

DOI: 10.26693/jmbs04.06.171

УДК 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

Макєєва Н. І., Чайка Х.

СТАН СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет, Україна

potikhenska@gmail.com

Геморагічний васкуліт – імунопатологічне захворювання, що характеризується системним запаленням дрібних судин з відкладанням імунних комплексів. Клінічна картина геморагічного васкуліта характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково–кишкового тракту та нирок. Нирковий синдром спостерігається у 20–50 % хворих на геморагічний васкуліт та призводить до ускладнень. Доведена імунотоксична природа захворювання та залишається відкритим питанням щодо специфічних маркерів геморагічного васкуліта.

Мета – вивчити компонентів системи комплементу та мембранатакуючого комплексу при геморагічному васкуліті у дітей у якості специфічних маркерів перебігу захворювання.

Обстежено 83 хворих на геморагічний васкуліт у віці від 2 до 17 років, які знаходились на лікуванні у НКП «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №16» Харківської міської ради. Пацієнти з геморагічним васкулітом були розподілені на дві групи: група А (n = 58) – хворі на геморагічний васкуліт без ураження нирок і група Б (n = 25) – особи з поєднанням геморагічного васкуліта з нирковим синдромом. До групи порівняння увійшли 20 здорових дітей. Проводилися рутинні методи дослідження, визначення рівнів С3, С4 та мембранатакуючого комплексу у гострому періоді та в ремісії за загальноприйнятими методиками. Статистичний аналіз проводили за допомогою StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Геморагічний васкуліт у дітей діагностувався переважно у віці до 12 років 86.6% ± 4.3% (p=0.003). Високий критерій Н реєструвався для фракції С3 в гострий період і в ремісії (H=15.5870, p=0.0004 та H=14.5884, p=0.0007 відповідно) та мембранатакуючого комплексу у гострий період (H=13.78437, p=0.001), що достовірно вказує на різницю між медіанами в усіх групах. Рівень мембранатакуючого комплексу у сироватці крові значно підвищувався в групі А та Б в гострий період на відміну від групи порівняння (P_{AC} =0.0000; P_{BC} =0.0002) та залишався значно високим у обох групах щодо групи порівняння в період ремісії (P_{AC} =0.0001; P_{BC} =0.0002). Рівень фракції С3 не

змінився в динаміці в обох групах А і Б (T=204.5, p= 0.3940 та T= 44.0, p=0.9165 відповідно). На відміну від показників в гострий період рівень С4 був значно нижчим під час ремісії в обох групах А і Б (T=144.0, p= 0.0415 та T= 10.5, p=0.0253 відповідно). У період ремісії зафіксували достовірне зниження рівню мембранатакуючого комплексу у сироватці крові у групі А (T= 47.0, p=0.0235).

Рівень С3 компонентів системи комплементу істотно знижується в гострій фазі у випадках з / без залучення нирок, що свідчить про те, що гіпокомпліментемія не залежить від тяжкості процесу геморагічного васкуліта. А підвищення рівню мембранатакуючого комплексу незалежно від груп пацієнтів також свідчить про те, що система комплементу активується у рівній мірі в процесах без та з залученням нирок.

Ключові слова: геморагічний васкуліт, система комплементу, мембранатакуючий комплекс, нирки, діти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до комплексної науково–дослідної роботи кафедри педіатрії Харківського національного медичного університету «Медико–біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», № державної реєстрації 0114U003393.

Вступ. Геморагічний васкуліт (ГВ), або пурпура Шенлейна–Геноха, – імунопатологічне захворювання, що характеризується системним запаленням дрібних судин з відкладанням імунних комплексів, що складаються переважно з імуноглобулінів класу А (IgA). Клінічна картина ГВ характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково–кишкового тракту та нирок. Довгостроковий прогноз залежить від залучення нирок [1]. Нирковий синдром спостерігається у 20–50 % хворих на ГВ та призводить до ускладнень [2]. Перехід у хронічну ниркову недостатність спостерігається у 25–30% пацієнтів, які мали нефрит внаслідок перенесеного ГВ, що призводить до інвалідизації та можливого проведення діалізного лікування пацієнтів [3]. У зв'язку з цим впродовж останнього десятиріччя

продовжуються пошуки прогностичних маркерів прогресування ГВ, зокрема досліджували serum Gd-IgA1 та сечові IgA, IgG, IgM, IL-8, IL-10, IgA-IgG комплекси, р-крезол сульфат, and 3-карбоксі-4-метил-5-пентил-2-фуранопропанова кислота [4], IL-6, сироватковий амілоїд А [5], роль оксиду азоту (NO), цитокінів, фактору некрозу пухлин α (TNF α). У цих дослідженнях встановлено певні зміни вищеперерахованих показників, але достовірного специфічного маркера так і не знайдено.

Враховуючи доведеність імунотоксичної природи ГВ і те, що в основі розвитку патологічного процесу лежить активація системи комплементу, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотелію дрібних судин із залученням в процес системи гемостазу та розвитком гіперкоагуляції [6], то залишається відкритим питання стану деяких компонентів системи комплементу при ГВ.

Відомо, що С3 є білком гострої фази запалення, рівень якого підвищується при запальних процесах, а зниження його рівню спостерігається при гострому гломерулонефриті та деяких імунотоксичних захворюваннях. Зниження рівню іншого компоненту системи комплементу – С4 – спостерігається при реакції антиген-антитіло, що супроводжується активацією комплементу. Компонент С4 являється більш чутливим показником порівняно з С3. Мембраноатакуючий комплекс (МАК), що містить у собі п'ять компонентів (С5, С6, С7, С8, С9), проникаючи в мембрану власних клітин організму, руйнує її і саме цим обумовлено пошкодження тканин при мембранозному нефриті [7]. При високій активності захворювання у значній кількості хворих спостерігається підвищення рівня МАК С5b9, який бере участь в пошкодженні ендотелію. Поряд із С3 та IgA в ендотелію шкіри і гломерулярних капілярів виявляється МАК. Дані досліджень при червоному вовчаку вказують на те, що відбувається відкладання МАК при нефриті й кліренс з клубочків відбувається повільно, що і є надійним показником тривалої активації С5 при пошкодженні нирок [8]. Досліджувався МАК при реакції на трансплантат печінки, проте при ГВ таких досліджень проведено не було.

Мета дослідження. Вивчити компоненти системи комплементу та МАК при ГВ у дітей у якості специфічних маркерів перебігу захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено з 01 січня 2015 року по 1 листопада 2018 року у Харківській міській клінічній дитячій лікарні № 16. Всього було обстежено 83 хворих на ГВ у віці від 2 до 17 років (до 12 років 86.6% \pm \pm 4.3% ($p=0.003$)). Пацієнти з ГВ були розділені на

дві групи: група А ($n = 58$) – хворі з ГВ без ураження нирок і група Б ($n = 25$) – особи з поєднанням ГВ з нирковим синдромом. Група А складалася з 35 хлопчиків і 23 дівчаток, а група Б – 14 хлопчиків і 11 дівчаток. До групи порівняння увійшли 20 здорових дітей подібних за віком та статтю, які проходили плановий медичний огляд або отримували вакцинацію у Харківській міській лікарні №16.

Діагноз ГВ встановлено згідно з критеріями, визначеними Європейською Асоціацією проти ревматизму та дитячої ревматології Європейського товариства [9]. Критеріями входження в дослідження були встановлений діагноз ГВ, наявність інформативної згоди з боку пацієнтів та / або батьків. Критерієм виключення з дослідження була відмова пацієнтів та / або батьків від дослідження; наявність у пацієнтів спадкових захворювань системи крові та іншими гострими або хронічними запальними захворюваннями.

Пацієнти були госпіталізовані протягом перших 72 годин від початку захворювання. Основними методами обстеження були вивчення скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивні дані обстеження, клінічні, лабораторні та інструментальні дані. Фіксувалися клінічні симптоми, такі як шкірний висип, артралгія або артрит, болі в животі. Виявлення гематурії та / або протеїнурії, нефриту протягом першого місяця ГВ діагностували як нирковий синдром (кількість еритроцитів $> 5 / \text{мм}^3$) та / або співвідношення протеїнурії/ креатинінурії ($\geq 0,5 \text{ г / г}$) та / або ШКФ $< 60 \text{ мл / хв}$ у дітей (за формулою Шварца) [10]. Стандартні тести включали клінічний аналіз крові та сечі, білки гострого запалення, протромбін, АЧТЧ. Клінічне обстеження проводили при надходженні в стаціонар (без наявності ниркового синдрому) та в період ремісії (після зникнення шкірного синдрому) на 14й день. Рівні фракцій комплементу С3 і С4, МАК досліджувалися при надходженні у стаціонар та періоді ремісії у пацієнтів з ГВ і одноразово в групі порівняння. Компоненти системи комплементу С3, С4 визначали за допомогою ELISA з використанням стандартних ELISA С3 і С4 наборів AssayPro, США (EC2101-1 і EC 2102-1), МАК набором Hycult Biotech Human Terminal Complement Complex (TCC) HK328, Edition 08-18, Нідерланди [11, 12]. Всі зразки сироватки заморожували при -20°C та при -60°C (С4, МАК).

Етичні аспекти. Всі учасники та/або їхні батьки були проінформовані про цілі, завдання та об'єм дослідження та надали письмову інформовану згоду. Дослідження було затверджено комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол етичної комісії № 8, 05.10.2016) і проводилося з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз проводили за допомогою StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK). Перевірку розподілу за законом Гауса проводили за допомогою тесту Шапіро–Вілкі. Непараметричні змінні були представлені як медіана (Me), міжквартильний діапазон (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для визначення статистично значущої різниці між медіанами серед усіх груп використовувався дисперсійний аналіз Крускала–Уолліса (ANOVA). Точку значущості визначали за допомогою поправки Бонферонні. При порівнянні груп з контролем поправка Бонферонні розраховувалася за формулою $p' = p / n - 1$, n – число груп в експерименті. Для порівняння двох незалежних виборок застосовували непараметричний тест Манна–Уїтні; для порівняння двох залежних виборок використовували непараметричний тест Вілкоксона (T). Усі P-значення були двосторонніми, а значення <0.05 вважалися статистично значущими.

Результати дослідження. Обстежено 83 дитини у віці від 2 до 17 років. У 68,67% дітей (57/83) гострі інфекційні захворювання передували розвитку ГВ. У 19,27% дітей (16/83) захворювання почалося після порушення дієти. ГВ розвився після укусу комахи в 2,4% дітей (2/83). Тригерів не виявлено у 9,63% дітей (8/83).

Розподіл дітей за статтю серед загальної кількості пацієнтів не виявив статистично значущої різниці: хлопчики – 49 (59,04%), дівчата – 34 (40,96%), $p=0.714$. ГВ у дітей діагностувався значною мірою у віці до 12 років $86.6\% \pm \pm 4.3\%$ ($p=0.003$), що говорить про «омолодження» захворювання. Відношення хлопчиків до дівчаток становило 1,4:1. Показники фізичного розвитку всіх хворих на ГВ відповідали віковим нормативам. Аналіз клінічних проявів та особливостей перебігу ГВ показав, що шкірні прояви – є основною діагностичною ознакою ГВ, що зареєстровано у 100% випадків і характеризувалися пальпаторною симетричною пурпурою. Значна більшість пацієнтів мали суглобовий синдром –83,13% (69/83) у вигляді артралгій та артритів. Абдомінальний синдром реєструвався у 43,37% пацієнтів (36/83) та характеризувався

нудотою, болями в животі. У 30,12% пацієнтів (25/83) діагностований нирковий синдром.

У пацієнтів з ГВ не було достовірної різниці між статтю, віком, рівнем лейкоцитів, тромбоцитів, фібрिनеном (табл. 1). ШОЕ достовірно було нижче у групі Б порівняно з групою А ($p=0,009$).

Таблиця 1 – Клінічні та лабораторні дані дітей з ГВ у гострий період

Показник	Група А n=58	Група Б n= 25	p
Вік, роки	6.9 (3.2;15.5)	7.1 (3.8;9.8)	0.43
Хлопчики/ Дівчатка	35(60.34%)/ 23(39.66%)	14(56%)/ 11(44%)	0.714
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,5 (5,3;9,6)	6,3 (5,0;10,3)	0.813
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	211 (187,0;253,5)	194,5 (161,0;280,0)	0.547
ШОЕ, мм/год	15,0 (9,0;20,0)	9,0 (5,0;15,0)	0.009
Фібриноген, г/л	3,5 (2,6; 4,0)	3,9 (2,4;4,4)	0.127

Примітка: * – статистичні значення при $p<0.05$.

Тест Краскала–Уолліса зафіксував високий критерій H (табл. 2) для фракції С3 в гострий період та ремісії (H=15.5870, $p=0.0004$ та H=14.5884, $p=0.0007$ відповідно) та МАК у гострий період (H=13.78437, $p=0.001$), що достовірно вказує на

Таблиця 2 – Рівні С3 та С4 фракцій, МАК * у гострий період та у період ремісії у дітей з ГВ та контрольної групи

Показник	Статистичний показник	Група А n=22	Група Б n= 18	Контрольна група n= 20	p
Гострий період					
С3,(г/л)	Me	1.21	1.18	1.45	$P_{AC}=0.000175$
	Lq	1.04	1.04	1.32	$P_{BC}=0.004034$
	Uq	1.36	1.35	1.58	$P_{AB}=0.9078$
С4,(г/л)	Me	0.37	0.39	0.38	$P_{AC}=0.7647$
	Lq	0.32	0.35	0.32	$P_{BC}=0.4606$
	Uq	0.42	0.45	0.44	$P_{AB}=0.02075$
МАК, мУОд/мл	Me	1005,00	940,85	499,25	$P_{AC}=0.0000$
	Lq	840,90	790,90	490,80	$P_{BC}=0.0002$
	Uq	1118,80	1070,0	604,70	$P_{AB}=0.4265$
Період ремісії					
С3,(г/л)	Me	1.14	1.24	1.45	$P_{AC}=0.000197$
	Lq	0.87	0.93	1.32	$P_{BC}=0.018296$
	Uq	1.37	1.39	1.58	$P_{AB}=0.3544$
С4,(г/л)	Me	0.34	0.35	0.38	$P_{AC}=0.005218$
	Lq	0.28	0.27	0.32	$P_{BC}=0.1501$
	Uq	0.37	0.38	0.44	$P_{AB}=0.9692$
МАК, мУОд/мл	Me	813,90	808,90	499,25	$P_{AC}=0.0001$
	Lq	620,0	390,7	490,80	$P_{BC}=0.0002$
	Uq	1000,9	930,0	604,70	$P_{AB}=0.9534$

Примітка: * – С3, С4, МАК досліджено у групі А (22 пацієнти), група Б (18 пацієнтів)

різницю між медіанами в усіх групах. Не було зафіксовано достовірної різниці медіан у фракціях С4 в обидва періоди та МАК в період ремісії. На відміну від групи порівняння рівень С3 у сироватці був значно знижений у пацієнтів груп А та В у гострий період ($p_{AC} = 0.000175$, $p_{BC} = 0.004034$ ($p \leq 0.025$ згідно з поправкою Банфероні)) та в період ремісії ($P_{AC} = 0.000197$, $P_{BC} = 0.018296$). Рівень С4 у сироватці був значно знижений у пацієнтів групи А проти групи Б в гострий період ($p_{AB} = 0.02075$) та в період ремісії на відміну від групи порівняння ($P_{AC} = 0.0000$; $P_{BC} = 0.0002$) та залишався значно високим у обох групах на відміну від групи порівняння в період ремісії ($P_{AC} = 0.0001$; $P_{BC} = 0.0002$). Рівень фракції С3 не змінився в динаміці в обох групах А і В ($T = 204.5$, $p = 0.3940$ та $T = 44.0$, $p = 0.9165$ відповідно). Порівняно із гострим періодом рівень С4 був значно нижчим під час ремісії в обох групах А і Б ($T = 144.0$, $p = 0.0415$ та $T = 10.5$, $p = 0.0253$ відповідно), але не повертався до нормативних значень. У період ремісії зафіксували достовірне зниження рівню МАК у сироватці крові у групі А ($T = 47.0$, $p = 0.0235$), у групі Б рівень МАК також мав тенденцію до зниження, але не було достовірно зафіксовано.

Обговорення результатів дослідження. Численні дослідження показують, що ГВ не є самовиліковою хворобою, як вважалося раніше, і може переходити у хронічне захворювання нирок (ХЗН) у дитинстві [13]. Патогенетичний механізм, який лежить в основі ГВ, досі не вивчений до кінця. На цей час вважається, що саме порушення правильного харчування та інфекція являється тригерами імунної відповіді [14]. Серед факторів, що провокують розвиток ГВ у дітей, частота гострих інфекційних захворювань посідає провідне місце. Таку тенденцію зафіксовано і в дослідженнях наших колег [15, 16].

Оскільки ГВ являється однією із відомих причин розвитку ХЗН у дітей [17], важливо знайти специфічні біомаркери розвитку ниркового синдрому у хворих на ГВ. Було виявлено, що сироваткові Gd-IgA1 і сечові IgA, IgG, IgM, IL-6, IL-8, IL-10 і IgA-IgG і IgA-sCD89 комплекси могли виявити ураження нирок у пацієнтів з ГВ під час діагностики.

Фібріноген та рівень лейкоцитів являються важливими показниками запалення, але у нашому дослідженні рівні цих маркерів достовірно не відображали гостроти процесу, що також доведено у попередніх роботах науковців [18, 19].

Система комплементу є критичним компонентом вродженого імунітету і модулятора адаптивно-

го імунітету, особливо важливого для захисту від бактеріальних інфекцій і ефективного видалення токсинів [20]. МАК може мати глибокий вплив на функції ядерних клітин, що, ймовірно, сприяє як гомеостазу, так і патології. Система комплементу вже давно визнана такою, що відіграє роль в імунному захворюванні гломерул. Докази активації комплементу при гломерулонефриті походять від характерних закономірностей зменшення концентрації в сироватці специфічних компонентів, деякі з яких практично діагностують нефрит.

Активация системи комплементу за класичним та альтернативним шляхами при ГВ реєструвалася у нашому дослідженні.

Було зафіксовано, що у хворих з ГВ у гострому періоді захворювання спостерігалось зниження сироваткових значень С3 у групах А та Б. Аналогічна ситуація – зниження рівня С3 – реєструється в обох групах протягом періоду ремісії ГВ. Рівень С4 знижений в групі без ураження ниркового синдрому під час ремісії. Виявлені знижені рівні С3 і С4 у пацієнтів з ГВ узгоджуються з дослідженням Lin Q (2012) [21], який стверджував, що гіпокомплементація, пов'язана з ГВ, є тимчасовим явищем. Але ми не зафіксували це явище, оскільки досліджували рівні сироватки С3 і С4 після зникнення основних клінічних особливостей ГВ переважно на 3-му тижні захворювання, що означає, що показники не поверталися до нормальних цифр.

Зниження рівню компоненту С3 системи комплементу було значно знижено в гострій фазі у випадках з або без залучення нирок, що доводило, що гіпокомплементація не залежить від тяжкості процесу ГВ, так само як і Motoyama O1, litaka K у дослідженні [22]. У деяких дослідженнях [23] атипичний постінфекційний гломерулонефрит був зв'язаний із дефектами регуляції альтернативного шляху активації системи комплементу. Ці дефекти включають мутації в білках, що регулюють комплемент, і антитіла до С3 конвертази, відомі як С3 нефритні фактори. В результаті, активований альтернативний шлях не піддається контролю навіть після лікування інфекції.

Згідно отриманим даним, активация компонентів комплементу за альтернативним шляхом, тобто утворенням МАК, значною мірою спостерігається в гострий період захворювання і характеризується масивним викидом комплексів у сироватку крові. Активация комплементу, що призводить до генерації МАК, може бути залучена в патогенез пошкодження судин у значно більшій кількості уражень нирок при ГВ. Саме такі результати знаходять відображення у працях науковців [24]. Каваса та автори [25] повідомили, що рівень МАКу був підвищений в крові у 83% пацієнтів у гострій фазі, і що він був пов'язаний з рецидивом під час спостереження,

але C3 і C4 показали нормальний або підвищений рівень. Проте також повідомляється, що неможливо довести, що активація комплементу бере участь у механізмі патогенезу ГВ у дітей [26].

Висновки

1. У гострій фазі і ремісії ГВ зниження значення фракції C3 було зафіксовано в сироватці в групах хворих на ГВ без залучення нирок і в групі хворих з ГВ із залученням нирок на відміну від групи порівняння, та достовірно підвищення рівню МАК у гострій фазі в обох групах на відміну від групи порівняння.
2. Рівень C3 компонентів системи комплементу істотно знижується в гострій фазі у випадках з /

без залучення нирок, що свідчить про те, що гіпокомпліментемія не залежить від тяжкості процесу ГВ. А підвищення рівню МАК незалежно від розподілу хворих з ГВ на групу без ниркового і з нирковим синдромом також свідчить про те, що система комплементу активується у рівній мірі у процесах без та з залученням нирок.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення діагностики ускладнень геморагічного васкуліту у дітей (розвиток ниркового синдрому). Планується подальший пошук специфічних маркерів діагностики ГВ та подальшого прогнозування перебігу захворювання.

References

1. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, et al. A retrospective analysis of children with Henoch–Schonlein purpura and re–evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jul; 23(7): 939–947. PMID: 30895528. doi: 10.1007/s10157–019–01726–5
2. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, Housset P, Pierre M, Sauvaget V, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children, *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188718. PMID: 29190714. PMCID: PMC5708800. DOI: 10.1371/journal.pone.0188718
3. Najja O, Bouzaraa J, Goucha–Louzir R, Gargah T. Henoch Schonlein nephritis in children: clinical features and outcome: about 34 cases. *Tunis Med.* 2013; 91(12): 700–4. PMID: 24458672
4. Lin Sun, Biao Xie, Biomarkers identification by a combined clinical and metabonomics analysis in Henoch–Schonlein purpura nephritis children, *Oncotarget.* 2017 Dec 26; 8(69): 114239–50.
5. Narangerel Purevdorj Yun Mu Yajun Gu. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch Schonlein purpura. *Clinical Biochemistry.* 2018 Feb; 52: 167–70.
6. Wu SH, Liao PY, Chen XQ, Yin PL, Dong L. Add–on therapy with montelukast in the treatment of Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2014 Jun; 56(3): 315–22. doi: 10.1111/ped.12271
7. Bolger MS, Ross DS, Jiang H, Frank MM, Ghio AJ, Schwartz DA, et al. Complement levels and activity in the normal and LPS–injured lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 Mar; 292(3): L748–59. PMID: 17071722. DOI: 10.1152/ajplung.00127.2006
8. Wilson HR, Medjeral–Thomas NR, Gilmore AC, Trivedi P, Seyb K, Farzaneh–Far R, et al. Glomerular membrane attack complex is not a reliable marker of ongoing C5 activation in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019 Mar; 95(3): 655–65. PMID: 30655025. PMCID: PMC6389546. DOI: 10.1016/j.kint.2018.09.027
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Criteria for Henoch–Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis. Ankara; 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2019; 69(5): 798–806. PMID: 20413568. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
10. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3): 629–37. PMID: 19158356. PMCID: PMC2653687. DOI: 10.1681/ASN.2008030287
11. Human Complement C4. Available from: <https://assaypro.com/Products/Details/PC52122>
12. Human Complement C3 Antibody. Available from: <https://assaypro.com/Products/Details/11221–05011>
13. Davin JC, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology.* 2014; 10: 563–573. Doi: 10.1038/nrneph.2014.126
14. Saulsbury F.T. Review Henoch–Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Sep; 22(5): 598–602. PMID: 20473173. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32833af608
15. Saulsbury FT. Henoch–Schonlein Purpura in Children: Report of 100 Patients and Review of the Literature. *Medicine.* 1999; 78(6): 395–409. PMID: 10575422. DOI: 10.1097/00005792–199911000–00005
16. Jung DY, Kwon YR, Yu MH, Namgoong MK. Clinical Features and Prognosis of Henoch–Schönlein Purpura in Children and Adults: A 13–Year Retrospective Study at a Single Centre. *Child Kidney Dis.* 2017; 21(2): 61–8. DOI: 10.3339/jkspn.2017.21.2.61
17. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang HP, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch–Schönlein Purpura: A Meta–Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 30; 11(11): e0167346. DOI: 10.1371/journal.pone.0167346
18. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of Henoch–Schönlein purpura in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015 Mar; 18(1): 39–47. PMID: 25866732. PMCID: PMC4391999. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.1.39

19. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood*. 2002; 99(3): 1053–9. PMID: 11807012. PMCID:PMC3150214. DOI: 10.1182/blood.v99.3.1053
20. Morgan BP, Boyd C, Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2017 Dec; 72: 124–32. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.06.009
21. Lin Q1, Min Y, Li Y, Zhu Y, Song X, Xu Q, et al. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia. *Pediatr Nephrol*. 2012 May; 27(5): 801–6. PMID: 22271365. doi: 10.1007/s00467-011-2070-z
22. Motoyama O, Iitaka K. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia in children. *Pediatr Int*. 2005 Feb; 47(1): 39–42. PMID: 15693864. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2005.02005.x
23. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int*. 2012 Dec; 83(2): 293–9. PMID: 23235567. PMCID: PMC3561505. DOI:10.1038/ki.2012.384
24. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1987 Mar; 31(3): 820–9. PMID: 3573542. DOI: 10.1038/ki.1987.72
25. Kawana S, Nishiyama S. Serum SC5b–9 (terminal complement complex) level, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch–Schönlein purpura. *Dermatology*. 1992; 184(3): 171–6. PMID: 1392107. DOI:10.1159/000247535
26. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ. Complement activation in Henoch–Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11(4): 477–80. PMID: 9260249. DOI: 10.1007/s004670050320

УДК 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Макеева Н. И., Чайка К.

Резюме. Геморрагический васкулит – иммунопатологическое заболевание, характеризующееся системным воспалением мелких сосудов с отложением иммунных комплексов. Клиническая картина геморрагического васкулита характеризуется поражением кожи, суставов, желудочно–кишечного тракта и почек. Почечный синдром наблюдается у 20–50% больных геморрагическим васкулитом и ведет к осложнениям. Доказана иммунокомплексная природа заболевания и остается открытым вопрос о специфических маркерах геморрагического васкулита.

Цель – изучить компонентов системы комплемента и мембранатакующего комплекса при геморрагическом васкулите у детей в качестве специфических маркеров течения заболевания.

Обследовано 83 больных геморрагическим васкулитом в возрасте от 2 до 17 лет (до 12 лет 86.6% ± ± 4.3% (p=0.003)), которые находились на лечении в НКП «Харьковская городская детская клиническая больница №16» Харьковского городского совета. Пациенты с геморрагическим васкулитом были разделены на две группы: группа А (n = 58) – больные с геморрагическим васкулитом без поражения почек и группа Б (n = 25) – больные геморрагическим васкулитом в сочетании с почечным синдромом. В группу сравнения вошли 20 здоровых детей. Проводились рутинные методы исследования, определение уровней С3, С4 и мембранатакующего комплекса в остром периоде и в ремиссии по общепринятым методикам. Статистический анализ проводили с помощью StatSoft STATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Геморрагический васкулит у детей диагностировался преимущественно в возрасте до 12 лет 86.6% ± ± 4.3% (p = 0.003). Высокий критерий Н регистрировался для фракции С3 в острый период и ремиссии (N = 15.5870, p = 0.0004 и N = 14.5884, p = 0.0007 соответственно) и мембранатакующего комплекса в острый период (N = 13.78437, p = 0.001), что достоверно указывает на разницу между медианами во всех группах. Уровень мембранатакующего комплекса в сыворотке крови значительно повышался в группе А и Б в острый период по сравнению с группой контроля (PAC = 0.0000; PBC = 0.0002) и оставался значительно высоким в обеих группах по сравнению с группой контроля в период ремиссии (PAC = 0.0001; PBC = 0.0002). Уровень фракций С3 не изменился в динамике в обеих группах А и Б (T = 204.5, p = 0.3940 и T = 44.0, p = 0.9165 соответственно). В сравнении с острым периодом уровень С4 был значительно ниже в период ремиссии в обеих группах А и Б (T = 144.0, p = 0.0415 и T = 10.5, p = 0.0253 соответственно). В период ремиссии зафиксировали достоверное снижение уровня мембранатакующего комплекса в сыворотке крови в группе А (T = 47.0, p = 0.0235).

Уровень С3 компонента системы комплемента существенно снижается в острой фазе в случаях с / без вовлечения почек, свидетельствует о том, что гипокомплементемия не зависит от тяжести процесса геморрагического васкулита. А повышение уровня мембранатакующего комплекса независимо от групп пациентов также свидетельствует о том, что система комплемента активируется в равной степени в процессах без и с вовлечением почек.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, система комплемента, мембранатакующий комплекс, дети.

UDC 616.5 – 005.1– 053.2: 612.017.1

Status of Complement System in Children with Henoch–Schonlein Purpura

Makieieva N. I., Chaika K.

Abstract. Henoch–Schonlein purpura is an immunopathological disease characterized by systemic inflammation of small blood vessels with the immune complex deposition. Clinical presentation of Henoch–Schonlein purpura is characterized by skin corrosion, joint disease, gastrointestinal tract and kidneys. Nephrotic syndrome occurs in 20–50% of patients and lead to complications. The immunocomplex nature of the disease has been proved, but the question of specific markers of the Henoch–Schonlein purpura remains open.

The purpose of the study was to define the components of the complement system and membrane attack complex in children with Henoch–Schonlein purpura as specific markers for the course of the disease.

Material and methods. In total, 83 patients with Henoch–Schonlein purpura aged from 2 to 17 years were examined. They were treated at the Kharkiv City Children's Clinical Hospital №16. Patients with Henoch–Schonlein purpura were divided into two groups: group A (n = 58) included patients with Henoch–Schonlein purpura without kidney damage and group B (n = 25) had patients with combination of Henoch–Schonlein purpura and nephrotic syndrome. The control group included 20 healthy children. The routine study methods were conducted, as well as the determination of the level C3, C4 and membrane attack complex in the acute period and in remission. A statistical analysis has been performed using StatSoftSTATISTICA Version 8 (Tulsa, OK).

Results and discussion. The Henoch–Schonlein purpura in children was diagnosed to a significant extent at the age of up to 12 years, $86.6\% \pm 4.3\%$ ($p = 0.003$). The high criteria H was recorded for the C3 fraction in the acute period and the remission ($H = 15.5870$, $p = 0.0004$ and $H = 14.5884$, $p = 0.0007$, respectively) and membrane attack complex in the acute period ($H = 13.78437$, $p = 0.001$), which reliably points to the difference between median line in all groups. The membrane attack complex level in blood serum was significantly increased in the acute group A and B in the acute phase compared with the control group ($PAC = 0.0000$; $PBC = 0.0002$) and remained significantly higher in both groups compared to the control group during the remission period ($PAC = 0.0001$; $PBC = 0.0002$). The C3 fractions level did not change in dynamics in both groups A and B ($T = 204.5$, $p = 0.3940$ and $T = 44.0$, $p = 0.9165$, respectively). Compared to the acute period, the level of C4 was significantly lower in remission in both groups A and B ($T = 144.0$, $p = 0.0415$ and $T = 10.5$, $p = 0.0253$, respectively). During the remission period, there was a significant reduction in blood serum membrane attack complex level in the group A ($T = 47.0$, $p = 0.0235$), in the group B the level of membrane attack complex also tended to decrease, but it wasn't reliably recorded.

Conclusions. Reduction of C3 components level of the complement system was significantly reduced in the acute phase in cases with / without kidney involvement, indicating that hypocomplementemia is independent of the severity of the Henoch–Schonlein purpura process. And, arise in the level of membrane attack complex, regardless of patient groups, also suggests that the complement system is activated equally in processes without and with the involvement of the kidneys.

Keywords: Henoch–Schonlein purpura, complement system, membrane attack complex, kidneys, children.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.07.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування