксид азоту (NO) [67]. Останній утворюється за участю NO-синтази, що міститься в ендотеліальних клітинах, субстратом для його синтезу є L-аргінін [47]. Є два рівня секреції NO — базальний та стимульований. Базальний рівень NO в нормальних умовах підтримує тонус судин у спокої та забезпечує неадгезивність ендотелію по відношенню до формених елементів крові [38].

Стимульовану секрецію NO спричинюють такі речовини, як АХ та брадикінін, а також механічна деформація судин, гіпоксія, напруга зсуву [4]. *Під напругою зсуву* на поверхні ендотелію розуміють силу, що діє на ендотелій при русі крові. Вона визначається в'язкістю крові, швидкістю кровотоку та вираженістю вазоспазму. Завдяки стимульованій секреції NO судина відповідає дилатацією на приплив крові. Активуючи гуанілатциклазу, NO збільшує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в гладеньком'язових клітинах та тромбоцитах, що обумовлює вазодилатацію, інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин та гальмує активність тромбоцитів і макрофагів [81].

Реакція синтезу NO каталізується за допомогою трьох основних лізоформ NO-синтази: двох конститутивних — нейрональної та ендотеліальної і однієї індукційної. Усі ізоформи належать до класу гемумісних цитохромів. Конститутивні ізоформи є кальцій-залежними і синтезують NO у невеликій кількості протягом декількох секунд у відповідь на стимул. Зміна концентрації внутрішньоклітинного кальцію і кисню та напруги зсуву також активують конститутивну NO-синтазу. На відміну від конститутивних ізоформ активність індукційної NO-синтази не залежить від рівня кальцію, вона утворюється тільки при патологічних станах і зумовлює продукцію NO у значно більшій кількості та протягом більш тривалого часу. У нормі основна роль у регуляції судинного тонузу належить ендотеліальній фракції синтази NO, яку вважають одним з найважливіших факторів ендогенної кардіопротекції. Її розглядають як один з маркерів функціонального стану ендотелію [11].

Ендотеліальний фактор гіперполяризації призводить до відкриття калієвих та кальцій-залежних каналів у гладеньких м'язах та виділяється не постійно, а тільки під впливом стимулів, зокрема АХ, брадикініну, тромбіну, гістаміну, аденозиндифосфату (АДФ), аденозинтрифосфату (АТФ). Його дія на судинний тонус мінімальна.

Простациклін та адреномодулін утворюються в ендотеліоцитах у разі впливу гіпоксії та напруги зсуву паралельно з NO. За рахунок активації аденілатциклази збільшується вміст циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Його основний ефект пов'язаний з пригніченням агрегації тромбоцитів.

Основними антагоністами NO є ендотеліни. Ці потужні вазоконстриктори мають також виражену мітогенну активність щодо клітин ендотелію і гладеньком'язових клітин та здатні спричинювати експресію молекул адгезії.

У фізіологічних умовах переважає вивільнення релаксуючих факторів, що відповідальні за адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб і фізичних навантажень [2, 58, 69]. При різних захворюваннях, що супроводжуються васкулітом, здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючий фактор

зменшується, а утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, що визначається як ЕДФ [14, 65].

Багатьма дослідниками [1, 48, 50] відзначена участь фактора Віллебранда (ФВ) та його антигену у розвитку судинної патології при ревматичних захворюваннях. Відомо, що ФВ бере участь в адгезії тромбоцитів до ендотелію в зоні судинного пошкодження і підсилює агрегацію тромбоцитів. Антиген ФВ не лише синтезується ендотелієм, але й депонується в ньому та вивільнюється при пошкодженні клітин [2, 5]. Антиген ФВ також має високу функціональну активність по відношенню до зв'язування з мембранними рецепторами неактивованих тромбоцитів та молодих еритроцитів, що призводить до формування тромбів у мікросудинах, поглиблюючи вже наявні порушення реології крові. Параметри реологічних властивостей крові за рахунок еритроцитарно-тромбоцитарної (агрегація, деформація клітин) та плазмової (в'язкість, еластичність, релаксація, поверхневий натяг) ланок, ендотеліну, цГМФ та нітритів у крові мають прогностичне значення щодо перебігу захворювань, що пов'язані з порушенням МЦР.

При вивченні в'язкості плазми крові при оцінюванні ступеня активності патологічного процесу переважає значення ШОЕ та вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові. Більш виражене збільшення параметрів в'язкості плазми крові виявляється у хворих з ревматоїдним васкулітом і дигітальним артеріїтом [29, 41]. У таких випадках спостерігається найбільше зниження реологічних властивостей крові і гемореологічних порушень у судинах різного калібру.

У літературі існують дані про те, що високий ступінь активності системного запалення характеризується зростанням вираженості ЕДФ зі збільшенням кількості блебінгуючих лейкоцитів периферійної крові (з початковим блебінгом — до 26%, з термінальним — до 31%); кількості молекул тромбоцитарно-ендотеліальної адгезії — до 5,2 одиниць, зниженням атромбогенного потенціалу та показника репаративної функції ендотелію — на третину в порівнянні з рівнем хворих з помірною активністю [37].

Поряд з методами лабораторної оцінки ЕДФ велика увага приділяється *генетичним аспектам*. Встановлено, що ймовірність розвитку і перебіг захворювань значною мірою залежать від генотипу хворого, що визначає функціональну спроможність ферментативних систем. Нового поштовху в дослідженнях ролі ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в патогенезі серцево-судинної патології надало з'ясування послідовності нуклеотидів у гені eNOS і встановлення декількох варіантів генетичного поліморфізму цього гена. Найважливішими факторами, які визначають ефективність дії ферменту NO-синтази в клітині, є рівень гена, інтенсивність посттрансляційної модифікації і швидкість руйнування протеїну. Усі ці чинники впливають на перебіг серцево-судинних захворювань, у тому числі і СВ.

З'ясувати послідовність нуклеотидів у гені eNOS людини вперше вдалося Р. Marsden et al. Серед 15 алельних варіантів гена eNOS виділено три варіанти поліморфізму, які найчастіше зустрічаються у пацієнтів з серцево-судинними хворобами, а отже є найбільш вагомими факторами ризику розвитку цієї патології. Доведено, що поліморфізм у промоторі eNOS призводить до зменшення транскрипції цього

гена, як наслідок – утворення недостатньої кількості молекул eNOS, яких не вистачає для синтезу додаткової кількості NO в умовах оксидативного стресу. У результаті цього судини розширюються менше, адгезії і агрегації тромбоцитів не вдається запобігти, а інші механізми ангіо- і кардіопротекторної дії NO виявляються недостатніми. Отже, дефіцит NO призводить до порушення судинного тонуусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін у судинній стінці, активації прозапальних цитокінів [11].

### ЕДФ і СВ: що причина, а що наслідок

СВ — група хвороб, при яких ішемія і некроз тканин виникають внаслідок запалення кровеносних судин (первинного або вторинного по відношенню до основного захворювання). Клінічні прояви васкулітів залежать від типу, розміру і локалізації уражених судин, а також активності системного запалення. Симптоми і клінічні прояви обумовлені одночасним або послідовним залученням різних органів і систем внаслідок їх ішемізації і геморагічних порушень у зв'язку з ураженням кровеносних судин. Причому клінічні прояви визначаються розміром залучених у патологічний процес судин і глибиною ураження судинної стінки.

Основою патогенезу СВ є імунні механізми. **Залежно від характеру імуннопатологічного процесу, первинні СВ поділяються на три групи:**

- васкуліти, пов'язані з імунними комплексами;
- васкуліти, пов'язані з органоспецифічними антитілами;
- васкуліти, пов'язані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами [13].

**Васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними автоантітілами (ANCA)**, характеризуються некротичним запаленням дрібних судин в поєднанні з синтезом цитоплазматичних автоантітіл, які спрямовані проти протеїнази-3 (PR3) або проти мієлопероксидази (MPO) нейтрофілів (див. таблицю).

Етіопатогенез цих розладів досі повністю не з'ясований, але клінічні, а також експериментальні дані переконливо свідчать про провідну роль автоімунних реакцій проти PR3 і MPO в розвитку хвороби. Клінічно PR3-ANCA тісно пов'язані з гранулематозним васкулітом (гранулематоз Вегенера), а MPO-ANCA – з некротизуючим васкулітом дрібних судин (мікроскопічний поліангіїт). Рівні PR3-ANCA і MPO-ANCA, тим не менш, не повною мірою відображають активність захворювання. *In vitro* ANCA-активовані нейтрофіли виділяють літичні ферменти і активні форми кисню, процес посилюється через альтернативний шлях системи комплементу. У контексті ендотеліальних клітин цей процес призводить до ураження ендотелію і його лізису.

Експериментальні дослідження переконливо продемонстрували патогенний потенціал MPO-ANCA для некротичного гломерулонефриту і легеневого капіляриту. Для PR3-ANCA-асоційованого гранулематозного васкуліту тваринна модель відсутня. Вірогідно, в цьому випадку ефекторні Т-клітини, зокрема клітини Th17, грають важливу патогенну роль на додаток до ANCA. І, нарешті, мікробні чинники, зокрема золотистий стафілокок і грамнегативні бактерії, можуть відігравати певну роль в індукції захворювання і його перебігу [74, 76].

Захворювання, асоційовані з PR3-ANCA та MPO-ANCA [76]

Назва хвороби	Чутливість	
	PR3-ANCA (%)	MPO-ANCA (%)
Гранулематоз Вегенера	66	24
Мікроскопічний поліангіїт	26	58
Ідіопатичний серпоподібний гломерулонефрит	30	64
Синдром Чарга-Стросс	< 5	40

В патогенезі ANCA-асоційованих васкулітів беруть участь нейтрофіли, які активуються цитокінами і хемокінами, що призводить до порушення апоптозу, транслокації PR3 і MPO з лізосом на мембрану клітин, де вони зв'язуються з ANCA, що нарешті призводить до дегрануляції та підвищення стимуляції нейтрофілів. У відповідь на ці процеси активується ліпооксигеназний шлях та виробляються лейкотрієни (LTB4), які проходять через ендотеліальний бар'єр та індукують експресію IL-1 і IL-8 у нейтрофілах [75].

При PR3-ANCA-асоційованому васкуліті завжди є пошкодження ендотелію судин МЦР, але механізми його відновлення при цьому захворюванні вивчені не повністю. Дані досліджень свідчать про те, що анти-PR3-антітіла, і меншою мірою анти-MPO-антітіла, підвищують рівень гострофазових білків при гострому ANCA-асоційованому васкуліті, що перешкоджає відновленню ендотелію судин [83, 86]. Ці нові ідеї в патогенезі ANCA-асоційованих васкулітів відкрили нові шляхи для цілеспрямованого лікування.

Ще однією з актуальних проблем сучасної педіатрії є **геморагічний васкуліт (ГВ)**, що обумовлено складнощами діагностики на ранніх етапах захворювання та підвищенням рівня захворюваності на цю патологію у дітей всіх вікових груп.

ГВ належить до групи СВ, що мають перебіг генералізованого мікротромбоваскуліту, в основі якого лежить асептичне запалення і дезорганізація стінок мікросудин, що пошкоджують судини шкіри і внутрішніх органів в системі МЦ [20]. Клінічно це проявляється наявністю геморагічних висипань на шкірі, ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок. Вражаються переважно діти віком від 5 міс до 18 років, однак найчастіше ГВ зустрічається у віці від 4 до 8 років та діагностується у 20–25 дітей на 10 000 дитячого населення. Про можливу роль спадкової схильності до цього процесу можуть свідчити поодинокі спостереження розвитку ГВ у близьких родичів [26, 52, 53, 78, 82].

За даними деяких авторів [7, 10, 68], в останньому десятиріччі ГВ має більш тяжкий рецидивний перебіг з переважанням змішаних форм. Почастішали варіанти із залученням у патологічний процес нирок, що визначає тяжкість захворювання та його прогноз. Ступінь вираженості ниркового синдрому може бути від транзиторної еритроцитурії до розвитку інтерстиційного нефриту в 10–15% випадків. У 2,5% пацієнтів процес закінчується формуванням термінальної ниркової недостатності [25, 57, 85].

Однак діагностика ГВ не завжди буває вчасною. А відтермінування адекватної терапії сприяє виникненню ускладнень, погіршуючи прогноз, що, в свою чергу,

пов'язано з поліетіологічністю захворювання і складністю патогенетичних механізмів хвороби.

Відомо, що ГВ належить до імунотоксичних захворювань, в основі яких лежить генералізоване пошкодження судин МЦР з утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і відкладанням гранулярних ІgА-депозитів у судинній стінці з наступною активацією систем комплементу і гемостазу, та призводить до ЕДФ зі зменшенням синтезу ендотеліальних активаторів фібринолізу [13, 17, 40]. В результаті цього порушуються реологічні властивості крові, посилюється агрегація тромбоцитів і еритроцитів та виникають зміни структурно-функціонального стану їх мембран, що призводить до синдрому гіперкоагуляції з депресією фібринолітичної системи [9, 39, 86].

Клінічні прояви кровоточивості при ГВ є наслідком некротичних змін і дезорганізації судинної стінки [13, 20, 40]. При змішаній формі ГВ і тяжкому перебігу захворювання в плазмі крові виявляється підвищення рівня ФВ, що вважається маркером мікротромбоваскуліту та відображає тяжкість і поширеність пошкодження ендотелію судин [86]. Розвиток тромбозів у дитячому віці – процес багатофакторний. Наразі вивчається роль генетичної схильності до порушення в системі гемостазу як причини розвитку тромбозу у дітей [48, 81].

Патогенетичні механізми розвитку ГВ ще не повністю з'ясовані, але спостерігається активна участь імунної системи в патологічному процесі. У сироватці крові спостерігається значне підвищення вмісту ЦІК, ІgА та ANCA. Однак домінуюча роль у депозитах імунних комплексів належить ІgА [39, 77].

В останні роки з'явилися відомості про те, що ІgА має швидше не прозапальну, а протизапальну дію і підвищення синтезу ІgА може бути розцінене як компенсаторний механізм у відповідь на розвиток запального процесу в організмі при ГВ. Про це свідчать наступні факти: ІgА має властивість зменшувати продукцію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ІL-6) лімфоцитами; ІgА виявляється в ендотелії непошкоджених судин і в мезангії незмінних ниркових клубочків; описано ГВ при селективному дефіциті ІgА [9, 23].

Водночас є відомості про те, що у більшості хворих на ГВ в період загострення спостерігається транзиторна ендотоксемія, джерелом якої, вірогідно, є залучення шлунково-кишкового тракту. Про це свідчить виявлення хронічного запалення у слизовій оболонці тонкої кишки, що призводить до порушення функції кишкового бар'єру і розвитку транзиторної ендотоксемії, що свідчить про суттєву роль хронічного запалення кишкової стінки в патогенезі ГВ [7, 42].

Впродовж останнього десятиріччя в літературі [10, 17, 43, 51, 69, 84] обговорюється роль NO, цитокінів, TNF- $\alpha$ , судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), ANCA у патогенетичних механізмах формування ГВ, що потребує подальшого дослідження. Підвищення TNF- $\alpha$  в гострій фазі ГВ індукує серію функціональних та морфологічних змін в клубочках нирок та може виступати маркером активності при дисфункції нирок.

У низці робіт попереднього десятиріччя [56, 84] провідне значення надавалось вивченню маркерів активації ендотелію – міжклітинним молекулам адгезії при ГВ. Показано, що при гострій фазі запального процесу підвищується рівень зовнішньоклітинних молекул адгезії

(ICAM-1), внутрішньоклітинних молекул адгезії (VCAM-1), VEGF, L-селектину, а при рецидивних та хронічних процесах – ICAM-1, VCAM-1. Встановлено зв'язок гіперсекреції міжклітинних молекул адгезії з клінічною і лабораторною активністю васкуліту, пошкодженням нирок і шлунково-кишкового тракту. Підвищення рівня міжклітинних молекул адгезії, які зберігаються під час клінічної ремісії, може свідчити про загострення хвороби чи перехід у хронічну форму.

Відомо, що гомоцистеїн також призводить до пошкодження судинного ендотелію, тому при гіпергомоцистеїнемії у хворих з ГВ виникають значні порушення системи гемостазу та МЦР. Його проатерогенні властивості пояснюють здатність спричинити розвиток ЕДФ. Гомоцистеїн зменшує вміст NO – важливого регулятора функції ендотелію та сприяє адгезії тромбоцитів і лейкоцитів до судинного ендотелію, тим самим порушуючи проліферацію ендотеліоцитів [7, 8].

Одним з головних ініціаторів пошкодження ендотелію при ГВ також вважають цитокіни, які залучені до активації нейтрофілів. ІL-8, який активує епітеліальний білок нейтрофілів (ENA-78) і Т-лімфоцити, бере участь у забезпеченні хемотаксису нейтрофілів до ділянок запалення. У дітей, які мають поліморфізм ІL-8, вища частота розвитку ниркового синдрому при ГВ [53]. Деякі автори [80, 84] вважають, що зміни при ремодельованні в системі МЦР пов'язані з трьома механізмами, зокрема ангіогенезом, 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- $\alpha$  і ІL-6 пацієнти з ГВ мають підвищений рівень VEGF під час гострої фази захворювання [20, 84]. Підвищення концентрації VEGF може бути зумовлене іншими стимуляторами, наприклад, ІL-1, ІL-6 і активними формами кисню. VEGF вивільняється при пошкодженні судинної стінки та є потужним активатором васкулогенезу та ангіогенезу [83]. Тривале та значне підвищення рівня VEGF частіше асоціюється з розвитком нефриту [25, 85].

#### Важливим серологічним маркером і патогенетичним медіатором васкулітів дрібних судин є ANCA.

Це гетерогенна популяція аутоантитіл, які реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, насамперед з PR3 і MPO. Вивчається патогенетична роль ANCA при васкулітах. Доведено, що рецидив захворювання залежить від ІgG<sub>3</sub>-ANCA, які більш ефективно активують нейтрофіли порівняно з ІgG<sub>1</sub>- і ІgG<sub>4</sub>-ANCA [64, 66].

Суттєве значення в літературі приділяється вивченню внутрішньоклітинної молекули адгезії судинного епітелію (VCAM-1) та її ролі в патогенезі ГВ. VCAM-1 являє собою трансмембранний глікопротеїн, який експресується в судинному епітелії при запальних процесах і є одним із засобів мобілізації лейкоцитів з кров'яного руслу в тканини. Експресія VCAM-1 потребує активації клітин цитокінами, досягає максимуму через 6–12 год після початку запалення. Лігандами для VCAM-1 є інтегрини  $\alpha 4$ ,  $\beta 1$ , 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 їх наступною екстравазацією і міграцією у вогнище запалення [64].

Таким чином, в основі ГВ лежать гіперпродукція низькомолекулярних імунних комплексів, активація системи комплементу, підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію судин МЦР з наступним залученням у процес системи гемостазу, що призводить до активації тромбоцитів, гіперкоагуляції і, як наслідок, до розвитку системного мікротромбоваскуліту [46].

Відомо, що в звичайних умовах гостре запалення швидко закінчується одужанням, але якщо порушені механізми регуляції чи патогенетичний чинник не видалений повністю, запальний процес може переходити в хронічну форму. Складність патогенетичних механізмів ГВ 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.

В окремому дослідженні [8] було доведено значення окремих імунологічних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції при ГВ. Зокрема, виявлено зростання VEGF у 13 разів, ANCA – в 2,2 раза, NO – в 3 рази у дітей віком від 4 до 7 років, серед яких переважали хлопчики, порівняно з аналогічними показниками здорових дітей. Окрім того, доведено, що рівні ЦИК, VEGF, ANCA та NO мали тенденцію до зростання в залежності від активності захворювання та перевищували в 2,5–18,9 раза при III ступені активності аналогічні показники здорових дітей.

Серед інструментальних маркерів ЕДФ, за даними багатьох авторів [12, 28], найбільш вагомими слід вважати товщину КІМ, максимальну систолічну швидкість кровотоку (V<sub>ps</sub>), усереднену за часом швидкість кровотоку (ТАМХ), усереднену за часом середню швидкість кровотоку (ТАV), систоло-діастолічне співвідношення (SD) та індекс пульсації (PI), що визначається за допомогою ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій у дітей, хворих на ГВ.

Так, за даними вітчизняних дослідників [45], про наявність ЕДФ у обстежених, хворих на ГВ дітей, свідчить збільшення показників КІМ сонної артерії на 47,7%, КІМ плечової артерії – на 44,7%, зменшення V<sub>ps</sub> на 44,6%, ТАМХ – на 22,6%, ТАV – на 25,7%, SD – на 60,8% і PI – на 54,2% при максимальній активності захворювання порівняно з аналогічними показниками здорових дітей, що доводить залежність ЕДФ від активності ГВ.

Таким чином, такі лабораторні показники, як ШОЕ та СРП, вважаються маркерами клінічної та лабораторної активності; ЦИК, VEGF, ANCA, NO можуть бути маркерами наявності ЕДФ при ГВ у дітей, а ультразвукова доплерографія сонних та плечових артерій дає можливість визначити функціональні особливості судинної стінки та швидкісні характеристики кровотоку. Загалом, цей комплекс досліджень дасть змогу при потребі провести корекцію базисної терапії та своєчасно запобігти розвитку несприятливих симптомів прогресування захворювання.

## Висновки

Стратегічна анатомічна позиція ендотелію між циркулюючою кров'ю та лейкоцитами судин зумовлює його здатність сприймати гемодинамічні та гуморальні сигнали з крові. У відповідь на зміни гемодинаміки і гуморальні зсуви в ендотелії синтезуються та виділяються біологічно активні речовини, які впливають на його функціональний стан. Таким чином, ЕДФ – це не лише патологія стінки судин, а й глибока та складно організована система порушень, яка бере початок на молекулярно-генетичному рівні. Подальше дослідження ЕДФ стимулює пошук нових напрямів у діагностиці, лікуванні і профілактиці СВ.

## Список літератури

1. Балуда М.В., Тлепушков И.К. О диагностике претромботического состояния системы гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001; 5:19–21.
2. Баранов А.А. Клинико-иммунологические аспекты патологии при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях. Дис. д.м.н., Ярославль, 1998, 226.
3. Баранов А.А., Ковалев В.Ю., Гайнутдинов И.К., Насонов Е.Л. Антиген фактора Виллебранда (ФВ:Аг) и антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке. II Всеросс. съезд ревматол. Тез. докл. Тула 16–18 июня, 1997; 14–15.
4. Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах. Тер.арх. 1993; 5: 15–19.
5. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей / Л.З. Баркаган. – М., 1993. – 175 с.
6. Бережний В.В. Педиатрія: національний підручник / В.В. Бережний. – Київ, 2013. – 1040 с.
7. Берман Ю.О. Состояние системы гемостаза при геморрагическом васкулите и генетические полиморфизмы: есть ли связь? // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 1–2. – С. 22–26.
8. Берман Ю.О. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина / Ю.О. Берман, И.Л. Давыдкин, С.П. Кривова // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1384–1388.
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. Волосовець А.П., Кривоустов С.П., Мороз Т.С., Досенко В.Є. Ендотеліальна дисфункція як системна патологія у дітей / Здоров'я України. – № 5 (46). – Червень, 2011. – С. 48–49.
12. Власов Т.Д. Системные изменения функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла при ИБС. Дисс. д.м.н., 2001, 234.
13. Дедишин Л.П. Системні васкуліти у практиці дитячого алерголога / Л.П. Дедишин // Алергія у дитини. – 2007. – № 3. – С. 29–31.
14. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, 1, 11–15.
15. Запругаева М.Е., Мач Э.С. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний // Научно-практ. ревматол. 2003; 3: 60–62.
16. Ильина Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42–44.
17. 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.
18. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР медицина, 2006. – 288 с.