

## Варианты дисиммуноглобулинемий у детей с повторными респираторными инфекциями

О.В. Поворова<sup>1</sup>, Н.Д. Титова<sup>2</sup>, В.А. Ливинская<sup>3</sup>, М.Н. Вишняков<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Могилевский государственный университет имени А.А. Кулешова, Могилев

<sup>2</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>3</sup> Белорусско-Российский университет, Могилев

<sup>4</sup> УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр», Могилев

## Variants of dysimmunoglobulinemia in children with frequent respiratory infections

O.V. Povorova<sup>1</sup>, N.D. Titova<sup>2</sup>, V.A. Livinskaya<sup>3</sup>, M.N. Vishnyakov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A. Kuleshov Mogilev State University, Mogilev

<sup>2</sup> Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Belorussian-Russian University, Mogilev, Belarus

<sup>4</sup> Mogilev regional medical and diagnostic center Mogilev, Belarus

### Аннотация

У 60,2% (308 из 512) детей 1-16 лет Могилевской области с повторными респираторными инфекциями показатели содержания общих сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM находятся в пределах возрастных норм. Корреляционные взаимосвязи между иммуноглобулинами детей, у которых их показатели выходят за пределы референсных интервалов, и детьми, у которых они находятся в пределах референсных величин, имеют статистически значимые отличия. 39,8% детей 1-16 лет имеют дисиммуноглобулинемию, причем ее частота увеличивается с возрастом детей: до десяти лет в пределах средних значений для всей группы детей (1-2 г. – 26,4%, 3-5 л. – 27,6%, 6-9 л. – 31,5%), 10-13 лет – 50,5%, 14-16 лет – 75,8%. У детей с показателями иммуноглобулинов, выходящими за пределы значений референсных значений (PЗ), наиболее часто встречается следующие 13 вариантов сочетания дисиммуноглобулинемий: IgG<sub>p3</sub>-IgA↓, IgG<sub>p3</sub>-IgM↑, IgG<sub>p3</sub>-IgM↓, IgA<sub>p3</sub>-IgG↑, IgA<sub>p3</sub>-IgG↓, IgA<sub>p3</sub>-IgM↑, IgA<sub>p3</sub>-IgM↓, IgM<sub>p3</sub>-IgG↑, IgM<sub>p3</sub>-IgG↓, IgM<sub>p3</sub>-IgA↓, IgA↓-IgG↓, IgA↑-IgG↑, IgM↓-IgG↓, IgM↓-IgA↓.

### Ключевые слова

Дисиммуноглобулинемия, IgA, IgG, IgM, повторные респираторные инфекции, дети

### Введение

Известно, что достаточно большое количество детей с инфекциями дыхательных путей, имеют

### Summary

In 60,2% (308 out of 512) of children aged 1-16 years of Mogilev region with recurring respiratory infections, the levels of total serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM were within the age-corresponding normal values. Correlations between the total serum immunoglobulins of children whose immunoglobulin values are outside the reference intervals and children whose immunoglobulin values are within the reference intervals have statistically significant differences. We have found that 39,8% of children aged 1-16 years have dysimmunoglobulinemia, and its frequency increases with the age of children: up to ten years within the average values for the entire group of children (1-2 years -26,4%, 3-5 years -27,6%, 6-9 years - 31,5%), 10-13 years – 50,5%, 14-16 years – 75,8%. In children with immunoglobulin values that go beyond the values of reference intervals (RI), the following 13 variants of combining the levels of total serum immunoglobulins are most common: IgG<sub>RI</sub>-IgA↓, IgG<sub>RI</sub>-IgM↑, IgG<sub>RI</sub>-IgM↓, IgA<sub>RI</sub>-IgG↑, IgA<sub>RI</sub>-IgG↓, IgA<sub>RI</sub>-IgM↑, IgA<sub>RI</sub>-IgM↓, IgM<sub>RI</sub>-IgG↑, IgM<sub>RI</sub>-IgG↓, IgM<sub>RI</sub>-IgA↓, IgA↓-IgG↓, IgA↑-IgG↑, IgM↓-IgG↓, IgM↓-IgA↓.

### Keywords

Disimmunoglobulinemia, IgA, IgG, IgM, recurrent respiratory tract disorders, children

нарушения в системе гуморального иммунитета. Выявляются изменения от небольшого дефицита иммуноглобулинов до тяжелых дефицитов всех

их изотипов (агаммаглобулинемия) со стойкими, клиническими значимыми проявлениями недостаточности гуморальной защиты [1, 2, 3].

На уровни иммуноглобулинов крови влияют генетические, этнические, а также географические различия [4, 5, 6]. Дефицит IgA считается наиболее распространенным дефицитом у детей, но истинная частота его неизвестна, так как в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно и выявляется при случайном лабораторном обследовании. Частота селективного дефицита IgA выше среди европейского населения – в среднем 1:250 - 1:500, в то время как в азиатских странах ниже – 1:2600–5300 [7, 8]. Дефицит IgA тесно связан с повышенной восприимчивостью к аллергии, инфекции, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и может сопутствовать дефициту одного из субклассов IgG. Формирование селективного дефицита IgA происходит при угнетении дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-секретирующие клетки в связи с функциональной недостаточностью Т-хелперов, цитокинов; часто дефицит IgA может быть началом формирования общей вариабельной иммунной недостаточности. Диагностические критерии IgA дефицита у пациентов старше 4 лет: уровень IgA в сыворотке крови составляет менее 0,07 г/л при нормальных уровнях IgG и IgM, отсутствуют другие причины иммунодефицита [7]. В некоторых исследованиях сообщается о высокой распространенности клинических проявлений у пациентов с дефицитом IgM. Европейское общество иммунодефицитов (ESID) определяет первичный селективный дефицит IgM как уровень сывороточного IgM ниже 2 стандартных отклонений (SD) с нормальными уровнями сывороточного IgA, IgG и субклассов IgG, нормальным ответом на вакцинацию, отсутствие Т-клеточных дефектов и отсутствие причинных внешних факторов [9]. Многие ранее опубликованные статьи, в которых сообщалось о «дефиците IgM», не соответствует этим критериям. Тем не менее изолированное снижение сывороточного IgM связывают с рецидивирующими инфекциями, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями [10, 11].

Низкий уровень антител является предрасполагающим условием к возникновению инфекций, особенно вызываемых пиогенными бактериями такими как *St. aureus*, *Str. pneumoniae*. Экзогенные факторы влияют на формирование иммунной системы ребенка, депрессию/активацию генов, переключение генной регуляции фенотипа иммунокомпетентных клеток. Проявлением измене-

ния генетического контроля является уровень содержания иммуноглобулинов в крови, изучение которого в зависимости от возрастных показателей позволит определить критические периоды в развитии иммунозависимой заболеваемости у часто болеющих респираторными инфекциями детей, а также определить фенотипы иммунного статуса, оценить их роль в развитии иммунопатологических состояний.

*Цель исследования* – выявить диагностически значимые параметры изменений гуморального звена иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями.

### **Материалы и методы исследований**

Материалом для исследования была сыворотка периферической крови 512 детей Могилевской области, часто болеющих респираторными заболеваниями. Анализ показателей гуморального иммунитета проводился в отделе клинической иммунологии УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр». Определялось общее содержание IgG, IgA, IgM методом твердофазного иммуноферментного анализа (Тесап, Австрия) с наборами реагентов на основе моноклональных антител («Вектор-Бест», Новосибирск – ИФА). Определялось содержание иммуноглобулинов в зависимости от возрастного показателя (группы детей 1-2 года, 3-5 лет, 6-9 лет, 10-13 лет, 14-16 лет). Необходимо отметить, что возрастные пороговые значения могут различаться в лабораториях, где используются как иммунонефелометрические, так и иммунотурбидиметрические методы, что усложняет объединение референтных значений. В качестве референсных значений в нашем исследовании приняты следующие.

Согласно инструкциям по применению наборов реагентов для ИФА нормальные региональные уровни определяются каждой лабораторией самостоятельно. В отделе клинической иммунологии УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр» приняты интервалы РЗ иммуноглобулинов, указанные в разделе статьи «Материалы и методы исследований», на основании которых дети 1-16 лет сгруппированы нами в пять возрастных групп. Рассчитаны статистические показатели содержания каждого класса иммуноглобулинов в пределах РЗ (медианы, верхних и нижних квартилей, т.к. непараметрическое распределение) и представлены в таблице 1.

Согласно значениям медиан из данных таблицы 1 более половины детей имеют показатели иммуноглобулинов в пределах РЗ. Показатель

**Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови детей (P3 – референсные значения каждого класса иммуноглобулина в отдельности)**

Группа детей (возраст)	IgG (мг/мл)		IgA (мг/мл)		IgM (мг/мл)	
	n	Me [25%-75%]	n	Me [25%-75%]	n	Me [25%-75%]
1-2 года	37	5,4 [4,2-6,7]	43	0,4 [0,3-0,7]	33	0,81 [0,63-0,96]
3-5 года	157	7,9 [6,77-9,3]	161	0,7 [0,5-1,0]	168	0,97 [0,7-1,24]
6-9 лет	111	8,8 [7,7-10,2]	107	0,9 [0,63-1,34]	111	0,9 [0,75-1,1]
10-13 лет	74	9,63 [7,95-11,1]	85	1,0 [0,8-1,3]	72	0,9 [0,6-1,22]
14-16 лет	36	11,1 [9,4-12,45]	34	1,5 [1,12-1,78]	50	1,25 [0,91-1,51]

межквартильного размаха содержания иммуноглобулинов, отражающий на сколько разбросаны 50% медианных значений, также находятся в диапазоне P3. Это свидетельствует о том, что дети рассмотренных пяти возрастных групп, имеют показатели Ig в пределах эталонных значений.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований и их обсуждение

У 81-85% из группы (n=512) детей 1-16 лет, часто болеющих респираторными инфекциями, определены показатели каждого класса Ig в пределах референсных значений (P3): IgG у 81,05% (n=415), IgA – 83,98% (n=430), IgM – 84,77% (n=434). У 15-19% детей данной группы показатели Ig были вне интервалов P3: IgG у 18,95% (n=97), IgA – 16,02% (n=82), IgM – 15,23% (n=78). Повышение уровня иммуноглобулинов определена у 1-11% детей: IgG у 5,86% (n=30), IgA – 0,59% (n=3), IgM – 11,33% (n=58). Снижение уровня Ig выявлена у 4-15% детей: IgG у 13,09% (n=67), IgA – 15,43% (n=79), IgM – 3,91% (n=20).

Дисиммуноглобулинемия у здоровых детей на момент исследования из группы часто болеющих имеет особенности – в три раза чаще определяется (рис. 1): 1) низкий уровень содержания IgG, IgA по сравнению с IgM, 2) высокий уровень IgM по сравнению с IgG, IgA при повышении уровней Ig.

Определен возраст детей показатели, у которых уровни каждого класса иммуноглобулина были ниже среднестатистического: IgG – 1 год, 11-12 лет, 14-16 лет; IgA – 4 года, 8-10 лет, 12 лет, 14-16 лет; IgM – 1 год, 7 лет, 10-12 лет, 14-16 лет. Дети возрастом год, десяти, двенадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати лет имели

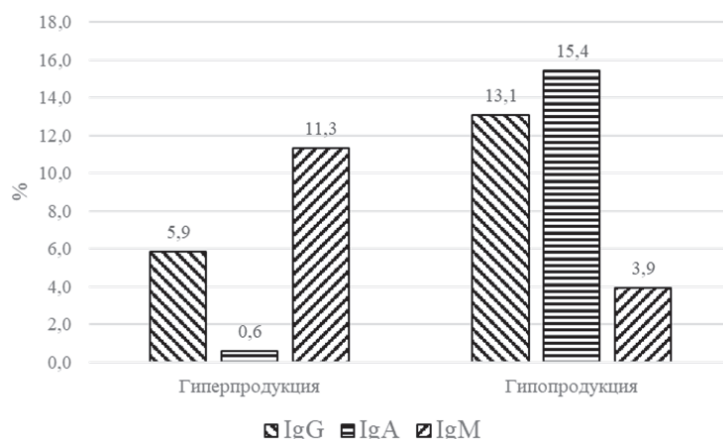
уровни Ig вне эталонных значений и, таким образом, могут быть рассмотрены в качестве критических периодов развития иммунной системы и проявления изменений генетического контроля.

Если учитывать частоту дисиммуноглобулинемии по каждому классу Ig в отдельности, то наглядно видно (рис. 2), что с возрастом увеличивается число детей, у которых показатели Ig находятся вне интервалов P3.

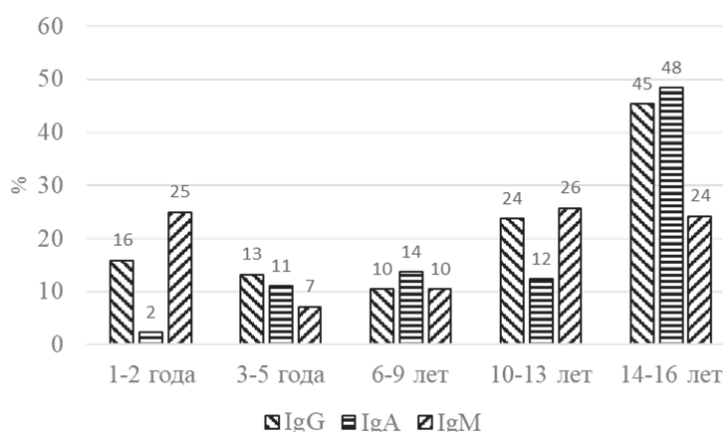
У детей 14-16 лет уровни IgA вне P3 встречались чаще в 4 раза по сравнению с детьми трех возрастных групп 3-13 лет и в 21 раза чаще, чем у 1-2 летних детей. В три-четыре раза чаще наблюдалась дисиммуноглобулинемия по содержанию IgG у детей 14-16 лет по сравнению с детьми 1-9 лет и в два раза чаще, чем у детей 10-13 лет. Частота содержания IgM вне P3 у детей 1-2 лет и 10-16 лет была одинаковой и в четыре раза выше по сравнению с детьми 3-9 лет.

Если учитывать интервалы P3 одновременно трех изучаемых классов иммуноглобулинов, то их частота встречаемости уровней Ig в пределах P3 составит 60,2% среди детей 1-16 лет (таблица 2). При этом в пределах P3 показатели трех классов Ig будет у 63,6% (n=28) детей возрастной группы 1-2 года; 72,4% (n=131) – 3-5 лет; 68,6% (n=85) – 6-9 лет; 49,5% (n=48) – 10-13 лет; 24,2% (n=16) – 14-16 лет. Таким образом, у 60,2% (308 из 512) среди популяции детей 1-16 лет Могилевской области показатели IgG, IgA, IgM находятся в пределах возрастных норм. С возрастом детей частота встречаемости одновременного сочетания трех иммуноглобулинов в пределах P3 снижается. У 39,8% (204 из 512) определена дисиммуноглобулинемия как минимум по одному из трех исследуемых Ig.

Между уровнями иммуноглобулинов поддерживаются корреляционные взаимосвязи различной степени выраженности. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между классами иммуноглобулинов ( $p < 0,05$ ) у детей всей выборки представлены в таблице 3.



**Рис. 1.** Частота (%) встречаемости дисиммуноглобулинемии у детей 1-16 лет при учете каждого класса иммуноглобулинов в отдельности



**Рис. 2.** Частота (%) встречаемости дисиммуноглобулинемии у детей разного возраста (при учете каждого класса иммуноглобулинов)

Как видно из результатов таблицы 3, у детей всей выборки выявлены статистически значимые умеренные положительные коэффициенты корреляции ( $r=+0,4-0,6$ ) между IgG и IgA у групп детей 3-16 лет; слабые положительные коэффициенты корреляция для IgG/IgM у группы детей 3-16 лет, IgM/IgA у детей возрастных групп 3-9 лет. Таким образом, между IgM и IgG, IgA нами определена слабая положительная корреляционная зависимость в связи с переключением синтеза Ig.

Для определения степени связи уровней Ig у тех детей, у которых показатели трех классов иммуноглобулинов были в пределах РЗ, были рассчитаны коэффициенты корреляции (таблица 4).

Как видно из данных таблицы 4, число статистически значимых коэффициентов корреляции снизилось в 1,7 раза. Появились отрицательные корреляционные зависимости статистически

не значимые у детей старше 10 лет между IgG/IgM. Таким образом, корреляционные взаимосвязи между иммуноглобулинами у детей с показателями иммуноглобулинов, выходящими за пределы РЗ, имеют значимые статистические отличия с группой детей имеющие показатели в пределах РЗ.

Таким образом, 15-19% часто болеющих детей респираторными инфекциями имели показатели хотя бы одного из анализируемых Ig вне интервалов РЗ. Если одновременно учитывать значения трех классов иммуноглобулинов в пределах РЗ, то 39,8% (204 из 512) детей 1-16 лет имели дисиммуноглобулинемию, причем ее частота увеличивается с возрастом детей: (1-2 г. – 26,4%, 3-5 л. – 27,6%, 6-9 л. – 31,5%), 10-13 лет – 50,5%, 14-16 лет – 75,8%.

Гипер-IgM синдромы – редкие первичные иммунодефициты с нормальным либо повышенным

**Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови детей (P3 – референсные значения всех трех классов иммуноглобулинов одновременно), Me [25%-75%]**

	n	IgG (мг/мл)	IgA (мг/мл)	IgM (мг/мл)
Группа детей 1-2 года	44	5,8 [4,5-8,46]	0,4 [0,3-0,75]	0,9 [0,7-1,1]
P3	28	5,4 [4,15-6,7]	0,4 [0,27-0,62]	0,87 [0,7-1,0]
Группа детей 3-5 года	181	7,8 [6,37-9,4]	0,65 [0,47-0,98]	1,0 [0,7-1,3]
P3	131	8,1 [6,8-9,4]	0,7 [0,51-1,0]	0,98 [0,7-1,27]
Группа детей 6-9 лет	124	8,82 [7,4-10,33]	0,8 [0,6-1,25]	0,93 [0,76-1,27]
P3	85	9,1 [8,01-10,2]	1,0 [0,7-1,3]	0,91 [0,76-1,1]
Группа детей 10-13 лет	97	8,8 [7,1-10,8]	0,9 [0,7-1,3]	1,1 [0,64-1,5]
P3	48	9,86 [8,3-11,25]	1,2 [0,9-1,42]	0,99 [0,67-1,3]
Группа детей 14-16 лет	66	8,7 [6,5-11,5]	0,9 [0,6-1,5]	1,09 [0,67-1,5]
P3	16	11,4 [10,0-12,05]	1,59 [1,23-2,05]	1,3 [1,04-1,55]

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена между классами иммуноглобулинов (p<0,05) всех детей**

Возраст (лет)	n	IgG/IgM		IgM/IgA		IgG/IgA	
		R	p-level	R	p-level	R	p-level
1-2	44	0,0199	0,8979	0,0418	0,7877	0,2999	0,0562
3-5	181	0,2827*	0,0001	0,1866*	0,0119	0,4540*	0,0000
6-9	124	0,2630*	0,0032	0,2123*	0,0179	0,5461*	0,0000
10-13	97	0,2173*	0,0325	0,0026	0,9803	0,4210*	0,0000
14-16	66	0,2962*	0,0157	0,1864	0,1340	0,4114*	0,0006
1-16	512	0,2518*	0,0000	0,1607*	0,0003	0,4887*	0,0000

\* статистически значимый уровень

**Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнями иммуноглобулинов (p<0,05) среди детей, у которых их значения были в пределах референсных значений**

Возраст (лет)	n	IgG/IgM		IgM/IgA		IgG/IgA	
		R	p-level	R	p-level	R	p-level
1-2	28	0,1607	0,4139	0,0945	0,6326	0,2530	0,1939
3-5	131	0,2110*	0,0155	0,0420	0,6337	0,2523*	0,0036
6-9	85	0,2312*	0,0332	0,2535*	0,0193	0,4645*	0,0000
10-13	48	-0,0157	0,9155	0,0989	0,5038	0,3775*	0,0082
14-16	16	-0,2126	0,4293	0,1471	0,5867	0,4301	0,0964
1-16	308	0,2150*	0,0001	0,1729*	0,0023	0,5134*	0,0000

\* статистически значимая корреляция

IgM (от 0,5 г/л до 40 г/л) в комплексе с резким снижением IgG (менее 2 г/л), IgA (менее 0,05 г/л), IgE и нормальным числом В-лимфоцитов, клинически проявляющиеся повторными инфекциями, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями. При поступлении достаточного количества цитокинов в плазмоцит, синтезирующий IgM, происходит переключение синтеза IgM на синтез других Ig, более эффективных при развивающихся заболеваниях. При гипер-IgM синдромах неспособность правильно взаимодействовать CD40 В-лимфоцита с белком-лигандом CD40 на Т-хелпере приводит к неспособ-

ности В-клеток к переключению для перехода к производству IgG, IgA и тогда синтезируется только IgM. В нашем исследовании было выявлено 57 детей с повторными инфекциями респираторного тракта, у которых дефицит IgG сочетался с нормальными (53) или с повышенными (4) уровнями IgM, сочетание дефицита IgA и гиперпродукцию IgM имели 5 детей, дефицит IgA и нормальные показатели IgM – 66 детей (таблица 5), гиперпродукция IgM в сочетании с дефицитом IgA и IgG не была выявлена ни у кого из детей, IgM в пределах P3 в сочетании с дефицитом IgG и IgA был у 3 детей, но ни один



**Таблица 5. Вариации сочетаний двух классов иммуноглобулинов (Ig↑ - гиперпродукция, Ig↓ - гипопродукция иммуноглобулинов каждого класса) и их частота встречаемости у часто болеющих детей респираторными инфекциями с дисиммуноглобулинемией**

вариации	1-2 года		3-5 лет		6-9 лет		10-13 лет		14-16 лет		1-16 лет	
	n=16		n=50		n=39		n=49		n=50		n=204	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>IgG/IgA</b>												
G↑A↑	1	0,5			1	0,5					2	1
G↑A <sub>рз</sub>	6	2,9	9	4,4	5	2,5			3	1,5	23	11
G↑A↓			1	0,5	1	0,5	3	1,5			5	2,5
GрзA↑			1	0,5							1	0,5
GрзA <sub>рз</sub>	9	4,4	9	4,4	11	5,4	17	8,3	5	2,5	51	25
GрзA↓			16	7,8	15	7,4	9	4,4	15	7,4	55	27
G↓A↑												
G↓A <sub>рз</sub>			12	5,9	6	2,9	17	8,3	10	4,9	45	22
G↓A↓			2	1		0	3	1,5	17	8,3	22	11
<b>IgA/IgM</b>												
A↑M↑			1	0,5							1	0,5
A↑M <sub>рз</sub>	1	0,5			1	0,5					2	1
A↑M↓												
AрзM↑	11	5,4	10	4,9	9	4,4	20	9,8	2	1	52	25
AрзM <sub>рз</sub>	4	2	18	8,8	11	5,4	15	7,4	10	4,9	58	28
AрзM↓			2	1	2	1	2	1	6	2,9	12	5,9
A↓M↑					2	1	3	1,5			5	2,5
A↓M <sub>рз</sub>			19	9,3	14	6,9	9	4,4	24	12	66	32
A↓M↓									8	3,9	8	3,9
<b>IgG/IgM</b>												
G↑M↑	2	1	2	1			1	0,5	1	0,5	6	2,9
G↑M <sub>рз</sub>	5	2,5	8	3,9	7	3,4	2	1	2	1	24	12
G↑M↓												
GрзM↑	9	4,4	9	4,4	11	5,4	18	8,8			47	23
GрзM <sub>рз</sub>			16	7,8	13	6,4	7	3,4	14	6,9	50	25
GрзM↓			1	0,5	2	1	1	0,5	6	2,9	10	4,9
G↓M↑							3	1,5	1	0,5	4	2
G↓M <sub>рз</sub>			13	6,4	6	2,9	16	7,8	18	8,8	53	26
G↓M↓			1	0,5			1	0,5	8	3,9	10	4,9

из них не соответствовал всем критериям гипер-IgM синдрома.

У детей с дисиммуноглобулинемией (204 из 512) мы рассмотрели варианты сочетаний иммуноглобулинов двух классов (таблица 5) для того, чтобы определить преобладающие вариации у детей с частыми респираторными заболеваниями.

У 204 детей с дисиммуноглобулинемией из вариантов сочетаний иммуноглобулинов IgG/IgA чаще представлены G<sub>рз</sub>A↓ (27%), G<sub>рз</sub>A<sub>рз</sub> (25%), G↓A<sub>рз</sub> (22%); вариации G↑A<sub>рз</sub> и G↓A↓ имели частоту по 11%.

Из вариантов сочетаний иммуноглобулинов IgA/IgM в 32% встречались сочетания иммуноглобулинов A↓M<sub>рз</sub>, 28% – A<sub>рз</sub>M<sub>рз</sub>, 25% – A<sub>рз</sub>M↑.

При изучении встречаемости вариаций, полученных при сочетании IgG/IgM, определено, что наиболее часто определяются следующие вариации –  $G\downarrow M_{P3}$  (26%),  $G_{P3}M_{P3}$  (25%),  $G_{P3}M\uparrow$  (23%);  $G\uparrow M_{P3}$  определен в 12% случаев.

Дети с дисиммуноглобулинемией возрастной группы 1-2 года имели всего по три вариации сочетания белков двух классов IgG/IgA, IgA/IgM и IgG/IgM, при этом у 56% встречались сочетания  $G_{P3}A_{P3}$  и  $G_{P3}M\uparrow$ , у 69%  $A_{P3}M\uparrow$ . 38% детей имели  $G\uparrow A_{P3}$ , 31%  $G\uparrow M_{P3}$ , 25%  $A_{P3}M_{P3}$ . Таким образом, у детей 1-2 лет с дисиммуноглобулинемией чаще преобладали вариации иммуноглобулинов в пределах P3, повышенных значений IgG и IgM.

Дети возрастной группы 3-5 лет имели по семь вариаций сочетания IgG/IgA и IgG/IgM, пять IgA/IgM. Из них преобладали:  $G_{P3}A\downarrow$  и  $G\downarrow A_{P3}$  у 32% и 24% обследованных при учете IgG/IgA;  $A\downarrow M_{P3}$  и  $A_{P3}M_{P3}$  у 38% и 36% детей при сочетании IgA/IgM; 32% и 26% имели  $G_{P3}M_{P3}$  и  $G\downarrow M_{P3}$ . Таким образом, у детей 3-5 лет так же преобладали сочетания иммуноглобулинов в интервалах P3, однако повышенных уровней защитных белков нет, а уровни содержания IgG и IgA ниже P3.

Дети с дисиммуноглобулинемией возрастной группы 6-9 лет имели по шесть вариаций сочетаний иммуноглобулинов двух классов IgG/IgA и IgA/IgM, пять вариантов сочетания IgG/IgM. Наиболее часто встречались следующие сочетания сывороточных белков:  $G_{P3}A\downarrow$  и  $G_{P3}A_{P3}$  (39% и 28%);  $A\downarrow M_{P3}$ ,  $A_{P3}M_{P3}$  и  $A_{P3}M\uparrow$  (36%, 28% и 23% соответственно);  $G_{P3}M_{P3}$  и  $G_{P3}M_{P3}$  (33% и 28%).

Дети возрастной группы 10-13 лет имели по пять вариаций сочетания глобулиновых белков IgG/IgA и IgA/IgM, восемь типов сочетаний вариантов содержания сывороточных белков IgG/IgM. Превалирующими вариациями при сочетании IgG/IgA определены  $G_{P3}A_{P3}$  и  $G\downarrow A_{P3}$  (по 35%); IgA/IgM –  $A_{P3}M\uparrow$  и  $A_{P3}M_{P3}$  (41% и 31% соответственно); IgG/IgM –  $G_{P3}M\uparrow$  и  $G\downarrow M_{P3}$  (37% и 33%). Таким образом, у детей 10-13 лет с дисиммуноглобулинемией содержание сывороточных иммуноглобулинов (минимум одного класса) находилось в интервалах P3, уровень содержания IgM – выше, а IgG – ниже значений P3.

Дети с дисиммуноглобулинемией возрастной группы 14-16 лет имели по пять вариаций сочетания уровней содержания IgG/IgA и IgA/IgM, семь – IgG/IgM. Анализируя различные варианты сочетания иммуноглобулинов, определили доминирующие: в вариациях IgG/IgA –  $G\downarrow A\downarrow$  и  $G_{P3}A\downarrow$  (34% и 30%), IgA/IgM –  $A\downarrow M_{P3}$  (48%), IgG/IgM –  $G\downarrow M_{P3}$  и  $G_{P3}M_{P3}$  (36% и 8%).

Таким образом, варианты дисиммуноглобулинемий были различны у детей с частыми респираторными заболеваниями. Если не учитывать единичные варианты и принять за основу выборки показатель одного из иммуноглобулинов в пределах P3, то согласно данным таблицы 5 наиболее часто встречались следующие десять вариаций сочетания защитных белков двух классов:

-  $IgG_{P3}$  -  $IgA\downarrow$  (27%, n=55),  $-IgM\uparrow$  (23%, n=47),  $-IgM\downarrow$  (4,9%, n=10);

-  $IgA_{P3}$  -  $IgG\uparrow$  (11%, n=26),  $-IgG\downarrow$  (22%, n=45),  $-IgM\uparrow$  (25%, n=52)  $\uparrow$ ,  $-IgM\downarrow$  (5,9%, n=12);

-  $IgM_{P3}$  -  $IgG\uparrow$  (12%, n=24),  $-IgG\downarrow$  (26%, n=53),  $-IgA\downarrow$  (32%, n=66).

Помимо этого в изучаемой популяции определены еще три вариации сочетаний двух иммуноглобулинов:  $IgA\downarrow IgG\downarrow$  (11%, n=22),  $IgM\downarrow IgG\downarrow$  (4,9%, n=10),  $IgM\downarrow IgA\downarrow$  (3,9%, n=8). Обращает внимание тот факт, что сочетаний иммуноглобулинов в виде  $G\downarrow A\uparrow$ ,  $A\uparrow M\downarrow$  и  $G\uparrow M\downarrow$  нет в анализируемой популяции. Таким образом, наиболее часто встречалось 13 вариантов из 27 возможных сочетаний двух иммуноглобулинов у часто болеющих детей респираторными заболеваниями:  $IgG_{P3}IgA\downarrow$ ,  $IgG_{P3}IgM\uparrow$ ,  $IgG_{P3}IgM\downarrow$ ,  $IgA_{P3}IgG\uparrow$ ,  $IgA_{P3}IgG\downarrow$ ,  $IgA_{P3}IgM\uparrow$ ,  $IgA_{P3}IgM\downarrow$ ,  $IgM_{P3}IgG\uparrow$ ,  $IgM_{P3}IgG\downarrow$ ,  $IgM_{P3}IgA\downarrow$ ,  $IgA\downarrow IgG\downarrow$ ,  $IgA\uparrow IgG\uparrow$ ,  $IgM\downarrow IgG\downarrow$ ,  $IgM\downarrow IgA\downarrow$ .

Когда у пациента обнаруживались изолированные пониженные уровни Ig, на сегодняшний день остается неясно, каково клиническое значение подобной находки и следует ли лечить таких пациентов. Снижение чуть ниже нормальных значений, как правило, имело небольшое клиническое значение; более низкие предельные значения, чем «два стандартных отклонения (SD) ниже среднего», вероятно, определяли клинически значимую категорию пациентов [8, 11].

В нашем исследовании 21% (42 из 204) имели 3-ю перцентиль и 97-ю перцентиль, причем каждая имела частоту в исследуемой популяции 10% (по 21 из 204). У двух детей (12, 16 лет) определена 97-я перцентиль одновременно по IgM и IgG. С наименьшими показателями (менее 3-й перцентили) определены:

- IgG (n=10) у детей 3, 5-6, 10-16 лет с вариантами сочетаний  $G\downarrow A\downarrow M_{P3}$  (3),  $G\downarrow A_{P3}M_{P3}$  (4),  $G\downarrow A\downarrow M\downarrow$  (1),  $G\downarrow A_{P3}M\downarrow$  (1),  $G\downarrow A_{P3}M\uparrow$  (1),

- Ig A (n=8) у 3, 7-11, 15-16-летних детей с вариантами изменений  $G_{P3}A\downarrow M_{P3}$  (4),  $G\downarrow A\downarrow M_{P3}$  (2),  $G_{P3}A\downarrow M\uparrow$  (1),  $G\uparrow A\downarrow M_{P3}$  (1),

- IgM (n=3) у 14-16-летних детей  $G_{P3}A\downarrow M\downarrow$  (1),  $G\downarrow A\downarrow M\downarrow$  (2).

Наивысшими показателями уровней иммуноглобулинов (более трех процентов, 97-я перцентиль) определены у 21 ребенка:

- IgG (n=7) у детей 1, 4-6, 9, 12, 16 лет с фенотипами  $G\uparrow A\uparrow M_{P3}$  (1),  $G\uparrow A_{P3} M_{P3}$  (4),  $G\uparrow A_{P3} M\uparrow$  (2),  
- IgM (n=14) у 1-13, 16-летних детей  $G\uparrow A\uparrow M_{P3}$  (4),  $G\uparrow A_{P3} M_{P3}$  (9),  $G\uparrow A_{P3} M\uparrow$  (1).

Эта информация может помочь в интерпретации клинической значимости при обнаружении изолированного снижения уровня Ig. Для селективного дефицита IgA пороговые значения разработаны: сывороточный  $IgA < 0,07$  г/л, и сывороточный  $IgA > 0,07$  г/л, но на 2 SD ниже нормального скорректированного по возрасту значения [3, 10] – этот вариант, как правило, не имеет клинических проявлений, но для других Ig, и особенно для различных их сочетаний, такие пороговые значения не определены.

Гипогаммаглобулинемия в детском возрасте может быть связана с первоначальным обнаружением первичного иммунодефицита или с задержкой созревания синтеза иммуноглобулинов. Так, по данным [1] у одной половины пациентов со снижением уровня IgM (которые однако не были классифицированы в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества иммунодефицитов (ESID) показатели уровней СИ спонтанно восстановились и достигли нормальных уровней в возрасте около 5-6 лет и клинические симптомы у этих детей также улучшились. А у другой половины пациентов с неклассифицированной гипогаммаглобулинемией путем длительного мониторинга уровней иммуноглобулинов были диагностированы в дальнейшем различные первичные иммунодефициты (селективный дефицит IgA, дефицит одного из субклассов IgG, селективный IgM-дефицит,

общий варибельный иммунодефицит, дефекты Т-клеток). Поэтому важно при выявлении сниженных уровней иммуноглобулинов у ребенка рекомендовать мониторинг Ig. Неясным на сегодняшний день остается вопрос о необходимости повторных исследований при выявлении гиперпродукции отдельных классов иммуноглобулинов. В тоже время, раннее выявление дефицитов гуморального звена иммунитета может способствовать своевременной корректной диагностике ассоциированных с иммунодефицитными состояниями заболеваний.

### Выводы

1. У 60,2% (308 из 512) детей с повторными респираторными инфекциями 1-16 лет Могилевской области показатели общих сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM находятся в пределах возрастных норм.
2. Корреляционные взаимосвязи между иммуноглобулинами у детей с показателями иммуноглобулинов, выходящими за пределы P3, имеют значимые статистические отличия от группы детей, имеющих показатели в пределах P3.
3. 39,8% детей 1-16 лет имели дисиммуноглобулинемию, причем ее частота увеличивается с возрастом детей: 1-2 г. – 26,4%, 3-5 л. – 27,6%, 6-9 л. – 31,5%, 10-13 лет – 50,5%, 14-16 лет – 75,8%.
4. У детей с показателями иммуноглобулинов, выходящими за пределы P3, наиболее часто встречается следующие 13 вариантов сочетаний уровней содержания общих сывороточных иммуноглобулинов:  $IgG_{P3} IgA\downarrow$ ,  $IgG_{P3} IgM\uparrow$ ,  $IgG_{P3} IgM\downarrow$ ,  $IgA_{P3} IgG\uparrow$ ,  $IgA_{P3} IgG\downarrow$ ,  $IgA_{P3} IgM\uparrow$ ,  $IgA_{P3} IgM\downarrow$ ,  $IgM_{P3} IgG\uparrow$ ,  $IgM_{P3} IgG\downarrow$ ,  $IgM_{P3} IgA\downarrow$ ,  $IgA\downarrow IgG\downarrow$ ,  $IgA\uparrow IgG\downarrow$ ,  $IgM\downarrow IgG\downarrow$ ,  $IgM\downarrow IgA\downarrow$ .

### Литература

1. Kutukculer N., Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; Vol. 20, №7: 693-698.
2. Cipe F.E., Dogu F., Guloglu D., et al. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency, and selective IgM deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; Vol. 23, №2: 94-100.
3. Aksu G., Genel F., Koturoglu G., Kurugol Z., Kutukculer N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006; Vol. 48, №1: 19-24.
4. Ambrosino D.M., Black C.M., Plikaytis B.D., et al. Immunoglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J Pediatr.* 1991; Vol. 119, №6: 875-879.
5. Yang M., Wu Y., Lu Y. et al. Genome-wide scan identifies variant in TNFSF13 associated with serum IgM in a healthy Chinese male population. *PLOS ONE.* 2012; Vol. 7, №10: 1-6.
6. Gonzalez-Quintela A., Alende R., Gude F. et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol.* 2008; Vol. 151, №1: 42-50.
7. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Радченко Е.Р. Селективный дефицит иммуноглобулина А в практике педиатра. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019; №3: 122-126.
8. Urbonas V. et al.: Selective IgA deficiency in Lithuanian children. *Med Sci Monit.* 2016; Vol. 22: 4773-4778.



9. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. <http://www.esid.org>

10. Lisanne M. A. Janssen, Roeland W. N. M. van Hout, Esther de Vries. Challenges in investigating patients with isolated

decreased serum IgM: The SIMcal study. Scand J Immunol. 2019; Vol. 89, №6: 1-10.

11. Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: an ignored immunodeficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2014; 46, №2: 104-111.

#### **Сведения об авторах:**

Поворова О.В. – старший преподаватель кафедры естествознания Могилевского государственного университета им. А.А. Кулешова. povorov@mail.ru.

Титова Н.Д. – профессор кафедры поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования. nadytitova@mail.ru.

Ливинская В.А. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры финансов и бухгалтерского учета Белорусско-Российского университета. viktoriya.livinskaya@mail.ru.

Вишняков М.Н. – заведующий отделом клинической иммунологии УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр», врач высшей категории. Раб. тел. +375 222 22 46 63.

Поступила 6.02.2020 г.