

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616-053.2; 616-056.4.

На правах рукописи

МУХАММАДНАБИЕВА ФАРИШТА АБДУЛРАХИМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ У ДЕТЕЙ**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 - педиатрия**

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор К.И Исмаилов**

ДУШАНБЕ – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Общая характеристика работы	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Состояние иммунной системы у больных с геморрагическим васкулитом.....	11
1.2. Состояние иммунной системы у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой	19
Глава 2. Материал и методы исследования, клиническая характеристика обследованных больных	
2.1. Методы исследования	31
2.1.1. Клинико-anamнестический метод исследования	33
2.1.2. Цитохимический метод исследования	35
2.1.3. Иммунологическое исследование	35
2.1.4. Статистическая обработка материала	38
Глава 3. Клиническая характеристика обследованных больных	
3.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей, больных геморрагическим васкулитом.....	40
3.2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.....	47
Глава 4. Результаты исследования	
4.1. Состояние иммунного статуса у детей с геморрагическим васкулитом.....	52
4.1.1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с геморрагическим васкулитом.....	52
4.1.2. Состояние фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей при геморрагическом васкулите.....	58
4.1.3. Состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей с геморрагическим васкулитом.....	60
4.2. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.....	63
4.2.1. Состояние фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.....	69
4.2.2. Состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.....	71

4.3. Эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении геморрагических диатезов.....	74
Заключение	93
Список литературы	96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС	-	абдоминальный синдром
ГВ	-	геморрагический васкулит
ГФДГ	-	глицерофосфатдегидрогеназа
ИТП	-	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИК	-	иммунные клетки
НМЦ РТ	-	Национальный медицинский центр Республики Таджикистан
ПС	-	почечный синдром
СВ	-	системные васкулиты
СДГ	-	сукцинатдегидрогеназа
СС	-	суставной синдром
ФА	-	фагоцитарная активность
ФИ	-	фагоцитарный индекс
Эр	-	эритроциты
Цп	-	цветной показатель
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
CD3	-	маркер всех звеньев лимфоцитов
CD4	-	маркер хелперов
CD8	-	маркер цитотоксических клеток
CD16	-	маркер естественных киллеров (несут нейтрофилы, моноциты, макрофаги)
CD20	-	В-лимфоциты
CD25	-	маркер активированных лимфоцитов (рецептор к IL-II)
CD71	-	маркер трансферрина
CD95	-	маркер апоптоза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Геморрагические диатезы составляют примерно половину всех болезней кроветворной системы. Среди геморрагических диатезов первенство принадлежит тромбоцитопенической пурпуре, а за ней следует геморрагический васкулит [Донюш, Е.К., 2011; Торубарова, Н.А., и соавт., 2009]. Следует отметить, что аналогичная ситуация выявлена в Среднеазиатском регионе, в том числе и в Республике Таджикистан [Исмаилов, К.И., 2015].

В последние годы с появлением качественно новых методов оценки гемостаза и иммунной системы интерес к этой группе заболеваний возрос. Однако многие вопросы, связанные с изучением заболеваемости, этиопатогенетических механизмов развития, особенностей клинического течения патологического процесса в рамках возрастного подхода на сегодняшний день остаются недостаточно раскрытыми [Шабалов, Н.П., 2002; Цымбал, И.Н., 2000; Dudley? J., 2013; Berlitz, P., 2010].

В последние годы наиболее актуальным направлением в медицине является изучение роли иммунитета при всех заболеваниях [Баранова, А.А., 2010; Емануйлов, В.И., 2007; Ткаченко И.В., 2003; Охотникова, Е.Н., 2010; D'Amico, G., 2001; Mitsioni, A., 2001]. До настоящего времени диагностика иммунных нарушений проводилась в основном с помощью иммунологических тестов первого уровня.

Общая характеристика работы

Цель. Изучить клинико-иммунологические особенности -----

Задачи исследования:

1. Изучить состояние -----.
2. Оценить -----.

Научная новизна. Впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное исследование

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При ГВ и ИТП у детей -----.
2. Изменения в иммунном статусе -----.

Апробация работы. Результаты исследования были представлены на Годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино -----

Опубликование результатов диссертации.. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Личный вклад соискателя учёной степени кандидата наук. Автор самостоятельно провела ----; провела анализ и статистическую обработку полученных результатов----

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на ---- страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована --- таблицами и ---рисунками. Список литературы состоит из ---- источников, из них ---- на русском и ----- на иностранных языках.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Состояние иммунной системы у больных с геморрагическим васкулитом

Геморрагический васкулит ----- [1, 2].

По данным литературы, ----- [23, 26, 54].

Также широко обсуждаются в зарубежной и отечественной литературе патогенетические механизмы развития -----[45, 67, 89].
Косвенным подтверждением участия инфекций в развитии ----- [34, 55, 78].

1.2. Состояние иммунной системы у больных с ИТП

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура----- [67]. Основной патогенетический механизм ----- [5, 42, 70, 116].

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Объем и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач было проведено-----

Разделение больных по полу и возрасту у детей с ГВ представлено в (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Распределение больных ГВ по возрасту и полу

Пол	Возраст (в годах)						Всего
	3-6		7-11		12-14		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Мальчики	5	13,5	26	70,2	6	16,21	37
Девочки	3	8,33	22	61,1	11	33,55	36
Всего:	8	10,95	48	65,75	17	23,28	73

Как представлено в таблице 1----

Разделение больных по полу и возрасту у детей с ИТП представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Распределение больных ИТП по возрасту и полу

Пол	Возраст (в годах)						Всего:
	3-6		7-11		12-14		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Мальчики	14	28	6	12	2	4	22
Девочки	7	14	15	30	26	42	48
Всего	21	42	11	22	18	36	70

Диагноз основывался на данных анамнеза, клинических и лабораторных методах исследования (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Методы исследования

Методы исследования	ГВ	ИТП
Гемограмма	73	70
Ферментная активность (СДГ и а-ГФДГ)	40	30
Коагулограмма	73	70
Общий анализ мочи и кала	73	70
Биохимический анализ крови	73	70
Циркулирующие иммунные комплексы в крови	73	-
Пункция костного мозга	-	30
Клеточный иммунитет	73	70
Гуморальный иммунитет	73	70
Фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс	73	70

2.1.2.-----

2.1.3.-----

2.1.4. Статистическая обработка

Статистический анализ проводился на ПК с помощью прикладной программы -----

Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных с геморрагическим васкулитом и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

3.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей, больных геморрагическим васкулитом

В условиях детского гематологического отделения НМЦ под нашим наблюдением было ----

По данным некоторых авторов, элементы некроза встречаются чаще (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Встречаемость кожной геморрагической сыпи у детей различного возраста с ГВ, %

Сыпь	3-6 лет (n=19)	7-10лет (n=30)	11-14лет (n=24)
крупнопятнистая	50	41	46,1
мелкопятнистая	32,3	32,8	30,8
точечная	2,1	18	12,8
пятнисто-папулезная	10,4	6,6	7,7
с элементами, некроза	4,2	1,6	2,6

Критериями активности воспалительного процесса при поступлении в стационар служили показатели общего и биохимического анализа крови (рисунок 3.1).

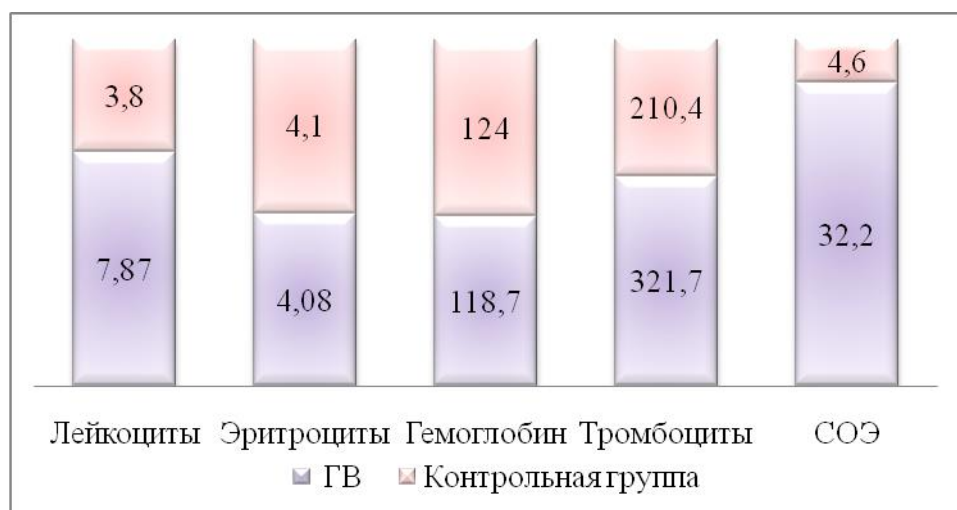


Рисунок 3.1. - Показатели общего анализа крови при поступлении в стационар

В гемограмме ----- Показатели биохимических анализов крови представлены на рисунке 3.2.

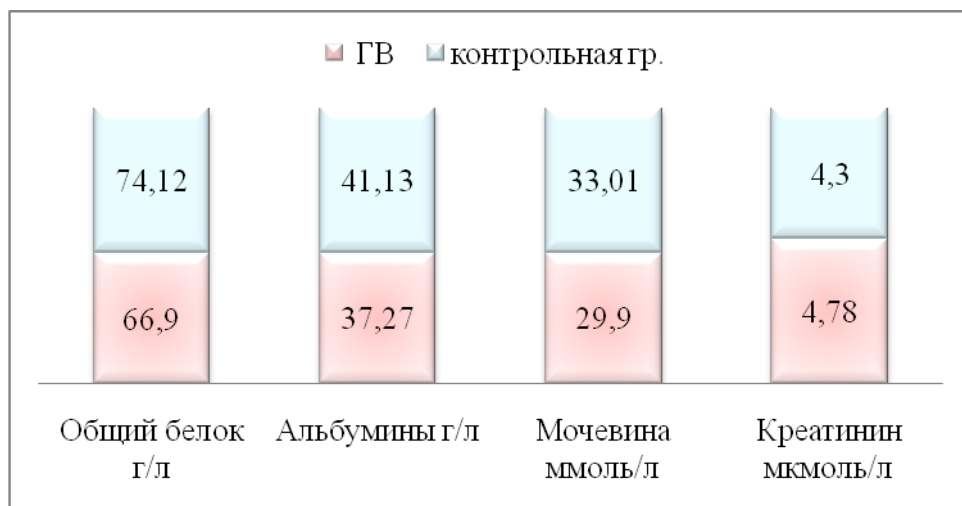


Рисунок 3.2. - Показатели биохимического анализа крови при поступлении в стационар с ГВ

Средний показатель -----

3.2.-----

3.2.1.-----

3.3.-----

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Состояние иммунного статуса у детей с геморрагическим васкулитом

4.1.1 Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с геморрагическим васкулитом

С целью определения -----

Средние показатели субпопуляции лимфоцитов, представлены в (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных с ГВ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Геморрагический васкулит (группы)				p
		1 (n=11)	2 (n=14)	3 (n=27)	4 (n=23)	
CD 3	40,0±1,7	47,3±2,2 p ₁ >0,05	69,3±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	47,2±1,2 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	64,9±3,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05	<0,001
CD 4	39,0±0,6	50,6±2,2 p ₁ <0,001	48,4±2,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	47,1±1,6 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	48,3±2,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05	<0,001
-						

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении всех групп (по H-критерию Крускала-Уоллиса ANOVA); p₁ – статистическая значимость показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 1 группе; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми во 2 группе; p₄ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 3 группе (p₁-p₄ – по U-критерию Манна-Уитни).

Средние показатели ----- (рисунок 4. 1).

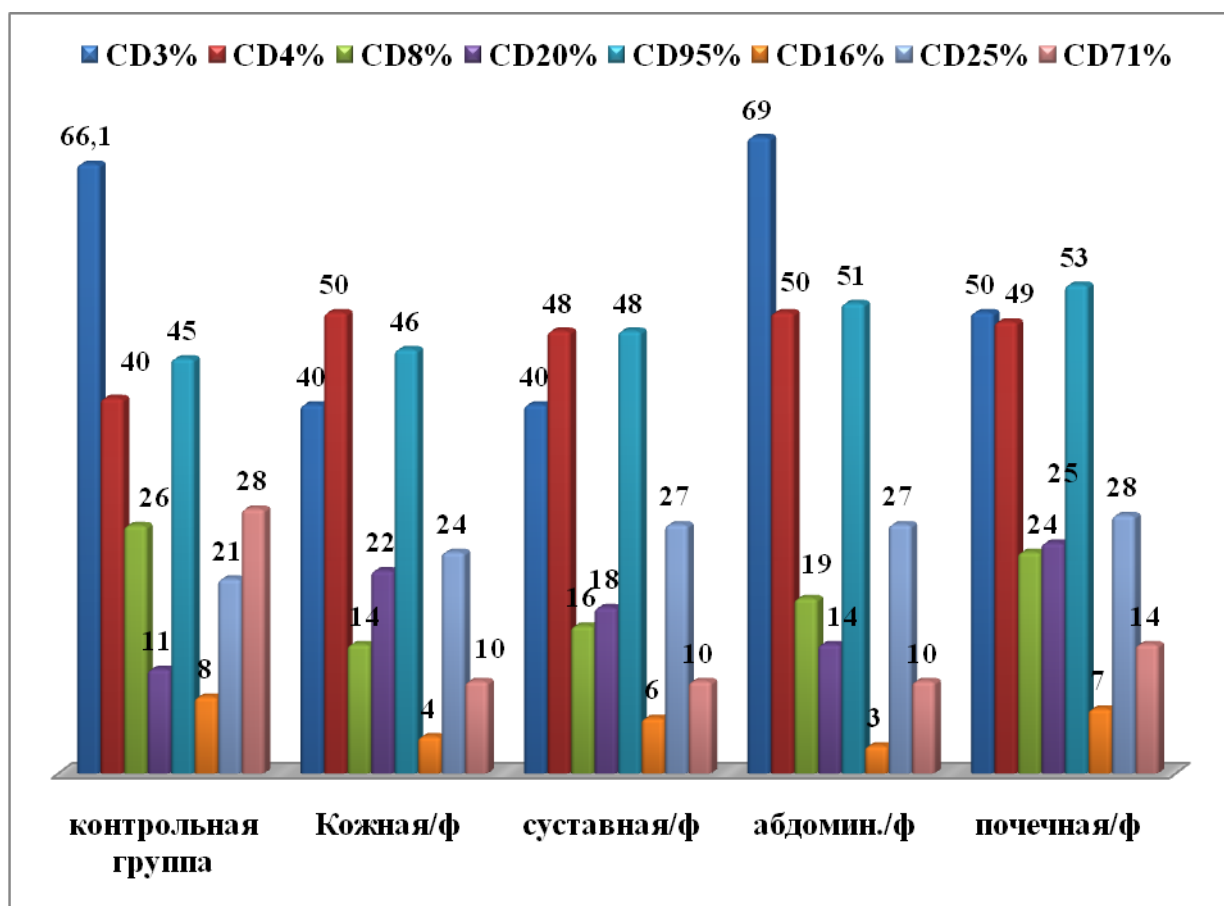


Рисунок 4. 1. - Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций у детей с ГВ, %

Результаты исследования представлены в (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Показатели сывороточных иммуноглобулинов у детей с ГВ

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Геморрагический васкулит (группы)				p
		1 (n=11)	2 (n=14)	3 (n=27)	4 (n=23)	
Ig A (г/л)	3,1±0,5	4,9±0,3 p ₁ >0,05	4,8±0,5 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	5,4±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01	5,1±0,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05 p ₄ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении всех групп (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 1 группе; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми во 2 группе; p₄ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 3 группе (p₁-p₄ – по U-критерию Манна-Уитни).

Следует отметить ----- (рисунок 4.2).

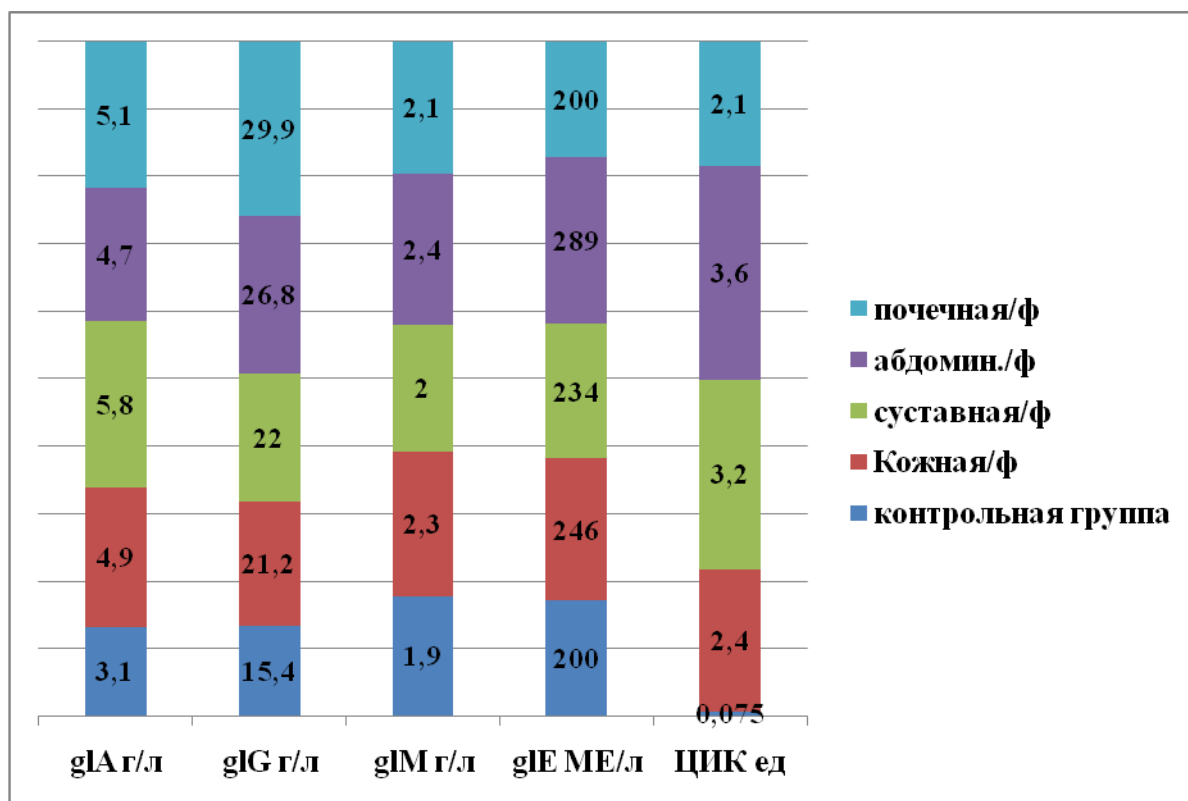


Рисунок 4.2. - Показатели сывороточных иммуноглобулинов у детей с ГВ

Также выявлена зависимость ----- (рисунок 4.3).

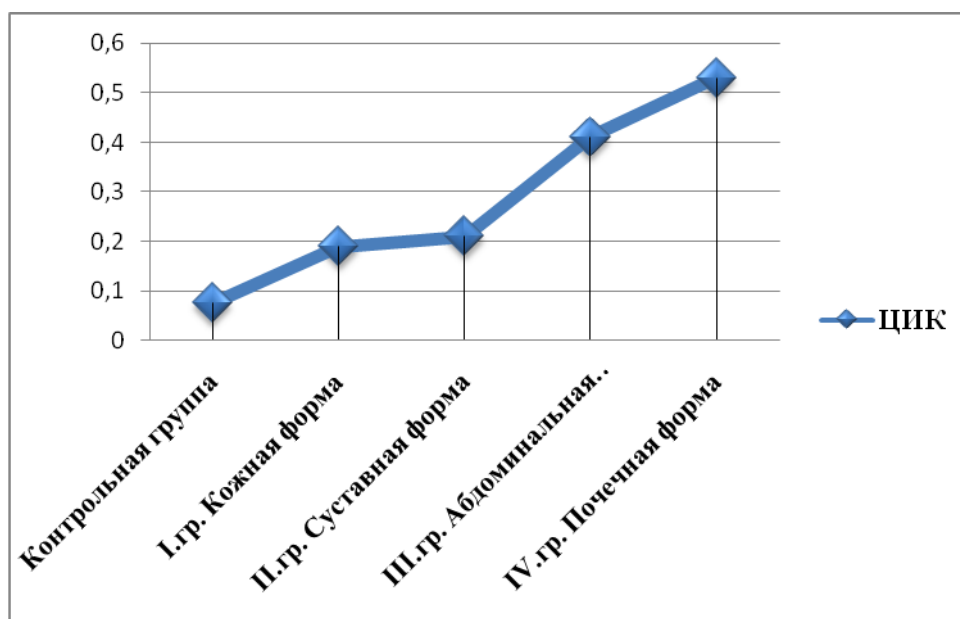


Рисунок 4.3. - Показатель циркулирующих иммунных комплексов у детей с ГВ

4.1.2. Состояние фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей при геморрагическом васкулите

Для изучения неспецифического

Средние показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса приведены в (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Показатели неспецифического иммунитета у детей с ГВ

Группа пациентов	Фагоцитарная активность (%)	Фагоцитарный индекс (м/с)
Контрольная гр.(n=30)	67,8±1,9	5,7±0,2
I гр. (кожная форма) (n=16)	74,0±0,3 $p_1 > 0,05$	5,5±0,1 $p_4 > 0,05$
II гр. (суставная форма) (n=15)	70,4±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	5,8±0,2 $p_4 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
III гр. (абдоминальная) (n=26)	66,5±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	4,5±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
IV гр. (почечная форма) (n=15)	53,8±1,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$	4,1±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$
p	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении всех групп (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 1 группе; p_3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми во 2 группе; p_4 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в 3 группе (p_1 - p_4 – по U-критерию Манна-Уитни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Показано, что у детей----- звене иммунитета [1 – А, 3 – А, 6 – А, 7 - А].
2. При -----геморрагического диатеза [2 – А, 10 – А].
3. Установлено, что----- у диатеза. [4 – А, 5 – А].
4. Показано, что при -----у данной категории детей [11 - А].
5. Терапия ----- показателей. [5 – А, 11 – А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Поскольку у больных -----.
2. Для оптимизации диагностики -----
3. Для оценки состояния -----
4. Для коррекции иммунной -----
5. Во избежание рецидивов -----.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Абдулкадыров, К.М. Гематология:/ К.М. Абдулкадыров. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. - 928с.
2. -----
3. -----
4. A novel form of integrin dysfunction involving beta1, beta2, and beta3 integrins/ A. Dowall [et al]// Clin. Invest. 2003. - Jan. - Vol. 111. - №1. - P. 51-60.
5. Ab-related angiitis: Comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis/ C. Salvarani [et al]// Neurology. 2013. V 81. –P. 1596–603..... и т.д.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1** – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Клинико-иммунологические особенности течения геморрагического васкулита у детей/Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Ж. «Вестник Авиценны». –Душанбе. – 2013. - №1. – С. 105-108.
- 2** – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Клинико-иммунологические особенности течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей /Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Ж. «Вестник Авиценны». –Душанбе. – 2014. - №2. – С. 117-121.
- 3** – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Состояние иммунологической толерантности у детей с геморрагическим васкулитом /Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Ж. «Здравоохранение Таджикистана». –Душанбе. – 2015. - №2. – С. 9-14.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

- 4** – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Факторы риска развития геморрагического васкулита у детей/Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов// Материалы 60 годичной научно-практической конференции ТГМУ имени

АбуалиибниСино, «Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки» посвященной 80-летию Ю.Б. Исхаки. – Душанбе.- 2012. – С. 273-274.

5 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Особенности клинико-иммунологического течения геморрагического васкулита у детей /Ф.А. Мухаммаднабиева// Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Современная медицина в Таджикистане: проблемы, достижения и перспективы развития» посвященной 90-летию С.И. Рахимова. – Душанбе.- 2012. – С. 96.

6 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Состояние гуморального иммунитета у детей сгеморрагическим васкулитом /Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Материалы 61 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение». – Душанбе.- 2013. – С. 198-199.

7 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Состояние клеточного иммунитета при геморрагическом васкулите у детей/Ф.А. Мухаммаднабиева //Мат. годичной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междун. участием «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки».– Душанбе.- 2013. – С. 46.

8 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Особенности специфического иммунитета у детей с геморрагическим васкулитом /Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Ж. «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе. – 2013. - №4. – С. 29-33.

9 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Роль иммунных механизмов в развитии геморрагического васкулита у детей /Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Ж. «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана». –Душанбе. – 2013. - №4 (20). – С. 11-18.

10–А. Мухаммаднабиева Ф.А. Роль иммунных механизмов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей/Ф.А. Мухаммаднабиева, К.И. Исмаилов//Материалы 62 годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино, «Медицинская наука и образование» посвященная 20-летию Конституции РТ. – Душанбе.- 2014. – С. 64-66.

11 – А. Мухаммаднабиева Ф.А. Состояние специфического иммунитета при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей /Ф.А. Мухаммаднабиева//Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки».– Душанбе.- 2014. – С. 66-67.