

УДК 616-097

DOI: 10.14427/jipai.2019.2.66

Показатели иммуноглобулинов у часто болеющих детей Могилевской области

О.В. Поворова¹, Н.Д. Титова²¹ Могилевский государственный университет имени А.А. Кулешова, г. Могилев, Республика Беларусь;² Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Immunoglobulin concentrations in a pediatric population affected by recurrent respiratory infections in the Mogilev region

O.V. Povorova¹, N.D. Titova²¹ Mogilev State University named after A.A. Kuleshov, Mogilev, Republic of Belarus;² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Аннотация

Обследовано 247 часто болеющих детей в возрасте 2-16 лет. В крови и слюне определяли уровни иммуноглобулинов иммуноферментным методом. Не выявлено статистически значимых различий уровней класса IgG и его субклассов и IgM иммуноглобулинов в трех возрастных группах. У детей старше шести лет уровень IgE был в два раза выше, чем у детей 2-5 лет ($p=0,0001$). У детей 11-16 лет содержание IgA ($p=0,0237$) и sIgA ($p=0,0467$) выше, чем у детей 2-10 лет в 1,2 и 1,4 раза, при этом в возрасте 6 и 9 лет отмечены минимальные значения IgA среди детей 2-13 лет и максимальные уровни содержания sIgA.

Определены статистически значимые коэффициенты корреляции: слабая отрицательная корреляция для IgA/IgG₃ и слабые положительные корреляции между IgM/IgG₂ (для детей 2-5 лет, 2-16 лет), IgG/IgM детей 2-10 лет, IgM/IgG₁ (для детей 2-10 лет, 2-16 лет), IgA/IgG₂ и IgA/IgE для детей 2-16 лет; умеренные коэффициенты корреляции выявлены в каждой возрастной группе между IgA и IgM, между IgG/IgG₂, IgG/IgG₃, IgG/IgG₄; сильная положительная статистически значимая корреляция между IgG/IgG₁ для всех возрастных групп. Между IgG и IgE обнаружена слабая отрицательная корреляция для всех возрастных групп. Статистически значимые различия содержания иммуноглобулинов выявлены у часто болеющих ОРВИ детей: у детей 6-10 лет в 1,4 раза выше IgG и 1,7 раза выше IgG₃; 2-16 лет – выше в 1,9 раз содержание IgE.

Ключевые слова

Классы/субклассы иммуноглобулинов, часто и длительно болеющие дети

Summary

247 children affected by recurrent respiratory tract disorders aged 2-16 years were examined. The levels of immunoglobulins in serum and saliva were determined by enzyme immunoassay. There were no statistically significant differences in the concentrations of the IgG and its subclasses and IgM concentrations in three age groups. In children over six years old, the level of IgE was two times higher than in children 2-5 years old ($p = 0.0001$). In children 11-16 years old, the concentrations of IgA ($p = 0.0237$) and sIgA ($p = 0.0467$) is 1.2 and 1.4 higher than in children 2-10 years old, while at the age of 6 and 9 years, minimum IgA values were observed among children 2-13 years old and maximum sIgA concentrations.

Statistically significant coefficient of correlations were determined: weak negative correlation for IgA / IgG₃ and weak positive correlations between IgM / IgG₂ (for children 2-5 years old, 2-16 years old), IgG / IgM children 2-10 years old, IgM / IgG₁ (for children 2-10 years old, 2-16 years old), IgA / IgG₂ and IgA / IgE for children 2-16 years old; moderate correlation coefficients were detected in each age group between IgA and IgM, between IgG / IgG₂, IgG / IgG₃, IgG / IgG₄; strong positive statistically significant correlation between IgG / IgG₁ for all age groups. A slight negative correlation was found between IgG and IgE for all age groups. Statistically significant differences in the concentration of immunoglobulins were detected in frequently ill children with recurrent respiratory tract infections: IgG are 1.4 times higher in children 6-10 years old, and IgG₃ are 1.7 times higher; in children 2-16 years old IgE concentrations are higher – in 1.9 times.

Keywords

Classes/subclasses of immunoglobulins, frequently and long-term ill children, nonparametric statistical test

Введение

Изучение состояния гуморального иммунитета имеет значение для выявления резервных возможностей организма, способствующих предупреждению развития заболеваний и их осложнений. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунной реактивности организма, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, формированию хронических заболеваний органов дыхания, запуску аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний [1, 2, 3]. В условиях подавления клеточного иммунитета, значение факторов гуморального иммунитета резко возрастает. Определение классов и субклассов иммуноглобулинов у часто болеющих детей является одним из направлений выявления причин заболеваний. Дети, часто болеющие респираторными инфекциями, имеют изменения показателей гуморального иммунитета в виде дисиммуноглобулинемии вследствие повышения, или снижения одного из классов иммуноглобулинов при нормальных уровнях других. У половины часто болеющих детей в сыворотке крови снижено содержание IgA, IgM, IgG, а у болеющих острыми респираторными инфекциями более 6 раз в год повышен уровень IgG в сравнении с контролем (здоровые дети) [2, 4].

Снижение содержания IgA может говорить о неполноценности гуморального и местного звеньев иммунитета, что может иметь место при ряде врожденной патологии, при потере белка, воздействии ионизирующей радиации, контакте с некоторыми токсическими веществами. К повышению концентрации IgA могут приводить острые и хронические бактериальные, грибковые, паразитарные инфекции особенно дыхательных путей, мочеполового и желудочно-кишечного тракта. Концентрации IgA в сыворотке достигают взрослого уровня только к возрасту 12 лет. Современные тест системы позволяют определить IgA в слюне у детей с возраста 2-3 месяцев. Установлены дефициты IgA которые могут сочетаться с сопутствующими дефицитами IgG₂ и IgG₄ [6, 7, 8].

IgG являются основными антителами, которые вырабатываются в ответ при вторичном контакте с антигеном, участвуют в нейтрализации токсинов, стимуляции фагоцитоза, реакциях комплемента. При снижении уровня IgG вследствие первичного иммунодефицита (агаммаглобулинемия, синдром Вискотта-Олдрича) либо приобретенной патологии, в том числе при неблагоприятном воздействии факторов

окружающей среды (радиационное излучение) всегда увеличивается индивидуальная чувствительность к бактериальным инфекциям. Повышение уровня IgG наблюдаются при ответе на различные инфекционные агенты так и при воспалительных заболеваниях, аутоиммунных, заболеваниях [9, 10].

IgM-антитела синтезируются плазматическими клетками первыми в процессе первичного иммунного ответа. Они находятся в крови в виде пентамера, состоящего из 5 субъединиц мономерного IgM, составляют 5–10% от общего количества иммуноглобулинов в сыворотке крови. Острые вирусные, бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания, как правило, приводят к повышению уровня IgM. Достаточно часто могут встречаться гипогаммаглобулинемии, дисгаммаглобулинемии с дефицитом IgM, сниженный уровень может регистрироваться у детей с синдромами потери белка (энтеропатии, ожоги, лимфоидная аплазия, воздействию ионизирующего облучения и в раннем детском возрасте [1].

При рецидивирующих инфекционных заболеваниях имеет важное значение определение субклассов IgG. Согласно литературным данным [1, 2, 3] четыре субкласса (G₁, G₂, G₃, G₄) имеют процентное соотношение 60:20:15:5. Рецидивирующие бронхиты, пневмонии, синуситы ассоциируются с наличием дефицита IgG₁. Дефицит IgG₃, который может протекать совместно с дефицитом IgG₁, связывают с рецидивирующими обструктивными заболеваниями легких [2,3]. Рецидивирующие респираторные инфекции бактериальной этиологии (гемофильная палочка, пневмококк) имеют связь с дефицитом IgG₂ в ассоциации с дефицитом IgA [11, 12].

Цель исследования – провести анализ содержания иммуноглобулинов в крови и слюне у детей 2-16 лет и характер их взаимосвязей в зависимости от возраста ребенка и частоты эпизодов ОРВИ.

Материалы и методы исследований

Проведен анализ материалов анализов и амбулаторных карт детей в возрасте 2-16 лет часто болеющих ОРВИ, обследованных в иммунологической лаборатории 10-й клинической больницы г. Минска, всем детям проводили определение классов и субклассов иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа в крови и sIgA в слюне, с наборами реагентов на основе моноклональных антител («Полигност», С.-Петербург). Определялось содержание иммуноглобулинов в зависимости от возрастного показателя (выделя-

ли три группы детей: 2-5 лет, 6-10 лет, 11-16 лет); в зависимости от частоты ОРВИ (группа 1 – чаще 5 раз в год, группа 2 – менее 5 раз в год). Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Данные представлены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m); медианы, верхнего и нижнего квартилей; рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты анализа содержания основных иммуноглобулинов представлено в табл. 1, 2.

Необходимо отметить, что более чем у половины обследованных детей имели место те или иные нарушения показателей иммуноглобулинов: наиболее часто выявлялось нарушение содержания sIgA – ниже нормы он был у 69,0%

обследованных детей; повышенный уровень IgE – у 48,6% детей. Достоверно чаще у детей регистрировалось ($p < 0,05$) снижение уровней субклассов IgG₁, IgG₂, IgG₃ чем их гиперпродукция, в то время как для субкласса IgG₄ более характерным нарушением содержания иммуноглобулина была именно гиперпродукция.

Как видно из результатов анализа, представленного в табл. 2, средний показатель содержания IgG составил $8,65 \pm 0,26$ г/л, IgM – $1,86 \pm 0,07$ г/л, IgA – $1,51 \pm 0,06$ г/л, IgE – $286,38 \pm 25,46$ мкг/мл, sIgA – $69,05 \pm 4,11$ г/л. Определенный нами уровень содержания иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA соответствует литературным данным [1, 2]. Среднеарифметический уровень IgE в группе обследованных нами детей был выше нормальных показателей, а показатель медианы находится в пределах нормы, что соответствует результатам анализа литературных источников [13], известно, что существует широкая вариация данного показателя среди больных с различной патологией [14].

Статистически значимых различий по содержанию иммуноглобулинов в обследованных

Таблица 1. Содержание IgA, IgE, IgM, IgG в сыворотке крови и sIgA в слюне детей в зависимости от возрастной нормы

Имуноглобулины, г/л	Всего детей	% от общего количества		
		ниже нормы	норма	выше нормы
IgM	244	2,0	51,6	46,3
IgA	244	9,4	84,0	6,6
IgE	247	0,0	51,4	48,6
IgG	240	30,8	54,2	15,0
IgG ₁	200	19,0	77,0	4,0
IgG ₂	200	27,0	67,0	6,0
IgG ₃	201	16,9	75,6	7,5
IgG ₄	201	10,4	68,7	20,9
sIgA слюны	142	69,0	28,9	2,1

Таблица 2 – Медиана и интерквартильный размах уровней IgA, IgE, IgM, IgG в сыворотке крови и sIgA в слюне детей в зависимости от возраста

IgA (г/л)		sIgA (мкг/мл)		IgM (г/л)		IgG (г/л)		IgE (МЕ/мл)	
N	Me* [25%-75%]	N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]
Группа детей 2-5 лет									
77	1,36 [0,57-1,75]	56	49,5 [35,0-65,5]	77	1,55 [0,9-2,5]	77	8,36 [4,7-12,9]	77	34,0 [17,0-101,0]
Группа детей 6-10 лет									
90	1,35 [0,7-2,0]	55	51,0 [42,0-100,0]	90	1,63 [1,3-2,4]	88	8,83 [6,2-11,5]	91	140,0 [24,0-587,0]
Группа детей 11-16 лет									
77	1,55 [1,0-2,1]	31	70,0 [41,5-135,0]	77	1,6 [1,44-2,5]	75	7,5 [5,7-10,5]	79	190,0 [37,0-624,0]
Группа детей 2-16 лет									
244	1,4 [0,71-2,0]	142	50,0 [39,0-95,0]	244	1,6 [1,16-2,5]	240	8,0 [5,55-11,03]	247	77,0 [24,0-500,0]

трех возрастных группах не выявлено (критерий Крускала-Уоллиса, уровень значимости 0,05) для IgG ($H(2, N=240)=0,7533407$; $p=0,6861$) и для IgM ($H(2, N=244)=2,210842$; $p=0,3311$). У детей трех возрастных групп определены статистически значимые различия по содержанию IgE ($H(2, N=247)=20,21815$ $p=0,0000$), при этом у детей старше шести лет уровень содержания IgE в два раза выше, чем у детей 2-5 лет. Следовательно, уровень IgE достоверно увеличивается, что, по-видимому, связано с увеличением частоты аллергических заболеваний.

Статистически значимые различия уровня содержания IgA и sIgA существовали для детей возрастной группы 11-16 лет по сравнению с детьми младшей и средней возрастной группы ($H(2, N=244)=7,482608$, $p=0,0237$ для IgA; $H(2, N=142)=6,126711$, $p=0,0467$ для sIgA), при этом между группами детей до и старше шести лет не выявлено различий по уровню исследуемого признака. Таким образом, у двух групп детей до 10 лет мы не обнаружили различий, однако, с возрастом содержание IgA должно увеличиваться. При анализе младшей возрастной группы 2-5 лет провели дополнительную разбивку по возрасту 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет: по содержанию IgA значимых отличий не обнаружено для групп – 2 года., 3 года, 5 лет, статистически значимые отличия определены для детей 4 лет ($H(3, N=71)=11,30056$, $p=0,0102$), при этом межквартильный размах с возрастом в группе 2-5 лет увеличивается (рис. 1). У детей 6 и 9 лет уровни IgA падают, соответствуя уровню их содержания у детей 2 лет, что в целом снижает показатели по группе 6-10 лет и далее до 13 лет при максималь-

ных значениях этого иммуноглобулина (медиана 1,68 г/л) при 7 и 8 годах.

По содержанию sIgA между четырьмя возрастными (2 года, 3 года, 4 года, 5 лет) не выявлено статистически значимых различий ($H(3, N=56)=3,147290$, $p=0,3695$ критерий Крускала-Уоллиса). В 5-6 и 9-10 лет у детей показатель медианы содержания sIgA максимальны (рис. 2).

Социализация образа жизни детей способствует частому контакту ребенка с новыми для него микроорганизмами, способствуя переключению иммунных реакций на образование антител класса IgG и его субклассов. Результаты анализа содержания в сыворотке крови субклассов IgG представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, средний уровень содержания IgG3 и IgG4 среди всех обследованных детей соизмерим, в то же время уровень IgG3 значительно ниже и не составляет 15% от всего IgG. Проверку гипотезы о равенстве уровня содержания иммуноглобулинов у трех возрастных групп детей (1-5, 6-10, 11-16 лет) осуществляли с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks (табл. 4).

В табл. 4 представлены значения критерия H и уровень p , по которому мы делаем вывод о возможности принятия гипотезы при выбранном уровне значимости 0,05. Для IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 выполняется неравенство $p>0,05$, а это свидетельствует об отсутствии оснований отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, принимаем нулевую гипотезу о сходстве или о том, что уровень содержания выше перечисленных иммуноглобулинов у детей трех изучаемых

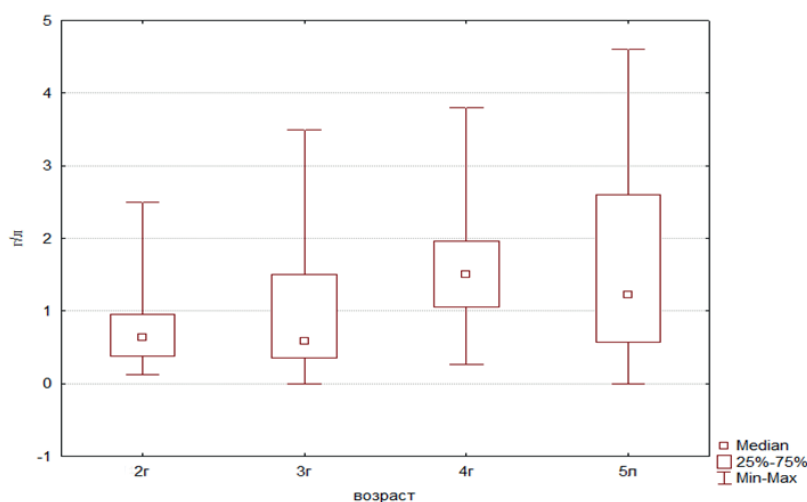


Рис. 1. Уровни IgA у детей 2-5 лет в зависимости от возраста

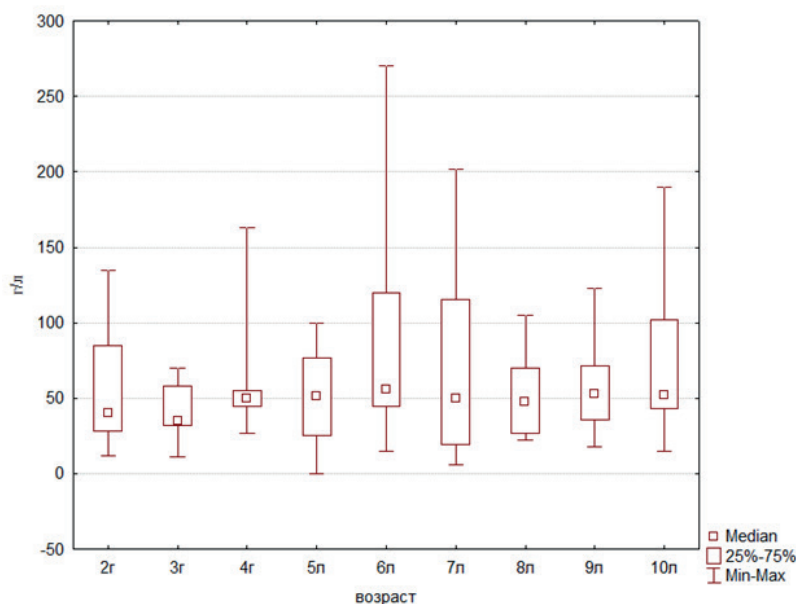


Рис. 2. Уровни sIgA у детей 2-10 лет в зависимости от возраста

Таблица 3. Содержание субклассов IgG в сыворотке крови детей

IgG ₁ (г/л)		IgG ₂ (г/л)		IgG ₃ (г/л)		IgG ₄ (г/л)	
N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]	N	Me[25%-75%]
Группа детей 2-5 лет							
64	5,38 [2,9-8,38]	63	1,47 [0,9-3,25]	63	0,54 [0,2-1,5]	63	0,43 [0,25-1,45]
Группа детей 6-10 лет							
69	4,55 [3,1-7,25]	70	1,45 [0,86-2,6]	70	0,61 [0,31-1,0]	70	0,54 [0,18-1,1]
Группа детей 11-16 лет							
67	4,3 [3,4-5,6]	67	1,6 [1,05-2,46]	68	0,69 [0,25-0,88]	68	0,32 [0,19-0,71]
Группа детей 2-16 лет							
200	4,53 [3,1-7,28]	200	1,5 [0,9-2,65]	201	0,6 [0,27-0,99]	201	0,43 [0,2-0,95]

Таблица 4. Результаты анализа проверки гипотезы о равенстве уровня содержания иммуноглобулинов субклассов IgG у детей трех возрастных групп – 2-5 лет, 6-10 лет, 11-16 лет (критерий Kruskal-Wallis)

Ig	Величина статистики критерия, отвечающая H ₀	p-level
IgG	H(2, N=240)=0,7533407	0,6861
IgG ₁	H(2, N=200)=0,7335581	0,6930
IgG ₂	H(2, N=200)=0,6432055	0,7250
IgG ₃	H(2, N=201)=0,5393749	0,7636
IgG ₄	H(2, N=201)=5,040142	0,0805

возрастных групп статистически значимо не различаются между собой.

Результаты анализа проверки нулевой гипотезы о равенстве содержания иммуноглобулинов в зависимости от частоты случаев заболеваний ОРВИ в год представлен в табл. 5.

Как видно из результатов анализа табл. 4, нет различий в содержании иммуноглобулинов

между двумя группами детей (редко и часто болеющими ОРВИ в год), за исключением детей 6-10 лет, у которых определена статистически значимое отличие содержания IgG и IgG₃, и детей 1-16 лет, у которых определена статистически значимая разница содержания IgE. У часто болеющих детей ОРВИ показатель медианы содержания IgG выше в 1,4 раза, составив у часто болеющих

- 10,25 (7,0-11,6), редко болеющих - 7,6 (5,1-10,2). Показатель медианы содержания IgG₃ у часто болеющих детей выше в 1,7 раза, составив у часто болеющих - 0,86 (0,35-1,45), у редко болеющих - 0,5 (0,31-0,9). При этом средние групповые значения медианы по данным иммуноглобулином у детей 6-10 лет составили: IgG - 8,83 (6,2-11,45), IgG₃ - 0,61 (0,31-1,0).

Показатели медианы уровня иммуноглобулина Е у часто болеющих ОРВИ детей 2-16 лет в 1,9 раза выше, чем у редко болеющих, составив 58,0 (21,0-260,0) и 110,5 (29,5-582,5) соответственно, при этом показатель медианы по всей группе обследованных детей составил 77,0 (24,0-500,0).

Между уровнями содержания иммуноглобулинов поддерживаются корреляционные взаимосвязи различной степени выраженности. Коэффициенты корреляции Спирмана между IgA и другими классами и субклассами иммуноглобулинов (p<0,05) представлены в табл. 6-8.

Как видно из результатов анализа табл. 6, не было выявлено корреляционной связи между содержанием IgA и sIgA при p<0,05 для каждой возрастной группы, в тоже время по данным [15] имеет место слабая корреляционная взаимосвязь. Между IgA и IgM определены статистически значимые умеренные коэффициенты корреляции (r=+0,4). Для всей группы обследованных определена слабая положительная корреляция для IgA/IgG₂, IgA/IgE и отрицательная корреляция для IgA/IgG₃.

Как видно из результатов анализа табл. 7, определена статистически значимая слабая положительная корреляция между IgM/IgG₂ (для детей 2-5 лет, 2-16 лет), IgM/IgG₁ (для детей 2-10 лет, 2-16 лет).

Как видно из результатов табл. 8 у всех изученных возрастных групп определена умеренная положительная статистически значимая корреляция между IgG/IgG₂, IgG/IgG₃, IgG/IgG₄ и сильная

Таблица 5. Результаты анализа проверки гипотезы о равенстве содержания иммуноглобулинов у детей часто (более 5 случаев в год) и редко (менее 5 случаев в год) болеющих ОРВИ, критерий Манна-Уитни при p<0,05

	IgA	sIgA	IgM	IgE	IgG	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
2-5 лет									
U	690,0	368,0	623,5	664,0	729,5	495,5	480,5	387,5	434,0
Z	0,421	-0,192	1,103	0,687	-0,015	-0,162	0,131	1,418	0,775
p-level	0,6741	0,8481	0,2701	0,4919	0,9877	0,8714	0,8955	0,1563	0,4386
6-10 лет									
U	954,0	289,0	843,0	837,5	626,5	454,5	461,5	402,0	546,5
Z	0,070	1,498	0,989	-1,163	2,566*	1,192	1,238	1,967*	0,196
p-level	0,9439	0,1340	0,3226	0,2450	0,0103*	0,2332	0,2157	0,0492*	0,8445
11-16 лет									
U	718,5	113,5	724,0	690,0	639,0	535,5	477,5	518,5	502,5
Z	-0,077	0,140	0,021	-0,686	-0,576	0,134	-0,871	-0,583	0,781
p-level	0,9385	0,8886	0,9836	0,4928	0,5644	0,8938	0,3839	0,5600	0,4347
2-16 лет									
U	7117,5	2214,5	7128,0	6296,0	6446,5	4521,5	4870,5	4961,5	4928,0
Z	0,481	-1,125	0,462	2,242*	-1,33	-1,001	-0,142	-0,055	-0,137
p-level	0,6306	0,2606	0,6443	0,025*	0,1837	0,3171	0,8875	0,9562	0,8913

* есть статистически значимая разница

Таблица 6. Коэффициенты корреляции Спирмана между IgA и другими классами и субклассами иммуноглобулинов (p<0,05)

Возраст (лет)	IgA/sIgA	IgA/IgG	IgA/IgM	IgA/IgG ₁	IgA/IgG ₂	IgA/IgG ₃	IgA/IgG ₄	IgA/IgE
2-5	-0,015	0,138	0,45*	0,188	0,223	-0,147	-0,116	0,180
6-10	0,022	-0,097	0,308*	-0,129	0,147	-0,199	-0,111	0,072
11-16	0,009	-0,028	0,414*	-0,025	0,122	-0,138	-0,025	-0,016
1-16	0,072	0,011	0,354*	0,016	0,172*	-0,154*	-0,101	0,128*

* статистически значимый уровень значений

Таблица 7. Коэффициенты корреляции Спирмана между IgM и другими классами и субклассами иммуноглобулинов (p<0,05)

Возраст (лет)	IgM/IgA	IgM/IgG	IgM/IgG ₁	IgM/IgG ₂	IgM/IgG ₃	IgM/IgG ₄	IgM/IgE
2-5	0,45*	0,230*	0,269*	0,255*	0,033	-0,049	-0,017
6-10	0,308*	0,133*	0,262*	0,194	-0,059	-0,049	0,027
11-16	0,414*	-0,106	-0,129	-0,061	-0,085	0,086	0,124
1-16	0,354*	0,107	0,156*	0,139*	-0,063	-0,008	0,053

* статистически значимый уровень значений

Таблица 8. Коэффициенты корреляции Спирмана между IgG и другими классами и субклассами иммуноглобулинов (p<0,05)

Возраст (лет)	IgG/IgA	IgG/IgM	IgG/IgG ₁	IgG/IgG ₂	IgG/IgG ₃	IgG/IgG ₄	IgG/IgE
2-5	0,138	0,230*	0,768*	0,494*	0,480*	0,292*	-0,107
6-10	-0,097	0,133*	0,692*	0,375*	0,472*	0,396*	-0,204
11-16	-0,028	-0,106	0,804*	0,612*	0,509*	0,391*	-0,017
Всего	0,011	0,107	0,752*	0,481*	0,466*	0,369*	-0,124

* статистически значимый уровень значений

положительная статистически значимая корреляция между IgG/IgG₁. Между IgG/IgM у детей 1-10 лет определена слабая статистически значимая положительная корреляция. Между уровнями IgG/IgE нами обнаружена слабая отрицательная корреляция для всех возрастных групп. Согласно литературным данным, при повышенном содержании IgG4 отмечается отрицательная корреляционная зависимость IgG/IgM [8], низкие коэффициенты корреляции IgG/IgM (p≤0,05) [16]. Также определяли корреляцию между возрастом и уровнем иммуноглобулинов: была найдена слабая корреляционная связь для детей группы 2-5 лет между IgA/возраст (k=+0,308), IgG/возраст (k=+0,235), IgG₄/возраст (k=+0,271).

По данным ряда авторов [12, 13] у 50% часто болеющих детей повышен уровень общего IgE (160–220 МЕ/мл), что соответствует и нашим данным (48,6%). При ОРВИ в год более 6 раз отмечается сниженный уровень IgA в сыворотке. У 23% детей 2–7 лет также имеет место снижение уровня сывороточного IgG или IgA [17].

Известно [18], что 55% детей подверженных частым респираторным инфекциям имели дефекты гуморальной защиты: дефицит IgA наблюдался у 31%, в сочетании с дефицитом IgG₂ – у 18%, IgG₃ у 15% и IgM у 6%. По другим данным [6] среди 87 обследованных пациентов наиболее частым дефектом был частичный дефицит IgA в сочетании с дефицитом подкласса IgG₃ (41%). Наиболее распространенными клиническими проявлениями были рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (76%), пневмония (14%), острый гастроэнтерит (3%), заболевания

мочевыводящих путей (3%), синусит (2%) и острый средний отит (2%), аллергические заболевания у (24%). Распространенность атопической экземы была выше у детей с низким sIgA, чем с высоким. IL-4 и IL-10 могут вызывать переключение наивных В-клеток не только на IgE, но и на IgG₁ и IgG₃, и это наблюдение может объяснить повышению IgG₁ и IgG₃ у детей с атопическим дерматитом [19]. Но в тоже время есть работы, в которых установлено, что повышенная концентрация IgA в сыворотке в возрасте 2 месяцев связана с развитием последующих аллергических симптомов и сенсибилизации [20].

Обнаружено [21], что концентрация IgA возросла до нормального уровня с возрастом у 22,2% детей с полным отсутствием IgA при первом определении, у 77,6% – с частичным дефицитом IgA при повторном исследовании с медианным интервалом 3,2 и 3,0 года, соответственно.

Известно, что низкие значения субклассов IgG у детей встречаются при бронхиальной астме, рецидивирующих респираторных инфекциях. Дефициты подклассов IgA и IgG были обнаружены у детей с тяжелой астмой, с преобладанием дефицита подкласса IgG₃, низкие уровни подклассов IgG являются предиктором развития инфекций у детей-астматиков [22].

Дефицит подкласса IgG диагностируется, если общий уровень IgG в норме и, по крайней мере, один из четырех подклассов IgG ниже 2 SD от возрастного нормального диапазона. Поскольку IgG₁ является основным изотипом IgG в сыворотке крови, уровень общего IgG преимущественно

отражает содержание IgG1 [4,8], что подтверждается и нашими данными (сильная положительная статистически значимая корреляция между IgG/IgG₁). В первые годы жизни сниженный уровень субклассов IgG₁, IgG₂ вызывает повышенную восприимчивость к заболеваниям вызванным капсулированными микроорганизмами.

Антитела IgG₂ преимущественно направлены против полисахаридных антигенов, и, как полагают, защищают против определенных бактериальных инфекций. Тем не менее, низкие уровни IgG₂ могут быть связаны с первичной неспособность распознавать углеводные антигены, и низкий уровень IgG₂ может служить индикатором такого дефекта. Синтез IgG₃ обычно индуцируется белковыми антигенами и может быть важным в защите против вирусных инфекций. Было установлено, что уровни IgG₃ продолжают увеличиваться до 10 лет, а затем уменьшаться у взрослых. Примерно 8% здоровых детей имеют неопределяемые значения IgG₄. На сегодняшний день возможная роль низких значений IgG₄ в заболевании все еще остается неясной [23, 24].

Выводы

1. У обследованных часто болеющих детей всех возрастных периодов часто выявлялось снижение иммуноглобулинов различных классов.
2. Не выявлено статистически значимых различий уровней класса IgG и его субклассов и IgM

иммуноглобулинов в трех возрастных группах. У детей старше шести лет уровень IgE был в два раза выше, чем у детей 2-5 лет ($p=0,0001$). У детей 11-16 лет содержание IgA ($p=0,0237$) и sIgA ($p=0,0467$) выше, чем у детей 1-10 лет в 1,2 и 1,4 раза, при этом в возрасте 6 и 9 лет отмечены минимальные значения IgA среди детей 2-13 лет и максимальные уровни содержания sIgA.

3. Определены статистически значимые коэффициенты корреляции:

- слабая отрицательная корреляция для IgA/IgG₃ и слабые положительные корреляции между IgM/IgG₂ (для детей 1-5 лет, 1-16 лет), IgG/IgM детей 2-10 лет, IgM/IgG₁ (для детей 2-10 лет, 2-16 лет), IgA/IgG₂ и IgA/IgE для детей 2-16 лет;
- умеренные коэффициенты корреляции выявлены в каждой возрастной группе между IgA и IgM, между IgG/IgG₂, IgG/IgG₃, IgG/IgG₄;
- сильная положительная статистически значимая корреляция между IgG/IgG₁ для всех возрастных групп.

4. Между IgG и IgE обнаружена отрицательная корреляция для всех возрастных групп (статистически не значима).

Статистически значимые различия содержания иммуноглобулинов выявлены у часто болеющих ОРВИ детей: у детей 6-10 лет в 1,4 раза выше IgG и 1,7 раза выше IgG₃; 2-16 лет – выше в 1,9 раз содержание IgE.

Литература

1. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит., 2009, 464 с.
2. Baets F., Pauwels R., Schramme I. IgG subclass specific antibody response in recurrent bronchitis. Arch. Dis. Child. 1991; Vol. 66, № 12: 1378 -1382.
3. Halson L. A., Soderstrom R., Friman V. Update on IgA and IgG subclass deficiency. Progress in immune deficiency III. London. Royal society of Medicine 1990: 1-6.
4. Shackelford P. G., Granoff D. M., Madassery J. V. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG₂. Pediatr. Res. 1990; Vol.27: 358-364.
5. Shackelford P. G., Granoff D. M., Madassery J. V. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG₂. Pediatr. Res. 1990; Vol.27: 358-364.
6. Spertini F. Assesment of pulmonary immunity in recurrent respiratory tract infections. Eur. Respir. Rev. 1996; Vol.6, №36: 157-162.
7. Baets F., Pauwels R., Schramme I. IgG subclass specific antibody response in recurrent bronchitis. Arch. Dis. Child. 1991; Vol. 66, №12: 1378 -1382.
8. Halson L. A., Soderstrom R., Friman V. Update on IgA and IgG subclass deficiency. Progress in immune deficiency III. London. Royal society of Medicine. 1990: 1-6.
9. Lane P.J., Maclenan I.C.M. Impaired IgG2 anti-pneumococcal antibody response in patient with recurrent infection and normal IgG2 levels bat no IgA. Clin. Exp. Immunol. 1986; Vol.65: 427-433.
10. Carlsen K-H., Mellbye O.J., Fuglerud P. et. al. Serum immunoglobulin G subclasses and serum immunoglobulin A in healthy Norwegian children and adults. Pediatr Allergy Immunol. 1992; Vol. 3: 134-139.
11. Pignata C., Monaco G., Ciccimarra F. et. al. Heterogeneity of IgA deficiency in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 1991; Vol. 2: 38-40.
12. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S. et. al. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. Clinical Otolaryngology 2019; Vol. 44: 502-510.
13. Martins T., Bandhauer M., Bunker A. et. al. New childhood and adult reference intervals for total IgE. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; Vol. 133, №2: 589-591.
14. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. Педиатрия 2017; Т. 96, №2: 121-127.
15. Tappuni A.R., Challacombe S.J. A comparison of salivary immunoglobulin A (IgA) and IgA subclass concentrations in predentate and dentate children and adults. Oral Microbiol Immunol. 1994; Vol. 9: 142-145.

16. Hasegawa K., Hanayama Y., Obika M. et. al. Clinical and biochemical characteristics of patients having general symptoms with increased serum IgG₄. *Journal of Modern Rheumatology* [Electronic resource]. 2019 Aug 1. Mode of access : <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1642291>. Date of access : 08.08.2019.
17. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *Ремедиум* 2006; №6: 26–28.
18. Finocchi A., Angelini F., Chini L. et. al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; Vol. 13: 443-447.
19. Kutukculer N., Karaca N.E., Aksu O. et. al. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; Vol. 18: 167-173.
20. Pesonen M., Kallio M.J.T., Siimes M.A. et. al. Serum immunoglobulin A concentration in infancy, but not human milk immunoglobulin A, is associated with subsequent atopic manifestations in children and adolescents: a 20-year prospective follow-up study. *Clinical and Experimental Allergy* 2011; Vol. 41: 688-696.
21. Robertson D.M., Colgan T., Ferrante A. et. al. IgG subclass concentrations in absolute, partial and transient IgA deficiency in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:S41–5.
22. de Moraes L.C., Olivera L.C., Diogo C.L. et. al. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; Vol. 13: 195-202.
23. Meazza C., Cerutti P., Pagani S. et. al. Clinical management of short children with low serum immunoglobulin but no immunodeficiency features. *Pediatrics International.* 2010; Vol. 52: 626-630.
24. Wahn V., von Bernuth H. Short review: IgG subclass deficiencies in children: facts and fiction [Electronic resource]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Jul. Vol. 28: №6.

Сведения об авторах:

Поворова Оксана Викторовна - старший преподаватель кафедры естествознания Могилевского государственного университета.
+375 222 27 36 90, povorova@msu.by.

Поступила 17.04.2019 г.