







# Ендотеліальні фактори та рівень гомоцистеїну крові у підлітків із системним червоним вовчаком і ювенільним ідіопатичним артритом

Т. О. Головка<sup>1</sup> <sup>\*1,2,A,C,D</sup>, Л. Ф. Богмат<sup>1</sup> <sup>1,C,D,F</sup>, Н. С. Шевченко<sup>1</sup> <sup>1,2,C,F</sup>, Ю. В. Волкова<sup>1</sup> <sup>1,B</sup>,  
Л. Л. Сухова<sup>1</sup> <sup>1,B</sup>, О. С. Павлова<sup>2</sup> <sup>2,E</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків,

<sup>2</sup>Харківський університет імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

ревматичні захворювання, функція ендотелію судин, гомоцистеїн, фактор росту ендотелію судин, мозковий натрійуретичний пептид, ангіотензинперетворювальний фермент, підлітки.

## Keywords:

rheumatic diseases, vascular endothelium function, homocysteine, vascular endothelial growth factor, brain natriuretic peptide, angiotensin-converting enzyme, adolescents.

Надійшла до редакції /  
Received: 16.11.2023

Після доопрацювання /  
Revised: 31.01.2024

Схвалено до друку /  
Accepted: 09.02.2024

**Конфлікт інтересів:**  
відсутній.

**Conflicts of interest:**  
authors have no conflict of interest to declare.

**\*E-mail:**  
[golovko@karazin.ua](mailto:golovko@karazin.ua)

Відомо, що дисфункція ендотелію лежить в основі розвитку багатьох патологічних станів і є підґрунтям для виникнення кардіоваскулярних катастроф.

**Мета роботи** – визначити в крові рівень біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, та рівень гомоцистеїну у підлітків із системним червоним вовчаком (СЧВ) і ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА).

**Матеріали і методи.** Обстежили 68 пацієнтів із ревматичними захворюваннями: 25 хворих на СЧВ, 43 осіб із ЮІА. Дані порівнювали з відповідними показниками однолітків із групи контролю. Всі пацієнти на час обстеження отримували базисну терапію терміном 12 і більше місяців. Визначали вміст біологічно активних речовин (гомоцистеїну (ГЦ), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС-А), високочутливого С-реактивного білка (hs-СРБ)) методом імуноферментного аналізу; мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP) – методом конкурентного імуноаналізу; ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) – турбідиметричним методом (FAPGG-кінетика).

**Результати.** У пацієнтів із ревматичними захворюваннями встановлено значно вищий рівень NT-проBNP ( $p < 0,01$ ). Найбільш виразними ці зміни були в пацієнтів із СЧВ. Рівень ГЦ у групі загалом не відрізнявся від показника групи контролю, але у пацієнтів із СЧВ він достовірно вищий ( $p < 0,01$ ), ніж у хворих на ЮІА.

**Висновки.** У хворих із ревматичними захворюваннями вміст біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відрізняється залежно від нозологічної форми захворювання. Концентрація біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відповідає нормі. Рівень ГЦ та NT-проBNP у пацієнтів із системним червоним вовчаком був вищим, а АПФ і hs-СРБ – нижчим порівняно з показниками хворих на ЮІА. У підлітків віком 10–18 років із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом встановлено різноспрямовані зміни вмісту біологічно активних речовин і гомоцистеїну, що впливають на ендотеліальну функцію судин.

**Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 40-45**

## Endothelial factors and blood homocysteine level in adolescents with rheumatic diseases

T. O. Holovko, L. F. Bohmat, N. S. Shevchenko, Yu. V. Volkova, L. L. Sukhova, O. S. Pavlova

It is known that the dysfunction of the endothelium has crucial role in many pathological conditions and underlines adverse cardiovascular events.

**The aim** of our study was to determine biologically active substances in the blood that affect endothelial function and homocysteine level in adolescents with rheumatic diseases.

**Materials and methods.** We examined 68 patients with rheumatic diseases, among them 25 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 43 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Obtained results were compared with similar indicators of peers from the control group. All patients received basic therapy for 12 or more months at the time of examination. Biologically active substances (Homocysteine (Hcy), vascular endothelial growth factor (VEGF), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)) were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, brain natriuretic peptide (NT-proBNP) by competitive immunoassay, and angiotensin-converting enzyme (ACE) by turbidimetric FAPGG kinetics method.

**Results.** Patients with rheumatic diseases had a significantly higher level of BNP ( $p < 0.01$ ). These changes were most significant in patients with SLE. The level of Hcy did not differ from the similar indicator of the control group, but in patients with SLE it was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than in patients with JIA.

**Conclusions.** In patients with rheumatic diseases, biologically active substances level affecting the endothelium function depends on the disease. Biologically active substances affecting the function of the endothelium were within normal values. Thus, in children with SLE compared with JIA children, an increase in Hcy and NT-proBNP, and a decrease in ACE and hs-CRP protein were found. In children with JIA, normal levels of Hcy and ACE are accompanied by an increase in NT-proBNP and hs-CRP. In adolescents aged 10–18 years with SLE and JIA, multidirectional changes in biologically active substances and homocysteine, affecting the endothelial function of blood vessels were found.

**Modern medical technology. 2024;(1):40-45**

Ендотелій судин – складний орган, який відіграє важливу роль у регуляції кровопостачання та метаболізму в органах і тканинах. Найважливішими його функціями є бар'єрна, секреторна, гемостатична, вазотонічна. Ендотеліоцити виробляють велику кількість біологічно активних речовин (БАР) і балансують їхній вміст у крові [1,2].

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) залучення в патологічний процес багатьох органів і систем, у тому числі серцево-судинної, відбувається внаслідок генералізованого хронічного запального процесу (імунного й неімунного ґенезу) та розвитку ендотеліальної дисфункції [3,4,5].

У численних дослідженнях показано, що дисфункція ендотелію лежить в основі багатьох патологічних станів і є підґрунтям для виникнення кардіоваскулярних катастроф (інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром і серцева недостатність) [5]. Першою ознакою порушення стану ендотелію є втрата здатності ендотеліальних клітин регулювати співвідношення різних за структурою та функціями БАР. Наслідком цього можуть бути зміни окремих властивостей ендотелію, тону судин, а також протромботичних характеристик [1,2,3].

Однією з таких БАР є гомоцистеїн (ГЦ), який синтезується в організмі з метіоніну в багатостадійному процесі. У період дитинства рівень ГЦ у крові поступово підвищується, до статевого дозрівання досягає 5 мкмоль/л і в хлопців, і в дівчат. У пубертатному періоді рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, а в дорослих може становити майже 10–11 мкмоль/л [5,6,7].

Рівень ГЦ у крові може підвищуватися з багатьох причин, але найчастіше це відбувається внаслідок зниження активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну (мутації метилентетрагідрофоліанредуктази, β-цистатіонінсинтази), та через дефіцит вітамінних кофакторів – фолієвої кислоти й ціанокобаламіну (вітаміну B<sub>12</sub>). На рівень ГЦ впливають також інші фактори: функція нирок, м'язова маса, фізична активність, куріння тощо. Накопичуючись в організмі, ГЦ спричиняє розвиток дисфункції ендотелію з формуванням надалі атеросклерозу й атеротромбозу судин. Його визначають як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань [5,8,9].

## Мета роботи

Визначити в крові рівень біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, та рівень гомоцистеїну у підлітків із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 68 пацієнтів із РЗ (52 (76 %) дівчат і 16 (24 %) хлопців) віком  $13,74 \pm 0,31$  року з тривалістю захворювання  $61,43 \pm 5,61$  місяця. До цієї групи залучили 25 хворих із системним червоним вовчаком (СЧВ), серед них 24 дівчини та 1 хлопець віком  $13,96 \pm 0,45$  року; 43 пацієнти – з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), а саме 28 дівчат і 15 хлопців віком  $13,62 \pm 0,43$  року. Вік дебюту захворювання у пацієнтів із СЧВ – від 7 до 14 років ( $134,00 \pm 9,06$  місяця), з ЮІА – від 2 до 16 років ( $84,58 \pm 9,45$  місяця). До групи контролю залучили 32 умовно здорових підлітків віком  $14,58 \pm 0,45$  року (серед них 21 дівчина та 11 хлопців).

Клінічні діагнози встановлено на підставі критеріїв, зазначених у таких нормативних документах: наказі Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» від 12.10.2006 № 676; наказі Міністерства охорони здоров'я України «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» від 22.10.2012 № 832 (для встановлення діагнозу ЮІА). Оцінено активність хвороби за анкетною Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27). Якщо бал становив понад 4,2 для олігоартриту та 8,5 для поліартриту, активність хвороби визначали як високу. Для діагностики СЧВ використовували діагностичні критерії системного червоного вовчака (Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC, 2012), діагноз встановлювали, якщо виявляли не менше ніж 4 із 17 ознак; а також класифікаційні критерії European League Against Rheumatism (EULAR) та American College of Rheumatology (ACR), опубліковані в 2019 році, згідно з якими діагноз встановлювали, коли в пацієнта виявляли позитивні антиядерні антитіла (ANA) та клінічні симптоми із запропонованих доменів (10 і більше балів).

До дослідження залучали хворих на СЧВ та ЮІА віком від 10 до 18 років, які отримували лікування основного захворювання базисними препаратами протягом не менше ніж 12 місяців.

Критерії виключення – системний варіант ЮІА та діагностовані інші захворювання суглобів (інфекційного, ендокринного чи деструктивного походження), вік пацієнтів менше за 10 років, відсутність терапії або її тривалість менше ніж один рік.

Для оцінювання функції ендотелію дослідили вміст у крові таких БАР: високочутливого С-реактивного білка (hs-СРБ) – набір реактивів фірми DBC (Канада); фактора росту ендотелію судин А (ФРЕС-А) – набір реактивів фірми Elabscience (США), імуноферментним методом на аналізаторі Rayto RT-2100С (Китай); ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) – турбідиметричним методом (FAPGG-кінетика)

**Таблиця 1.** Показники БАР і рівень ГЦ у пацієнтів із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом порівняно з параметрами підлітків групи контролю,  $M \pm m$ 

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з СЧВ, n = 25	Пацієнти з ЮІА, n = 43	Контрольна група, n = 32
АПФ, Од/л	19,58 ± 2,76***#	38,74 ± 4,34	40,51 ± 6,55
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,26 ± 1,17##	9,84 ± 0,47	10,97 ± 1,08
ФРЕС-А, пг/мл	115,57 ± 20,78	111,82 ± 15,47	142,96 ± 33,53
hs-СРБ, мг/л	1,41 ± 0,64#	2,18 ± 0,07**	2,13 ± 0,34
NT-proBNP, пг/мл	47,61 ± 9,96***#	39,20 ± 5,90*	29,27 ± 5,13

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$  – вірогідність відмінностей показників хворих на СЧВ і ЮІА та відповідних параметрів дітей із групи контролю; #:  $p < 0,05$ ; ##:  $p < 0,01$  – вірогідність відмінностей показників хворих на СЧВ і відповідних параметрів пацієнтів із ЮІА.

з тест-системою Angiotensin converting enzyme; мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – методом конкурентного імуноаналізу на аналізаторі IMMULITE 2000 Siemens. Вміст ГЦ у крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі Rayto RT-2100C (Китай), використали набір реактивів фірми Axis (Велика Британія).

Статистично дані опрацювали за допомогою пакета складних програм SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Перед статистичним аналізом усі дані перевірили на нормальність розподілу. Для визначення вірогідності відмінностей показників використали параметричні (t-критерій Стьюдента ( $p$ ), кутового перетворення Фішера ( $\phi$ )) і непараметричні критерії (u-критерій Вілкоксона–Манна–Вітні (VMW)). Дані наведено як середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка ( $M \pm m$ ). Для оцінювання зв'язку між рядами показників виконали кореляційний аналіз, використали кореляцію Пірсона та рангову кореляцію Спірмена. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок; 0,30–0,49 – помірний; 0,50–0,69 – значний; 0,70–0,89 – сильний; 0,90–0,99 – дуже сильний; 1,00 – функціональний зв'язок. Відмінності вважали вірогідними в разі  $p < 0,05$ .

## Результати

Середня тривалість захворювання на час обстеження у підлітків із СЧВ становила 45,48  $\pm$  8,91 місяця (від 12 до 156 місяців). Активність процесу за SLICC – переважно I ступеня (13 пацієнтів, що становило 52 %). Структура групи за іншими ступенями активності: 1 (4 %) хворий із 0 ступенем; 10 (40 %) – з II; 1 (4 %) пацієнт – із III ступенем.

Середня тривалість захворювання у хворих на ЮІА – 74,00  $\pm$  8,60 місяця (від 12 до 180 місяців). Серед цих пацієнтів переважали підлітки з поліартикулярним варіантом хвороби (81 % – 35 хворих), олігоартікулярний варіант діагностовано в 19 % випадків (8 дітей). Позитивні антиядерні антитіла мали 23 % хворих ( $n = 10$ ), 2 % ( $n = 1$ ) – позитивний ревматоїдний фактор. В однієї дівчини діагностовано увеїт-асоційований варіант ЮІА.

Активність захворювання за JADAS-27 у пацієнтів із ЮІА у групі загалом становила 8,36  $\pm$  0,91, у хворих із поліартикулярним варіантом – 8,54  $\pm$  1,04, з олігоартікулярним – 7,25  $\pm$  0,96. Це свідчило про високу активність захворювання.

На час обстеження всі пацієнти отримували базисну терапію. У пацієнтів із СЧВ вона включала три основні компоненти: глюкокортикостероїди, цитостатики та гідроксихлорохін. Дози препаратів базисної терапії: метилпреднізолону – 0,18  $\pm$  0,03 мг/кг, азатиоприну – 2,09  $\pm$  0,19 мг/кг, гідроксихлорохіну – 4,98  $\pm$  0,49 мг/кг на добу.

У дітей із ЮІА базисний препарат – метотрексат, середня доза – 11,73  $\pm$  0,39 мг/м<sup>2</sup> на тиждень. Усі пацієнти з ЮІА додатково отримували фолієву кислоту в половинній дозі від дози метотрексату.

У пацієнтів із РЗ рівень ГЦ становив від 8,40 мкмоль/л до 11,67 мкмоль/л, майже не відрізнявся від відповідного показника контрольної групи: 10,48  $\pm$  0,48 мкмоль/л проти 10,97  $\pm$  1,08 мкмоль/л відповідно. ФРЕС-А у дітей із РЗ становив від 19,73 пг/мл до 170,05 пг/мл, вірогідно не відрізнявся від показника групи здорових підлітків: 112,74  $\pm$  12,65 пг/мл проти 142,96  $\pm$  33,53 пг/мл відповідно. Разом із тим рівень NT-proBNP були істотно вищий у групі дітей із РЗ – 39,20  $\pm$  5,89 пг/мл, а в групі контролю – 29,27  $\pm$  5,13 пг/мл групи контролю ( $p < 0,01$ ); загалом вміст NT-proBNP у хворих становив від 19,00 пг/мл до 43,45 пг/мл.

Залежно від нозології виявлено такі розбіжності вмісту БАР: у хворих на СЧВ рівень АПФ нижчий ( $p < 0,001$ ) порівняно із однолітками групи контролю, і з дітьми, які мали ЮІА (табл. 1). Показники ФРЕС-А у підлітків із РЗ зіставні з відповідними параметрами здорових дітей, становили 67,06–170,05 пг/мл. Показники ГЦ у дітей із СЧВ не відрізнялись від параметрів однолітків із групи контролю, але достовірно вищі, ніж у пацієнтів з ЮІА, становили від 9,73 мкмоль/л до 12,50 мкмоль/л. Рівень NT-proBNP у них істотно вищий порівняно із групою контролю, і з пацієнтами з ЮІА ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  відповідно). У пацієнтів з ЮІА показники АПФ зіставні з відповідними значеннями підлітків із контрольної групи. Рівні ГЦ і ФРЕС-А не відрізнялись від параметрів хворих на СЧВ. Встановили вірогідно вищий рівень СРБ ( $p < 0,001$ ) у підлітків із ЮІА порівняно з пацієнтами із СЧВ (табл. 1).

## Обговорення

Доведено, що одним із факторів ризику, який призводить до пошкодження ендотелію судин, є гіпергомоцистеїнемія [5,7]. Вона може виникати і внаслідок генетичної схильності, і як результат дії тригерів: дієти з високим вмістом білків

тваринного походження, дефіциту вітамінів  $B_{12}$ ,  $B_6$  і фолієвої кислоти, приймання певних медикаментів (як-от метотрексату), куріння тощо [2,7].

У пацієнтів із гомоцистеїнемією можуть виникати тромбоемболічні події, навіть коли немає традиційних факторів ризику. Визначили кілька можливих механізмів опосередкованого впливу гомоцистеїну на прогресування патології судин: ушкодження ендотелію, проліферацію гладком'язових клітин, посилення перекисного окиснення ліпідів та активацію окремих протромботичних факторів (XII та V), блокування синтезу оксиду азоту [2,7].

У нашому дослідженні у підлітків із РЗ рівень ГЦ не відрізнявся від показника контрольної групи, але у хворих на СЧВ він був дещо вищим порівняно з пацієнтами з ЮІА. У жодного з підлітків із РЗ не встановлено перевищення діапазону нормальних значень для ГЦ (>16 мкмоль/л). У підлітків із СЧВ визначили прямий сильний кореляційний зв'язок рівня ГЦ з активністю захворювання ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ), дуже сильний – із рівнем ФРЕС-А ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ ). Це може бути свідченням поєднаного впливу ГЦ і факторів запалення на ендотелій судин і розвиток фіброзу.

Фактор росту ендотелію судин А – високоспецифічний мітоген ендотеліоцитів. Його продукція підвищується в умовах гіпоксії, при активації онкогенезу, ангиогенезу, стимулюючи ріст судин і гладком'язових клітин, а також при активації різноманітних цитокінів [13,14,15]. Сімейство білків ФРЕС включає п'ять ізоформ і є ключовим регулятором фізіологічних систем, індукуючи проліферацію клітин, сприяючи їх міграції та інгібуючи процеси апоптозу. ФРЕС-А є також прозапальним цитокіном, який індукує активність макрофагів, ендотеліоцитів, підвищує проникність ендотелію, розширює судини внаслідок індукції ендотеліальної синтази оксиду азоту та підвищення його продукції [10,11].

У нашому дослідженні рівень ФРЕС-А і загалом у групі пацієнтів із РЗ, і за окремими нозологічними формами достовірно не відрізнявся від відповідного показника групи контролю. Однак у пацієнтів із СЧВ встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ФРЕС-А з ГЦ ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ), дуже сильний – із рівнем СРБ ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$ ). Це може вказувати на поступове формування ендотеліальної дисфункції судин у цих хворих на тлі запального процесу [12].

Ангіотензинперетворювальний фермент перетворює малоактивний ангіотензин-I в активний ангіотензин-II, який є потужним констриктором м'язового шару судин. Цей фермент бере участь також у метаболізмі інших БАР: руйнує брадикініни до неактивних пептидів, субстанцію Р бета-ланцюга інсуліну, рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону тощо. Основним джерелом АПФ в організмі є легені, де знаходиться велика кількість судин, які мають величезну ендотеліальну поверхню. Багато АПФ утворюється в інших кровоносних судинах, серці, нирках, головному мозку та надниркових залозах [16,17]. У фаховій літературі показано, що продукція АПФ в організмі знижується під впливом стероїдних і тиреоїдних гормонів [16]. Крім того, в експериментальних дослідженнях доведено зниження рівня АПФ у період важкого інфекційного процесу з гіперзапальним станом і порушенням противірусної відповіді організму [17,18].

У нашому дослідженні в пацієнтів із СЧВ рівень АПФ виявився достовірно нижчим, ніж у здорових однолітків ( $p < 0,001$ ) і пацієнтів з ЮІА ( $p < 0,01$ ). Це пояснюється тим, що саме ці хворі одержують пролонговану терапію кортикостероїдними гормонами. Підтвердженням є сильний зворотний кореляційний зв'язок АПФ із дозою глюкокортикоїдних гормонів ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ). Разом з тим у пацієнтів з ЮІА виявлено значний зворотний кореляційний зв'язок АПФ з активністю захворювання ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ).

Натрійуретичні пептиди (НУП) – речовини, що забезпечують гуморальний зв'язок між серцем і судинами. Як НУП нині визначено чотири речовини: передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП), мозковий натрійуретичний пептид (МНУП), С-типу натрійуретичний пептид (С-НУП), Д-типу натрійуретичний пептид (Д-НУП). Розрізняють центральний і периферичний вплив НУП [20,21]. Центральна дія – блокування спраги та вазопресину, а також гальмування росту гладких м'язів і ендотеліальних клітин судин. НУП гальмують також проліферацію кардіальних фіброblastів, сприяючи запобіганню гіпертрофії міокарда та кардіофіброзу. Периферичний ефект – це, насамперед, вплив на функцію нирок. Основний напрям усіх ефектів НУП – збільшення натрійурезу та діурезу. НУП знижують активність реніну, АПФ, ангіотензину-II, альдостерону, збільшують рівень клубочкової фільтрації, зменшують реабсорбцію натрію та води [3,19,20].

У пацієнтів із РЗ рівень N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону, який є попередником МНУП (NT-proBNP), був достовірно вищим ( $p < 0,01$ ), ніж у умовно здорових підлітків. У хворих на СЧВ цей показник вищий порівняно і зі здоровими однолітками ( $p < 0,01$ ), і з пацієнтами з ЮІА ( $p < 0,05$ ).

С-реактивний білок – глікопротеїн, який виробляє печінка; його синтез збільшується вже через 6 год від початку запального процесу та досягає максимуму протягом 24–48 год. Високочутливий СРБ (hs-СРБ) використовують для виявлення низькорівневого запалення з концентрацією від 0,05 мг/л до 10,00 мг/л [3,7,8].

У пацієнтів із РЗ загалом по групі рівень hs-СРБ не відрізнявся від відповідного показника здорових підлітків. Однак у хворих на ЮІА він достовірно вищий, ніж у дітей із групи контролю ( $p < 0,001$ ) та пацієнтів із СЧВ ( $p < 0,01$ ). Саме для дітей із ЮІА він є показником активності запального процесу, деколи субклінічного. У нашому дослідженні рівень hs-СРБ мав ще й значний прямий кореляційний зв'язок з дозою метотрексату ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), дуже сильний – із рівнем ФРЕС-А ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$ ).

Після того, як підвищення рівня ГЦ плазми було визнано одним із факторів виникнення судинної патології в пацієнтів із гомоцистеїнемією, виникла гіпотеза, що особи навіть із незначним і помірним підвищенням рівня цієї амінокислоти також можуть мати збільшений ризик серцево-судинних захворювань, особливо коли відбувається поєднана дія декількох факторів: системного запального процесу, оксидативного стресу, дефіциту вітамінів-коферментів, токсичних ефектів медикаментів [5,9,22,23]. Саме це спостерігають у пацієнтів з ЮІА та СЧВ вже в дитячому віці. Такі хворі потребують регулярного контролю функціонального стану серцево-судинної системи.



## Висновки

1. У хворих із ревматичними захворюваннями вміст біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відрізняється залежно від нозологічної форми захворювання.

2. Концентрація біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відповідає нормі. Рівень гомоцистеїну та мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів із системним червоним вовчаком був вищим, а ангіотензинперетворювального ферменту та С-реактивного білка – нижчим порівняно з показниками хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.

3. У підлітків віком 10–18 років із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом встановлено різноспрямовані зміни вмісту біологічно активних речовин і гомоцистеїну, що впливають на ендотеліальну функцію судин.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в дослідженні показників ліпідного спектра та функції нирок у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»: «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0121U114420 (2022–2023).

## Відомості про авторів:

Головко Т. О., канд. мед. наук, зав. відділення ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3815-7874

Богмат Л. Ф., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-5144-3686

Шевченко Н. С., д-р мед. наук, зав. каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-4407-6050

Волкова Ю. В., канд. біол. наук, зав. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-9625-941X

Сухова Л. Л., канд. іст. наук, науковий співробітник лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7248-5754

Павлова О. С., д-р філософії, доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2365-4827

## Information about authors:

Holovko T. O., PhD, Head of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; Associate Professor of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Bohmat L. F., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Shevchenko N. S., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Volkova Yu. V., PhD, Head of the Laboratory of Hormonal-Metabolic and Immunological Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Sukhova L. L., PhD, Researcher of the Laboratory of hormonal-metabolic and immunological research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Pavlova O. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

## References

- Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013
- Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz M. Impact of the new American College of Cardiology/American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):612-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216764
- Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. Endotelialna dysfunktsiia ta kardiovaskuliarnyi ryzyk: prychny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proiavy, likuvannia i profilaktyka [Endothelial dysfunction and cardiovascular risk: causes, mechanisms of development, clinical manifestations, treatment and prevention]. Kyiv: Vydavnychiy dim Medknyha; 2017. Ukrainian.
- Bordy R, Totson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404-20. doi: 10.1038/s41584-018-0022-8
- Mauro D, Nerviani A. Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Assessment and Therapeutic Opportunities. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):192-8. doi: 10.2174/1574887113666180314091831
- McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):157-72. doi: 10.2478/rir-2021-0022
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3850. doi: 10.3390/ijms22083850
- Kuriata OV, Sirenko OY. Kardiovaskuliarnyi ryzyk ta revmatolohichni zakhviuvannia (kardiorevmatolohichniy syndrom) [Cardiovascular risk and rheumatological diseases (cardiorheumatological syndrome)]. Dnipro: Herda; 2017. Ukrainian.
- Vynohradova OM, Minko LY, Slaba OM, Dyryk VT, Vykhtiuik TI, Batih VM. Homocysteine as a biomarker of vascular pathology. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 2023;8(41):14-20. doi: 10.26693/jmbs08.01.014
- Ylä-Herttua S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors. *J Am Coll Cardiol*. March. 2007;49(10):1015-26. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.053
- Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005;65(3):550-63. doi: https://doi/10.1016/j.cardiores.2004.12.002
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:78. doi: https://doi/10.1186/s12986-017-0233-z
- Gavrilenko TI, Ryzhkova NO, Parkhomenko OM, Dovgan NV. [Physiological significance of vascular endothelial growth factor in patients with acute forms of coronary artery disease]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2019;65(5):36-9. Ukrainian. doi: 10.15407/fz65.05.033
- Smith GA, Fearnley GW, Tomlinson DC, Harrison MA, Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci Rep*. 2015;35(5):e00253. doi: 10.1042/BSR20150171
- Fearnley GW, Smith GA, Abdul-Zani I, Yuldasheva N, Mughal NA, Homer-Vanniasinkam S, et al. VEGF-A isoforms program differential VEGFR2

- signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biol Open*. 2016;5(5):571-83. doi: [10.1242/bio.017434](https://doi.org/10.1242/bio.017434)
16. Wong MKS. Angiotensin Converting Enzymes. *Handbook of Hormones*. 2016;263-65,e29D-1-e29D-4. doi: [10.1016/B978-0-12-801028-0.00254-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00254-3)
  17. Chen Y, Huang D, Yuan W, Chang J, Yuan Z, Wu D, et al. Lower Serum Angiotensin-Converting Enzyme Level in Relation to Hyperinflammation and Impaired Antiviral Immune Response Contributes to Progression of COVID-19 Infection. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2431-46. doi: <http://doi.org/10.1007/s40121-021-00513-8>
  18. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, et al. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection. *Vascul Pharmacol*. 2020;130:106680. doi: [10.1016/j.vph.2020.106680](https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106680)
  19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261-8. doi: [10.1016/j.ejheart.2004.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004)
  20. Pandey KN. Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. *Front Physiol*. 2021;12:693099. doi: [10.3389/fphys.2021.693099](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693099)
  21. Nakagawa H, Saito Y. Roles of Natriuretic Peptides and the Significance of Nprilysin in Cardiovascular Diseases. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):1017. doi: [10.3390/biology11071017](https://doi.org/10.3390/biology11071017)
  22. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. *Biomedicines*. 2021;9(6):699. doi: [10.3390/biomedicines9060699](https://doi.org/10.3390/biomedicines9060699)
  23. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. doi: [10.1124/pharmrev.120.000096](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096)