



Клинико-иммунологические особенности течения геморрагического васкулита у детей

К.И. Исмаилов, Ф.А. Мухаммаднабиева

Кафедра детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В данной работе отражены результаты клинико-иммунологического исследования 50 детей с геморрагическим васкулитом. Из них мальчиков было 27 (54%), девочек – 23 (46%). В зависимости от клинических форм геморрагического васкулита дети были разделены на четыре группы. Первую группу составили 14 (28%) больных с кожной формой, вторую 11 (22%) – с кожно-суставной формой болезни, третья группа была представлена 13 (26%) детьми с абдоминальной формой, а 12 (24%) больных – с кожно-почечной формой патологического процесса.

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительных отклонениях иммунной системы детей в зависимости от клинических форм геморрагического васкулита. Во всех случаях отмечался дисбаланс Т-звена субпопуляции иммунокомпетентных клеток с увеличением количества соотношения лимфоцитов с иммунофенотипом CD4 (47,1 – 50,6%) и в противоположном – с уменьшением аналогичных клеток с маркерами CD8 (17,1 – 20,3%). Следовательно, констатировала диспропорция в соотношении CD4/CD8 (более 2,01), что оказалось более выраженным при почечной и кожно-суставной формах с рецидивирующим течением; кроме того, установлена гиперреактивность β-клеток с нарастанием лимфоцитов с маркерами CD20, усиление продукции IgA и IgG с формированием циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, кожный синдром, суставной синдром, почечный синдром, иммунный статус

Актуальность. Геморрагические диатезы составляют примерно половину всех болезней кроветворной системы. Среди геморрагических диатезов тромбоцитопеническая пурпура занимает ведущее место, а за ней следует геморрагический васкулит (ГВ) [1,2], который считается одним из распространенных сосудистых заболеваний в детском возрасте из группы первичных системных васкулитов [3,4]. По данным ряда исследователей, в последнее десятилетие геморрагический васкулит характеризуется тяжёлым, нередко рецидивирующим течением, изменением клинических вариантов болезни, более частым вовлечением в патологический процесс почек [5-8].

Несмотря на то, что ГВ известен врачам более полутора столетий, до сих пор имеется много нерешённых проблем. Это вопросы причинных механизмов развития болезни, поиски факторов, определяющих особенности клинико-параклинического течения и исходов, а также разработка эффективных методов и стандартов терапии. Как известно, в основе генеза лежит иммунопатологический процесс. В тоже время, иммунный статус при этой болезни всё ещё недостаточно изучен.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических особенностей течения геморрагического васкулита у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 50 детей с ГВ. Из них мальчиков было 27 (56%), девочек – 23 (46%). Детей в возрасте до 3-х лет было 2 (самому младшему ребёнку было 2 года и 3 месяца), от 3 до 6 лет – 12 детей, от 7 до 10 – 21 ребёнок, от 11 до 14 лет – 17 детей. В зависимости от клинических форм ГВ дети были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=14) – с кожной формой; 2-я группа (n=11) – с кожно-суставной формой; 3-я группа (n=13) – с кожно-абдоминальной формой; 4-я группа (n=12) – с кожно-почечной формой. Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста.

По тяжести течения у 16 (32%) больных наблюдалась тяжёлая степень болезни, у 21 (42%) – средняя степень, у 13 (26%) – лёгкая степень. По течению заболевания: острое течение до 2-х месяцев отмечено у 33 (66%) больных, затяжное (до 6 месяцев) – у 13 (26%), хроническое рецидивирующее течение (более 6 месяцев) – у 4 (8%) больных.



**РИС.1. ДЕВОЧКА 13 ЛЕТ, СЛИВНЫЕ
ПАПУЛО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ВЫСЫПАНИЯ
НА НАРУЖНО-РАЗГИБАТЕЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ
ПЛЕЧА И ПРЕДПЛЕЧЬЯ**



**РИС.2. МАЛЬЧИК 10 ЛЕТ, ПАПУЛО-ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ
СЫПЬ, МЕСТАМИ СЛИВНАЯ, СИММЕТРИЧНОГО
РАСПОЛОЖЕНИЯ, НА РАЗГИБАТЕЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ
ГОЛЕНИ И ТЫЛЬНОЙ ЧАСТИ СТОП, А ТАКЖЕ ЕДИНИЧНЫЕ
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ КОРОЧКИ**

В дебюте заболевания в 14% случаев отмечался подъём температуры до $37,6^{\circ}\text{C}$ – 38°C , в 67% случаев имело место снижение аппетита, у 34% – беспокоила рвота, у 28% детей наблюдались изменения стула.

Комплексное исследование включало тщательное общеклиническое обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи и кала, коагулограмму, УЗИ внутренних органов и забрюшинного пространства, изучение иммунного статуса периферической крови по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета с определением IgA, M, G по Machini, T и B-лимфоцитов по Mendes и методом иммуноферментного анализа (ИФА). При необходимости проводилась консультация специалистов.

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы Statistica 5.0. Значимость различий между показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, принимая за статистику значимую величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У всех больных первой группы кожные проявления были отмечены в той или иной стадии заболевания. Чаще всего наблюдалась мелкоточечная ярко-красная геморрагическая или папулёзно-петехиальная сыпь (рис.1), иногда с уртикарными проявлениями, в основном на нижних конечностях, разгибательных поверхностях с симметричным расположением (рис.2). В начале заболевания все элементы сыпи были одинаковой величины и формы (мелкоточечные красные высыпания на коже), не исчезающие при надавливании, но уменьшилась интенсивность их окраски. В более тяжёлых случаях сыпь носила генерализованный характер, распространяясь на туловище и ягодицах, элементы сыпи имели тенденцию к слиянию с



**РИС. 3. ДЕВОЧКА С ГВ, 4 ГОДА: ОТЁЧНОСТЬ ГОЛЕНО-
СТОПНОГО СУСТАВА, ЭКСТРАВАЗАТЫ НА КОЖЕ СТОП,
ПЯТНИСТО-ПАПУЛЁЗНАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ СЫПЬ**

образованием некрозов в центре – у 2-х больных. Ангионевротические отёки типа Квинке отмечались у 2-х пациентов, и у 3-х больных сыпь была с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками.

Среди детей второй группы кожно-суставной синдром наблюдался у всех больных. Клинические проявления отмечались в виде мигрирующих симметричных полиартритов, обычно крупных суставов, сопровождаясь болью различного характера – от кратковременной ломоты до острейшей, приводящей больных к обездвиженности. Чаще всего поражались голеностопные суставы – 34,4%, реже локтевые – 6,2% и лучезапястные – 3,8%.



Артрит нередко совпадал по времени с появлением и локализацией сыпи и проявлялся, обычно, в виде периартикулярного отёка, гиперемии, болезненности и других признаков воспаления (рис. 3). Суставной синдром редко бывал продолжительным и обычно своей длительностью не превышал одну-две недели.

Ярко выраженный суставной синдром с болями и отёками отмечен у 63,3% больных, у 37,7% – проявлялся в виде только артралгий.

Основными клиническими проявлениями абдоминального синдрома у пациентов третьей группы являлись схваткообразные боли в животе различной интенсивности и продолжительности. Боли носили приступообразный характер, начинались внезапно, имели черты кишечных колик, обычно не имели

определённой локализации. У 30,7% детей в этой группе, наряду с кожно-абдоминальной симптоматикой, наблюдался суставной синдром в виде артралгии и периартрального отёка.

В четвёртой группе клинически имел место почечный синдром в виде капиллярно-токсического нефрита, который сочетался с кожными высыпаниями (100%), суставными поражениями (46%) и абдоминальными изменениями (54%). Изменения в анализах мочи характеризовались различной степенью выраженности гематурией, реже – лёгкой лейкоцитурией лимфоцитарного характера (5–9 в поле зрения) и незначительной селективной протеинурией (от 0,066‰ до 0,145‰).

При иммунологическом обследовании периферической крови (табл. 1) у больных с кожной формой

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГВ

Показатели	Контрольная группа n = 30	1-я группа (кожная форма) n = 14	Геморрагический васкулит		
			2-я группа (кожно-суставная форма) n = 11	3-я группа (кожно-абдоминальная форма) n = 13	4-я группа (кожно-почечная форма) n = 12
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,5 $\pm$ 0,54	5,6 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 1,5	5,8 $\pm$ 0,3
Лимфоциты, %	30 $\pm$ 5,3	33,9 $\pm$ 4,6	34,01 $\pm$ 5,2	32 $\pm$ 3,2	29,1 $\pm$ 6,6
СД3	66,1 $\pm$ 2,4	69,1 $\pm$ 4,5	48,5 $\pm$ 5,2***	71,7 $\pm$ 4,8***	49,6 $\pm$ 6,6***
СД4	40,7 $\pm$ 1,2	50,6 $\pm$ 2,2*	48,4 $\pm$ 2,2*	47,1 $\pm$ 1,6*	48,3 $\pm$ 2,3**
СД8	26,9 $\pm$ 0,9	20,3 $\pm$ 1,7*	19,3 $\pm$ 0,5*	17,1 $\pm$ 1,4*	19,7 $\pm$ 1,2*
СД4+/СД8	2,04 $\pm$ 0,05	2,45 $\pm$ 0,07*	2,23 $\pm$ 0,05*	2,35 $\pm$ 0,04	2,41 $\pm$ 0,02*
СД16	8,3 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 1,1	6,1 $\pm$ 0,6***	7,1 $\pm$ 0,9***	6,5 $\pm$ 0,3***
СД20	11,3 $\pm$ 0,6	13,8 $\pm$ 0,4*	14,9 $\pm$ 2,1*	14,2 $\pm$ 1,2*	13,9 $\pm$ 0,7*
СД95	45,0 $\pm$ 1,3	44,8 $\pm$ 2,8	49,1 $\pm$ 2,1*	50,1 $\pm$ 3,9*	51,5 $\pm$ 1,4*

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой; ** – значимые различия между группами ($p > 0,05$)

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Показатели	Контрольная группа n=30	1-я группа (кожная форма) n = 21	Геморрагический васкулит		
			2-я группа (кожно-суставная форма) n = 4	3-я группа (кожно-абдоминальная форма) n = 12	4-я группа (кожно-почечная форма) n = 13
IgA г/л	3,1 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,3*	4,8 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 0,3*
IgG г/л	15,4 $\pm$ 1,4	21,2 $\pm$ 1,2*	22,0 $\pm$ 2,4*	26,4 $\pm$ 4,5***	29,3 $\pm$ 1,3***
IgM г/л	1,9 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2

Примечание: * – статистически значимые различия с контрольной группой; ** – значимые различия между группами сравнения ($p > 0,05$)



заболевания наблюдалось заметное увеличение среднего показателя Т-лимфоцитов с маркерами CD4 по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Тогда как средний показатель этих иммунных клеток с фенотипами CD8 оказался существенно ниже по сравнению с контрольным показателем.

Выявленный нами дисбаланс в субпопуляции Т-лимфоцитов сопровождался повышением коэффициента CD4/CD8 ($p > 0,05$). Средние показатели Т-лимфоцитов с маркерами CD3, CD16 существенно отличались от подобных показателей группы здоровых детей. В группе больных с кожно-суставной, абдоминальной и почечной формами геморрагического васкулита по сравнению с группой здоровых детей отмечалось существенное увеличение показателей Т-лимфоцитов с иммунофенотипом CD4 ($p > 0,05$), что сочеталось с повышением коэффициента CD4/CD8 ($p > 0,05$).

При сравнении среднего показателя Т-лимфоцитов с рецепторами CD4, CD8 у больных с кожно-суставной, абдоминальной, почечной формами заболевания с соответствующими показателями групп больных с изолированными кожными проявлениями не выявлено заметного различия. В тоже время у больных с сочетанными формами заболевания обнаружено существенное увеличение количества клеток с маркерами CD3 и CD93 по сравнению с аналогичным показателем детей контрольной группы и больных с изолированным поражением кожи.

Итак, у детей с различными формами ГВ наблюдается дисбаланс в клеточном звене специфического иммунитета с активацией Т-хелперов с угнетением Т-супрессоров с заметным изменением коэффициента CD4/CD8. Результаты исследования гуморального иммунитета представлены в таблице 2. Как следует из представленных данных, у больных со всеми клиническими формами ГВ среднее содержание IgA и IgG в сыворотке крови было достоверно выше, по сравнению с такими же показателями здоровых детей. При этом средний показатель IgM от нормы не отличался, но имел тенденцию к нарастанию. Следует отметить, что отсутствие заметной гипериммуноглобулинемии по классу М у обследованных нами больных с ГВ закономерно, поскольку такой гуморальный иммунологический сдвиг более характерен для воспалительных процессов инфекционного происхождения.

В некоторых случаях персистировавшая хроническая инфекция у больных с рецидивирующим течением ГВ и с поражением почек приводит к истощению иммунной системы и формированию неполноценного иммунного ответа. Выявленные изменения в иммунной системе свидетельствуют о развитии в таких случаях при ГВ у детей иммунной диспропорции, которая, вероятно, и поддерживает хроническое течение патологического процесса.

Сравнение средних показателей сывороточных IgA, М, G между группами больных в зависимости от клинических форм ГВ не обнаружило достоверных отличий ($p > 0,05$). В то же время у больных с сочетанными клиническими формами ГВ среднее содержание всех трёх классов иммуноглобулинов (IgA, М, G) было несколько больше по сравнению с соответствующими показателями группы больных с изолированной кожной формой болезни ($p > 0,05$).

Итак, у больных с различными формами ГВ, в большей степени его смешанных клинических форм, имеет место активация гуморального звена специфического иммунитета со склонностью к гиперергии.

Таким образом, у больных различными клиническими формами ГВ имеет место увеличение в периферической крови количества Т-лимфоцитов с рецепторами CD4 и в противоположность уменьшения количества клеток с рецепторами CD8 с увеличением коэффициента CD4/CD8. Кроме того, у этих больных в сыворотке крови было увеличено среднее содержание иммуноглобулинов А и G.

Констатированные иммунологические сдвиги, в большей степени, были выражены при комбинированных формах заболевания.

Сенсибилизация иммунной системы больных с ГВ с дисбалансом клеточного звена иммунитета с активацией β -клеток, с гиперпродукцией иммуноглобулинов, с формированием циркулирующих иммунных комплексов, способствует реализации капилляротоксического процесса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Е.В. К патогенезу геморрагического васкулита у детей / Е.В. Борисова, Л.М.Казакова, А.В. Шабальдин // Педиатрия. - 2008. - №2. - С 94-98
2. Сороцкая В.Н. Геморрагический васкулит токсико-аллергического генеза, осложнённый ДВС синдромом и гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения) / В.Н. Сороцкая, Т.С.Сальникова // Вестник новых медицинских технологий. - 2000. - №1. - С. 61-62
3. Проблема рецидивирующих форм Шенлейна-Геноха у детей / Г.А Лискина // Симпозиум «Пурпура Шенлейна-Геноха у взрослых и детей». - Мед. газета. - 2004. - С. 62-64
4. Медицинская статистика / Е.А Лукьянова // - М: Изд-во РУД. - 2002. - С. 87-92
5. Henoch-Schoenleinsyndrome in children: experience from southern part of Saudi Arabia / N.N Harbi // East afr. Med. - 2011. - Vol.73. №3. - P. 191-193
6. Lin Z.N. Interleukin - 1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schonlein nephritis and IgA-nephropathy? / Z.N Lin [et al.] // Kidney Int. - 2007. - Vol. 51. - № 6. - P.938-942
7. Murugasu B. A child with Henoch-Schonlein nephritis and selective proteinuria - case report / B.Murugasu, H.K.Yap, G.S.Chiang // J-Singapore-Paediatr-Soc. - 2010. - Vol. 32. - № 1-2. - P. 43-45
8. Namgoong M.K. Eosinophil cationic protein in Henoch-Schonlein purpura and in Ig A - nephropathy / M.K.Namgoong [et al.] // Pediatr Nephrol. - 2007. - Vol.11. - № 12. - P. 703

Summary

Clinical and immunological features of hemorrhagic vasculitis in children

K.I. Ismailov, F.A. Muhammadnabieva

Chair of Pediatric Diseases №2 Avicenna TSMU

This work shows the results of clinical immunological studies of 50 children with hemorrhagic vasculitis, 27 boys (54%), 23 girls (46%). Depending on clinical form of hemorrhagic vasculitis children were divided into four groups. The first group included 14 (28%) children with skin form, the second - 11 (22%) with skin-articular form of disease, and third group was represented by 13 (26%) children with abdominal form, and 12 (24%) patients with skin and kidney form of pathological process.

Receiving results show significant deviations of immune system in children depending on the clinical form of hemorrhagic vasculitis. In all cases observed imbalance of T-level subpopulation of immune cells with an increase in ratio of CD4 lymphocyte immune-phenotype (47.1 - 50.6%) and in the opposite - a decrease of similar cells with CD8 markers (17.1 - 20.3%). Imbalance in ratio SD4/SD8 (more than 2.01) was noted, which was more evident in renal and skin and joints kinds with relapsing currency. In addition, hyperreactivity of B-cells with growing lymphocytes with markers SD20, increased production of IgA and IgG with the formation of circulating immune complexes.

Key words: skin syndrome, hemorrhagic vasculitis, joint syndrome, renal syndrome, immune status

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исмаилов Комилджон Исраилович – заведующий кафедрой
детских болезней №2 ТГМУ; Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони, 59
E-mail: IsmoilovK.I@mail.ru