

**В. В. Конохова**

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЭКЗАНТЕМОЙ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Г. М. Батян*

*1-я кафедра детских болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***Резюме.** Приведены особенности этиологических факторов, показателей гуморального иммунитета, а также клинического течения заболеваний, сопровождающихся геморрагической сыпью.*

***Ключевые слова:** сыпь, этиология, клиника, гуморальный иммунитет.*

***Resume.** There are peculiarities of etiological factors, humoral immunity and clinical course of diseases associated with hemorrhagic rash.*

***Keywords:** rash, etiology, clinic, humoral immunity.*

**Актуальность.** Пациенты с геморрагической сыпью требуют от врача особого внимания и быстрых действий в проведении диагностики заболеваний и выборе тактики лечения, так как геморрагическая сыпь может быть проявлением острых инфекционных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, острых аллергических реакций. Среди инфекционных заболеваний наиболее часто геморрагическая экзантема развивается при иерсиниозе, инфекционном мононуклеозе, менингококцемии, тяжелом течении энтеровирусной инфекции и обусловлена прямым воздействием возбудителей и их токсинов на эндотелий сосудов с его повреждением и нарушением сосудистой проницаемости. 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]. 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 сосуды. Уточнение характера иммунологических нарушений у пациентов с геморрагической сыпью на ранних этапах развития заболевания дает возможность провести раннюю дифференциальную диагностику и спрогнозировать дальнейшее течение болезни.

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

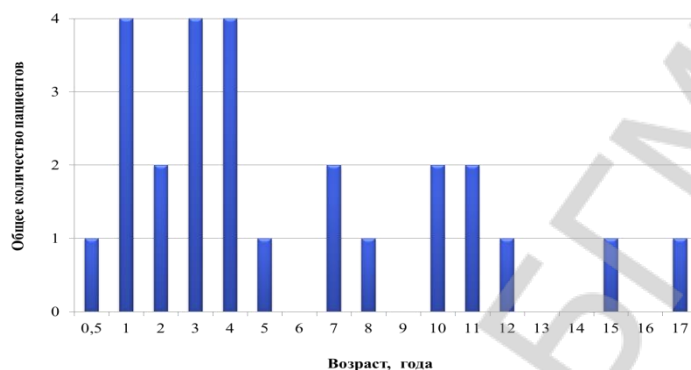
**Задачи:**

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.

**Материалы и методы.** Обследовано 26 пациентов, поступивших в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу, с заболеваниями, сопровождающимися геморрагической сыпью. 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, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-мв, электролиты, С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-о (АСЛО); определение общих и специфических иммуноглобулинов (Ig) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (использовали следующие наборы: «Имуноскрин-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 (рисунок 1). При этом заболеваемость не зависела от половой принадлежности и равно распределялась у мальчиков и девочек: 13 мальчиков/13 девочек.



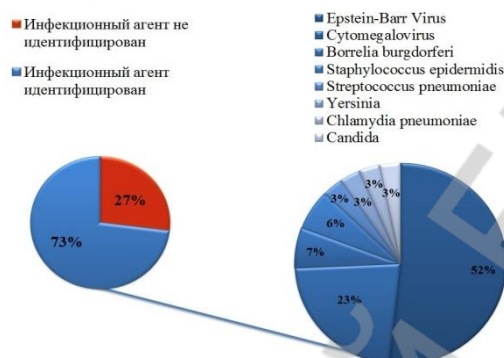
*Рисунок 1* – Возрастное распределение пациентов

**Результаты и их обсуждение.** Все пациенты (кроме 2 детей с предварительным диагнозом болезнь Кавасаки) имели в дебюте заболевания геморрагическую сыпь. Диагнозы при поступлении: острая респираторная инфекция, вазопатия (n=5), иерсиниоз (n=2), инфекционный мононуклеоз (n=4), геморрагический васкулит (n=8), аллергосепсис Вислера-Фанкони (n=1), узловатая эритема (n=2), болезнь Кавасаки (n=2), многоформная экссудативная эритема (n=2). Окончательные диагнозы: геморрагический васкулит (n=5), синдром Кавасаки (n=3), узловатая эритема (n=1), аллергосепсис 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.

Сыпь была выявлена у 90% пациентов I группы, у 92% 2 группы и у всех пациентов 3 группы. Наиболее длительно сыпь сохранялась у исследуемых I группы (до 34 дней) в отличие от II (до 10 дней) и III групп (до 4 дней). Сыпь рецидивировала у 10% пациентов с СВ. У 30% детей I группы и у 8% II группы отмечалось шелушение кожи после сыпи. Зуд сопровождал сыпь у пациентов II и III групп и не был характерен для пациентов I группы. По локализации сыпи существенной разницы между исследуемыми трех групп не было.

У всех пациентов в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз и повышение СОЭ. Наиболее выраженный лейкоцитоз отмечался во II группе пациентов, где уровень лейкоцитов доходил до значения  $29,6 \cdot 10^9/\text{л}$ . СОЭ было наиболее высоким у детей I и III групп (до 60 мм/ч). В сдвиге формулы заметной разницы между группами не было. Существенных изменений показателей в биохимическом анализе крови, характерных для всех пациентов каждой из групп, выявлено не было, кроме повышения уровня СРБ у 80% пациентов I группы и у 69% 2 группы. Повышение уровня АСЛО констатировано у 20% I и у 15% II группы.

Установлено, что клиническая манифестация заболеваний, сопровождающихся геморрагической сыпью, в 73 % случаях ассоциировалась с вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной сочетанной инфекцией. В качестве этиологических агентов 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%) (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Инфекционный агент как этиологический фактор развития геморрагической сыпи у обследуемых пациентов

В 27% случаях связь с инфекцией не была установлена. Основными этиологическими агентами явились вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ). У пациентов с СВ ВЭБ был выявлен в 36% случаев, ЦМВ – в 29%. Кроме ВЭБ и ЦМВ в I группе были выявлены: *borrelia*, *stafilococcus epidermidis*, *yersinia*. У пациентов с инфекционными заболеваниями ВЭБ был выявлен в 60% случаев, ЦМВ – в 13%. Также в этой группе были идентифицированы *streptococcus pneumoniae*, *chlamydia pneumoniae* и *candida*. У пациентов с аллергическими заболеваниями ВЭБ и ЦМВ были выявлены в равном количестве.

Сравнительная характеристика общего уровня иммуноглобулинов выявила 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 превалировало увеличение IgA (72%) на фоне повышенного содержания IgG (25%), в то время как при развитии инфекционных заболеваний превалировало повышение уровня IgG (62%). Увеличение синтеза IgM регистрировалось как при СВ (38%), так и при инфекционных заболеваниях (62%), что указывает на первичный иммунный ответ и отражает острую фазу течения инфекционного процесса. При аллергических заболеваниях отсутствовали статистически значимые изменения в концентрациях Ig.

Количественный анализ секрета специфического IgG к ядерному антигену EBNA-1 ВЭБ в исследуемых группах детей выявил высокую продукцию IgG EBNA-1 ВЭБ в группе II (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 к ядерному антигену EBNA-1 ВЭБ в клинических группах детей.

Клинические группы	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
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, инициирующих развитие васкулитов у обследуемых детей. Также установлена корреляция количества специфических антител IgG EBNA-1 ВЭБ с уровнем общих IgG ( $R=0,66$ ,  $p<0,03$ ), IgA ( $R=0,77$ ,  $p<0,01$ ) и IgM ( $R=0,65$ ,  $p<0,05$ ) у пациентов I группы.

#### **Выводы:**

1 Установлено, что основными этиологическими факторами, инициирующими развитие васкулитов у обследуемых пациентов являются вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус.

2 Среди инфекционных антигенов, послуживших вероятными триггерами системных васкулитов (I группа), вирус Эпштейна-Барр составил 36% и цитомегаловирус – 29%.

3 Инфекционные заболевания, протекающие с геморрагической экзантемой (II группа), чаще всего ассоциируются с вирусом Эпштейна-Барр (65%) и цитомегаловирусом (14%).

4 В развитии острых аллергических заболеваний (III группа) вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус были представлены в равных количествах (по 50%).

5 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.

6 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.

*V. V. Konohova*

### **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DISEASES ASSOCIATED WITH HEMORRHAGIC EXANTHEMA**

*Tutor PhD, associate professor G. M. Batsian*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

#### **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. Слизи́сто – кожный лимфодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 144 с.