

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЭКЗАНТЕМОЙ

Конохова В. В., Батян Г. М.

Белорусский государственный медицинский университет,
1-ая кафедра детских болезней

Ключевые слова: экзантема, гуморальный иммунитет, этиология, васкулиты.

Резюме: приведены особенности показателей гуморального иммунитета и этиологических факторов заболеваний, сопровождающихся геморрагической сыпью.

Resume: there are peculiarities of humoral immunity and etiological factors of diseases associated with hemorrhagic rash.

Актуальность. В дебюте системных васкулитов (СВ) геморрагическая сыпь является одним из основных клинических признаков. Сосудистая стенка при этих заболеваниях повреждается иммуноагрессивными факторами: циркулирующими иммунными комплексами, цитокинами, цитотоксическими лимфоцитами (CD8) [1,2,3]. Экзантема с геморрагическим компонентом менее характерна для аллергических заболеваний, но в некоторых случаях при острых аллергических реакциях сыпь приобретает геморрагический характер, что объясняется повреждающим действием на стенку сосудов иммунных комплексов и медиаторов воспаления, высвобождающихся из тучных клеток, которые в большом количестве находятся в рыхлой соединительной ткани, окружающей сосуда. Среди инфекционных заболеваний наиболее часто геморрагическая экзантема развивается при иерсиниозе, менингококцемии, инфекционном мононуклеозе, тяжелом течении энтеровирусной инфекции и обусловлена прямым воздействием возбудителей и их токсинов на эндотелий сосудов с его повреждением и нарушением сосудистой проницаемости [4].

Цель: уточнить роль показателей гуморального иммунитета и этиологических факторов в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся геморрагической сыпью.

Задачи:

1. Определить роль инфекционных антигенов как триггеров системных васкулитов;
2. Определить возбудителей инфекционных заболеваний, протекающих с геморрагической экзантемой;
3. Выявить инфекционные антигены, участвующие в развитии острых аллергических заболеваний;
4. Определить иммунные нарушения, возникающие в трех исследуемых группах детей;
5. Сопоставить характер клинических проявлений и иммунологических нарушений у пациентов с геморрагическим синдромом.

Материал и методы. Было обследовано 26 пациентов, поступивших в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу, с заболеваниями, сопровождающимися геморрагической экзантемой. В соответствии с клиническим диагнозом, дети были разделены на 3 группы: I группа - пациенты с системными васкулитами (n=10), II группа - пациенты с инфекционными заболеваниями (n=13), III группа - пациенты с аллергическими заболеваниями (n=3).

Материалом для исследования явилась цельная периферическая венозная кровь и сыворотка пациентов. Выполнены: общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-мв, электролиты, С-реактивный белок, антистрептолизин-о), определение общих и специфических иммуноглобулинов (Ig) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (использовали наборы: «Иммюскрин-G,M,A-ИФА-БЕСТ», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ЛаймБест-IgG», «Anti-EBNA-1 ELISA (IgG)). Исследования по определению показателей гуморального иммунитета были проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории БелМАПО. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 7.0.

В исследуемой группе из 26 пациентов были дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Наибольшее количество заболевших приходилось на возраст от 1 года до 4 лет (Рис. 1). При этом заболеваемость не зависела от половой принадлежности и равно распределялась как у мальчиков, так и девочек: 13 мальчиков/13 девочек.

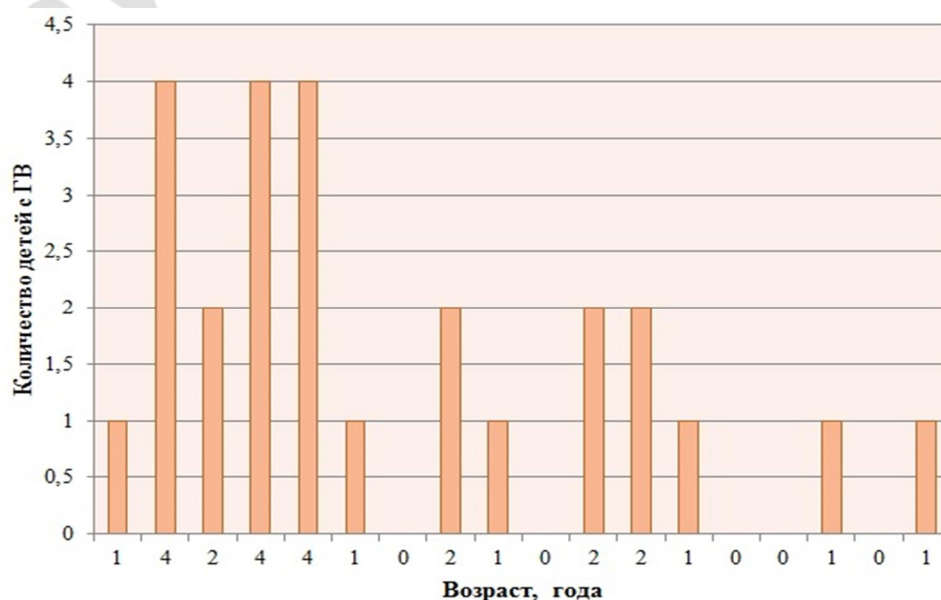


Рис. 1 – Возрастное распределение пациентов

Результаты и их обсуждение. Все пациенты (кроме 2 детей с предварительным диагнозом болезнь Кавасаки) в дебюте заболевания имели геморрагическую сыпь. При поступлении были поставлены следующие диагнозы: острая респираторная инфекция, вазопатия (n=5), иерсиниоз (n=2), инфекционный

мононуклеоз (n=4), геморрагический васкулит (n=8), алергосепсис Вислера-Фанкони (n=1), узловатая эритема (n=2), болезнь Кавасаки (n=2), многоформная экссудативная эритема (n=2). Окончательными диагнозами явились: геморрагический васкулит (n=5), синдром Кавасаки (n=3), узловатая эритема (n=1), алергосепсис Вислера-Фанкони (n=1), инфекционный мононуклеоз (n=3), острая респираторная инфекция, вазопатия (n=10), многоформная экссудативная эритема (n=3). Окончательный диагноз соответствовал предварительному у 50 % детей.

Установлено, что клиническая манифестация заболеваний, сопровождающихся геморрагической экзантемой, в 73 % случаях ассоциировалась с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной сочетанной инфекцией. В качестве этиологических агентов были идентифицированы: Epstein-Barr virus (61,5%), Cytomegalovirus (26,9%), Borrelia (7,7%), Staphylococcus epidermidis (7,7%), Streptococcus pneumoniae (3,8%), Yersinia (3,8%), Chlamydia pneumoniae (3,8%), Candida spp. (3,8%). В 27% случаях связь с инфекцией не была установлена. Основными этиологическими агентами явились вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ). У пациентов с системными васкулитами ВЭБ был выявлен в 36% случаев, ЦМВ – в 29%. Кроме ВЭБ и ЦМВ в этой группе были выявлены: borrelia, stafilococcus epidermidis, yersinia. У пациентов с инфекционными заболеваниями ВЭБ был выявлен в 60% случаев, ЦМВ – в 13%. Также во II группе идентифицированы streptococcus pneumoniae, chlamydia pneumoniae и candida. У одного пациента с аллергическими заболеваниями были выявлены ВЭБ и ЦМВ.

При сравнительной характеристике общего уровня иммуноглобулинов выявлены изменения показателей гуморального иммунитета у обследуемых пациентов: повышение общего уровня IgG, IgM и IgA по сравнению с нормативными значениями соответствующих возрастных групп. В развитии СВ (I группа) превалировало увеличение IgA (72%) на фоне повышенного содержания IgG (25%), в то время как при развитии инфекционных заболеваний (II группа) превалировало повышение уровня IgG (62%). Увеличение синтеза IgM при инфекционных заболеваниях (62%) регистрировалось почти в 2 раза чаще, чем при СВ (38%), что указывает на первичный иммунный ответ и отражает острую фазу течения инфекционного процесса (Рис. 2). При аллергических заболеваниях (III группа) отсутствовали статистически значимые изменения в концентрациях Ig.

■ I группа ■ II группа ■ III группа

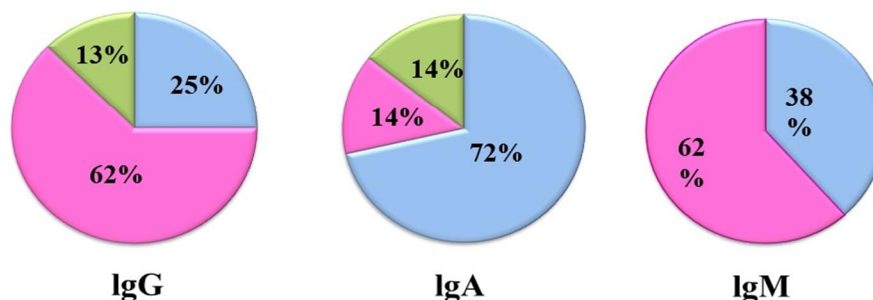


Рис. 2 – Соотношение уровней повышенного количества общих IgG, IgA и IgM по клиническим группам

Количественный анализ секретиции специфического IgG к ядерному антигену EBNA-1 ВЭБ выявил высокую продукцию этого Ig во II группе (таблица 1), что объясняет увеличение общего количества IgG и отражает характер инфекционного процесса в плане реализации первичного и вторичного иммунного ответа.

Таблица 1. Количество специфического IgG EBNA-1 в клинических группах детей

| Клинические группы | Все пациенты | I группа | II группа | III группа |
|--------------------|--------------|----------|-----------|------------|
| IgG EBNA-1, RU/ml | 58,4 | 19,6 | 103,3 | 0 |

Установлены корреляции общего количества IgG с уровнем специфических антител IgG EBNA-1 ВЭБ ($R=0,61$; $p<0,001$) и с уровнем специфических антител IgG к ЦМВ ($R=0,42$; $p<0,03$), что свидетельствует о важной роли ВЭБ и ЦМВ как основных этиологических факторов, которые инициируют развитие васкулитов у обследуемых пациентов. Также установлена корреляция количества специфических антител IgG EBNA-1 ВЭБ с уровнем общих IgG ($R=0,66$, $p<0,03$), IgA ($R=0,77$, $p<0,01$), IgM ($R=0,65$, $p<0,05$) у детей с системными васкулитами (I группа) (таблица 2).

Таблица 2. Корреляция общего количества IgG, IgA и IgM с уровнем специфических антител IgG к ядерному антигену EBNA-1 ВЭБ

| Уровень специфических антител IgG к ядерному антигену EBNA-1 ВЭБ по группам | Количество общего Ig | | |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|
| | IgG | IgA | IgM |
| В I группе | $R=0,66$, $p<0,03$ | $R=0,77$, $p<0,01$ | $R=0,65$, $p<0,05$ |

| | | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Во II группе | R=0,49, p<0,1 | R=0,1, p<0,7 | R=0,01, p<0,9 |
| В III группе | R=0,86, p<0,3 | R=0,86, p<0,3 | R=0, p<1,0 |

Выводы:

1. Установлено, что основными этиологическими факторами, инициирующими развитие васкулитов у обследуемых пациентов являются ВЭБ и ЦМВ;
2. Среди инфекционных антигенов, послуживших вероятными триггерами системных васкулитов (I группа), ВЭБ составил 36% и ЦМВ – 29%;
3. Инфекционные заболевания, протекающие с геморрагической экзантемой (II группа), чаще всего ассоциируются с ВЭБ (65%) и ЦМВ (14%);
4. Невысокий уровень специфических антител IgG EBNA-1 у детей I группы по сравнению с этим же показателем у пациентов II группы обусловлен оседанием иммунных комплексов в стенках сосудов и их повреждением;
5. Корреляция общего количества IgG с уровнем специфических антител IgG EBNA-1 говорит о наличии у части пациентов с системными васкулитами латентно текущей ВЭБ инфекции с постоянной антигенной стимуляцией и формированием циркулирующих иммунных комплексов.

Литература

1. Самсыгина, Г. А. Кардиология и ревматология детского возраста / Г. А. Самсыгина, М. Ю. Щербакова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 812 с.
2. Лыскина, Г. А. Слизисто – кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 144 с.
3. Кувшиников, В. А. Геморрагический васкулит у детей : учеб.-метод. пособие / В. А. Кувшиников, С. Г. Шенец. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.
4. Галкина Л.А., Репина И.Б. Результаты обследования на Эпштейна-Барр вирус больных острой респираторной патологией / Галкина Л.А., Репина И.Б. // Журнал инфектологии. – 2015. - №4. –С. 63-64.