

УДК 616-097

DOI: 10.14427/jipai.2021.2.31

Фенотипы иммунного статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

О.В. Поворова¹, Н.Д. Титова²¹ Могилевский государственный университет имени А.А. Кулешова, Могилев, Республика Беларусь² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Phenotypes of immune status in children with recurrent respiratory infections

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

Аннотация

98 детей были обследованы клинически и лабораторно: определяли содержание показателей периферической крови, оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови, концентрации С3- и С4 компонента-комплемента, иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке. Показатели клеточного иммунитета: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD56+, CD3+CD56+, CD3+CD25+, CD3+HLA-DR определяли методом проточной цитометрии. В группе детей с повторными респираторными инфекциями нарушения гуморального звена иммунитета определялись у 53,1% детей и наиболее часто были представлены снижением уровня IgA – у 37,76% детей и снижением IgG – у 13,27%, гиперпродукцией IgE – у 11% (p < 0,05). Выделили основные фенотипы иммунного статуса у детей с повторными респираторными инфекциями – аллергический – у 14,3%, иммунодефицитный – у 27,6%, инфекционный – у 6,1%, инфекционно-аллергический – 6,1 % детей. Снижение уровня В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов встречалось с частотой – по 16,39%. 17,7 и 29,1% детей соответственно имели сниженные показатели фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, С3 компонент комплемента был снижен у 8,75% детей, и у 8,2% детей имело место снижение уровня NK-клеток (CD3-CD16+CD56+).

Ключевые слова

Т-лимфоциты общие, Т-лимфоциты хелперы, В-лимфоциты, IgG, IgE, IgA, IgM, повторные респираторные инфекции, дети

Summary

We have observed 98 children and evaluated certain laboratory parameters, including cell counts of peripheral blood, the phagocytic activity of neutrophils, the concentration of the C3 and the C4 components of the complement, immunoglobulins (IgM, IgG, IgA, IgE) and circulating immune complexes of the serum. Leukocyte markers of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD56+, CD3+CD56+, CD3+CD25+, CD3+HLA-DR were determined by flow cytometry. In the group with recurrent respiratory infections, abnormalities of the humoral aspect of immunity were determined in 53.1% of children, with depressed IgA levels being present in 37.76% and a decrease in IgG – in 13.27%, IgE hyperproduction – in 11% (p < 0,05). We have identified the main phenotypes of the immune status in children with recurrent respiratory infections – allergic – in 14.3%, immunodeficient – in 27.6%, infectious – in 6.1%, infectious-allergic – in 6.1% of children. Decrease in the level of B-lymphocytes and T-helper lymphocytes was found with a frequency of 16.39% each. 17.72 and 29.1% of children, respectively, had decreased indicators of the phagocytic index and phagocytic number, the C3 complement component levels were reduced in 8.75% of children, and 8.2% of children had a lower counts of NK cells (CD3-CD16 + CD56 +).

Keywords

T-lymphocytes, T-helper lymphocytes, B-lymphocytes, IgG, IgE, IgA, IgM, recurrent respiratory infections, children

Введение

В настоящее время практически врачи сталкиваются со значительной вариабельностью клинического течения, лабораторных, инструментальных, иммунологических показателей у пациентов с однородными нозологическими формами заболеваний. Формируется понятие того, что каждое заболевание, как правило, может быть представлено набором различных фенотипов или отдельных групп признаков, причем эти фенотипы определяют механизмы и особенности реагирования каждого индивида по-своему на воздействие разнообразных этиологических и средовых факторов и особенности процессов патогенеза. Таким образом, фенотипы – это совокупность вариантов клинического течения заболевания, особенностей лабораторно-инструментальных данных, иммунологических показателей и индивидуальных особенностей иммунных реакций ребенка на различные этиологические факторы, а также на проводимое лечение [1, 2, 3].

Рецидивирующими инфекциями у ребенка принято считать две или более тяжелых инфекций в течение одного года, три или более респираторных инфекции (например, синуситы, отиты, бронхиты) в течение одного года или потребность в частом и длительном использовании антибиотиков. В практической медицине врачи-педиатры выделяют детей с повторными респираторными инфекциями в группу диспансерного учета – «часто и длительно болеющие дети» согласно критериям предложенных В.Ю. Альбицким, А.А. Барановым, 1986, на основании количества острых респираторных инфекций (ОРИ) перенесенных за год (за норму считают не более 4 эпизодов ОРИ в год у ребенка старше 5 лет). Однако, достоверных исследований, подтверждающих обоснованность таких критериев говорящих о наличии отклонений в состоянии здоровья у детей, переносящих более 4 эпизодов ОРИ в год, нет. Многие эксперты считают, что частота ОРИ 8 раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения [4, 5].

Реакции иммунной системы на любые внешние воздействия разнообразны, обусловлены как генетическими факторами, так и особенностями патогенов и находят свое отражение в различных изменениях показателей иммунограммы ребенка.

Цель исследования: оценка типов иммунного реагирования у детей с повторными респираторными

инфекциями, характеристика особенностей клинического течения заболеваний.

Материалы и методы исследований

В период с 2017 по 2019 гг. 98 детей Минской области с повторными респираторными инфекциями в возрасте 4-12 лет, были обследованы клинически и лабораторно. Критериями включения были 6 и более острых респираторных инфекций (бронхиты, трахеиты, ринофарингиты, тонзиллиты и др.) за год, две и более пневмонии. Детей обследовали в состоянии клинического здоровья, определяли содержание показателей периферической крови с дифференцировкой лейкоцитарной формулы, оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число). Определяли иммунотурбидиметрическим методом концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови (биохимический анализатор «Hitachi 912»). Показатели клеточного иммунитета: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD19+, CD3-CD56+, CD3+CD56+, CD3+CD25+, CD3+HLA-DR определяли методом проточной цитометрии (Beckman Coulter's Navios).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; статистически значимые отличия определялись с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Фишера. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные по содержанию иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG в сыворотке крови выше и ниже референсных значений (РЗ) у детей с повторными респираторными инфекциями представлены в табл. 1. В группе детей с повторными респираторными инфекциями нарушения гуморального звена иммунитета определялись у 53,1% детей, и наиболее часто было представлено снижением уровня IgA – у 37,76% детей и снижением IgG – у 13,27%, гиперпродукцией IgE – у 11% ($p < 0,05$).

Показатели функционального состояния различных звеньев иммунной системы у детей характеризуются большим разнообразием значений. Стратификация детей в подгруппы со сходными показателями иммунной системы необходима для реализации индивидуального подхода к лечению этой категории пациентов. В

Таблица 1. Доля детей с повторными респираторными инфекциями с содержанием иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG в сыворотке крови выше и ниже P3 (N=98)

Иммуноглобулины	% от общего количества		
	ниже P3	норма	выше P3
IgM, г/л	2,04	96,94	1,02
IgA, г/л	37,76	62,24	0
IgG, г/л	13,27	80,61	6,12
IgE, МЕ/мл		88,78	11,22

связи с этим, проведен индивидуальный анализ иммунологических параметров с выделением количества пациентов со значениями ниже P3, нормальными (попадающие в диапазон 25–75) и высокими (выше 75) показателями. В качестве основных иммунологических показателей, по которым проводился анализ фенотипов у детей с повторными респираторными инфекциями, были выбраны параметры, характеризующие врожденный иммунитет (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов, НК-клетки, показатели системы фагоцитов и компоненты комплемента), состояние клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты общие, Т-хелперы, Т-цитотоксические) и адаптивный гуморальный иммунитет (В-лимфоциты, IgG, IgM, IgA, IgE).

По результатам проведенного исследования были выделены следующие подгруппы детей в соответствии с клиническими особенностями и показателями оценки иммунного статуса:

Группа 1 – 29,6% детей (29 из 98) с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Этим детям в последующем, после проведенного обследования, был установлен диагноз аллергической бронхиальной астмы и/или аллергического ринита. Аллергический характер заболевания подтверждался данными анамнеза заболевания и жизни, клинико-лабораторными данными, наличием положительных кожных проб с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными аллергенами.

Группа 2 – 14,2% (14 детей из 98) имели в анамнезе острые респираторные инфекции и 2 и более пневмонии за последний год. После проведенного клинико-лабораторного обследования и повторного исследования уровня IgA 4 (4,0%) детям был подтвержден диагноз первичного иммунодефицита – селективный дефицит IgA (уровень IgA менее 0,07 г/л при нормальных показателях IgG и IgM у ребенка старше 4 лет), 10 (10,2%) детей имели хроническое заболевание легких (у 9 выявлены бронхоэктазы в легких, у 1 – установлен диагноз муковисцидоза).

Большая половина детей (55 из 98) – имели в анамнезе за последний год только острые инфекции в основном верхних дыхательных путей – вошли в группу 3 – 56,1%. У них по данным обследования не было выявлено никаких хронических или аллергических заболеваний, регистрируемые изменения показателей иммунного статуса и клинико-лабораторные данные не соответствовали критериям диагноза возможного первичного иммунодефицита.

Данные о медиане, интерквартильном размахе показателей содержания иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG, доля детей групп 1, 2, 3 с показателями в норме, выше и ниже P3 представлены в табл. 2, 3, 4.

24,1% детей группы 1 имели повышенный уровень IgE и столько же – снижение уровня IgA, но следует заметить, что содержание IgA в пределах P3 чаще определялось именно в группе 1 ($p < 0,05$). Для детей группы 2 характерно наличие сниженного IgA и /или IgM, доля детей со снижением уровня IgA в 1,8 раз выше в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1. В группе 3 также сниженный уровень IgA определялся более чем у половины детей, снижение уровня IgG имели 16,3%. Сниженное количество IgM было не самым характерным изменением гуморального статуса детей с повторными респираторными инфекциями, только дети в группе 2 (14,2%) имели показатели IgM ниже P3, при этом дети группы 3 в 100% имели эталонные значения по уровню этого иммуноглобулина: дисиммуноглобулинемия по IgM была представлена в группе 1 только гиперпродукцией, в группе 2 – только гипопродукцией. Таким образом, для детей группы 1 по сравнению с другими группами определена самая высокая доля детей со значениями IgG и IgA в пределах P3, и самая низкая доля с содержанием IgE в пределах P3 ($p < 0,05$). Дети группы 3 чаще чем дети других групп имели содержание IgM и IgE в пределах нормы, но было характерным наличие сниженных показателей уровня IgG. В

Таблица 2. Медиана, интерквартильный размах показателей содержания иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG, доля детей группы 1 с показателями в норме, выше и ниже P3 (N=29)

Иммуно-глобулины	↑P3		↓P3		P3	
	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]
	% в группе		% в группе		% в группе	
IgE, ME/мл	<u>7</u> 24,1	755,0 [559,0-810,0]	-	-	<u>22</u> 75,9	79,5 [52,0-122,0]
IgA, г/л	-	-	<u>7</u> 24,1	0,5 [0,3-0,59]	<u>22</u> 75,9	1,16 [0,83-1,52]
IgM, г/л	<u>1</u> 3,4	2,85	-	-	<u>28</u> 96,5	0,93 [0,71-1,23]
IgG, г/л	<u>1</u> 3,4	16,19	<u>3</u> 10,3	6,01 [5,97-6,31]	<u>25</u> 86,2	9,61 [8,98-11,86]

Таблица 3. Медиана, интерквартильный размах показателей содержания иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG, доля детей группы 2 с показателями в норме, выше и ниже P3 (N=14)

Иммуно-глобулины	↑P3		↓P3		P3	
	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]
	% в группе		% в группе		% в группе	
IgE, ME/мл	<u>2</u> 14,2	436,5 [405,0-468,0]	-	-	<u>12</u> 85,7	58,5 [48,0-105,5]
IgA, г/л	-	-	<u>6</u> 42,8	0,515 [0,01-0,62]	<u>8</u> 57,1	1,09 [0,95-1,36]
IgM, г/л	-	-	<u>2</u> 14,2	0,25 [0,22-0,28]	<u>12</u> 85,7	1,2 [0,97-1,565]
IgG, г/л	<u>2</u> 14,2	15,96 [14,84-17,08]	<u>1</u> 7,0	5,55	<u>11</u> 78,6	9,29 [8,13-11,77]

Таблица 4. Медиана, интерквартильный размах показателей содержания иммуноглобулинов IgA, IgE, IgM, IgG, доля детей группы 3 с показателями в норме, выше и ниже P3 (N=55)

Иммуно-глобулины	↑P3		↓P3		P3	
	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]	N	Me [25-75%]
	% в группе		% в группе		% в группе	
IgE, ME/мл	<u>2</u> 3,6	619,0 [409,0-829,0]	-	-	<u>53</u> 96,4	58,0 [45,0-83,0]
IgA г/л	-	-	<u>24</u> 43,6	0,25 [0,03-0,55]	<u>31</u> 56,3	1,24 [1,0-1,63]
IgM, г/л	-	-	-	-	55	0,91 [0,7-1,28]
IgG, г/л	<u>3</u> 5,5	16,47 [14,7-22,0]	<u>9</u> 16,3	6,45 [5,9-6,61]	<u>43</u> 78,2	9,89 [8,55-12,0]

группе 2 самая высокая доля детей с гиперпродукцией IgG и снижением уровня IgM. Только 46 (46,9%) детей из 98 имели показатели иммуноглобулинов в пределах P3.

Для детей с повторными респираторными инфекциями в целом был характерен лимфоцитоз – у 39,8%, у 4% уровень лимфоцитов

был ниже нормы. Показатель системы комплемента C4-компонент был в пределах РФ, C3-компонент комплемента был снижен у 8,75% детей. 17,7 и 29,1% детей соответственно имели сниженные показатели фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, и у 8,2% детей имело место снижение уровня НК-клеток – натураль-

ных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+). Повышение уровня ЦИК – у 13,8%.

В таблице 5 представлены данные по показателям клеточного иммунитета у детей. Только у 35 детей из 98 все показатели клеток были в норме. С высокой частотой (17,54 и 41,82% соответственно) у детей отмечено снижение показателей активационных рецепторов на Т-лимфоцитах CD3+CD25+ и CD3+HLA-DR+, однако клинического значения для этих показателей нет, их роль не определена. Наиболее значимые показатели адекватного иммунного ответа – уровень CD3+CD4+Т лимфоцитов-хелперов (снижение Т-хелперов выявлено у 16,39%) и CD19+В-лимфоцитов, который также был снижен у 16,39% детей.

Выявлены особенности клеточного иммунитета в группах: в группе 1 не было детей со снижением уровней Т-общих лимфоцитов (CD3+) и Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+), большая доля детей – 41,3 % имела повышенный иммунорегуляторный индекс (ИРИ – CD4/CD8). Для детей группы 2 наиболее характерные нарушения клеточного иммунитета – снижение уровня CD19+В-лимфоцитов более чем у половины детей – у 57,2 %, в то время как у детей группы 1 и группы 2 подобные нарушения выявлены только у 6,7 и 12,8% детей соответственно (p<0,05). Для детей группы 3 было характерно снижение Т-хелперов – у 23,8 % детей, повышение уровня Т-цитотоксических – у 13,1% детей и соответственно низкий ИРИ – у 15,3% детей. 12,3% детей группы 3 имели сниженные уровни CD19+В-лимфоцитов.

Только 11 детей из 98 с повторными респираторными инфекциями имели все показатели по иммуноглобулинам и клеточному иммунитету в пределах РЗ, у 52 (53,0%) детей выявлялись сочетанные нарушения по содержанию иммуногло-

булинов и по различным показателям субпопуляций лимфоцитов. Таким образом, показатели функционального состояния различных звеньев иммунной системы у детей с рецидивами инфекций характеризуются большим разнообразием значений. Тщательный анализ по группам позволил выделить следующие основные фенотипы иммунного статуса, соответствующие различным клиническим вариантам течения заболеваний в группах у детей с показателями, которые отличались от РЗ:

1. Преимущественно аллергический фенотип, который характеризовался гиперпродукцией IgE, повышением ИРИ, повышением уровня CD3+Т-общих и /или CD4+ Т-хелперов – у 14 детей (14,3%). Клинически дети в этой группе имели длительное течение респираторных инфекций – более 2-3 недель. Характерно, что болеть эти дети начинали в раннем возрасте, в анамнезе у всех детей – ранний перевод на искусственное вскармливание, аллергические реакции на продукты и медикаменты, бытовая, пыльцевая сенсibilизация. Этот фенотип встречался преимущественно у детей 1 и 3 групп.
2. Инфекционный фенотип – с гиперпродукцией IgG и /или IgM имели 6 детей (6,1%). Острые респираторные инфекции у них протекали с яркой клинической симптоматикой: гипертермия перемежается с субфебрильной температурой, характерен длительный субфебрилитет, гиперплазия лимфоидной ткани (увеличение регионарных лимфоузлов, гипертрофия миндалин, аденоидов). Все дети с этим фенотипом были из 3 группы.
3. Иммунодефицитный фенотип – со снижением уровней IgA, IgG и/или снижением уровней В-лимфоцитов у 27 детей (27,6%). Клинически у этих детей наблюдались частые поражения

Таблица 5. Доля (%) детей с рецидивирующими респираторными инфекциями с содержанием показателей клеточного иммунитета в зависимости от диапазона РЗ (N=98)

	% от общего количества		
	ниже	норма	выше
CD3+	-	83,61	16,39
CD3+CD4+	16,39	77,05	6,56
CD3+CD8+	0	86,89	13,11
CD4/CD8	13,11	31,15	55,74
CD19+	16,39	77,05	6,56
CD3+CD56+	-	96,72	3,28
CD3+CD25+	17,54	82,46	-
CD3+HLA-DR+	41,82	58,18	-

ЛОР-органов: отиты, аденоидиты, синуситы, поражения нижних дыхательных путей также протекали с затяжным течением, требующим неоднократного использования антибактериальной терапии, высево устойчивых возбудителей. Иммунодефицитный фенотип определялся у 4 детей 2 группы и 23 детей 3 группы.

4. Комбинированный фенотип – инфекционно-аллергический характеризовался разнонаправленными изменениями в иммунограмме: гиперпродукцией IgG, IgM и/или IgE, снижением уровня IgA, повышением или снижением уровня CD3+Т-лимфоцитов общих и /или CD4+ Т-лимфоцитов хелперов, повышением уровня В-лимфоцитов (CD19+) – у 6 детей (6,1%). В анамнезе микоплазменная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекции, инфекции мочевыделительной системы, кариозные очаги, дисбиотические изменения кишечника. По данным кожных скарификационных проб у 5 детей была сенсibilизация к клещам домашней пыли, у 1 – сенсibilизация к шерсти кошки. Комбинированный фенотип определялся у 3 детей 1 группы и 3 детей 3 группы.

Известно, что большинство детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, особенно локализованными в системе одного органа, имеют повышенное воздействие негативных внешних факторов, неустановленный диагноз аллергического или хронического заболевания, включая анатомические особенности строения верхних и нижних дыхательных путей, а не первичный дефект в системе иммунного ответа. Установлено, что пассивное курение является фактором, значительно увеличивающим риск инфекций верхних дыхательных путей у детей [2, 6, 7]. Таким образом, условная группа детей с рецидивирующими инфекциями неоднородна и включает в себя следующие группы детей [7, 8, 9, 10]:

1. Практически здоровые дети – составляют обычно от 40 до 50% детей включенных в группу страдающих рецидивами инфекций. В нашем исследовании таких детей было 56,1% – все они вошли в группу 3. У этих детей рост и развитие соответствует возрасту, они хорошо отвечают на назначенное лечение, обычно полностью выздоравливают и здоровы между эпизодами инфекций. Медицинский осмотр и лабораторные анализы в норме, длительность симптомов вирусных инфекций составляет в среднем восемь – десять дней [8]. Однако

ребенок может болеть 14 дней и более, поэтому при наличии более чем 7 эпизодов острых респираторных инфекций симптомы заболеваний могут быть на протяжении 3 месяцев в году почти непрерывно. Большинство инфекций у таких детей вирусной этиологии, бактериальная пневмония не более одного раза в год, средний отит или риносинусит не более двух-трех эпизодов.

2. Ребенок с аллергическим заболеванием – около 30% детей с рецидивирующими инфекциями имеют аллергическое заболевание. Симптомы персистирующего аллергического ринита можно ошибочно принять за хронические или рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей. У детей с аллергическим заболеванием часто возникает кашель и хрипы на фоне вирусных респираторных инфекций. Эти симптомы часто ошибочно принимают за пневмонию или бронхит, а не за гиперреактивность дыхательных путей/астму. Эти эпизоды плохо купируются антибактериальными препаратами, но хорошо реагируют на лекарственные препараты от аллергии/астмы. У детей с аллергией выше вероятность развития рецидивирующих и стойких инфекций верхних дыхательных путей, таких как синуситы, риниты и средний отиты. Эта повышенная восприимчивость к инфекции может вызываться усиленным прилипанием патогенов к поврежденному воспалительными цитокинами дыхательному эпителию и гиперрэгическими иммунными реакциями на определенные вирусные или бактериальные антигены [11, 12].

Важно учитывать, что первичные иммунодефициты (ПИД) и аллергические заболевания могут сосуществовать. Так, среди детей, обследуемых на наличие ПИД, иммунодефицит был выявлен у 31 % детей у которых определялись специфические IgE, и только у 9 % среди тех детей, у кого специфическое тестирование на IgE было отрицательным [11]. Иммунодефициты с ассоциированной атопией включают: дефицит селективного иммуноглобулина А (IgA), общий вариабельный иммунодефицит, хроническую гранулематозную болезнь и синдром ДиДжорджи. Иммунодефицитные состояния, при которых наблюдаются повышенные уровни IgE, включают синдром гипериммуноглобулина Е, дефицит рецептора IL-21, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Оменна, синдром IPЕХ (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия,

Х-сцепленный), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром.

3. Ребенок с хроническим заболеванием – 10% детей с рецидивирующими инфекциями имеют основное хроническое заболевание, кроме аллергии или иммунодефицита. У ребенка с неиммунным хроническим заболеванием часто наблюдается плохой рост, недостаточная масса тела, физические признаки, характерные для конкретной хронической патологии. Заболевания в этой категории: бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденные пороки сердца и легких, хроническая аспирация. Пациенты этой группы более восприимчивы к инфекции по разным причинам: нарушение кожных и слизистых барьеров (свищи или структурные дефекты), неадекватный клиренс секрета – вследствие гипотонии или аномалии центральной нервной системы, приводящей к аспирации, аномальная структура или функция ресничек, аномальное производство слизи, обструкция из-за дисфункции евстахиевой трубы, гипертрофия миндалин и/или аденоидов, обструкция лоханочно-мочеточникового перехода, сердечно-сосудистые заболевания с повышенным легочным кровотоком, структурными аномалиями сердечного клапана.

4. Ребенок с иммунодефицитом – 10% детей, страдающих повторными инфекциями, имеют первичный или вторичный иммунодефицит с поражением одного или нескольких звеньев иммунной системы [3]. Иммунодефицитные расстройства следует рассматривать после исключения наиболее частых причин рецидивирующей инфекции. Вторичные иммунодефициты обычно возникают после младенчества, в то время как многие ПИД проявляются в первые годы жизни. ПИД чаще всего влияют на функцию В-клеток, тогда как вторичные иммунодефициты чаще поражают Т-клетки. Изолированные дефекты Т-клеток, а также дефекты фагоцитарных клеток, комплемента и другие дефекты врожденного иммунитета встречаются реже. Таким образом, вначале следует рассматривать В-клеточные (антитела) или комбинированные В- и Т-клеточные заболевания, если клинические признаки не предполагают иное [13, 14].

Наиболее часто в популяции встречаются [2, 3, 13]:

– дефициты антител – 65% выявленных иммунодефицитных заболеваний;

- комбинированная недостаточность антител и клеток – 15%;
- нарушения в звене фагоцитов – 10%;
- изолированные клеточные дефекты составляют 5%;
- нарушения системы комплемента составляют 5%;
- другие нарушения врожденного иммунитета составляют <1%.

Возраст пациента может помочь сузить дифференциальный диагноз: наиболее распространенными дефектами антител, которые проявляются у детей первого года и младшего возраста, являются:

- физиологическая гипогаммаглобулинемия (до шести месяцев);
- транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста (после шести месяцев, часто до четырех лет);
- селективный дефицит антител (после двухлетнего возраста);
- селективный дефицит IgA (IgA <0,07 г/л при этом IgG и IgM находятся в диапазонах нормальных значений у детей > 4 лет);
- дефицит субклассов IgG;
- общий переменный иммунодефицит с ранним началом.

Гипогаммаглобулинемия – определяемый уровень IgG менее двух стандартных отклонений от нормы, а агаммаглобулинемия обычно рассматривается, когда уровень IgG составляет <100 мг/дл. (менее 1 г/л) [6, 9]. В дополнение к IgG, IgA и IgM оценивают и субклассы IgG: измерение их может быть полезным у детей старше года, особенно если уровень IgG погранично низкий и / или определяется слабый антителы ответ на вакцинацию.

Термин «дефицит субкласса IgG» относится к значительному снижению сывороточных концентраций одного или нескольких субклассов IgG у пациента, у которого общая концентрация IgG в норме. Дефицит субкласса IgG может протекать бессимптомно или быть связан с рецидивирующими инфекциями и/или гетерогенной группой родственных заболеваний. Клинически значимый дефицит субкласса IgG требует доказательства дисфункции антител в виде рецидивирующих инфекций и неадекватного ответа на введение вакцин, а не только сниженный лабораторный показатель, который нельзя приравнять к клиническому заболеванию. По данным [15] снижение уровня субклассов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 было обнаружено у 19,0%, 27,0%, 16,9%, 10,4% часто болеющих детей соответственно, при

этом отсутствие ответа на вакцинацию имело место только у 1 ребенка.

Клинически значимое нарушение функции антител может присутствовать даже при нормальном уровне антител в сыворотке. Функцию антител можно оценить путем измерения титров антител (обычно IgG) – специфические антитела – к конкретным организмам в ответ на преднамеренную иммунизацию или естественную инфекцию. Нормальные ответы на иммунизацию (т.е. нормальная функция антител) могут быть при субнормальных уровнях общего IgG или субклассов IgG. Это обычно наблюдается при вторичных причинах гипогаммаглобулинемии, например, вызванных лекарствами, потерей белка или тяжелым недоеданием [16, 17].

Неспособность реагировать на полисахаридные антигены является иммунологическим дефектом, который может существовать изолированно или как часть различных первичных или вторичных иммунных нарушений. Это один из наиболее часто определяемых иммунных дефектов у пациентов с рецидивирующими инфекциями [1, 17]. Диагноз "дефицит специфических антител" следует рассматривать только у взрослых и детей старше двух лет, поскольку дети младшего возраста обычно менее чувствительны к полисахаридным вакцинам. У некоторых пациентов дефицит специфических антител может означать задержку созревания иммунной системы, в то время как у других он может быть результатом определенного молекулярного дефекта.

Измерение IgE полезно у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей или кожными заболеваниями, так как его повышение согласуется с основным аллергическим заболеванием. Крайне высокий уровень IgE (более 2000 МЕ/мл) у пациента с рецидивирующими бактериальными инфекциями и дерматитом может вызвать подозрение на синдром гипер-IgE [3, 14].

Так как иммунная система обеспечивает гомеостаз, без изменения ее среднестатистических иммунологических параметров невозможно развитие инфекционного, аутоиммунного или аллергического процесса. Изменения многочисленных иммунологических показателей, у детей с повторными респираторными заболеваниями зафиксированы и нами. Однако при персонализированном подходе определяется огромное разнообразие и разброс значений показателей иммунитета, что обусловлено несколькими причинами: не всегда происходит адекватное реагирование иммунной системы на какой-либо стимул извне, может

формироваться как толерантность, так и наоборот – чрезмерная реакция, имеются индивидуальные особенности иммунного реагирования (генетически детерминированные) на различные патогены. Вследствие этого индивидуальное определение особенностей реагирования иммунной системы пациента является важной задачей.

Выводы

1. Использование иммунологических и статистических методов анализа данных позволило выделить основные фенотипы – аллергический, иммунодефицитный, инфекционный, инфекционно-аллергический, отражающих различные состояния клеточного и гуморального, врожденного и адаптивного иммунитета у детей с повторными респираторными инфекциями. Определена частота встречаемости фенотипов: аллергический – у 14,3%, иммунодефицитный – у 27,6%, инфекционный – у 6,1%, инфекционно-аллергический – 6,1% детей.
2. Группа детей с рецидивирующими инфекциями неоднородна и наиболее часто включает в себя детей с аллергическими заболеваниями (29,6%), детей с иммунодефицитными болезнями (4,0% – селективный дефицит IgA), детей с хроническими заболеваниями легких (10,2%), практически здоровых детей с незначительными отклонениями в иммунограмме, не соответствующими диагнозу первичного иммунодефицита.
3. В группе детей с повторными респираторными инфекциями нарушения гуморального звена иммунитета определялись у 53,1% детей, и наиболее часто представлены снижением уровня IgA – у 37,76% детей и снижением уровня IgG – у 13,27%, гиперпродукцией IgE – у 11% ($p < 0,05$).
4. В группе детей с повторными респираторными инфекциями определялись следующие нарушения клеточного звена иммунитета: снижение уровня В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов – у 16,39% детей, повышение уровня CD3+ Т-общих – также у 16,39%, всего детей с показателями клеточного иммунитета вне P3 – 64,3%.
5. Из показателей врожденного иммунитета наиболее часто выявлены нарушения в системе фагоцитов – 17,7 и 29,1% детей соответственно имели сниженные показатели фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, С3-компонент комплемента был снижен у 8,75% детей, и у 8,2% детей имело место снижение уровня NK-клеток (CD3-CD16+CD56+).

Литература

- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Мед. литература, 2009, 448 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 352 с.
- Bellanti J.A. Immunology IV. Clinical applications in health and disease. 2012, 1063 p.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Клиническая иммунология и аллергология: учебник. Минск: Вышэйшая школа, 2019, 495 с.
- Bonilla F.A. Combined B- and T-cell deficiencies. In: Manual of clinical laboratory immunology, 6th ed, Detrick, B, Hamilton, RG, Rose, NR (Eds), ASM Press, Washington, DC 2002, p. 819.
- Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 748 с.
- E.I.-Bohy M., Poowuttikul P., Secord E. Humoral immune deficiencies of childhood. *Pediatr Clin N Am*. 2019; Vol. 66: 897–903. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.010>.
- Bush A. Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 67.
- Oliveira J.B., Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: S297.
- Brodin P. New approaches to the study of immune responses in humans. *Human Genetics*. 2020; Vol. 139: 795–799. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02129-3>.
- Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 1186.
- Kojima D., Wang X., Muramatsu H., et al. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 303.
- Comans-Bitter W.M., de Groot R., van den Beemd R. et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997; 130: 388.
- Белевцев М.В., Жаранкова Ю.С., Алешкевич С.Н. и др. Первичные иммунодефициты в Республике Беларусь: клинико-эпидемиологический анализ. *Здравоохранение* 2020; №2: 23-29.
- Поворова О.В., Титова Н.Д. Показатели иммуноглобулинов у часто болеющих детей Могилевской области. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2019; №2: 76-84.
- Perez E.E., Ballou M. Diagnosis and management of specific antibody deficiency. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2020; Vol. 40: 499-510.
- Quezada A., Norambuena X., Inostroza J. et. al. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; Vol. 43, Issue 3: 292-297. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.07.009>

Сведения об авторах:

Поворова О.В. – старший преподаватель кафедры естественных наук 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

Поступила 4.03.2021 г.