

Павлова Т.Б. ^{1, 2}, Шинкарёва В.М. ²

ТОТАЛЬНЫЙ И ПАРЦИАЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия

Приведено 13-летнее наблюдение за 9 детьми с тотальным и парциальным дефицитом сывороточного IgA. Наблюдение показало, что при парциальном дефиците IgA, выявленном в раннем возрасте, к старшему школьному возрасту у большинства пациентов происходит нормализация уровня IgA, но иногда – трансформация в селективный дефицит IgA с увеличением числа клинических маркеров этого состояния. При селективном дефиците IgA, выявленном в раннем возрасте, у половины больных к подростковому возрасту уровень IgA нормализуется, но ещё у половины стойко сохраняется значительное снижение сывороточного IgA.

Ключевые слова: дефицит иммуноглобулина А, первичный иммунодефицит, клиническое наблюдение, дети

TOTAL AND PARTIAL IGA DEFICIENCY IN BLOOD SERUM IN CHILDREN. CLINICAL OBSERVATION

Pavlova T.B. ^{1, 2}, Shinkareva V.M. ²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

We conducted a 13-year observation of 9 patients with total and partial IgA deficiency. The age of children in primary treatment was 3.0 ± 0.2 years on average. The observation was carried out on the basis of the outpatient service of Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. The examination included immunological, clinical-allergic and functional methods of research. To assess the humoral link of the immune system, serum Ig concentrations of classes A, M, G (mg/dl) were determined in the first 3 years annually, and then every 2–3 years. As a result, it was found that among the patients with IgA immunodeficiency, boys predominate over girls in a ratio of 3.5:1. With a partial IgA deficiency detected at an early age, the majority of patients have normalization of their IgA level, but sometimes there is a transformation into a selective IgA deficiency with an increase in the number of clinical markers of this condition. With a selective deficiency of IgA detected at an early age, half of the patients have normalization of the IgA level by the age of adolescence, but another half still maintain a significant decrease in serum IgA. Clinical manifestations in the majority of observed children with selective IgA deficiency included atopic respiratory diseases – bronchial asthma and allergic rhinitis, in one case - diabetes mellitus. In some children, the selective deficiency of IgA was asymptomatic.

Key words: immunoglobulin A deficiency, primary immunodeficiency, clinical observation, children

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим фактором специфического иммунитета являются антитела, появляющиеся в ответ на искусственную антигенную стимуляцию или вследствие перенесённой инфекции. Иммуноглобулин А (IgA) составляет около 20 % общего количества иммуноглобулинов. Сывороточный IgA (по структуре мономер) участвует в нейтрализации различных токсинов и метаболитов. Секреторный IgA (sIgA) объединяется в 2, 3 или 4 молекулы посредством J-цепи и играет важную роль в формировании местного иммунитета, становясь составной частью слез, грудного молока, секретов пищеварительного, дыхательного и мочевыделительного трактов [7]. Общая недостаточность IgA связана с аномалиями синтеза мономера, что в итоге приводит к снижению и сывороточного и sIgA [1, 4]. В ряде случаев дефект может реализоваться на уровне J-цепи и тогда отсутствует только sIgA. У младенцев sIgA появляются через 3 месяца после рождения, а оптимальная концентрация устанавливается к 2–4 годам [8]. Плазменный уровень IgA к 6-месячному воз-

расту составляет около 1/3 от показателя взрослых, а достигает максимума к 10–12 годам.

Селективный дефицит IgA считается самым распространённым первичным иммунодефицитом. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, селективный дефицит IgA – первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся у детей старше 1 года уровнем сывороточной концентрации $IgA \leq 5$ мг/дл при достаточном уровне других изотипов иммуноглобулинов и отсутствии признаков других иммунодефицитных состояний (ИДС) (например, атаксии-телеангиоэктазии) [3]. Согласно международному консенсусу, этот диагноз устанавливают, если у человека старше 4 лет при нормальных уровнях иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM) определяется уровень IgA в сыворотке крови менее 7 мг/дл и отсутствуют другие причины иммунодефицита [6].

Частичный или парциальный дефицит IgA диагностируется при его концентрации в пределах от 5 до 20 мг/дл. Отсутствие IgA у новорождённых говорит или о незрелости иммунной системы, или

о вероятности селективного дефицита IgA. У детей раннего возраста, чаще у мальчиков, наблюдается транзиторный дефицит IgA или его субклассов. Использование ряда лекарственных препаратов, таких как D-пеницилламин, сульфасалазин, каптоприл, карбамазепин, ибупрофен и вальпроевая кислота, может привести к обратимому снижению концентрации IgA. Кроме того, некоторые заболевания индуцируют временное снижение IgA (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха). Сезонное повышение IgA может отмечаться в зимние месяцы [1]. Перечисленные факторы должны учитываться при постановке диагноза.

В европейских странах частота селективного дефицита IgA составляет 1 случай на 100–700 человек, в Азии это заболевание встречается значительно реже (например, в Японии с частотой 1:18500) [2]. Однако его истинная распространённость неизвестна, так как у 85–90 % больных клинические проявления отсутствуют [8]. Вероятно, это связано с различными компенсаторными возможностями иммунной системы, хотя на сегодняшний день этот вопрос остаётся открытым. У части пациентов селективный дефицит IgA сочетается с повторными инфекциями респираторного и желудочно-кишечного тракта, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями [2, 8]. Однако о клинических особенностях в зависимости от уровня недостаточности IgA информации мало. Парциальный изолированный дефицит IgA присущ в основном детям дошкольного возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамическая оценка уровня IgA и клинических проявлений тотального и парциального дефицита этого иммуноглобулина у пациентов от раннего детского до подросткового возраста.

ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы провели 13-летнее наблюдение за 9 пациентами с тотальным и парциальным дефицитом IgA. Наблюдение проводилось на базе амбулаторной службы Иркутской областной детской клинической больницы. Исследование включало иммунологические, клинико-аллергологические и функциональные методы исследования, направленные на уточнение нозологического диагноза, оценку состояния иммунного и аллергологического статуса. Состояние иммунной системы исследовали у всех пациентов не ранее чем через две недели после перенесённого острого респираторного заболевания. Для оценки гуморального звена иммунной системы определялись концентрации сывороточных Ig классов A, M, G (мг/дл): в первые 3 года – ежегодно, а затем каждые 2–3 года.

Клинико-аллергологическое исследование включало личный и семейный анамнез аллергии, оценку общего анализа крови и риноцитогаммы, осмотр оториноларинголога, проведение кожных проб (prick-тесты) со стандартным набором аллергенов или лабораторное определение аллерген-специфических иммуноглобулинов E (IgE), а также анализ уровня общего IgE. Детям старше 5 лет проводилась спиро-

графия. По показаниям выполнялась рентгенография лёгких, носа и придаточных пазух.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе из 9 пациентов преобладали мальчики, которых было 7 (77,8%), девочек было 2 (22,2%); соотношение М:Д = 3,5:1. Возраст детей при первичном обращении составил в среднем $3,0 \pm 0,2$ года. Поводом для направления к аллергологу-иммунологу были жалобы на частые простудные заболевания, которые совпадали с началом посещения детского дошкольного учреждения. Дети болели респираторными заболеваниями более 6 раз в течение последнего года, среднее значение – $8,49 \pm 0,08$ раза. Анализ амбулаторных карт показал, что в структуре респираторных заболеваний у направленных на обследование пациентов имели место рецидивирующие респираторные и бактериальные инфекции лёгкой и средней степени тяжести: рецидивирующий бронхит, аденоидит, катаральный отит и ларинготрахеит, у одного ребёнка – в сочетании с гастроэнтеритом, вызванным непатогенной микрофлорой.

Изолированное снижение IgA в пределах 6–8 мг/дл документировано у 4 из 9 детей, но к селективному дефициту IgA они первоначально не были отнесены, так как снижение концентрации IgA не достигало 5 мг/дл [3]. Данные пациенты вошли в группу с парциальным дефицитом IgA (первая группа).

Изолированное снижение IgA в пределах 1–5 мг/дл было у 5 из 9 детей, они рассматривались как группа с селективным дефицитом IgA (вторая группа).

Показатели клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности, уровни IgG и IgM у всех детей соответствовали возрастным показателям и отражали признаки воспалительного процесса.

У 2 из 5 детей с селективным дефицитом IgA были диагностированы аллергические заболевания дыхательных путей лёгкой степени: у 1 ребёнка – бронхиальная астма, у 1 – сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита. Уровень общего IgE при первичном обследовании составил 280 и 500 МЕ/мл соответственно.

В течение наблюдаемого периода частота эпизодов острых респираторных заболеваний статистически значимо уменьшилась в обеих группах более чем в 2 раза: в первой группе – с $7,18 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), во второй группе – с $9,11 \pm 0,2$ до $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

В первой группе (с парциальным дефицитом IgA) уровень IgA у 3 пациентов к 7 годам достиг референтных значений (рис. 1). Ещё у 1 пациента с изначально парциальным дефицитом IgA с 5 лет наблюдалось стойкое снижение сывороточного IgA, и в последующем диагностирован селективный дефицит IgA, который клинически проявлялся рецидивирующим ларинготрахеитом с затяжным кашлевым синдромом. В 7 лет после очередного аллергологического обследования была выявлена бытовая сенсibilизация и диагностирована лёгкая атопическая бронхиальная астма без нарушения функции внешнего дыхания.

У 2 детей с иммунодефицитным состоянием по IgA к 16-летнему возрасту наблюдалась положитель-

ная динамика данного показателя. У одного пациента с бронхиальной астмой течение заболевания было лёгким, эпизодическим, обострения возникали только после контакта с животными. Второй ребёнок болел редко и в динамическом наблюдении у аллерголога-иммунолога не нуждался.

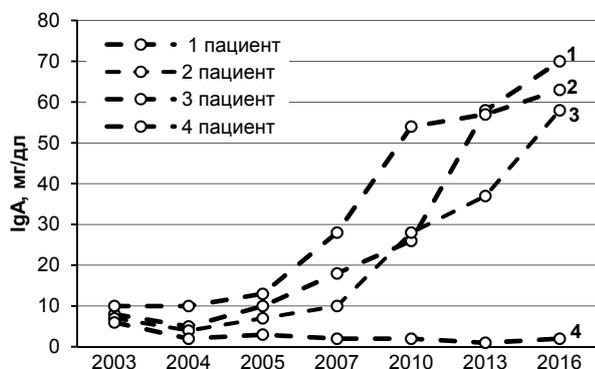


Рис. 1. Динамика сывороточного IgA (мг/дл) у детей первой группы (с парциальным дефицитом IgA) по годам.

У 3 детей второй группы (селективный дефицит IgA) уровень IgA к 16 годам оставался пониженным. Клинические проявления были различными (рис. 2).

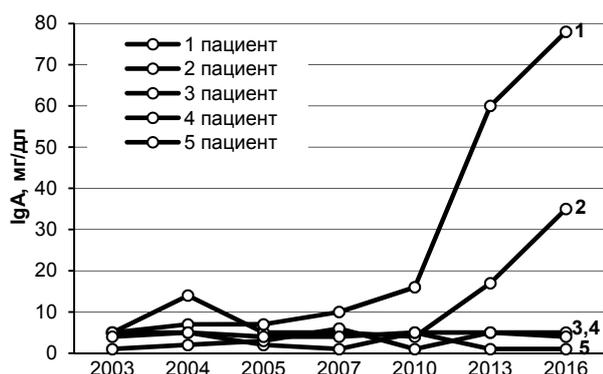


Рис. 2. Динамика сывороточного IgA (мг/дл) у детей второй группы (с иммунодефицитным состоянием по IgA) по годам.

Один пациент из этих трёх страдал бронхиальной астмой с лёгким контролируемым течением на фоне регулярной базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. Однако с 10 лет его стали беспокоить ежемесячные эпизоды фурункулёза, и в 11 лет диагностирован сахарный диабет 1-го типа.

У второго пациента, страдавшего аллергическим ринитом, в 13 лет дебютировала бронхиальная астма средней степени тяжести. Контролируемое течение заболевания было достигнуто на фоне комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими b2-агонистами.

Третий пациент данной подгруппы не имел клинических проявлений первичного иммунодефицитного состояния, занимался в спортивной секции и считал себя здоровым.

На основании полученных нами данных, с учётом того, что по мере взросления детей уровень IgA достигает референтных значений, можно согласиться с мнением одного из ведущих клинических иммунологов М.Н. Ярцева [5] о том, что данные нарушения гуморального иммунитета являются преходящими и характеризуют так называемый «поздний старт» иммунной системы. Однако у небольшой части детей парциальный изолированный дефицит IgA может трансформироваться в школьном возрасте в селективный дефицит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с иммунодефицитом по IgA мальчики преобладают над девочками в соотношении 3,5:1. При парциальном дефиците IgA, выявленном в раннем возрасте, к старшему школьному и подростковому возрасту у большинства пациентов (3 из 4) происходит нормализация уровня IgA, но иногда – трансформация в селективный дефицит IgA с увеличением числа клинических маркеров этого состояния. При селективном дефиците IgA, выявленном в раннем возрасте, у половины больных к подростковому возрасту уровень IgA нормализуется, но ещё у половины стойко сохраняется значительное снижение сывороточного IgA. Клинические проявления у большинства наблюдаемых нами детей с селективным дефицитом IgA включали atopические заболевания дыхательных путей – бронхиальную астму и аллергический ринит, в одном случае – сахарный диабет. У части детей селективный дефицит IgA протекал бессимптомно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разные дефекты иммунитета существенно отличаются по своим клиническим проявлениям, потому знание таких особенностей позволяет сформировать правильное суждение о возможной природе имеющегося нарушения иммунитета уже на стадии первичного осмотра пациента по характеру наблюдающихся клинических симптомов. Пациенты с селективным и парциальным дефицитом IgA должны находиться под постоянным динамическим наблюдением педиатра, аллерголога-иммунолога.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
Khaïtov RM, Ilyina NI (eds.). (2009). Allergy and immunology: National guidelines [*Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo*]. Moskva, 656 p.
2. Москалец О.В., Яздовский В.В. Никитина Н.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 790–795.
Moskalets OV, Yazdovskiy VV, Nikitina NV. (2016). Clinical case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis [*Sluchay selektivnogo defitsita immunoglobulina A, assotsirovannogo*]

s autoimmunnym gastritom]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 44 (6), 790-795. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. – М.: РААКИ, 2014. – 35 с.

Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of patients with primary immunodeficiencies with impaired humoral link. (2014). [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh pervichnymi immunodefitsitami s narusheniem gumoral'nogo звена*]. Moskva, 35 p.

4. Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Иммунодефицитные состояния // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 5–10.

Shcherbina AY, Prodeus AP, Rumyantsev AG. (2007). Immunodeficiency [Immunodefitsitnye sostoyaniya]. *Trudnyy patsient*, 5 (2), 5-10.

5. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 36–44.

Yartsev MN, Yakovleva KP. (2005). Immune deficiency: clinical and laboratory assessment of immunity [Immunnaya nedostatochnost': kliniko-laboratornaya otsenka immuniteta u detey]. *Immunologiya*, (1), 36-44.

6. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. (1999). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *J. Clin. Immunol.*, 93 (3), 190-197. doi: 10.1006/clim.1999.4799.

7. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarstrom L. (2014). Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J. Clin. Immunol.*, 34 (4), 444-451. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4.

8. Yel L. (2010). Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.*, 30 (1), 10-16. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.

Сведения об авторах Information about the authors

Павлова Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-13-90; e-mail: tabopav@rambler.ru)
Pavlova Tatiana Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Pediatrics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, allergist-immunologist at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-13-90; e-mail: tabopav@rambler.ru)

Шинкарёва Вера Михайловна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел. (3952) 24-38-37; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru)
Shinkareva Vera Michailovna – allergist-immunologist at Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (664022, Irkutsk, bulv. Gagavina, 4; tel. (3952) 24-38-37; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru)