

ДИСИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Блинов А.Е., Гурина О.П., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Блинов Г.А

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме. В статье представлены собственные данные многолетних исследований изотипов иммуноглобулинов у детей разных возрастных групп, находящихся на стационарном лечении и диспансерном наблюдении и имеющих риск развития иммунологической недостаточности. Определены возрастные и половые особенности дисиммуноглобулинемий, спектр клинических проявлений синдромов их недостаточности.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, иммунодефицитные состояния, дисиммуноглобулинемии.

DYSIMMUNOGLOBULINEMIA IN PEDIATRIC PRACTICE

© Blinov A.E., Gurina O.P., Varlamova O.N., Dementeva E.A., Blinov G.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Abstract. The article presents the own data of long-term researches of immunoglobulin isotypes in children of different age groups who are on inpatient treatment and dispensary observation and who have a risk of developing immunological failure. The age and sex characteristics of dysimmunoglobulinemia, the spectrum of clinical manifestations of syndromes of their insufficiency

Key words: humoral immunity, immunoglobulins, immunodeficiency states, dysimmunoglobulinemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гамма-глобулины (иммуноглобулины) являются одной из наиболее существенных составных частей плазмы крови. Они содержат иммуноглобулины (Ig) A, M, G, E и D — антитела, обеспечивающие гуморальную защиту организма. Количественное содержание иммуноглобулинов зависит от морфологической зрелости и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Под влиянием различных воздействий на органы иммунной системы и других причин (таких как, общая потеря протеинов, нарушения в синтезе и обмене белков) могут наступить значительные нарушения в уровне иммуноглобулинов крови. Эти изменения обобщаются в четыре основных группы: гипериммуноглобулинемии, гипоиммуноглобулинемии, агаммаглобулинемии и дисиммуноглобулинемии (ДИГ). К дисиммуноглобулинемиям относятся изменения в количественных соотношениях между отдельными классами иммуноглобулинов [1].

В зависимости от причин, которые их обуславливают, изменения в иммуноглобулинах делятся на физиологические и патологические, врожденные и приобретенные. Уже внутриутробно плод способен синтезировать собственные иммуноглобулины, однако, их уровень незначителен и, в сущности, глобулины у новорожденного — это почти исключи-

тельно иммуноглобулины матери (через плаценту переходят только IgG). Большую роль в активном и селективном процессе перехода IgG через плаценту играет классово специфический Fc — фрагмент [1].

После рождения спектр иммуноглобулинов в сыворотке крови начинает быстро изменяться. Количество материнских IgG уменьшается, но полностью исчезает только к 6–9 месяцу. Одновременно с этим в первые 2–3 дня после рождения и особенно в первые 1–2 недели наблюдается усиленный синтез собственных IgM, благодаря которому организм ребенка отвечает на естественную антигенную стимуляцию. Этот феномен наблюдается даже у недоношенных детей. Синтез IgG начинается только к концу четвертого месяца жизни. Однако нарастание количества IgG происходит значительно медленнее нарастания количества IgM и во многом зависит от частоты и характера естественной антигенной стимуляции. Увеличение количества IgG угнетает синтез IgM.

Синтез IgA начинается после четвертой недели, и количество его нарастает значительно медленнее. Только к пятому году уровень IgA достигает половины показателей его у взрослых и к 8–10 году выравнивается с ними.

Количество IgD при рождении едва уловимо и только к пятилетнему возрасту у 65% де-

тей этот иммуноглобулин начинает определяться.

Патологические изменения в иммуноглобулинах — это отражение нарушений в процессе созревания иммунокомпетентных органов и тканей. Изменения могут затрагивать в различной степени отдельные классы иммуноглобулинов. Гуморальная иммунная недостаточность не только очень часто сочетается с клеточной иммунной недостаточностью, но и патогенетически они тесно связаны между собой [2, 3].

Любое врожденное (первичное) или приобретенное (вторичное) поражение иммунной системы приводит к дезорганизации иммунной защиты и к развитию состояний или синдромов иммунологической недостаточности. Врожденные поражения (генетического или негенетического происхождения) нарушают формирование и созревание иммунной системы. Они могут наступать в любой период ее эмбрионального развития. Приобретенные нарушения относятся к уже созданной иммунной системе и окончательно сформированной иммунологической защите.

Первичные дисиммуноглобулинемии обусловлены аномалиями в созревании В-лимфоцитов и нарушениями в синтезе одного или нескольких классов иммуноглобулинов и могут наблюдаться во всевозможных сочетаниях, сопровождаются самыми разными клинико-биологическими синдромами [4, 5].

Синдром недостаточности IgA — наиболее часто встречающаяся дисиммуно-глобулинемия. Выражается особенной склонностью к частым и рецидивирующим инфекциям всех органов, покрытых слизистыми. Особенно тяжелые синдромы наблюдаются со стороны пищеварительной и дыхательной систем. Полное отсутствие IgA наблюдается при лимфодулярной гиперплазии, болезни тяжелых цепей альфа, в сочетании с тромбоцитопенией, при болезни Louis-Bar (атаксия-телеангиэктазия) [6], при различных формах гиперспленизма, цитопенических тромбозах. Врожденное изолированное отсутствие IgM — очень редкое нарушение синтеза иммуноглобулинов, наблюдается при синдроме Wiskott-Aldrich (дисиммуноглобулинемия + экзема + тромбоцитопения) [6,7]. Синдром проявляется в раннем детстве — отмечается особая восприимчивость к банальным и специфическим инфекциям с тяжелым течением, которые вызываются преимущественно грамотрицательными бактериями (отсутствие быстрого первичного иммунного ответа). Изолированное отсутствие IgG — полное отсутствие IgG при нормальном содержании

IgM и увеличенном содержании IgA встречается крайне редко. Как правило, отсутствие IgG сочетается с полным отсутствием IgA и IgM, как это наблюдается при классической форме болезни Bruton (врожденная агаммаглобулинемия) и болезни Glanzmann (лимфоцитоз).

Одновременное отсутствие IgA и IgM характеризуется тяжелым иммунодефицитным состоянием из-за отсутствия первичного иммунного ответа и защитной функции секреторных IgA в отношении слизистых. Дети часто болеют инфекциями органов дыхания и пищеварения, нередко и инфекциями выделительной системы. Сочетанное отсутствие IgA и IgG, IgG и IgM сопровождается клиническими признаками похожими на легкие формы болезни Bruton.

Синдромы недостаточности антител — гуморальные иммунодефициты (ИДС) относятся к наиболее распространенным типам ИДС и различаются по степени дефицита антител — от глубокой гипогаммаглобулинемии до селективной недостаточности антител определенной специфичности.

Данные Европейского регистра первичных ИДС свидетельствуют о росте зарегистрированных больных ИДС в последние годы. В среднем в Европе частота первичных ИДС составляет 1: 96000. В отдельных странах соотношение разное: в Великобритании — 1:38000; в Нидерландах — 1: 25000; в Швейцарии — 1: 12000; в Швеции — 1:10000. Изолированный дефицит IgA встречается 1:500- 1: 700 [7]. По данным нашей лаборатории, зарегистрированные ИДС составляют 1:20000, частота селективного дефицита IgA среди больных стационарного наблюдения — 1:150.

Помимо классических моногенных форм ИДС известно множество «малых» аномалий иммунитета, а также приобретенные (вторичные) формы ИДС, распространенность которых на 1–2 порядка выше, чем первичных ИДС. Особого внимания требуют транзиторные формы недостаточности антител [8]. Ассоциация этих состояний с серьезными инфекционными, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями определяет актуальность их углубленного изучения.

Особый интерес представляют случаи недостаточности субклассов иммуноглобулина G — IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, при этом уровень общего IgG остается, как правило, нормальным или даже повышенным. В ряде случаев клиническое течение болезни позволяет заподозрить у ребенка ИДС, однако рутинные исследования основных классов иммуноглобу-

линов и клеточного иммунитета не выявляют существенных изменений иммунного статуса. Наиболее часто недостаточность субклассов IgG встречается у больных с рецидивирующими гнойными инфекциями [9].

У детей в возрасте до 5 лет дисиммуноглобулинемии нередко имеют транзиторный характер и являются проявлением позднего иммунологического старта. В старшем возрасте увеличивается влияние таких факторов как нарушение всасывания и потери белков, ожоги, травмы, тяжелые гнойные инфекции, стрессорные и разнообразные ксенобиотические воздействия.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ количественного и качественного распределения изотипов иммуноглобулинов (по классам и субклассам) у детей с различными типами ДИГ, определение спектра клинических проявлений синдромов их недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование иммунного статуса проводилось иммунологическими тестами 1 уровня. Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определялось методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини, субклассов IgG (G1, G2, G3, G4) методом РИД с использованием моноклональных антител (МНИИЭМ им. Габричевского), а также с помощью ИФТС фирмы «Полигност» (Санкт-Петербург). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel с использованием вложенного пакета статистической обработки данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ В ОБСУЖДЕНИЕ

Из 5735 детей Северо-Западного региона России, находящихся на стационарном лечении и диспансерном наблюдении и входящих в группу риска по иммунологической недостаточности, было выявлено 1518 детей (26%) в возрасте от 4 месяцев до 15 лет с различными типами ДИГ. Критерием дисиммуноглобулинемии было снижение уровня одного или нескольких классов сывороточных иммуноглобулинов на 2 стандартных отклонения и более в сравнении с возрастной нормой (таблица 1).

Максимальное число случаев дисиммуноглобулинемии приходится на препубертатный и пубертатный возраст — 21% в 9–11 лет и 25% в 12–15 лет. В этом возрасте чаще всего выявляется дефицит синтеза IgA (ДИГ

Таблица 1

Типы дисиммуноглобулинемий в зависимости от варианта гипои́ммуноглобулинемии

Тип дисиммуноглобулинемии	Ig A	Ig M	IgG
1			N или
2		N или	
3	N или	N или	
4		N или	N или
5	N или		N или
7	N или		
8			

4 типа) — 41% случаев всех ДИГ. Самыми редкими были сочетанное снижение IgM и IgG и всех трех классов иммуноглобулинов (ДИГ 7 и 8 типов) — 3–4% всех случаев. Кроме того, именно в этом возрасте впервые проявлялись ДИГ, затрагивающие синтез IgM. Так, у детей 9–11 лет выявлено 34%, а в возрасте 12–15 лет — 52% всех случаев изолированного снижения IgM (ДИГ 5 типа). До 9-летнего возраста случаи ДИГ 5 типа являются единичными. Сочетанное снижение IgA и IgM (ДИГ 1 типа) выявлялось реже, однако все случаи также отмечены у детей старше 9 лет.

Выявлены достоверные половые различия при расстройстве синтеза отдельных классов иммуноглобулинов: при ДИГ 5 типа и 7 типа (сочетанное снижение IgG и IgM) соотношение мальчиков и девочек составило 2:1 ($p < 0,001$), а при ДИГ 8 типа (снижение всех трех классов иммуноглобулинов) — 5:1, что, вероятно, связано с преобладанием в этой группе первичных генетически обусловленных форм иммунологической недостаточности, сцепленных с полом.

ДИГ 4 и 5 типа обычно устойчивы, тогда как ДИГ 3 типа (снижение IgG) чаще вторично и связано с потерей белка, в основном при почечной патологии.

ДИГ 2 типа (сочетанное снижение IgG и IgA) и ДИГ 8 типа нестабильны. В динамике нередко отмечался переход их в ДИГ 4 типа и нормализация уровней остальных иммуноглобулинов, снижение которых, по-видимому, носило вторичный характер.

В ряде случаев, напротив, происходило усугубление дефицита гуморального звена со снижением синтеза новых изотипов иммуноглобулинов и сменой типа ДИГ.

Самая представительная группа среди всех ДИГ — дети с избирательной недостаточностью IgA (ДИГ 4 типа). Избирательный дефицит сывороточного IgA менее 0,5 г/л колеблется от 1:300 до 1:500 среди детей до 15

Таблица 2
Типы дисиммуноглобулинемии при атопии у детей

Тип ДИГ	I группа (БА)	II группа (Ат. д.)
1 тип (↓IgA, ↓IgM)	11,0%	—
2 тип (↓IgA, ↓IgG)	6,5%	25,0%
3 тип (↓IgG)	7,7%	37,5%
4 тип (↓IgA)	59,3%	37,5%
5 тип (↓IgM)	5,5%	—
7 тип (↓IgM, ↓IgG)	—	—
8 тип (↓IgA, ↓IgM, ↓IgG)	10,0%	—

лет. Среди группы детей стационарного наблюдения по нашим данным частота ДИГ 4 типа значительно выше и составляет 1,8 %.

Основная функция IgA — защита слизистых и участие в нейтрализации вирусов, бактерий, токсинов. Иногда избирательная недостаточность IgA клинически себя не проявляет. В этих случаях обнаруживается продукция IgM в секретах слизистой респираторного тракта. Кроме того, у детей с селективным дефицитом Ig A обнаруживается сочетанный дефицит IgG2 — IgG4 или дефицит IgG3, что является основой развития инфекций респираторного тракта и создания риска развития патологии легких [10–12].

Хроническая инфекция ЖКТ не является обязательным клиническим проявлением IgA-дефицита. Наблюдается нодулярная лимфоидная гиперплазия тонкого кишечника, язвенные колиты, болезнь Крона и Спру-подобная диарея [13]. Увеличена частота различных аутоиммунных расстройств, включая ревматоидный артрит (1,6%), ЮРА (2%), системную красную волчанку (2,6%), а также аутоиммунный тиреоидит, пернициозную анемию, аутоиммунный гепатит, дерматомиозит, Сьегрен-синдром, тромбоцитопеническую пурпуру. Все больные с IgA-дефицитом имеют повышенный риск развития лимфопролиферативных опухолей.

Избирательный дефицит синтеза IgA комбинируется с атопией (от 1:22,5 до 1:200: бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом), фурункулезом. Распределение ДИГ при атопических аллергических заболеваниях у детей представлено в таблице 2.

При снижении синтеза IgA повышается проницаемость слизистой тонкого кишечника для белковых пищевых антигенов, что ведет к антигенемии, повышению титра IgG к коровьему молоку и высокому содержанию ЦИК. Избирательный дефицит IgA чаще всего спо-

радический, хотя описана и семейная зависимость.

ДИГ 4 типа и ДИГ 3 типа отмечаются наиболее часто, реже всего встречаются сочетанное снижение всех трех иммуноглобулинов (ДИГ 8 типа) и сочетанное снижение IgM и IgG (ДИГ 7 типа). У детей до трехлетнего возраста преобладает ДИГ 3 типа (снижение IgG).

В группе часто болеющих детей (ЧБД) патология гуморального звена иммунитета обнаружена у 44%. В 50% случаев это ДИГ 4 типа, 22,7% — ДИГ 2 типа, 20,5% — ДИГ 3 типа, т.е. наиболее уязвимым у ЧБД оказался синтез иммуноглобулинов А и G при этом дефицит IgG, необходимого для вторичного иммунного ответа, снижает эффективность вакцинации (рис. 1).

Обнаружены возрастные различия в группах детей с различными типами ДИГ: ДИГ 1 типа (снижение IgA и IgM) практически не встречается у детей младше 8 лет, ДИГ 5 типа (снижение IgM) обнаруживалось лишь после 9 года жизни. Отмечены возрастные «пики»: при ДИГ 3 типа (снижение IgG) на 2 году жизни, при ДИГ 2 типа (снижение IgG и IgA) на 3 году жизни, при ДИГ 4 типа отмечены два возрастных «пика» — в 3–4 года и 11–12 лет, что по-видимому, связано с особенностями созревания отдельных звеньев В-системы иммунитета в онтогенезе и «критическими периодами», когда она наиболее подвержена неблагоприятным воздействиям.

В группе обследованных с ДИГ 4 типа выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью снижения IgA и частотой обнаружения дефицита субклассов IgG ($r=0,37$). IgG4 полностью отсутствовал у 30% детей с умеренным дефицитом IgA и у 61% больных с глубоким дефицитом IgA (менее 0,1 г/л).

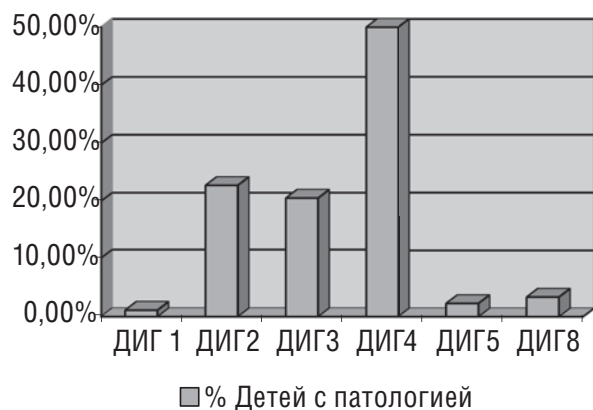


Рис. 1. Дисиммуноглобулинемия у часто болеющих детей

Динамическое наблюдение за больными с ДИГ выявило следующие варианты течения ДИГ:

- тенденция к нормализации или нормализация иммунологических показателей (созревание В-системы иммунитета).
- устойчивые формы ДИГ — в основном ДИГ 3 и 4 типов.
- углубление дефекта гуморального звена, с вовлечением в ряде случаев новых изотипов иммуноглобулинов и сменой типа ДИГ.

ВЫВОДЫ

1. Дисиммуноглобулинемии в детском возрасте представляют собой весьма гетерогенную группу состояний.

2. Каждый случай обнаружения ДИГ требует индивидуального подхода к интерпретации и назначению иммунокорригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. Москва. Медицина 1996; 384 с.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. Москва. Медпрактика 2005; 232 с.
3. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. Медицинская Иммунология 2005; 7(5–6): 467–476.
4. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «Иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии. Цитокины и воспаление 2005; — 4(3): 49–57.
5. Daele J., Zicot A.F. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features. Acta Otorhinolaryngologica 2000; 54(3): 373.
6. Хакимова Р.Ф., Камашева Г.Р. Клинико-иммунологические особенности атаксии телеангиэктазии при динамическом наблюдении. Практическая медицина 2013; 68(2–1): 124–126.
7. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J. Allergy Clin. Immunol 2007; 120(4): 776–794.
8. Kilic S.S., Tezcan I., Sanal O., Metin A., Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. Pediatr. Int. 2000; 42(6): 647.
9. Гаркавенко Ю.Е., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Состояние гуморального иммунитета у детей с ортопедическими последствиями гематогенного остеомиелита длинных трубчатых костей. Травматология и ортопедия России 2007; 4 (46) 38–46.
10. Ярцев М.Н., Плахтиенко М.В. Часто болеющие дети и иммунная недостаточность. Российский аллергологический журнал 2010; 5: 58–66.
11. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность, часто болеющие дети и иммунокоррекция. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(6): 33–38.
12. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация. Педиатр 2011; 2(2): 14–21.
13. Гурина О.П., Степанова А.А., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А. Особенности аутоиммунных реакций при болезни Крона у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63(1) 44–50.