

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Федорова Людмила Анатольевна

**Диагностическая значимость избирательного дефицита
иммуноглобулина А у детей из группы риска по первичным
иммунодефицитным состояниям**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Продеус Андрей Петрович

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Корсунский Илья Анатольевич

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Иммунная система и иммуноглобулины	11
1.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Формирование и исследование групп риска по ПИДС	44
2.1.1 Группа риска с настораживающими признаками ПИДС	44
2.1.2 Группа риска по ПИДС с диагнозом ИТП.....	46
2.2 Характеристика основной группы пациентов с избирательным дефицитом IgA	47
2.3 Обследование родственников пациентов с избирательным дефицитом IgA. ..	50
2.4. Методы обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA	51
2.5 Дизайн обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA	56
2.6 Методы статистической обработки данных	57
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА IGA У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО ПИДС	58
3.1. Частота пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей с наличием настораживающих признаков ПИДС	58
3.2 Частота избирательного дефицита IgA среди детей с диагнозом ИТП.....	61
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ДЕФИЦИТОМ IgA	64
4.1 Клиническая характеристика пациентов с избирательным дефицитом IgA	64
4.1.1 Причины для обращения к аллергологу- иммунологу пациентов с избирательным дефицитом IgA	64
4.1.2 Характеристика спектра инфекционной патологии	66

4.1.3 Характеристика спектра неинфекционной патологии	69
4.2 Особенности клинических проявлений у пациентов с избирательным дефицитом IgA с различными лабораторными характеристиками	76
4.3 Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с избирательным дефицитом IgA с разной степенью выраженности признаков ПИДС	81
ГЛАВА 5. СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА IgA...	84
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Проблема часто и длительно болеющих детей встала перед лицом отечественной педиатрии довольно давно. Однако, она не просто не решена до сих пор, а с каждым годом нарастает. Можно предположить, что среди пациентов этой группы диспансерного наблюдения значительную долю составляют дети с первичными иммунодефицитами состояниями (ПИДС). ПИДС у детей являются предметом особого интереса для ученых всего мира, несмотря на их редкость. Их диагностика порой затруднительна, а лечение длительно, экономически- затратно и не всегда успешно.

Избирательный дефицит IgA является самым часто встречающимся состоянием среди ПИДС. Распространенность зависит от этнической принадлежности. Например, частота встречаемости больных с избирательным дефицитом IgA в европеоидной популяции составляет от 1:400 до 1:1000 и значительно ниже, от 1:4000 до 1:20000, в монголоидной [75]. В США распространенность данного состояния колеблется в пределах от 1 на 223-1000 в группе исследованных до 1 на 400-3000 у здоровых доноров крови [45,47]. В Российской Федерации (РФ) нет установленной системы скрининга иммунодефицитных состояний (ИДС). Частота встречаемости избирательного дефицита IgA неизвестна в настоящее время.

Люди с отсутствием IgA в сыворотке крови могут переносить свое заболевание бессимптомно либо страдать частыми инфекциями дыхательной, пищеварительной или мочеполовой системы, выраженной склонностью к atopическим расстройствам, а также гематологическими и аутоиммунными заболеваниями [117]. Например, в литературе много упоминаний о распространенности идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) среди пациентов с избирательным дефицитом IgA [17,18,30,50,85,113,137]. Аллергические заболевания при избирательном дефиците IgA такие, как atopический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА) встречались в 40% случаев [11,81]. Достоверной связи между избирательным дефицитом IgA и

онкологическими процессами по последним данным не установлено [153] однако, в некоторых источниках упоминается о его связи с раком желудка и злокачественными лимфомами [23,53,91].

Для пациентов с избирательным дефицитом IgA могут быть характерны анафилактические реакции при переливании компонентов крови и введении внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) [74]. С возрастом частота и тяжесть переносимых инфекций может снизиться вероятно за счет компенсаторного повышения субклассов IgG1 и IgG3, IgM [27]. Другим объяснением отсутствия выраженной симптоматики может являться нормальный уровень секреторного IgA (sIgA). Либо, напротив, некоторые пациенты с изначально диагностированным избирательным дефицитом IgA могут развить клинику общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). Вероятно, это связано с тем, что в ряде случаев избирательный дефицит IgA и ОВИН имеют сходную генетическую природу [11], однако, точная локализация этого дефекта в большинстве случаев не установлена.

Решающим в диагностике заболевания является изолированное снижение сывороточной концентрации IgA ниже 0,05 г/л в повторных иммунограммах при отсутствии снижения концентрации других сывороточных иммуноглобулинов, нормальной реакции антител (АТ) сыворотки крови и обычном клеточно-опосредованном иммунном ответе.

Терапия избирательного дефицита IgA в настоящее время состоит в выявлении сопутствующих заболеваний, проведении профилактических мероприятий по снижению риска инфицирования, а также быстром и эффективном лечении инфекционных заболеваний. Специфического лечения нет.

В работах зарубежных ученых достаточно полно описаны эпидемиология и клинические проявления данного ПИДС, в ряде случаев проведен генетический анализ, что, однако, не дало определить точную локализацию дефекта. В РФ такого полного описания нет, а данные по эпидемиологии отсутствуют. Возможно поэтому уровень выявления избирательного дефицита IgA у детей остается на

достаточно низком уровне, а настороженность педиатров, врачей общей практики и узких специалистов недостаточная.

Рекомендации по своевременной диагностике и наблюдению за данной группой пациентов позволят выявлять аллергические и аутоиммунные заболевания на ранней стадии, предупреждать формирование очагов хронической инфекции, профилактировать жизнеугрожающие осложнения, например, анафилактические реакции при переливании компонентов крови, выявлять ПИДС в семьях пациентов с избирательным дефицитом IgA, а также в целом улучшить качество оказания медицинской помощи детям.

С учетом вышеизложенного определены цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Определить частоту встречаемости пациентов с избирательным дефицитом IgA у детей из групп риска по первичным иммунодефицитным состояниям, описать клинические и лабораторные особенности данной группы пациентов.

Задачи исследования

1. Выявить пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей с настораживающими признаками первичных иммунодефицитных состояний и среди детей с диагнозом идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Определить частоту встречаемости избирательного дефицита IgA в данных группах диспансерного наблюдения.
2. Определить спектр клинических проявлений у детей с избирательным дефицитом IgA.
3. Установить взаимосвязь изменений в иммунном статусе детей с избирательным дефицитом IgA и клинических проявлений у этих пациентов.
4. Исследовать концентрацию сывороточных иммуноглобулинов родственников первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA для выявления и описания семейных форм заболевания.

5. Разработать рекомендации по улучшению диагностики и тактике ведения пациентов с избирательным дефицитом IgA.
6. Проводить катamnестическое наблюдение и регулярное исследование показателей гуморального и клеточного иммунитета пациентам с избирательным дефицитом IgA для возможного выявления других иммунологических дефектов, коморбидных состояний, риски по которым высоки у данной группы пациентов.

Научная новизна

Впервые в РФ определена частота встречаемости пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей с настораживающими признаками ПИДС.

Впервые в РФ установлен спектр клинических проявлений избирательного дефицита IgA у детей, базирующийся на большой для ПИДС группе пациентов и длительном проспективном наблюдении за ними. Установлена высокая распространенность среди них atopических заболеваний (60,3% детей) и аутоиммунных заболеваний (17,8% детей).

Впервые описаны особенности лабораторных показателей крови детей с избирательным дефицитом IgA, выявлены факторы риска развития аутоиммунных заболеваний, частых либо тяжелых инфекционных эпизодов у данной группы пациентов.

Впервые в РФ описаны семьи, в которых избирательный дефицит IgA был диагностирован у родственников.

Практическая значимость

Данное исследование показывает высокую распространенность избирательного дефицита IgA среди детей с настораживающими признаками ПИДС.

Показано, что отсутствие IgA в сыворотке крови имеет разнообразные клинические проявления, приводит к тяжелым осложнениям, что указывает на необходимость своевременной диагностики.

Выявлены дополнительные показания для исследования концентрации IgA, с целью ранней диагностики данного ПИДС.

В результате данного исследования разработаны и внедрены в практику рекомендации по ранней диагностике и диспансерному наблюдению в амбулаторном звене больных с избирательным дефицитом IgA.

Включение детей с избирательным дефицитом IgA в регистр пациентов ПИДС даст возможность персонализировать медицинскую помощь данной группе пациентов и позволит правильно планировать работу медицинских учреждений.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Минобрнауки России РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

Избирательный дефицит IgA встречается в 4 раза чаще среди детей с нарастающими признаками ПИДС, чем в общей детской популяции.

Самыми распространенными клиническими проявлениями избирательного дефицита IgA у детей старше 4 лет являются частые ОРВИ (более 6 раз в год). В спектре инфекционной патологии преобладают заболевания ЛОР-органов и нижних дыхательных путей.

У пациентов с избирательным дефицитом IgA значительно выше частота atopических заболеваний и аутоиммунных заболеваний, чем в общей детской популяции.

У пациентов с избирательным дефицитом IgA стойкое повышение IgG может являться предиктором развития у них аутоиммунных заболеваний, а также эти дети могут страдать от частых и/или тяжелых инфекционных эпизодов с потребностью в антибактериальной терапии, поэтому они требуют регулярного

наблюдения педиатров, аллергологов- иммунологов и своевременной санации очагов хронической инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов исследований определяется представительностью и релевантностью данных, корректностью сбора информации, точностью проведенных расчетов. Первичные материалы прошли экспертизу на достоверность, о чем прилагается соответствующий акт.

Основные положения работы доложены на 10 российских мероприятиях, в том числе: III всероссийская с международным участием школа-конференция по клинической иммунологии (Пушкинские горы, 2012); Объединённый иммунологический форум (Нижний Новгород, 2013); XVIII Конгресс педиатров России (Москва, 2015); I Калининградский иммунологический научный форум (Калининград, 2016); Конференция «Иммунология в клинической практике» (Красноярск, 2017).

Работа апробирована на совместном совещании расширенного экспертного совета протокол № 3 от 02.03.2021 г. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 16-19 от 04.12.2019 г.

Личное участие автора

Подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, проведен анализ и обобщение полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации, оформлена и апробирована работа. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от ведения пациентов, постановки задач, их практической и

клинико-лабораторной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 9 рисунками и 3 клиническими наблюдениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендации и библиографического указателя, включающего 157 литературных источника, в том числе 7 отечественных и 150 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Иммунная система и иммуноглобулины

Иммунная система – основа любого живого организма. Она является уникальным механизмом защиты от патогенов. Главным орудием борьбы с возбудителями заболеваний являются иммуноглобулины (или АГ)[3].

Иммуноглобулины представляют собой белки, которые вырабатываются под влиянием антигенов (АГ) и обладают способностью специфически связываться с ними. Они присутствуют в крови, слюне, селезенке, лимфоузлах, цереброспинальной жидкости и других тканях. Это особый класс гликопротеинов. Они имеют вид мембраносвязанных рецепторов и присутствуют на поверхности В-лимфоцитов. Одной из функций иммуноглобулинов является распознавание АГ[5]. Иммуноглобулины являются звеньями специфического гуморального иммунитета. С помощью них иммунная система идентифицирует чужеродные объекты и оперативно их нейтрализует. Основные функции иммуноглобулинов – связывающая и эффекторная, которая определяет их способность запускать определенный тип иммунного ответа. Иммуноглобулины синтезируются клетками плазмы и представляют собой белковые структуры относительно больших размеров. На электрофореграмме сыворотки крови они обнаруживаются преимущественно в глобулиновой гамма-фракции[6]. Иммунная система формирует для каждого АГ соответствующие ему плазматические клетки. Эти клетки вырабатывают специфичные АГ для конкретного АГ, которые распознают этот АГ. При этом они связываются с соответствующим эпитопом. Структура АГ – две тяжелые и две легкие цепи[5]. В настоящее время известно пять классов иммуноглобулинов – IgG, IgM, IgD, IgE, IgA. Эти классы различаются по всем параметрам – по эффекторным функциям, по аминокислотному составу и по строению тяжелых цепей. Всего у человека обнаружено 5 классов тяжелых цепей и 2 класса легких. Все классы иммуноглобулинов содержат легкие цепи, классы IgG и IgA делятся еще и на субклассы, соответственно IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4 и IgA 1, IgA 2[7]. Сводная характеристика классов и субклассов иммуноглобулинов приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика классов и субклассов иммуноглобулинов

Характеристики	Классы и субклассы иммуноглобулинов								
	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE	IgD
Число доменов	4	3	3	3	3	3	3	4	3
Молекулярная масса (кDa)	900	150	150	165	150	160	160	190	180
Концентрация в крови (г/л)	1,5	9	3	1	0,5	3	0,5	0,001	0,03
Период полувыведения из крови (дни)	5	23	20	9	21	6	6	2,5	3
Перенос через плаценту	нет	+++	++	+++	+++	нет	нет	нет	нет
Перенос через эпителий	+	нет	нет	нет	нет	+++	+++	нет	нет
Классический путь активации комплемента	+++	++	+	+++	нет	нет	нет	нет	нет
Альтернативный путь активации комплемента	нет	нет	нет	+	нет	+	нет	нет	нет
Первичный иммунный ответ	+++	нет	нет						
Вторичный иммунный ответ	+	+++	+++	+++	+++	++	++	нет	нет
Опсонизация	нет	+++	нет	++	+	+	+	нет	нет

Представим далее общие характеристики всех классов иммуноглобулинов.

Строение и функции IgM. IgM является наиболее сложным иммуноглобулином по своей структуре. Он отличается наибольшим молекулярным весом. В свободном виде IgM представляет собой пентамер. Он включает в себя 5 четырехцепочных субъединиц (две μ -цепи и две карра- или lambda-цепи), соединенных по Fc-фрагментам дисульфидными связями и особым полипептидом - J-цепью (15 кДа). Состав J-цепи (отрицательно заряженные аминокислоты, восемь цистеиновых остатков и один сложной углеводный компонент) определяет ее уникальные контакт-формирующие свойства. Молекула J-цепи не только замыкает пятичленную сборку IgM, но и контролирует ее сборку. Плазматические клетки, дефектные по J-цепи, секретируют гексамерные IgM [7].

Первичный иммунный ответ приводит к образованию IgM. Они вырабатываются В-лимфоцитами на новый, неизвестный организму АГ, и составляют около 10% фракции иммуноглобулинов. Содержание углеводов в них достигает 10-12%. IgM начинает образовываться еще в пре-В-лимфоцитах, где происходит первичный синтез μ -цепей. Благодаря синтезу легких цепей в пре-В-клетках обеспечивается их связывание с μ -цепями. Этот процесс приводит к образованию функционально активных IgM, встраиваемых в поверхностные структуры мембраны плазмы. Функционально активные IgM выполняют роль рецептора, распознающего АГ. В этот момент клетки пре-В-лимфоцитов созревают и вовлекаются в иммунный ответ.

Молекулы IgM имеют высокий связывающий потенциал: 10 антигенсвязывающих центров. Поливалентность IgM и низкий уровень избирательности к чужеродным АГ позволяют агглютинировать различные микробы и вирусы. Их способность активировать комплемент добавляет к эффекторным свойствам еще и литический и опсонитический потенциал [139].

Строение и функции IgD. IgD составляет менее 1% от фракции иммуноглобулинов плазмы. Он содержится в основном на мембране некоторых В-лимфоцитов. До сих пор нет точных данных по поводу выполняемых им

функций. Скорее всего он играет роль антигенного рецептора и имеет высокое содержание углеводов, связанных с белком, для В-лимфоцитов, еще не представленных АГ. Концентрация его в крови при различных ИДС не соответствует тяжести клинических синдромов [38].

Строение и функции IgE. В плазме почти нет IgE в свободном виде. Его роль заключается в обеспечении защитной функции. Он защищает организм от паразитарных инфекций, а также обуславливает большинство аллергических реакций. Принцип действия IgE заключается в связывании с поверхностной структурой тучных клеток и базофилов (около $10-10^6$). В дальнейшем к ним присоединяются АГ. Итогом становится дегрануляция клеток с выбросом в кровотоки высокоактивных аминов, являющихся медиаторами воспаления (серотонина и гистамина) [124].

Строение и функции IgG. IgG является основным иммуноглобулином сыворотки клинически здорового человека. Во фракции всех иммуноглобулинов IgG занимает около 70-75%. Наибольшая активность IgG проявляется в антитоксическом иммунитете и во вторичном иммунном ответе. Малые размеры делают IgG единственной фракцией АТ, которая способна транспортироваться через плаценту, обеспечивая иммунитет плода. Концентрация фетального IgG к 20-й неделе беременности достигает около 10% от взрослого уровня. Между 22-й и 28-й неделями беременности наблюдается наиболее стремительный рост его количества. После рождения его титры снижаются в связи со снижением уровня материнских IgG. Период 4-8 месяцев очень опасен, так как концентрация материнских АТ уменьшается, а свои еще не вырабатываются. В конце первого года жизни уровень IgG находится на отметке 7-8 г/л.

В состав IgG входит 2-3 % углеводов. IgG состоит из 4 субклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, как уже говорилось выше. Их доля в общем пуле сывороточного IgG составляет 60-65%, 20-25%, 5-10% и 3-6% соответственно. Субклассы IgG имеют различия в аминокислотной последовательности, строении шарнирной области, числе дисульфидных связей, что отражается на их функциональных свойствах. Так, максимальным сродством к Fc- рецепторам фагоцитов обладают

субклассы IgG1 и IgG3. Меньшую афинность имеют IgG3. Субкласс IgG2 не взаимодействуют с Fc-рецепторам. Также субклассы IgG наделены различной способностью активировать комплемент: наиболее активными активаторами классического пути комплемента являются IgG3, чуть ниже активность у IgG1, еще меньше она у IgG2, а IgG4 лишены способности связывать комплемент. Из всех субклассов только G3 может инициировать запуск комплементарного каскада по альтернативному пути [7].

IgG – основной циркулирующий компонент гуморального звена иммунитета. Этот класс АТ обеспечивают продолжительный иммунный ответ к инфекциям. IgG нейтрализуют бактериальные токсины, стимулируют фагоцитоз, а также участвуют в связывании комплемента и клеточноопосредованной цитотоксичности.

Строение и функции IgA. Первое описание IgA было дано в 1953 г. [38, 47,70,90,110]. Этот иммуноглобулин является наиболее активно синтезируемым и находится на втором месте в сыворотке крови по своему количеству. Он составляет около 15-20% сывороточных иммуноглобулинов [3].

IgA, циркулирующий в сыворотке крови, находится в форме мономера. В мономерной структуре IgA имеет две тяжелых цепи (α -цепи), каждая из которых состоит из одного переменного и трех константных участков, и две легких цепи (каппа- или lambda- цепи), каждая из которых состоит из одного переменного и одного константного участка [48,110-111,154].

Секреторный IgA (sIgA) представлен в комплексе с секреторным компонентом, который способствует повышению устойчивости этого иммуноглобулина к действию ферментов. Общеизвестно, что главной ролью sIgA является местная иммунная защита. Его действие выражается в усилении фагоцитоза, нейтрализации вирусов, блокировании поверхностных бактериальных адгезинов. Содержится sIgA в серозно-слизистых секретах (молозиво, слеза, слюнная жидкость и пр). Его структура – тетрамеры или димеры [48,110-111,154], скрепленные цепью J [6]. Большинство В-клеток,

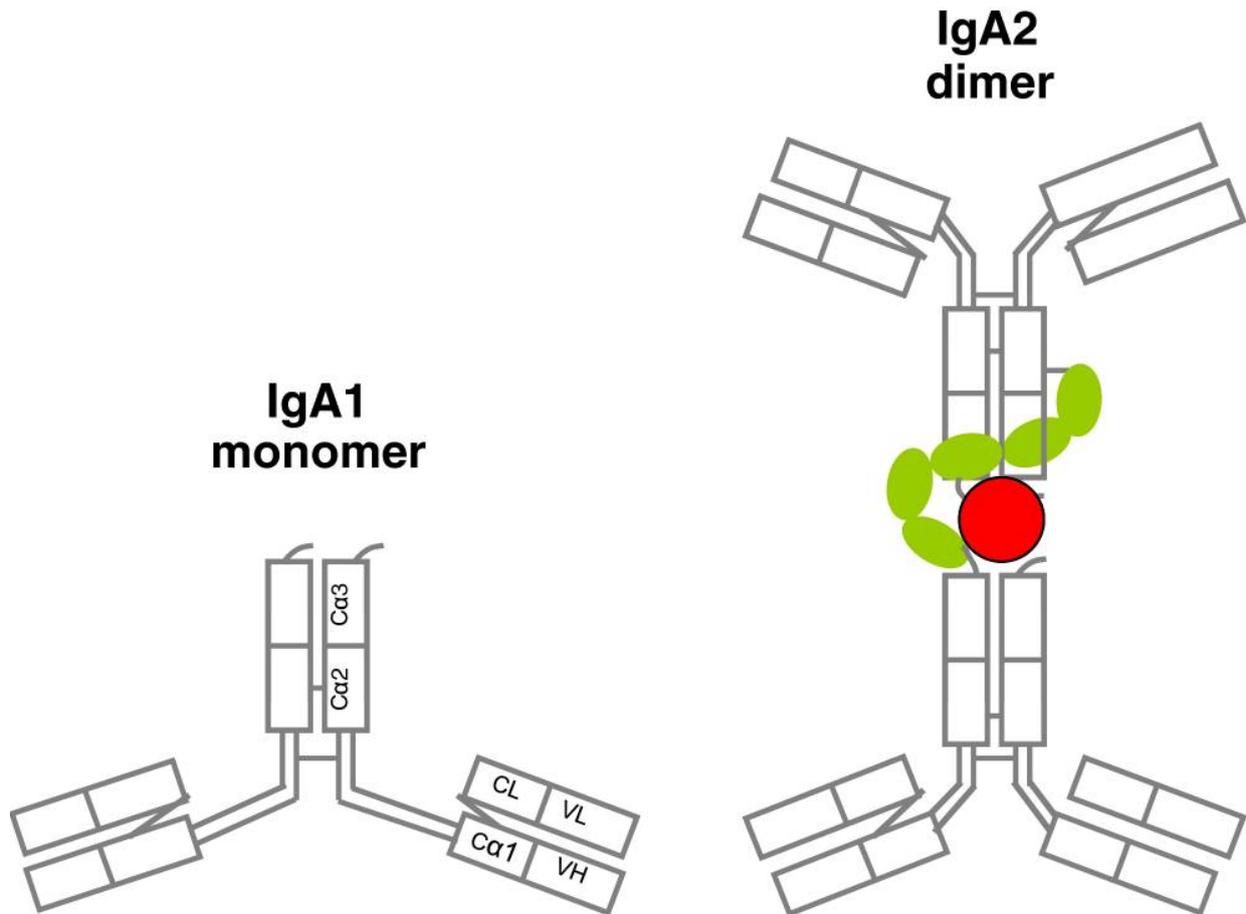
продуцирующих sIgA, находится в слизистой желудочно-кишечного, мочеполового и бронхолегочного тракта [3].

Синтезирование IgA у детей начинается позднее всех остальных классов иммуноглобулинов. К шестимесячному возрасту его концентрация составляет около 1/3 от нормы взрослого человека. Концентрация, сопоставимая с нормами взрослого человека, достигается только к возрасту 3-4 лет. У новорожденных IgA может не определяться вообще.

sIgA является доминирующим иммуноглобулином в биологических секретах. Его количество составляет более чем 2/3 от общего объема производства IgA в организме [44,102,111].

IgA существует в виде двух субклассов: IgA1 и IgA2. Эти субклассы имеют разные функциональные, физико-химические и антигенные свойства (рисунок 1).

Основные структурные различия между ними состоят в том, что IgA2 имеет более короткие шарнирные области, которые делают этот субкласс более устойчивым к действию бактериальных протеаз в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или респираторной системы[43]. Также они различаются 20 аминокислотами в константных доменах тяжелых цепей. Соотношение IgA1: IgA2 в сыворотке обычно составляет 8:1, что определяется пропорцией IgA1- и IgA2-секретирующих плазматических клеток в костном мозге. До 65% IgA во внешних секретах слизистой оболочки принадлежит к IgA2 субклассу. В толстом кишечнике и женском генитальном тракте концентрации IgA1 и IgA2 равны, либо преобладает уровень IgA2. Это является отражением повышенной устойчивости к бактериальным протеазам.



Примечание: Мономер содержит подкласс IgA1, в то время как димер состоит из двух мономеров IgA2 подкласса. Круг означает присоединение J- цепи.

Рисунок 1 - Модели мономерного IgA (левый) и димерного секреторного IgA (правый) [2]

Площадь слизистых оболочек в организме составляет примерно 200-400 м², соответственно поверхность ЖКТ, респираторного тракта и мочеполовой системы (МПС) sIgA [19,62,103,146]. Слизистой оболочкой бронхов и полости носа вырабатываются преимущественно АТ субкласса IgA1 (75-90%). Эпителиальные клетки кишечника, дендритные клетки и местные стромальные клетки способствуют производству IgA тимус-независимым путём, секретируя стромальный лимфопоэтин, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли-альфа (TNFα), трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1), В-клеточного активирующего фактора (BAFF) [60].

В отличие от sIgA роль сывороточного IgA изучена недостаточно. Клетки, которые продуцируют сывороточный IgA, в основном, локализуются в костном

мозге. Их незначительное содержание выявляется и в селезенке. В качестве ключа к пониманию функции сывороточного IgA может выступать наличие рецепторов к Fc-концу IgA на гранулоцитах и моноцитах[114]. Данный рецептор (FcαR) может соединяться с IgA1 или IgA2 мономерами, а иногда и с sIgA. Тем самым, IgA активируют моноциты и гранулоциты, а также инициируют фагоцитоз грибов и бактерий. Иммуновый комплекс, который образован из чужеродных АГ и IgA, удаляется из кровотока фагоцитарной системы. При этом система комплемента не активируется и процесс воспаления не начинается [41,132].

IgA не инициирует классический путь активации комплемента. Сывороточный IgA может играть определенную роль посредством ингибирования хемотаксиса нейтрофилов, связываясь с ингибирующими белками, такими как α-1-антитрипсин, формируя комплексы с ними [90].

Секреторный компонент комплекса – это сильно гликированный белок. Он выполняет не только транспортную функцию, но и обуславливает устойчивость sIgA к действию протеолитических ферментов[4], благодаря чему их активность в разных биологических средах, в т. ч. в воспалительном экссудате, повышается.

IgA играют важную роль в противовирусной защите. Они присутствуют в местах, где происходит первичный контакт вируса. sIgA блокирует адгезию широкого спектра микроорганизмов, не давая им присоединиться к поверхности слизистых оболочек[27]. В высокой концентрации sIgA блокируют прикрепление вирусных частиц к стенкам клеток. При низкой концентрации полимерных sIgA происходит ингибирование внутриклеточной репликации вируса[144].

Также sIgA блокируют присоединение бактерий к клеткам эпителия слизистых[102-103]. Терминальные участки тяжелой цепи молекулы IgA распознают манноза-специфические лектины, которые представлены на фимбриях первого типа. Таким взаимодействием обеспечивается противоадгезивный эффект sIgA к широкому спектру бактерий. Причем, данный эффект не зависит от специфичности молекулы sIgA. Немаловажным значением обладает и состояние нормальной микрофлоры, которая колонизирует поверхность слизистой оболочки [81].

sIgA взаимодействуют с клетками, экспрессирующими рецепторы к фрагменту Fc IgA. Тем самым усиливается антибактериальная активность лимфоцитов и фагоцитов в периферических лимфоидных органах и на слизистых оболочках в реакции АЗКОЦ (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность). Результатом такого взаимодействия становится индуцирование выраженного цитотоксического эффекта в отношении некоторых патогенных бактерий (например, сальмонелл, шигелл и др.) [154].

Еще одной важной функцией sIgA является его способность к связыванию АГ в просвете кишечника. Имеются в виду различные инфекционные агенты или пищевые аллергены, которые, попадая в организм, вызывают инфекции, сенсibilизацию и провоцируют развитие аллергической реакции. sIgA связывает их, не позволяя попасть внутрь организма [102].

Иммунная система слизистой оболочки кишечника сталкивается с одной стороны с проблемой устранения потенциальных патогенов, с другой стороны с поддержанием симбиотической микрофлоры. Экспериментально установленными функциями sIgA являются:

а) нейтрализация бактериальных токсинов [147] в просвете кишки и ротавирусов [43];

б) сенсорно-презентирующая функция в пейеровых бляшках кишечника, с последующим включением Т- и В-клеточного иммунного ответа на презентируемую бактерию и синтезом специфичных IgA [63];

в) стимуляция образования бактериальных биопленок [129] и усиление адгезии к эпителиальным клеткам бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [106].

Большинство sIgA слизистой кишечника обладают низкой специфичностью и являются перекрестно-реактивными для различных микробных антигенов [143]. Однако при инфекционном процессе В-клетки слизистой оболочки кишечника могут синтезировать IgA с высокой специфичностью к определенным АГ. Таким образом, иммунная система посредством sIgA регулирует состав и количество представленной микробиоты кишечника. Изменение характера регуляторной функции иммунной системы кишечника может являться причиной различных

заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника [92]. Несмотря на экспериментально полученные данные о различных типах взаимодействия между sIgA и кишечными бактериями, в том числе различных штаммов *E.coli* как симбиотических, так и патогенных [119], физиологические изменения, происходящие в бактериальной клетке в результате взаимодействия с иммунной системой по-прежнему недостаточно изучены.

1.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А

Избирательный дефицит IgA является самым распространенным ПИДС. Он ассоциируется с рядом значимых с клинической точки зрения осложнений. Например, аутоиммунные заболевания распространены среди пациентов с избирательным дефицитом IgA значительно чаще, чем в популяции иммунологически здоровых [117].

Диагноз избирательного дефицита IgA устанавливается на основании измерения концентрации IgA в сыворотке крови [47]. Уровень sIgA при этом не определяется. Для постановки диагноза достаточно, чтобы у пациента в возрасте старше 4 лет и старше было выявлено снижение концентрации сывороточного IgA ниже 0,05 г/л при отсутствии иных выявленных причин его снижения (то есть при обычном клеточно-опосредованном иммунном ответе, когда любые другие причины гипогаммаглобулинемии исключены) [8,24].

Нижняя граница – 0,05 г/л используется, поскольку именно такая концентрация является наименьшим пределом, который устанавливается в большинстве лабораторий. Возрастной порог требуется, чтобы избежать преждевременной диагностики избирательного дефицита IgA, который может быть транзиторным состоянием у детей младшего возраста, связанным с задержкой выработки данного вида АТ после рождения. Когда уровень сывороточного IgA выше 0,05 г/л, но на два стандартных отклонения ниже нормального для своего возраста, состояние может быть отнесено к «парциальному дефициту IgA», оно является довольно распространенным.

Нередко у людей с избирательным дефицитом IgA заболевание протекает бессимптомно. Вполне возможно, что у них уровень sIgA на слизистых оболочках достаточен для обеспечения защитных функций. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с избирательным дефицитом IgA пациентов, как компенсаторный механизм, увеличивается производство sIgM[26,93]. IgA и IgM имеют эволюционные, структурные и функциональные сходства: гомологии между константными областями первичных цепей и хвостовых частей, наличие в обеих J- цепи, образование полимеров, способность связывать базолатеральные полимерные рецепторы на слизистой эпителиальных клеток, тем самым образуя секреторные молекулы иммуноглобулина, который содержит эпителиальные секреторные компоненты. Тем не менее, у большинства пациентов с избирательным дефицитом IgA отсутствует компенсаторное увеличение продукции IgM[108].

Избирательный дефицит IgA позволяет более детально изучить функции IgA и оценить его роль в иммунной системе организма. Это состояние относится к группе ПИДС, являясь врожденным дефектом иммунной системы. Данное заболевание является наиболее распространенным из всех известных ПИДС. Впервые избирательный дефицит IgA в сыворотке крови был описан у детей с атаксией- телеангиэктазией [97].

Во всем мире заболеваемость варьирует в зависимости от этнической принадлежности: 1:143 на Аравийском полуострове [12], 1:163 в Испании [123], 1:252 в Нигерии [58], 1:875 в Англии [49], а 1:965 в Бразилии [31]. Заболеваемость ниже среди азиатского населения, например, от 1:2600 до 1:5300 в Китае [61] и от 1:14840 до 1:18500 в Японии [88]. Отсутствие IgA в сыворотке крови чаще встречается у европеоидов. В США ее частота оценивается от 1:223 до 1:1000 в популяционных исследованиях и от 1:333 до 1:3000 среди здоровых доноров крови [45,47]. В реальности, показатели могут быть выше, так как у некоторых людей избирательный дефицит IgA протекает бессимптомно. Кроме того, нет установленной программы рутинного скрининга данного ПИДС. Разница частоты встречаемости заболевания может также возникнуть в связи с тем, что

определение избирательного дефицита IgA может отличаться в каждом исследовании или реестре.

Кроме демографических и этнических признаков, вариативность уровня IgA, в том числе была отмечена в зависимости от времени года (со значительным числом диагностируемых случаев в осенне-зимний период [153]) и пола (средние значения IgA у женской популяции выше на 20 мг/л, чем у мужчин [53,153]), и может быть ассоциирована с фиброзами печени, метаболическим синдромом [69,105].

У пациентов с избирательным дефицитом IgA имеется дефект в В-лимфоцитах, которые его производят[152]. Дефект, по-видимому, обусловлен генетически, так как дефицит IgA может быть передан при трансплантации костного мозга[74].

Существует несколько факторов, влияющих на функциональные аспекты переключения В-клеток на экспрессию и синтез IgA. Например, это могут быть различные дефекты в продукции цитокинов, а также нарушения в ответе В-клеток на различные медиаторы иммунной системы. Вероятны внутренние дефекты В-клеток, Т-хелперов и Т-супрессоров при дефиците IgA. Возможны нарушения в цитокиновой сети, такие как отсутствие IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, TGF- β . Выявлена роль IL-21 в развитии дефицита IgA[25,118,128].

Генетические предпосылки избирательного дефицита IgA. Не существует четкой выявленной генетической предрасположенности к избирательному дефициту IgA. Встречаются аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный типы наследования, известны также спорадические случаи заболевания[75]. Генетические факторы очевидно играют роль в развитии данного ПИДС, поскольку в 33,3% случаев выявленного избирательного дефицита IgA, пациенты происходили от родственных браков[9]. Об этом же свидетельствуют данные другого недавнего исследования, в соответствии с которым у пациентов с первой степенью кровного родства в 10,8% случаев выявлен избирательный дефицит IgA [131].

Можно предположить, что у пациентов с данным заболеванием, имеются нарушения в механизмах контроля функций В-лимфоцитов либо регулирования эпигенетики гена IGHA, кодирующего константную область тяжелой цепи IgA [21].

Описано немало случаев, когда в одной семье сразу у нескольких членов выявляется избирательный дефицит IgA и ОВИН [34], которая проявляется синдромом дефицита АТ[150]. При этом у всех членов семьи обнаруживается общий HLA (группа антигенов гистосовместимости) гаплотип. В большинстве случаев у членов семьи имеются редкие делеции и аллели генов внутри MCH-класса (главный комплекс гистосовместимости). Это было доказано на основе мультиплексного анализа семей с избирательным дефицитом IgA [151].

ОВИН характеризуется рецидивирующими инфекциями, низкой концентрацией IgG и IgA, в половине случаев концентрация IgM также снижена. Частота ОВИН колеблется в пределах 1/25000-1/66000 в различных популяциях [75,150].

Ранее было описано, что отдельные семейные случаи ОВИН и избирательного дефицита IgA вызваны мутацией гена TNFRSF13B. Этот ген кодирует белок TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor) и расположен на 17p (короткое плечо) хромосоме. Во всех исследованиях среди родственников первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA и ОВИН с установленной мутацией в гене TNFRSF13B выявлялась мутация этого гена в гетерозиготном состоянии[34,135]. По данным исследования, проведенного в 2005 году в детской больнице г. Бостона, мутации гена TNFRSF13B были обнаружены у 4 из 19 пациентов с ОВИН и у 1 из 19 пациентов с избирательным дефицитом IgA[135].

Наличие причинно-следственной связи мутации гена TNFRSF13B и остальных генетических дефектов с избирательным дефицитом IgA или ОВИН до сих пор спорно[100,121]. Тем не менее, избирательный дефицит IgA может перерасти в ОВИН, подтверждая мнение, что дефицит IgA и ОВИН все же лежат в спектре одного и того же генетического дефекта[10,57].

Кроме мутации гена TNFRSF13B недавно было обнаружено 3 других гена, мутации которых были причиной развития ОВИН у пациентов: ICOS на 2q (длинное плечо) [72], CD19 на 16q [40,68,136] и TNFRSF13C на 22q, которая кодирует BAFF рецептор[97]. У всех пациентов с выявленными мутациями в этих 3х генах- мутации в гомозиготной форме, в то время как гетерозиготное носительство протекает бессимптомно.

В течение всего периода изучения гетерогенности природы избирательного дефицита IgA выявлялись и описывались различные цитогенетические дефекты и/либо моногенетические мутации, сопровождавшие данную патологию[47]. На ранних этапах у пациентов с избирательным дефицитом IgA встречались следующие генетические аномалии: моносомия 4p, трисомия 8, трисомия 10p, инверсия хромосомы 10q на место 4p, делеция хромосомы 17p11.2, синдром 18q, трисомия 21, моносомия 22 и синдром делеции 22q11.2 [51,76,97,98,133].

В последних исследованиях пересмотрены моногенетические мутации на предмет ассоциации с избирательным дефицитом IgA [9]. Выявлено, что в качестве иммунологической проблемы, обуславливающей дефицит IgA, могут проявляться следующие мутации:

- в генах, влияющих на клеточный и гуморальный иммунитет (такие гены, как JAK3, RAG1, DCLRE1C, CD27 и LRBA);
- в генах комбинированных иммунодефицитов с синдромальными признаками (в частности, такие гены, как ATM, NBS1, RAD50, MLH1, DNMT3B, ZBTB24, MECP2, PMS2, RNF168, CHD7, RMRP, DKC1, TINF2, PNP, TTC7 и WAS);
- в генах, преимущественно ассоциируемых с дефицитом АТ (такие гены, как BTK, TAC1, TWEAK, MSH6, MSH2, PIK3R1 и CARD11);
- в генах, связанных с дефектами системы фагоцитоза (такие гены, как RAC2, CYBB, NCF1 и SBDS);
- в генах, связанных с дисрегуляцией иммунной системы (такие гены, как IFIH1 и XIAP);

- в генах, связанных с врождёнными дефектами иммунитета (такие гены, как CXCR4, STAT1 и IL12RB);

- в гене, связанном с дефицитом комплемента (ген C3).

Предполагается, что на основе материалов современных молекулярных исследований, при условии выявления перечисленных генетических дефектов у пациентов с избирательным дефицитом IgA, будет выявлена точная патофизиология заболевания, в результате чего, будут определены оптимальные стратегии лечения, в особенности у пациентов с выраженными клиническими проявлениями[9].

Клинические проявления избирательного дефицита IgA. Клинические проявления избирательного дефицита IgA в виде рецидивирующих инфекционных заболеваний часто проявляются уже в раннем детстве. По мере взросления тяжесть и частота переносимых инфекций может снижаться. Причина этого заключается в компенсаторном повышении субклассов IgG3 и IgG1, а также IgM. Еще одно объяснение отсутствия клинических симптомов – нормальный уровень sIgA, причем, даже несмотря на то, что в сыворотке крови IgA отсутствует.

Избирательный дефицит IgA и онкологические заболевания. В исследованиях выявлены ассоциации избирательного дефицита IgA и многочисленных заболеваний, среди которых представляется целесообразным обратить внимание на злокачественные опухоли.

Так, в ряде работ [53,91] описаны случаи наличия у больных избирательным дефицитом IgA карцином (в частности, аденокарцинома желудка), лимфом (как правило, В-клеточного происхождения), в особенности у пациентов пожилого возраста. Среди прочих онкологических заболеваний, выявленных у пациентов с избирательным дефицитом IgA, необходимо упомянуть рак толстой кишки, рак яичников, лимфосаркому, меланому и тимому [91.] Выявлено, что у наблюдаемых на протяжении 10 лет 63 израильских детей с избирательным дефицитом IgA, в 4,8% случаев (у троих детей) были диагностированы онкологические заболевания [140]. Предполагается, что в сочетании с некоторыми гастропатологиями,

избирательный дефицит IgA может стать причиной более высокой вероятности развития онкологических заболеваний. При этом, отсутствие sIgA делает неполноценной иммунную защиту от инфицирования *Helicobacter pylori*, которая, предположительно, может являться одной из причин рака желудка [23], впрочем, роль sIgA в данной защите остается дискуссионным вопросом. В целом, онкологическую заболеваемость у пациентов с избирательным дефицитом IgA нельзя назвать слишком высокой.

Избирательный дефицит IgA и инфекционные осложнения. Пациенты с избирательным дефицитом IgA часто страдают от инфекций дыхательных путей [53,82]. Частые инфекции наталкивают на мысль о наличии ИДС, являясь одним из показаний для исследования концентрации иммуноглобулинов крови.

В таких случаях основными возбудителями инфекций часто выступают малопатогенные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Они приводят к синуситам, отитам, пневмонии, бронхитам и конъюнктивитам. Даже на фоне антибактериальной терапии *H. Influenzae* может довольно долго персистировать в слюне больного, а также в клетках небных и носовых миндалин.

У некоторых пациентов в результате повторяющихся или хронически текущих инфекций могут развиваться вторичные повреждения органов, такие как бронхоэктазы[39].

В одном из исследований описано, что у 17,5% детей с избирательным дефицитом IgA диагностируются рецидивирующие ОРВИ, у 11,8% рецидивирующие отиты, у 17,8% пневмонии, у 6,0% - рецидивирующие пневмонии [50]. В соответствии с данными другого исследования, 57,8% детей с избирательным дефицитом IgA перенесли пневмонию[37].

Больные избирательным дефицитом IgA имеют тенденцию к развитию инфекционных заболеваний ЖКТ [45,53,150]. Среди таких пациентов широко распространена инфицированность лямблиозом (*Giardia lamblia*)[157].

По всей видимости, низкая концентрация sIgA является главной причиной подверженности инфицированию. Этот иммуноглобулин – часть местного

иммунитета, и при его дефиците микроорганизмы быстро размножаются в клетках кишечника. В результате, даже после успешно проведенного адекватного лечения, риск реинфицирования остается довольно высоким.

В большинстве случаев хронические инфекции кишечника приводят к лимфоидной гиперплазии, которая сопровождается синдромом мальабсорбции. При этом мальабсорбция может быть вторичной, связанной со структурными повреждениями кишечных ворсин. Даже при отсутствии инфекции некоторые молекулы могут входить в субэпидермальные и подслизистые слои тканей ЖКТ из-за нарушения слизистой оболочки. Этот процесс может облегчить выработку АТ против определенных АГ и сформировать непереносимость некоторых пищевых продуктов[45]. Практика показывает, что лечение узелковой лимфоидной гиперплазии, мальабсорбции и других заболеваний кишечника, ассоциированных с избирательным дефицитом IgA, протекает довольно сложно и требует длительного времени.

Избирательный дефицит IgA и аллергические заболевания. Среди пациентов с избирательным дефицитом IgA наблюдается большая распространенность аллергических заболеваний[11,140]. Их частота чувствительна к методам оценки и варьируется в разных исследованиях. По одним оценкам, 25-50% всех пациентов демонстрируют развитие аллергических заболеваний[87], что значительно выше в сравнении с заболеваемостью в популяции людей с нормальной концентрацией IgA [89,140]. В других исследованиях указывается на отсутствие высокой частоты проявления аллергий у пациентов с избирательным дефицитом IgA[15,30,138].

Например, в одном из первых наблюдений атопия была выявлена у 58% детей и взрослых пациентов с избирательным дефицитом IgA[29]. А в более позднем исследовании, в котором принимало участие 127 людей в возрасте от 2 до 67 лет, имеющих избирательный дефицит IgA, больных с аллергическими проявлениями было выявлено лишь 13%. Эта цифра не выше, чем среди населения в целом[54]. При этом, клинические проявления атопии были наиболее распространены среди молодых пациентов (средний возраст 10,5 лет). Из 126

бразильских детей и подростков с дефицитом IgA 48% имели БА и/или АтД [81]. В одном из недавних исследований, в котором атопический статус был более точно подтвержден клинической картиной и кожными пробами с 14 стандартными аллергенами, такие аллергические проявления, как БА, пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит (АР), АтД, были выявлены у 84% пациентов (в возрасте 4-32 лет) с избирательным дефицитом IgA [11]. У 40,5% пациентов аллергические заболевания протекали с симптоматикой. Считается, что 25% пациентов с дефицитом IgA выявляются в ходе обследования по поводу аллергических заболеваний.

Чаще всего с избирательным дефицитом IgA ассоциируются такие проявления атопии как АтД, АР, крапивница, пищевая аллергия и БА [47,87,148].

Избирательный дефицит IgA и аутоиммунные заболевания. Аутоиммунные заболевания наряду с инфекциями являются одним из основных клинических проявлений избирательного дефицита IgA. Аутоантитела, например, к кардиолипину, фосфатидилсерину и коллагену, могут быть обнаружены у пациентов с избирательным дефицитом IgA, даже если явные клинические проявления болезни отсутствуют [22]. В исследовании 2004 года вторая по численности ассоциация избирательного дефицита IgA после рецидивирующих инфекций была с аутоиммунными нарушениями (аутоиммунная патология была обнаружена у 28% пациентов, средний возраст составил 29 лет, в структуре заболевших преобладали женщины) [54]. Наиболее распространенным аутоиммунным состоянием была ИТП, затем гемолитическая анемия, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка (СКВ) и наличие различных аутоантител. У детей такие аутоиммунные заболевания, как заболевания щитовидной железы, костно-мышечные заболевания, целиакия, гематологические заболевания, СКВ, были обнаружены у 19% пациентов. В целом, этот показатель колеблется от 20% до 30% (исходя из возрастной группы в изучаемых популяциях) [11].

Среди пациентов с диагностированной СКВ, распространенность избирательного дефицита IgA составляет приблизительно 2,02%, что существенно выше распространенности в любой здоровой популяции [101].

Кроме того, много аутоиммунных состояний было обнаружено среди близких родственников пациентов с избирательным дефицитом IgA. У 10% родственников первой линии пациентов с данным ПИДС были выявлены аутоиммунные нарушения, тогда как в общей популяции их численность составляла лишь 5%.

Отдельное внимание стоит обратить на анти-IgA АТ, так как они обладают патогенетической значимостью даже у тех пациентов, у которых течение данного ПИДС бессимптомное. Они встречаются у пациентов с избирательным дефицитом IgA примерно в 60% случаев[45]. Вероятно, это реакция организма против собственных следовых количеств IgA. Также возможна реакция на аллогенный IgA при переливании препаратов и фракций крови[46]. Иногда АТ выявляются у больных, у которых уровень IgA превышает 0,1 г/л. При нормальном уровне IgA АТ против него встречаются крайне редко. По сути, они являются типичным маркером избирательного дефицита IgA.

Анти-IgA АТ представлены, как правило, субклассом IgG1. Однако иногда могут встречаться IgE антитела или IgG4 субклассы. Их наличие становится причиной серьезных анафилактических реакций, возникающих после переливания пациентам IgA-содержащих препаратов крови [1].

Системные аутоиммунные заболевания. В настоящее время накоплены данные о взаимосвязи избирательного дефицита IgA и ряда системных аутоиммунных заболеваний, что связано, помимо прочего, с возросшим исследовательским интересом к описанию избирательного дефицита IgA как одной из наиболее вероятных причин аутоиммунных болезней. Прежде всего речь идет о СКВ, распространенность которой у пациентов с избирательным дефицитом IgA также определяется этническим происхождением[101, 142].

Кроме этого, с избирательным дефицитом IgA могут быть ассоциированы такие аутоиммунные заболевания, как:

- склеродерма, системная склеродерма [33,50,53,79,137];
- синдром Шегрена [18,85];
- саркоидоз [85,96].

Накоплен большой массив наблюдений, подтверждающий ассоциацию системных аутоиммунных заболеваний с избирательным дефицитом IgA.

Аутоиммунные заболевания эндокринной системы. В исследованиях выделяются ассоциации избирательного дефицита IgA как с гипотериозом [32,36,56,86,96], так и с гипертиреозом [17,96,140], при этом, авторы нередко опускают дифференциацию, в целом говоря о наличии связей изучаемого заболевания с аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, с избирательным дефицитом IgA может быть также ассоциирован сахарный диабет 1 типа (СД-1тип) [28,84,109,120] с распространенностью собственно избирательного дефицита IgA среди больных СД-1 типа до 3,7% со средним уровнем 1,06%, что выше распространенности избирательного дефицита IgA среди популяции[67].

Аутоиммунная гастропатология. С избирательным дефицитом IgA ассоциированы различные аутоиммунные заболевания ЖКТ. На протяжении длительного времени исследуются связи избирательного дефицита IgA и целиакии. У больных с избирательным дефицитом IgA риск развития целиакии выше[107]. Этот дефект выявляется примерно у одного больного из 200. В качестве возможного объяснения данного факта может выступать повышенная абсорбция пищевых АГ на фоне отсутствия sIgA, связывающего глиадин и пищевой глютен. Пациенты с избирательным дефицитом IgA не вырабатывают IgA против глиадина или тканевой трансглутаминазы, однако они могут иметь антитела IgG в отношении этих АГ. Воспалительные заболевания кишечника, такие как, неспецифический язвенный колит, также были зарегистрированы в связи с избирательным дефицитом IgA[11].

Секреция IgA является наиболее важным механизмом защиты слизистой поверхности от микробных инфекций и проникновения чужеродных белков. При избирательном дефиците IgA отсутствие IgA-содержащих клеток компенсируется избытком клеток, содержащих IgM в тонком кишечнике и слизистой оболочке

прямой кишки [138]. Кроме того, у этих пациентов отмечается повышенная активация Т-клеток. У них имеет место значительное увеличение CD25⁺ клеток и высокой плотности интраэпителиальных лимфоцитов (IELs) в слизистой оболочке тощей кишки [94]. Наконец, некоторые из них имеют минимальные морфологические изменения в слизистой оболочке тощей кишки, которые можно обнаружить только на ультраструктурном уровне [66].

Помимо увеличения риска развития целиакии в принципе, как упоминалось выше, пациенты с избирательным дефицитом IgA имеют более высокий процент клинически стертых форм целиакии [35]. В связи с этим скрининг на целиакию является обязательным у пациентов с дефицитом IgA. Однако это может представлять собой особую проблему, потому что конкретные АТ IgA-класса против глиаина (AGA), эндомизия (EMA) и антитела к тканевой трансглутаминазе 2 (анти-TG2) отсутствуют. Определение антител класса IgG было предложено в качестве альтернативы для подтверждения диагноза целиакии пациентам с избирательным дефицитом IgA [95,149].

Дальнейшие наблюдения выявили широкий спектр гистологических отклонений при целиакии, а также усугубили диагностические трудности. Ясно, что развитие поражения слизистой при целиакии представляет собой динамический процесс, который может на разных стадиях представлять различные типы повреждений [15,104]. Таким образом, незначительные нарушения слизистой оболочки тощей кишки, которые часто присутствуют у пациентов с избирательным дефицитом IgA, могут отражать ранние или стертые проявления целиакии. Было предложено несколько маркеров, такие как повышенная плотность Т-клеточного рецептора (TCR) $\gamma\delta^+$ IELs или количество IELs на ворсинах, но до сих пор ни один маркер не является надежным диагностическим критерием этого состояния [83]. Совсем недавно было показано, что производимые в кишечнике анти-IgG2 антитела будут иметь лучшую чувствительность и специфичность для прогнозирования развития целиакии [134].

Кроме целиакии, избирательный дефицит IgA может ассоциируется со следующими гастропатологиями:

- В-12 дефицитная анемия: хотя в среднем она наблюдается лишь у 0,1% с избирательным дефицитом IgA, ее распространенность среди таких пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 1,9% [16], и последние исследования доказывают наличие тесной корреляционной связи между заболеваниями [65,125];

- аутоиммунный гастрит (число больных аутоиммунным гастритом среди пациентов с избирательным дефицитом IgA, идентифицированное в двух имеющихся исследованиях, составляет 0,51% [50,140] имеется необходимость дополнительных исследований по направлению);

- воспалительные заболевания кишечника (распространенность среди больных с избирательным дефицитом IgA оценивается в 3,88%) [18,101];

- болезнь Крона (удельный вес пациентов с болезнью Крона среди пациентов с избирательным дефицитом IgA составляет от 1,21% до 15,8% [50,79], имеется необходимость дополнительных исследований по данному направлению);

- язвенный колит (удельный вес пациентов с язвенным колитом среди пациентов с избирательным дефицитом IgA, в соответствии с данными различных исследований, составляет от 0,63% до 7,9% [137,141]);

- аутоиммунный гепатит – имеются данные, в соответствии с которыми удельный вес пациентов с избирательным дефицитом IgA в общем числе больных аутоиммунным гепатитом составляет порядка 4,75% [52,71,78]. Впрочем, исследования по данному направлению продолжаются по причине незначительного объема имеющихся эмпирических данных.

Аутоиммунные костно- мышечные заболевания. У больных с избирательным дефицитом IgA в некоторых случаях встречаются костно-мышечные аутоиммунные заболевания. Прежде всего, ревматоидный артрит (РА) [20,116,145], при этом, показатели многолетней активности заболевания и летальности у больных с РА и избирательным дефицитом IgA сильно не

отличаются от соответствующих показателей у больных с РА без данного ПИДС [20].

Наблюдается связь избирательного дефицита IgA и ЮИА (среди детей с данным заболеванием доля детей с избирательным дефицитом IgA составляет 2,7%)[115].

Распространенность анкилозирующего спондилита у пациентов с избирательным дефицитом IgA составляет до 2,52% [56,85,96]. При этом, в одном из исследований показано, что наличие избирательного дефицита IgA является плохим прогностическим маркером для анкилозирующего спондилита [77].

В соответствии с имеющимися исследованиями, распространенность миозита у пациентов с избирательным дефицитом IgA может достигать 7,32% [99]. Впрочем, исследования, указывающие на распространенность избирательного дефицита IgA среди пациентов с миозитом, отсутствуют.

Аутоиммунные заболевания кожи и ее производных. По всей видимости, избирательный дефицит IgA связан с многочисленными аутоиммунными кожными патологиями. В исследованиях указывается на ассоциации с:

- витилиго [59] (обратим внимание, что в одном из исследований показано, что до 50% больных витилиго могут иметь избирательный дефицит IgA)[14];

- псориаз (с распространенностью до 6,3% среди пациентов с избирательным дефицитом IgA, а в среднем, 2,72% [55,122,126]);

- очаговая алопеция (распространённость у пациентов с избирательным дефицитом IgA составляет от 0,9% до 3,51% [11]);

- плоский лишай (распространённость у пациентов с избирательным дефицитом IgA составляет 1,26% [96]);

- рецидивирующий афтозный стоматит (распространённость у пациентов с избирательным дефицитом составляет IgA от 1,2% [50] до 4,9%[73]).

Аутоиммунные заболевания почек. В двух исследованиях указывается на распространенность гломерулонефрита у пациентов с избирательным дефицитом IgA со среднезвешенным значением 1,49% [30,96].

Аутоиммунная нейромышечная патология. Несмотря на ранние исследования, показавшие наличие повышенного уровня заболеваемости дефицитом IgA у больных с миастенией гравис, и, напротив, некоторую, до 2,7% [59], распространенность миастении гравис у больных избирательным дефицитом IgA, в последних исследованиях наличие достоверных ассоциативных связей между данными заболеваниями отрицается [127].

Есть предположения об ассоциации избирательного дефицита IgA и рассеянного склероза [80,130]. Описаны два случая сочетания заболеваний, однако, до настоящего времени, соответствующая зависимость не подтверждается эмпирически.

Аутоиммунные гематологические заболевания. В литературе много упоминаний о распространенности ИТП среди пациентов с избирательным дефицитом IgA. В семи исследованиях сообщалось о вариативной частоте от 0 до 5,71%, со средневзвешенным значением 1,8% [17,18,30,50,85,113,137].

В то время, как ИТП, несмотря на недостаток качественных исследований, по всей видимости, может ассоциироваться с избирательным дефицитом IgA [48], в случае с гемолитической анемией (ГА) достоверных ассоциаций с избирательным дефицитом IgA пока нет, хотя исследователям целесообразно учитывать выявленный в [13] случай наблюдаемого снижения IgA у 265 обследованных детей с диагностированной ГА.

Ниже в таблице 2 приведена классификация генетических нарушений, связанных с избирательным дефицитом IgA, идентифицированных на основе многолетних исследований, проводимых, начиная с 1970-х годов.

Таблица 2 - Вероятные генетические причины избирательного IgA-дефицита и связанные с ним заболевания

Гены	Функция	Иммунные нарушения с общим предрасполагающим локусом
Гены главного комплекса гистосовместимости		
I класса (<i>A1, B8, B12, B13, B14, B40, C7</i>)	Защитная	Целиакия, миастения, РА, ЮИА
	Восприимчивость (HLA-A*0101, HLA-Cw*0701, HLA-B*0801, HLA-B*1402)	
II класса (<i>DR1, DR2, DR3, DR7, DR15, DQ2, DQ5, DQ6</i>)	Защитная (HLA-DRB1*15, HLA-DQB1*0301, HLA-DQB1*06)	СКВ, болезнь Грейвса, СД I типа, целиакия, миастения, РА, ЮИА
	Восприимчивость (HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*05, HLA-DQA1*0501, HLA-DRB1*0102, HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*0102)	
III класса (<i>DQ3, MSH5, IGAD1</i>)	Кодирует гены комплемента (C4A, C4B и C2), некоторых цитокинов (HLA DR1 и HLA DR7)	Не определены

Продолжение таблицы 2

Другие гены		
<i>JAK3</i> <i>DOCK8</i> <i>LRBA, CD27, CD70</i> <i>DCLRE1C, RAG1</i>	Передача сигнала рецепторов Т-клеток Контроль актинов (белков) цитотоксического и нецитотоксического иммунного ответа Костимуляция Т -клеток Репарация ДНК	Комбинированный иммунодефицит
<i>WAS, ATM, PNP, TTC7</i>	Тимусные функции	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
<i>CHD7, DKC1, RMRP, DNMT3B, MECP2, TINF2, PL24</i>	Эпигенетические модификации	
<i>NBS1, PMS2, RNF168, RAD50, MLH1</i>	Репарация ДНК	
<i>BTK, TAC1, PRKDC</i> <i>VAV1, PI3KCD, PLCG2, PIK3R1, TNFRSF13B</i>	Активация и созревание В-клеток Сигнальная Созревание клеток иммунной системы	Дефицит антителобразования

<i>IKZF1</i>		
--------------	--	--

Продолжение таблицы 2

<i>MSH2, MSH6, NFKB1, NFKB2, TWEAK, CARD11</i>	Активация внутриклеточного сигнального пути NF-κB Клеточный апоптоз	Дефицит антителобразования
<i>CYBB, RAC2, NCF1, SBDS</i>	Респираторный взрыв фагоцитов	Иммунодефициты, связанные с дефектом фагоцитоза
<i>XIAP</i>	Кодирует X-сцепленный ингибитор белка апоптоза	Нарушения иммунных и сигнальных путей, в том числе аутоиммунные заболевания
<i>IFIH1</i>	Кодирует MDA5 (рецептор, который распознает двуцепочечные РНК и инициирует активацию интерферона)	
<i>STAT1, STAT2, STAT3, IL12RB1, C3</i>	Индукцирует факторы резистентности клеток в ответ на повреждение	Нарушение врожденного иммунитета
Полиморфизмы генов		

<i>CLEC16A</i>	Отрицательно регулирует процесс аутофагии клеток путем модуляции активности mTOR	Рассеянный склероз, СД I тип, СКВ и целиакия
----------------	--	--

Окончание таблицы 2

<i>AICDA</i>	Соматическая гипермутация, обеспечивающая разнообразие антител, генная конверсия, переключение классов иммуноглобулинов.	Гипер-IgM синдром
<i>CDH23</i>	Кодирование белков кальций-зависимой межклеточной адгезии	Несиндромальная аутосомно-рецессивная глухота
<i>CTLA4, ICOS, FAS</i>	Иммунные контрольные точки (регуляция иммунной системы, определяющие самотолерантность)	Болезнь Грейвса
<i>TNFAIP3</i>	Ингибирование активации транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа NF- κ B	Аутоиммунные заболевания (в т ч СКВ)

<i>IL-10</i>	Снижает экспрессию Th1, антигенов MHC класса II и ко-стимулирующих молекул на макрофагах. Увеличивает выживаемость В-клеток. Блокирует активность NF-κB и регулирует сигнальный путь JAK-STAT.	
<i>IL6</i>	Стимулирует реакции острой фазы, кроветворение и иммунные реакции	

Таким образом, можно констатировать, что возникновение ассоциированных заболеваний, включая онкологические, воспалительные и аутоиммунные, изученных в описанных выше исследованиях, свидетельствует о том, что связь между ними и избирательным дефицитом IgA кроется в общей генетической природе.

Обследование пациентов с избирательным дефицитом IgA. Как отмечалось ранее, о наличии избирательного дефицита IgA свидетельствует концентрация сывороточного IgA менее 0,05 г/л у детей старше 4 лет, при других нормальных показателях гуморального и клеточного иммунитета [7,44]. Особое внимание следует уделять пациентам с клиническими проявлениями в виде рецидивирующих респираторных инфекций, заболеваниями ЖКТ, с атопическими и аутоиммунными нарушениями [42,64]. Иммунологическая оценка для выявления избирательного дефицита IgA обязательна в случае анафилаксии при повторном переливании препаратов крови и ее компонентов, при целиакии и наличии в семейном анамнезе родственников с дефицитом IgA и/или ОВИН. Эта оценка должна включать в себя количественное определение в сыворотке крови IgG, IgM, IgA, исследование концентрации Т- и В- лимфоцитов, а также определение уровней субклассов IgG (конкретного ответа антител к белку и полисахаридных антигенам). Кроме того, должны быть выполнены в полном объеме лабораторные исследования для клинических проявлений, характерных для данного пациента, таких как рецидивирующие инфекции, атопия, аутоиммунные заболевания и другие.

Терапия и прогноз. Специфическое лечение избирательного дефицита IgA отсутствует. Связано это с отсутствием лекарств, которые активировали бы В-лимфоциты, продуцирующие IgA.

Пациенты с отсутствием клинических проявлений либо те, у кого данный иммунный дефект был диагностирован случайно, не требуют лечения. Для лечения пациентов с тяжелым инфекционным статусом рекомендуется проводить профилактическую терапию антибактериальными

препаратами широкого спектра. При необходимости заместительной терапии возможно лечение продуктами с минимальным содержанием IgA-содержащей плазмы или сывороточного IgA [155].

Инфузия IgA-содержащей плазмы или сывороточного IgA может временно корригировать дефицит. Однако нужно помнить о высоком риске развития анафилактических реакций у сенсibilизированных больных с анти-IgA АТ. Пациентам, у которых имеется выраженная инфекционная патология на фоне дефицита IgA, ассоциированного с дефицитом субклассов IgG или со снижением специфического ответа АТ на вакцинальные и бактериальные АГ, показано введение ВВИГ. При этом содержание в препарате IgA должно быть минимальным[1]. Огромное значение имеет осведомленность пациентов и персонала при повторных переливаниях крови. В случае если необходимо заменное переливание цельной крови или ее компонентов, пациенты должны быть обследованы на анти-IgA АТ. Продукты крови должны быть получены от человека с избирательным дефицитом IgA. Все продукты крови следует вводить с осторожностью, персонал должен быть готов к лечению потенциально возможной анафилактической реакции [74].

Для усиления иммунитета отдельных пациентов может быть рекомендована пневмококковая вакцинация. Пациенты со сниженной способностью к выработке антиполисахаридных АТ должны быть иммунизированы полисахаридно-белковыми конъюгированными вакцинами, такими как *Haemophilus influenzae* типа b (HIB) с дифтерией и столбняком. Показано, что пневмококковая вакцинация пациентов с ассоциированным дефицитом IgG2 и IgG3 приводила к развитию уровня защитных АТ к конъюгированной пневмококковой вакцине с последующим снижением частоты инфекций[112,156].

Лечение неинфекционных заболеваний у пациентов, у которых выявлен избирательный дефицит IgA, строится по той же схеме, что и лечение обычных пациентов. К примеру, пациенты, имеющие дефицит IgA и СКВ, достаточно хорошо реагируют на иммуносупрессивную терапию.

Пациенты с БА и избирательным дефицитом IgA лечатся по стандартному протоколу. У таких пациентов нередко развивается резистентность к терапии. Вероятно, причиной этому является развитие сопутствующих инфекций[1].

В целом, прогноз у больных с избирательным дефицитом IgA хороший, но только при отсутствии явно выраженных клинических проявлений. Дефицит IgA у детей со временем восполняется. Известно, что дефицит IgA может прогрессировать в ОВИН, который имеет менее благоприятный исход [74]. Таким образом, у пациентов с выявленным избирательным дефицитом IgA необходимо регулярно проводить клинические и иммунологические исследования.

Резюмируя вышесказанное, нужно отметить, что, избирательный дефицит IgA является наиболее распространенным ПИДС. Хотя его генетическую основу еще предстоит определить, а клеточные и молекулярные механизмы, в которые вовлечен IgA, так же, как и патогенез заболевания, нуждаются в дальнейшем разьяснении, как можно более раннее выявление пациентов с этим заболеванием должно быть приоритетом врачей общей практики и, в особенности, врачей- педиатров.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Корсунский А.А.) и Университетской клиники педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (руководитель клиники - д.м.н., профессор Лазарев В.В.).

Основной объект исследования – дети с избирательным дефицитом IgA, наблюдавшиеся в ГБУЗ ДГКБ №9 имени Г. Н. Сперанского ДЗМ (главный врач – д.м.н., профессор Корсунский А.А.) в первом педиатрическом отделении (заведующий отделением Зимин С.Б.), отделении иммунологии КДЦ (заведующая отделением к.м.н. Зиновьева Н.В.), Центре аллергологии и иммунологии (заведующий д.м.н. Корсунский И.А.), их родственники, давшие согласие на обследование, а также дети с ИТП, проходившие лечение на базе ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (главный врач – к.м.н., Горев В.В.).

Работа состояла из 3 этапов.

На 1 этапе были сформированы группы риска по ПИДС (группа риска I n=20617 и группа риска II, n=153), в них был проведен поиск детей с избирательным дефицитом IgA, определена его распространенность в указанных группах. На 2 этапе проводилось обследование пациентов с избирательным дефицитом IgA (группа 1, n=73), выявленных на 1 этапе. Установлена клиническая картина и закономерности изменений в иммунной системе у этих пациентов. На 3 этапе проведено обследование родственников первой линии (группа 2, n=46) пациентов с избирательным дефицитом IgA с целью выявить данный ПИДС среди членов семей и определить взаимосвязь тяжести течения заболевания с наличием семейной истории.

2.1. Формирование и исследование групп риска по ПИДС

На 1 этапе сформированы две группы риска по ПИДС: пациенты с настораживающими признаками ПИДС в анамнезе (группа риска I, n= 20617) и пациенты с ИТП (группа риска II, n=153).

2.1.1 Группа риска с настораживающими признаками ПИДС

Формирование группы риска I представляло собой ретроспективную часть исследования. Был проведен анализ медицинской документации пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет за период 2003-2017 годы, направленных участковыми педиатрами в КДЦ для консультации аллерголога- иммунолога с подозрением на ПИДС, а также пациентов первого педиатрического отделения (аллергология и иммунология) ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, госпитализированных с подозрением на ПИДС.

Отбор пациентов в группу риска I проводился на основании наличия у них хотя бы одного из настораживающих признаков ПИДС (согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена», представленных ниже в таблице 6). Наличие этих признаков и степень выраженности инфекционного синдрома устанавливалось на основании направлений участковых педиатров и подробных выписок из амбулаторных карт.

Количество пациентов, составивших группу риска I, было 20617 человек (мальчики- 11004, девочки- 9613). В группу риска I вошли следующие группы пациентов согласно предъявляемым жалобам: 16964 детей с частыми респираторными инфекциями более 6-8 раз в год (мальчики – 9327, девочки- 7637), 3619 детей с повторными бактериальными инфекциями в анамнезе (пневмонии, синуситы, инфекции кожи и мягких тканей) (мальчики- 1659, девочки -1960), 5 детей с аутоиммунными

заболеваниями (мальчики-3, девочки-2), 7 детей с длительными эпизодами диареи неустановленной этиологии (мальчики-5, девочки-2), 19 детей с оппортунистическими инфекциями (мальчики- 7, девочки- 12), 3 детей с наличием в семье ПИДС у родственников (мальчики- 3, девочки-0).

В группу не вошли дети с нехарактерными для ПИДС жалобами, а также пациенты, направленные по аллергологическому профилю. Соотношение числа пациентов, включенных в группу риска I по отношению к общему числу обратившихся за консультацией к аллергологу- иммунологу за период 2012- 2016 годы представлено в таблице 3. Данные по общему числу обращений к аллергологу- иммунологу за 2003-2010 годы и 2017 год отсутствуют.

Таблица 3 - Формирование группы риска I (группа риска с настораживающими признаками ПИДС), n

год	N	Группа I, n
2012	9132	1508
2013	13580	1842
2014	10175	2064
2015	9685	2008
2016	9294	2001

n- количество детей группы I (группа риска с настораживающими признаками ПИДС);

N- общее количество детей, направленных на консультацию к аллергологу- иммунологу в указанный период.

Всем детям данной группы диспансерного наблюдения проводилось исследование концентрации иммуноглобулинов. Пациентам с концентрацией IgA <0,05 г/л проводилось повторное исследование гуморального и клеточного иммунитета для исключения других видов ИДС. Подробное описание методик представлено в разделе «Методы обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA».

2.1.2 Группа риска по ПИДС с диагнозом ИТП

Ко группе риска по ПИДС II были отнесены 153 ребенка (мальчики- 86, девочки -67) в возрасте от 1 до 17 лет с диагнозом ИТП. Это пациенты, проходившие стационарное лечение в отделении гематологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ за период 05.10.2010 по 04.10.2011. Исследование длилось ровно год.

Выбор данной группы в качестве группы риска объясняется тем, что, во-первых, по данным мировой литературы существует ассоциативная связь между этими состояниями (данные представлены в главе I «Обзор литературы»). Во- вторых, уже на ранних этапах сбора материала у 3х пациентов с избирательным дефицитом IgA была диагностирована ИТП.

Всем детям с ИТП проводилось исследование концентрации иммуноглобулинов и фенотипирование лимфоцитов. Подробное описание методик представлено в разделе «Методы обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA». Забор анализов осуществлялся до начала терапии. Половозрастная характеристика группы представлена в таблице 4. Средний возраст детей с ИТП на момент проведения исследования составил $7,5 \pm 4,6$ года. Средний возраст мальчиков составил $11,0 \pm 5,0$ лет, средний возраст девочек составил $11,5 \pm 0,7$ года.

Таблица 4 - Распределение больных группы риска II (ИТП) по полу и возрасту на момент проведения иммунологического обследования согласно схеме возрастной периодизации И.А. Аршавского

Группа II		
Возраст, лет	мальчики	девочки
1-3	20	17
4-7	25	15
8-12	26	25
13-15	13	7
Старше 15	2	3

Всего	86	67
-------	----	----

Итак, на 1 этапе исследования в группах риска по ПИДС были обнаружены пациенты с отсутствием IgA в сыворотке крови. Диагноз избирательного дефицита IgA ставился на основании снижения сывороточной концентрации IgA $<0,05$ г/л при отсутствии снижения концентрации других сывороточных иммуноглобулинов, нормальных показателях клеточного иммунитета в повторных иммунограммах детям старше 4 лет. Данные представлены в главе «Эпидемиология избирательного дефицита IgA в группах риска по ПИДС».

2.2 Характеристика основной группы пациентов с избирательным дефицитом IgA

Основная группа пациентов (группа 1), в которую вошли 73 ребенка (мальчики-40, девочки-33), состояла из детей с подтвержденным диагнозом избирательного дефицита IgA, была сформирована и охарактеризована на 2 этапе исследования.

Половозрастная характеристика группы представлена в таблице 5. Возраст больных на момент постановки диагноза находился был от 4 до 16 лет, их средний возраст составил $6,9 \pm 3,2$ года. Средний возраст мальчиков на момент постановки диагноза составил $6,8 \pm 3,0$ года, девочек - $7,1 \pm 3,4$ года.

Возраст манифестации клинических проявлений находился в диапазоне 0- 7 лет, в среднем составлял $1,8 \pm 1,7$ года.

Подробная характеристика группы представлена в главе «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA».

Таблица 5 - Распределение пациентов с избирательным дефицитом IgA по полу и возрасту на момент постановки диагноза согласно схеме возрастной периодизации И.А. Аршавского

Группа 1		
Возраст	мальчики	девочки
4-7	26	21
8-12	11	8
13-15	2	3
Старше 15	1	1
Всего	40	33

Все обследования проводились при наличии письменного информированного согласия родителей/опекунов пациентов в соответствии с общепринятыми нормами в соответствии с требованиями биомедицинской этики на основании разрешения Локального этического комитета.

Лабораторное обследование пациентов осуществлялось в клинической лаборатории ГБУЗ ДГКБ №9 имени Г. Н. Сперанского ДЗМ (заведующая лабораторией – Галеева Е.В., главный врач – д.м.н, профессор Корсунский А.А.). Остальной объем обследования пациентов проводился в КДЦ аллергологии и иммунологии ГБУЗ ДГКБ №9 имени Г. Н. Сперанского ДЗМ (заведующий- д.м.н. Корсунский И.А.)

При обследовании всех пациентов применялись следующие методы: клинико-anamnestический, турбидиметрия, проточная цитометрия. Пациентам с atopическими заболеваниями проводилось аллергообследование методом кожного тестирования и/или путем определения специфических IgE методом ИФА. Пациентам с БА или подозрением на нее проводилась спирометрия. Пациенты проходили обследование и лечение под наблюдением ЛОР, гастроэнтеролога,

нефролога, гематолога, ревматолога при наличии соответствующей патологии.

Клинические диагнозы выставлялись в соответствие с принятой ВОЗ международной классификацией болезней 10 пересмотра, а также в соответствие с принятой международным союзом иммунологических сообществ (IUIS) классификацией ПИДС.

Всем пациентам с избирательным дефицитом IgA группы 1 осуществлялся контроль концентрации иммуноглобулинов и субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов не реже 1 раза в год. Были получены подгруппы с отличными лабораторными характеристиками: подгруппа А включила в себя 57 пациентов с изолированным отсутствием IgA в сыворотке крови (мальчиков- 32, девочек-25, средний возраст $7,8 \pm 3,3$ года), а подгруппа В – 16 пациентов (мальчиков-8, девочек-8, средний возраст $5,8 \pm 1,6$ года), у которых отсутствие IgA сочеталось с повышением концентрации IgG относительно соответствующих возрасту референсных значений в повторных иммунограммах. Сравнительная характеристика подгрупп представлена в главе «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA».

Тщательный сбор анамнеза и многолетний контроль за клиническими проявлениями у пациентов группы 1 позволил нам выделить среди них 2 подгруппы. Подгруппа ПИДС 1 включила в себя 55 детей (мальчики- 29, девочки- 26, средний возраст $6,6 \pm 2,9$ лет), которые действительно имели хотя бы один изстораживающих признаков ПИДС согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена» 2014 года. В подгруппу ПИДС 2 вошли 18 детей (мальчики-11, девочки-7, средний возраст $7,2 \pm 3,5$ лет) с отягощенными инфекционным анамнезом, направленные педиатрами, для исключения у них ПИДС, однако объективных критериев ПИДС, указанных в клинических рекомендациях, они не имели. Критерии включения представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Критерии включения в группу ПИДС 1 согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена»

№	Настораживающие признаки ПИДС у детей
1	Респираторные инфекции более 6-8 раз в год
2	Более 2 синуситов в год
3	Более 2 пневмоний в год
4	Повторные тяжелые кожные гнойные процессы
5	Отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии
6	Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит)
7	Оппортунистические инфекции
8	Повторные длительные эпизоды диареи невыясненной этиологии
9	Атипичное течение аутоиммунных заболеваний
10	Атипичное течение гематологических заболеваний
11	Наличие в семье ПИДС, либо наличие в семейном анамнезе ранней летальности от инфекционных заболеваний

Установить отсутствие у некоторых пациентов группы 1 признаков ПИДС оказалось возможным только на этапе их проспективного обследования. Подробнее об этом, а также сравнительная характеристика подгрупп представлена в главе «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA».

2.3 Обследование родственников пациентов с избирательным дефицитом IgA

На 3 этапе исследования проведено обследование родственников первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA, которые представляли собой группу 2 (n=46). Обследовано 20 семей. В группу 2 вошли 38 взрослых (мужчины -18, женщины-20) и 8 sibсов (мальчики-3,

девочки-5). Данные представлены в таблице 7. Возраст взрослых на момент участия в исследовании составил от 19 до 48 лет, их средний возраст был $33,6 \pm 7,5$ года. Возраст обследованных мужчин был от 19 до 48 лет, средний возраст для них составил $34,4 \pm 7,9$ лет. Возраст женщин был от 22 до 46 лет, средний возраст для них составил $32,9 \pm 7,3$ лет. Возраст сибсов на момент участия в исследовании был от 4 до 12 лет, в среднем составил $7,3 \pm 3,5$ года для мальчиков и $7,4 \pm 3,0$ года для девочек.

Таблица 7 - Родственники пациентов с избирательным дефицитом IgA

Группа 2, n=46			
Взрослые (старше 18), n		Сибсы (младше 18), n	
муж	жен	муж	жен
18	20	3	5
38		8	

В группе родственников проводился сбор семейного анамнеза и проводилось измерение концентрации иммуноглобулинов А, G, М, Е в сыворотке крови. В случае выявления дефектов в системе синтеза иммуноглобулинов проводилась исследование субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов. Подробное описание методик представлено в разделе «Методы обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA».

2.4. Методы обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA

Клинико-анамнестический метод. При сборе анамнеза проводилось детальное изучение всех жалоб пациентов, особое внимание уделялось повышенной частоте и тяжести эпизодов инфекционных заболеваний, аллергических, аутоиммунных и гематологических. Подробно изучался семейный анамнез.

Методом турбидиметрии на анализаторе Architect (Abbott, США) определялось содержание иммуноглобулинов А, G, М, Е в сыворотке крови.

Турбидиметрия – определение концентрации взвешенных частиц и высокомолекулярных веществ в растворе, основанное на оценке интенсивности рассеяния света, проходящего через этот раствор. Турбидиметрия позволяет с высокой точностью определить концентрацию IgG, A, M, субклассов IgG, компонентов комплемента C3, C4, C-реактивного белка и некоторых других сывороточных белков. Этот метод подходит для определения белков в низкой концентрации, например, IgE, уровень которого в сыворотке не превышает 1 мкг/мл.

Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на приборе FacsScan (Becton Dickenson, США) с использованием флюоресцентно-меченных моноклональных антител Simultest (Becton Dickenson, США).

Проточная цитометрия является современной технологией быстрого оптического измерения параметров клетки, ее органелл и происходящих в ней процессов. Методика заключается в выявлении рассеяния света лазерного луча при прохождении через него клетки в струе жидкости, причём степень световой дисперсии позволяет получить представление о размерах и структуре клетки. Кроме того, в ходе анализа учитывается уровень флуоресценции химических соединений, входящих в состав клетки (аутофлуоресценция) или внесённых в образец перед проведением проточной цитометрии. Принцип метода: клеточная суспензия, предварительно меченная флюоресцирующими моноклональными антителами или флуоресцентными красителями, попадает в поток жидкости, проходящий через проточную ячейку. Условия подобраны таким образом, что клетки выстраиваются друг за другом за счет т. н. гидродинамического фокусирования струи в струе. В момент пересечения клеткой лазерного луча детекторы фиксируют:

- рассеяние света под малыми углами (от 1° до 10°) (данная характеристика используется для определения размеров клеток);

- рассеяние света под углом 90° (позволяет судить о соотношении ядро/цитоплазма, а также о неоднородности и гранулярности клеток);
- интенсивность флуоресценции по нескольким каналам флуоресцентности (от 2 до 18-20)- позволяет определить субпопуляционный состав клеточной суспензии и др.

Высококчувствительные датчики, расположенные вблизи проточной ячейки (рисунок №2.1), фиксируют рассеивание света под углом от 2 до 19° , которое называется прямым или малоугловым светорассеиванием (FSC), и под углом 90° - боковое светорассеивание (SSC). Одновременно с этим регистрируется излучение флуоресцентных меток (FL1, FL2, и т.д.), имеющее строго определенную для каждого флюорохрома длину волны.

Иммуноцитофлюориметрический анализ клеток производится по следующим основным параметрам:

- FSC (forward side scatter) – показатель прямого светорассеяния, который характеризует размеры клеток;
- SSC (side scatter) – показатель бокового светорассеяния, который отражает оптическую неоднородность цитоплазмы клеток, характер клеточных включений и гранулярность клетки. Термин «гранулярность» имеет специфическую цитофлюориметрическую нагрузку и не является отражением морфологического понятия «гранулярность», которую отражает параметр SSC; под этим термином следует понимать всю совокупность образований, формирующих клетку, включая любые клеточные органеллы и ядро. Использование этого параметра позволяет судить о соотношении размеров ядра и цитоплазмы;
- FL1, FL2 – каналы детекции специфического флуоресцентного сигнала красителя на разной длине волны.

Анализ информации, получаемый по каналам светорассеяния, дает возможность разделить лейкоциты периферической крови на три популяции – лимфоциты, моноциты и гранулоциты. Лимфоциты характеризуются наименьшими размерами, наиболее крупные клетки – гранулоциты, моноциты занимают промежуточное положение по параметрам FSC. Наиболее низкие характеристики SSC имеют лимфоциты, промежуточные – моноциты и высокие показатели SSC у гранулоцитов.

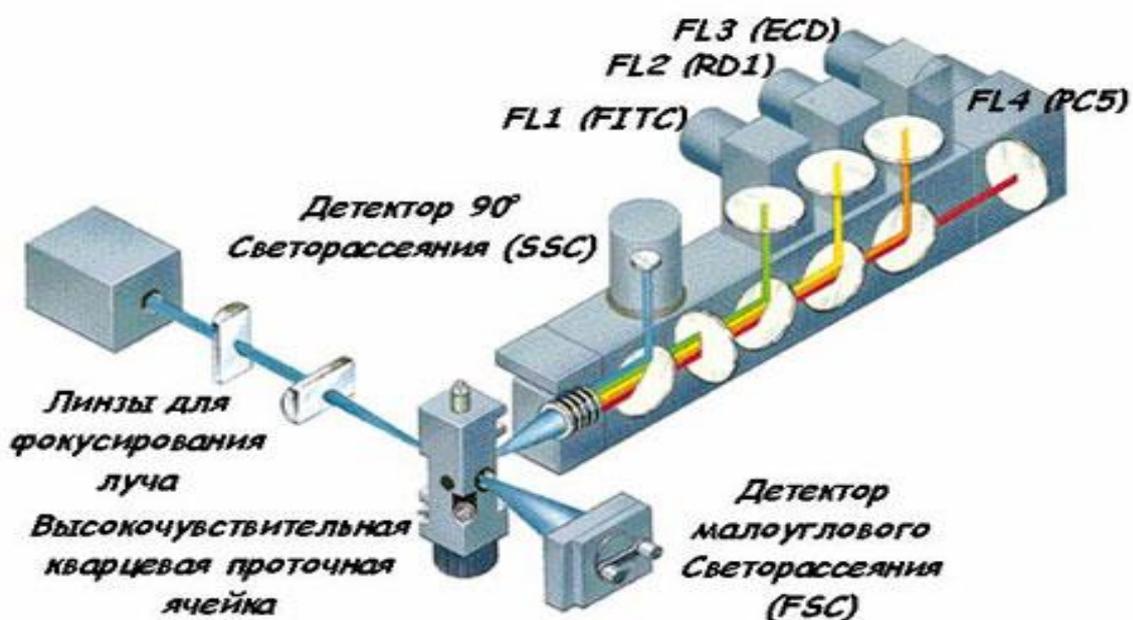


Рисунок № 2 - Схема проточного цитометра

Аллергообследование проводилось всем пациентам с отягощённым аллергологическим анамнезом либо детям с подозрением на аллергическое заболевание путем определения уровня специфических IgE и /или методом скарификационных тестов в зависимости от возраста и особенностей клинической картины у каждого конкретного пациента. **Скарификационные пробы** проводят путем нанесения на кожу ладонной стороны предплечья капли аллергена и контрольных растворов. Отдельным для каждого аллергена скарификатором проводят через каждую каплю параллельные царапины. Через 20 минут производят оценку проб. Развитие

отека в зоне скарификации свидетельствует о положительной реакции. Вместе с кожными пробами либо отдельно от них (когда возрастные ограничения или особенности течения заболевания не позволяли их провести) аллергообследование осуществляли путем определения **специфических IgE** методом ИФА на приборе Siemens Immulite 2000 xpi.

Спирометрия – метод исследования функции внешнего дыхания, включающий в себя измерение объёмных и скоростных показателей дыхания. Данное исследование проводилось всем пациентам с бронхиальной астмой и пациентам группы риска по ее формированию на аппарате Spirovit SP-1 (Schiller AG, Швейцария).

2.5 Дизайн обследования пациентов с избирательным дефицитом IgA

Дизайн исследования можно представить следующим образом (рисунок 3)

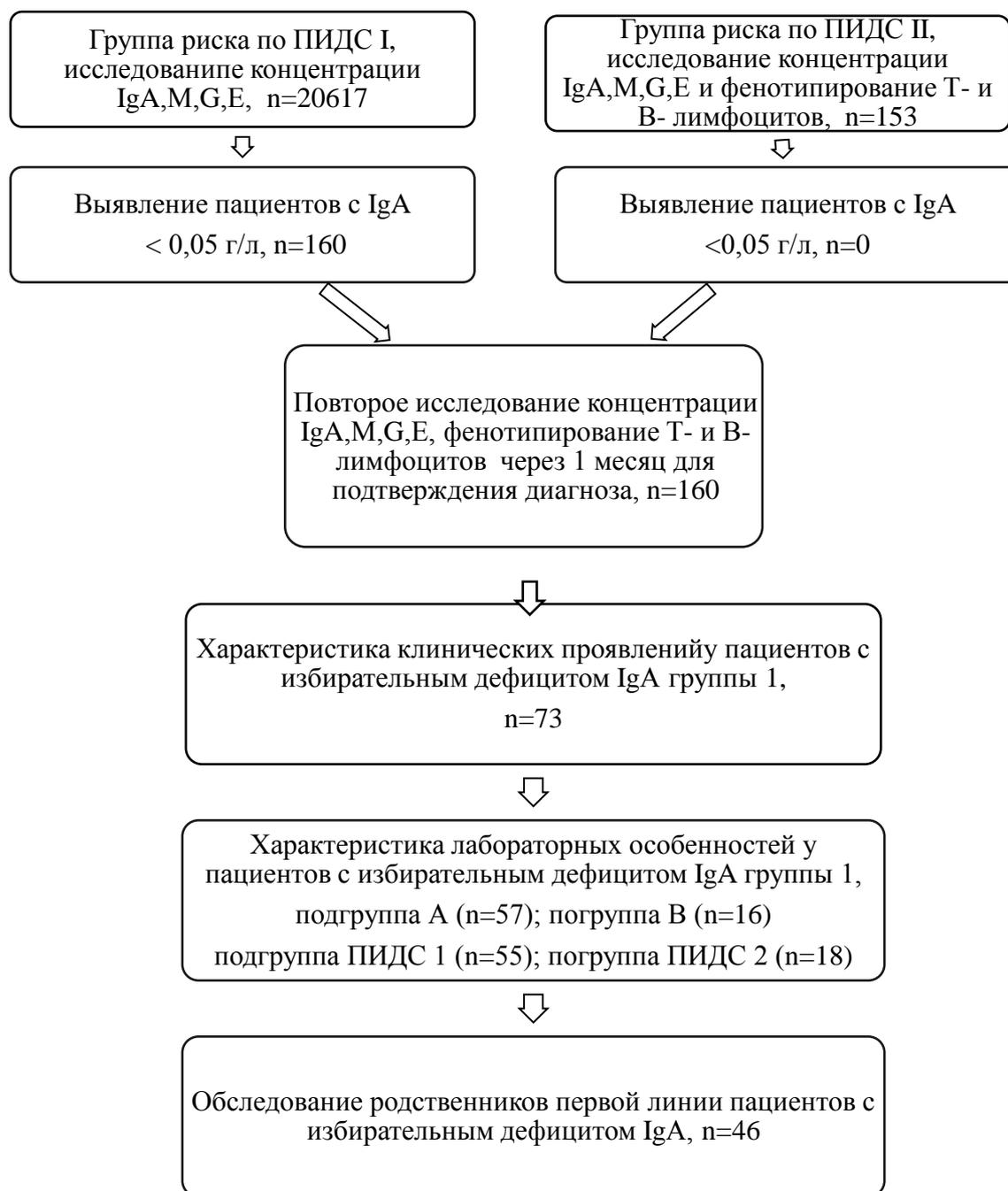


Рисунок 3 - Дизайн исследования пациентов с избирательным дефицитом IgA

2.6 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ и обработка результатов проводились на ПК с использованием стандартных программ Microsoft Excel и пакета статистических программ R версии 3.5.1. Для проверки связи между переменными использовался точный F-тест. Сравнение пропорций и средних значений среди пациентов подгрупп с повышением IgG и без него проведено с помощью точного F-теста и непараметрического критерия Вилкоксона соответственно. Сравнение пропорций и средних значений среди пациентов подгрупп с повышением IgG и без него, а также величин CD и IgG в подгруппах с наличием настораживающих признаков ПИДС и без таковых проведено с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Метод главных компонент был применен для визуализации различий между пациентами с разной концентрацией IgG и группами с различной степенью выраженностью клинических проявлений на основе процентных и абсолютных величин CD соответственно. При тестировании статистических гипотез $p\text{-value} < 0.05$ было использовано для оценки значимости.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА IgA У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО ПИДС

3.1. Частота пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей с наличием настоящих признаков ПИДС

Данные о частоте избирательного дефицита IgA в группах риска по ПИДС необходимы для организации здравоохранения, планирования работы педиатров, врачей общей практики, аллергологов-иммунологов и других специалистов.

Поскольку самым частым признаком ИДС являются инфекционные заболевания, поиск детей с избирательным дефицитом IgA проводился в первую очередь среди детей с отягощенным инфекционным анамнезом.

Формирование данной группы пациентов (группа риска I, n=20617) представляло собой ретроспективную часть исследования и входило в его 1 этап. Анализ медицинской документации пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет за период 2003-2017 годы, направленных участковыми педиатрами на консультацию к аллергологу-иммунологу, позволил выделить среди них группу пациентов с подозрением на ИДС.

Отбор в группу риска I проводился на основании наличия у пациентов настоящих признаков ИДС, степень выраженности инфекционного синдрома устанавливалось на основании направлений участковых педиатров и подробных выписок из амбулаторных карт. Характеристика группы риска I представлена в главе «Материалы и методы».

Соотношение числа пациентов, включенных в группу риска I по отношению к общему числу обратившихся за консультацией к аллергологу-иммунологу в указанный период представлено в таблице 8. В таблице не представлены общее количество детей, направленных на консультацию к аллергологу-иммунологу за период 2003 -2011 года в связи с недоступностью этих данных. В 2012 году в группу риска I вошли 16,5% детей от общего числа направленных на консультацию к аллергологу-иммунологу, в 2013 году 13,6% от общего числа, в 2014 году- 20,3%, в 2015

году- 20,7%, 2016 году -21,5%. Таким образом было установлено, что в период исследования в иммунологическом обследовании нуждались в среднем от 13,6 % до 21,5% впервые обратившихся к аллергологу-иммунологу пациентов. Остальные дети не имели объективных показаний для иммунологического обследования.

Таблица 8 - Формирование группы риска I по ПИДС среди детей с отягощенным инфекционным анамнезом, n

год	Кол-во детей, направленных на консультацию, N	Группа риска I, n	Группа риска I, (n) %
2012	9132	1508	16,5
2013	13580	1842	13,6
2014	10175	2064	20,3
2015	9685	2008	20,7
2016	9294	2001	21,5

n- количество детей, вошедших в группу риска по ПИДС I;

(n)%- % детей, вошедших группы риска по ПИДС I от общего числа направленных на консультацию к аллергологу- иммунологу в указанный период (N);

N- количество детей, направленных к аллергологу- иммунологу в указанный период.

Всего в 2003 и 2004 было обследовано 692 и 998 детей соответственно, и среди них было выявлено только 5 пациентов с избирательным дефицитом IgA, что ненамного чаще, чем в среднем в популяции по данным зарубежных источников – 1:346 и 1:333 соответственно, против 1:400 - 600. Но уже с 2005 года частота впервые выявленных пациентов с данным ПИДС резко увеличилась. Данные представлены в таблице 9. К сожалению, данные за 2007 и 2011 года недоступны. С чем связано увеличение количества вновь выявленных случаев избирательного дефицита IgA, разберём в главе VI «Обсуждение полученных результатов».

Таблица 9 - Частота встречаемости детей с избирательным дефицитом IgA в группе риска по ПИДС I 2003-2017 гг

год	Группа риска I, N	IgA-дефицит, n	IgA-дефицит, (n)%	частота
2003	692	2	0,3%	1:346
2004	998	3	0,3%	1:333
2005	1247	11	0,8%	1:113
2006	1507	9	0,6%	1:167
2007	Нет данных			
2008	1739	14	0,8%	1:124
2009	1660	14	0,8%	1:119
2010	1311	10	0,8%	1:131
2011	Нет данных			
2012	1508	13	0,9%	1:116
2013	1842	19	1%	1:96
2014	2064	14	0,6%	1:147
2015	2008	19	0,9%	1:105
2016	2001	16	0,8%	1:125
2017	2034	16	0,8%	1:127

n- количество впервые выявленных пациентов с избирательным дефицитом IgA в указанный период;

(n)%- % впервые выявленных пациентов с избирательным дефицитом IgA от общего числа пациентов в группы риска I в указанный период;

N- количество детей в группе риска I, впервые обследованных в указанный период.

Таким образом, на 1 этапе исследования нами было установлено, что частота избирательного дефицита IgA у детей из группы риска по ПИДС I с настораживающими признаками ПИД (n=20617), находилась в разные годы составила от 1:96 до 1:346. В среднем за время исследования она составила 1:129 обследованных.

Всего было обнаружено 160 детей с избирательным дефицитом IgA. Из них 73 продолжили участие в исследовании в качестве основной группы наблюдения (группа 1, n=73). Это были дети, чьи родители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Их подробная характеристика представлена в главе IV «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA».

3.2 Частота избирательного дефицита IgA среди детей с диагнозом ИТП

По данным мировой литературы, существует ассоциация между избирательным дефицитом IgA и ИТП[48]. Частота ИТП среди сформированной нами группы пациентов с избирательным дефицитом IgA (группа 1) была значительно выше популяционных значений. Данные представлены в главе «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA». Поэтому дети с диагнозом ИТП представляли собой группу риска II, которая включила в себя 153 ребенка. Характеристика группы представлена в главе II «Материалы и методы».

При обследовании детей группы риска II, проходивших стационарное лечение в отделении гематологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ за период 05.10.2010 по 04.10.2011 годы ни одного ребенка с отсутствием IgA в сыворотке крови нами обнаружено не было. Однако, были выявлены пациенты с другими гуморальными дефектами.

У одного из пациентов группы риска II было диагностировано парциальное снижение IgA. Данное состояние описано в главе I «Обзор литературы».

У двоих пациентов группы риска II, возраст которых составлял 2 и 6 лет на момент исследования, были обнаружены снижения концентрации CD19+ и концентрации IgG. Они были взяты под контроль аллергологов-иммунологов ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. В ходе дальнейшего обследования одному из них был установлен диагноз – младенческая гипогаммаглобулинемия, а второму – ПИДС, дефицит субклассов IgG.

У основной массы пациентов группы риска II, а именно у 114/153 (84,4%) детей отклонений в гуморальном звене иммунитета обнаружено не было. Часть детей имела незначительные снижения концентрации IgG, IgM, IgA, данные представлены в таблице 10. Значимых отклонений в показателях клеточного иммунитета (за исключением 2х вышеупомянутых пациентов со снижением CD19+) пациенты с ИТП не имели.

Таблица 10 - Отклонения в показателях гуморального иммунитета у пациентов группы риска II (ИТП), n

Изменения концентрации АТ	n	(n) %
Снижение IgA, норма- IgG, IgM	5	3,3
Снижение IgM, норма- IgG, IgA	2	1,5
Снижение IgG, норма- IgA, IgM	19	14,1
Снижение IgG, IgM, норма- IgA	5	3,3
Снижение IgG, IgA, норма- IgM	4	2,6
Снижение IgG, IgM, IgA	4	2,6
Норма IgG, IgM, IgA	114	84,4

n- количество пациентов со снижением концентрации данного вида АТ среди пациентов группы риска II (ИТП);

(n)%- % пациентов со снижением концентрации данного вида АТ среди общего числа пациентов группы риска II (ИТП).

Поскольку исследование иммунного статуса проводилась пациентам в разгар клинических проявлений ИТП, никто из них не имел значимых нарушений со стороны клеточного иммунитета, небольшие отклонения от нормы концентрации иммуноглобулинов были расценены как транзиторные. Кроме того, часть пациентов к моменту обследования не достигли 4х летнего возраста, и возможно, имели поздний иммунологический старт.

Всем пациентам с отклонениями от нормы был рекомендован контроль за концентрацией иммуноглобулинов под наблюдением гематолога, иммунолога по месту жительства, поскольку в задачи исследования оценка иммунного статуса в динамике пациентам без выявленного избирательного дефицита IgA не входила.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ДЕФИЦИТОМ IgA

4.1 Клиническая характеристика пациентов с избирательным дефицитом IgA

На 2 этапе исследования работа проводилась с основной группой пациентов (группа 1, n=73), у которых диагноз избирательного дефицита IgA был ранее подтвержден. Их родители/законные представители дали свое согласие на продолжение участия в исследовании и соблюдали установленный режим наблюдения.

Количество представителей мужского и женского пола среди пациентов группы 1 было примерно одинаковым: 33 девочки (45,2%) и 40 мальчиков (54,8%). Возраст манифестации клинических проявлений в среднем составлял $1,8 \pm 1,7$ года при разбросе 0- 7 лет. Возраст больных на момент постановки диагноза составлял от 4 до 16 лет, средний возраст - $6,9 \pm 3,2$ лет. Средний возраст мальчиков на момент постановки диагноза составил $6,8 \pm 3$ года, девочек - $7,1 \pm 3,4$ года. У большинства пациентов 40/73 (55%) окончательный диагноз в соответствии с критериями был установлен в возрастном диапазоне 4-7 лет. Данные представлены в таблице 5 главы II «Материалы и методы».

4.1.1 Причины для обращения к аллергологу- иммунологу пациентов с избирательным дефицитом IgA

Самым частым поводом для направления к аллергологу- иммунологу у пациентов с избирательным дефицитом IgA были частые ОРВИ, протекавшие без осложнений. Эту жалобу считали у себя основной 25/73 (34,2%) пациентов. Второй по частоте была жалоба на ОРВИ, протекавшие с обструктивным синдромом, она встречалась у 17/73 (23,3%) детей группы 1. В их числе 8/17 (47,1%) детей переносили обструктивные бронхиты 4-8 раз в год, 9/17 (52,9%) 8-12 раз в год.

Чуть реже пациентов и их родителей беспокоили бактериальные инфекции (пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, гаймориты, гнойные отиты, упорное течение пиелонефрита) либо осложненное течение респираторных инфекций с потребностью в частой антибактериальной терапии и формировании очагов хронической инфекции. Данные представлены в таблице 11. Частую антибактериальную терапию более 6 раз в год получали 19/73 (26%) пациентов группы 1, ее продолжительность составила от 5 до 21 дня и в среднем была $9,9 \pm 4,2$ дней.

Таблица 11 - Основные жалобы пациентов с избирательным дефицитом IgA на приеме у аллерголога- иммунолога, n

Повод для обращения	n	(n)%	Пол
Частые ОРВИ без осложнений	25	34,2	М-11; Ж-14
ОРВИ с обструктивным синдромом	17	23,3	М-11; Ж-6
ОРВИ с осложненным течением	10	13,7	М-7; Ж-3
Повторные бактериальные инфекции	13	17,8	М-5; Ж-8
Другое	8	11,0	М-6; Ж-2

n- количество детей с указанными жалобами в группе 1;

(n)%- % детей с указанными жалобами по отношению к общему числу пациентов группы 1.

К группе «Другое» отнесены пациенты с аутоиммунными заболеваниями, длительной диареей, туберкулезом, наличием ПИДС у близких родственников.

В ходе сбора семейного анамнеза было установлено, что неблагоприятный преморбидный фон (патология протекания беременности, родов, отягощенный акушерский и ранний неонатальный анамнез) отмечался у 30/73 (41,1%) пациентов.

В результате проспективного наблюдения за пациентами группы 1, длительность которого составила от 4 до 11 лет, средняя продолжительность $6,9 \pm 1,7$ лет, нами было установлено, что самыми частыми клиническими

проявлениями у пациентов с избирательным дефицитом IgA были инфекционные и аутоиммунные заболевания, очень высокой была частота атопии. Онкологических заболеваний среди них выявлено не было.

4.1.2 Характеристика спектра инфекционной патологии

Мы установили, что спектр инфекционной патологии у пациентов с избирательным дефицитом IgA был достаточно широк. Ведущее место в нем занимали инфекционные заболевания респираторного тракта. ОРВИ с лихорадкой более 6 раз в год и продолжительностью от 3 до 9 дней, в среднем $6,5 \pm 1,7$ дней, были диагностированы у 42/73 (57,5%) пациентов группы 1. В их числе 22/73 (30,1%) ребенка с избирательным дефицитом IgA переносили ОРВИ 6-8 раз в год, а 20/73 (27,4%) 10-12 раз в год. Данные представлены в таблице 12. Основная часть инфекционных эпизодов протекала в осенний и зимний период. Манифестация рецидивирующих ОРВИ приходилась на ранний возраст от 0 до 5 лет, средний возраст $1,7 \pm 1,4$ года. Статистически значимых различий по половому признаку у детей с разной частотой инфекционных эпизодов в анамнезе с помощью точного F-теста установлено не было.

Таблица 12 - Частота ОРВИ среди пациентов с избирательным дефицитом Ig A, n

Количество ОРВИ/ год	n	(n)%	Пол
<6	31	42,5	М-15; Ж-16
6-8	22	30,1	М-11; Ж-11
10-12	20	27,4	М-12; Ж-8

n- количество детей в группе 1 с указанным числом ОРВИ в год;

(n)%- % детей с указанным числом ОРВИ в год по отношению к общему числу пациентов группы 1.

По частоте поражения в структуре инфекционной заболеваемости преобладали болезни ЛОР- органов и респираторного тракта. Чаще

встречались рецидивирующие респираторные заболевания верхних дыхательных путей, они были выявлены у 39/73 (53,4%) пациентов с избирательным дефицитом IgA. Инфекционные эпизоды пациенты данной группы переносили по-разному. Было установлено, что большая их часть, а именно 25/39 (64,1%), переносили инфекции ЛОР-органов часто, но без осложнений. В то время как остальные 14/39 (36,9%) пациентов переносили те же эпизоды с осложнениями, часто с потребностью в длительной (от 7 до 14 дней, в среднем $8,9 \pm 2,2$ дней) антибактериальной терапии.

В результате наблюдения мы установили, что абсолютное большинство пациентов с избирательным дефицитом IgA и частыми инфекционными заболеваниями ЛОР-органов сформировали очаги хронической инфекции, (всего 37/39, то есть 94,9% детей этой группы). В их числе у 21/39 (53,8%) пациента был диагностирован хронический аденоидит, из них 9/39 (23,1%) потребовалось аденотомия в связи со стойким воспалением носоглоточной миндалины (с преобладанием гнойных форм), наличием средних отитов несколько раз в год, экссудативных отитов, прогрессирующего снижения слуха несмотря на использование противовоспалительной и антибактериальной терапии. У 16/39 (41,0%) пациентов был диагностирован хронический тонзиллит, в их числе у 5/39 (12,8%) - его декомпенсированная форма. Лишь 1/39 пациенту была проведена тонзилэктомия в связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения, для всех остальных эффективными оказались назначение местных противовоспалительных и антибактериальных средств, промывание небных миндалин классическим и аппаратным методами.

Вторыми по частоте в структуре инфекционной заболеваемости детей с избирательным дефицитом IgA были инфекционные заболевания бронхолегочной системы. Бронхиты по данным анамнеза и катамнеза встречались у 37/73 (50,7%) детей группы 1. У основной их части, а именно у 30/73 (41,1%) отмечались бронхиты с упорным, рецидивирующим течением, в том числе обструктивные: 21/30 (70%) переносили обструктивные

бронхиты 4-8 раз в год, а 9/30 (30%)- 8-12 раз в год. По результатам обследования, которое включало в себя спирометрическое исследование, проведение аллергодиагностики методом кожных проб и /или специфических IgE, 20/30 (66,7%) детям, имевшим в анамнезе рецидивирующие обструктивные бронхиты, был установлен диагноз БА. Число детей с БА среди общего числа пациентов с избирательным дефицитом IgA составило 20/73 (27,3%). Диагноз был установлен в срок от 6 месяцев до 36 месяцев от возникновения первых симптомов, в среднем составил $18,5 \pm 8,8$ месяцев.

Другие инфекционные заболевания у пациентов группы 1 встречались реже. Пневмония в анамнезе была диагностирована у 5/73 (20,5%) из них, а 3/73 (4,1%) пациента с избирательным дефицитом IgA имели более 1 пневмонии в течение календарного года.

Кроме того, среди пациентов с избирательным дефицитом IgA было 7/73 (9,6%) детей с рецидивирующими инфекциями МВС. Возраст дебюта находился в диапазоне от 4 до 18 месяцев, составил в среднем $10,4 \pm 4,8$ месяцев. Несмотря на проводимую противовоспалительную, антибактериальную терапию 5/73 (6,8%) детей в последствие сформировали хронический пиелонефрит, находились на диспансерном учете у нефролога.

У 5/73 (6,8%) пациентов группы 1 был диагностирован рецидивирующий фурункулез. Инфекционные заболевания кожи манифестировали у пациентов с избирательным дефицитом IgA не слишком рано, в возрасте от 4 до 15 лет, в среднем в $9,4 \pm 4,5$ года. У 4 из 5 пациентов с рецидивирующим фурункулезом был диагностирован АтД как дополнительный фактор риска. Короткие курсы антибактериальных препаратов (5 дней) оказались неэффективны, требовалась более продолжительная терапия от 14 до 21дней, в среднем $16,8 \pm 2,8$ дней для того, чтоб купировать инфекционный процесс в коже.

Острые кишечные инфекции встречались у 18/73 (24,7%) пациентов группы 1, половина из них, а именно 9/73 (12,3%) имели более 2х эпизодов в анамнезе. В основном повторным кишечным инфекциям были подвержены

дети дошкольного и младшего школьного возраста в возрасте от 1 года до 8 лет, средний возраст $3,6 \pm 2,5$ года. Они протекали в лёгкой и средне - тяжелой форме и не требовали госпитализации, за исключением 1 ребенка, у которого инфекционный гастроэнтероколит, вызванный E. Coli, осложнился гемолитико-уремическим синдромом и развитием острой почечной недостаточности.

Еще 5/73 (6,8 %) детей с избирательным дефицитом IgA оказались уязвимы для паразитарных инфекций, они перенесли лямблиоз в дошкольном возрасте. Заболевание было диагностировано в возрасте от 3 до 5 лет, в среднем $3,8 \pm 0,8$ лет, тяжелых форм течения заболевания среди пациентов группы 1 выявлено не было, терапия противомикробными средствами была эффективна. В целом, распространенность кишечных и паразитарных инфекций в группе 1 не была слишком высока.

4.1.3 Характеристика спектра неинфекционной патологии

В спектре неинфекционной патологии в группе 1 высокой была частота пациентов с атопическими и аутоиммунными заболеваниями, достаточно высокой у них оказалась частота заболеваний ЖКТ. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Частые неинфекционные проявления у пациентов с избирательным дефицитом IgA, n

Группа заболеваний	n	(n)%	пол
Атопические заболевания	44	60,3	М- 31; Ж-13
Аутоиммунные заболевания	13	17,8	М-5; Ж-8
Заболевания ЖКТ	20	27,4	М-11; Ж-9

n- количество пациентов с указанной группой заболеваний в группе 1;

(n)%- % пациентов с указанной группой заболеваний среди детей группы 1.

Большая часть пациентов с избирательным дефицитом IgA предъявляли жалобы, характерные для атопических заболеваний. В ходе

исследования atopические заболевания были диагностированы у 44/73 (60,3%) пациентов группы 1, что значительно превышает популяционные показатели [29,87,89,140]. Дебют atopических заболеваний приходился на возраст от 0 до 9 лет, средний возраст манифестации составил $2,9 \pm 3,0$ года. Удалось установить с помощью точного F- теста, что распространенность atopических заболеваний в группе 1 среди мальчиков достоверно выше, чем среди девочек ($p < 0,001$, ДИ1 62,8%- 87,7%, ДИ2 24,7%- 56,3%). Статистически значимых различий по другим группам заболеваний установлено не было.

Спектр atopических заболеваний пациентов группы 1 и их частота представлены в таблице 14. Наиболее распространены были: АтД у 31/73 ребенка (42,5%), АР у 21/73 (28,8%) ребенка и БА у 20/73 ребенка (27,4%).

Таблица 14 - Спектр аллергологической патологии у пациентов с избирательным дефицитом IgA, n

Атопические заболевания	n	(n) %	Пол
Аллергический ринит	21	28.8	М-17; Ж-4
Атопический дерматит	31	42.5	М-23; Ж-8
Бронхиальная астма	20	27.4	М-15; Ж-5
Пищевая аллергия	10	13.7	М-9; Ж-1
Медикаментозная аллергия	5	6.8	М-4; Ж-1

n - количество пациентов с указанным аллергическим заболеванием в группе 1;

(n)% - % пациентов с данным аллергическим заболеванием среди детей группы 1.

Удалось установить с помощью точного F- теста, что распространенность всех видов atopических заболеваний, за исключением медикаментозной аллергии, обнаруженных в группе 1, среди мальчиков была достоверно выше, чем среди девочек: АР ($p < 0,004$, ДИ1 28,5%- 57,7%, ДИ2 4,8%- 27,3%); АтД ($p < 0,004$, ДИ1 42,2%- 71,5%, ДИ2 12,8%- 41%); БА ($p < 0,003$, ДИ1 24,2%- 53%, ДИ2 6,7%- 30,9%); пищевая аллергия ($p < 0,016$, ДИ1 12,3%- 37,5%, ДИ2 0,5%- 15,3%).

В группе 1 количество детей с аутоиммунными заболеваниями составило 13/73 (17,8%) человек, что значительно выше популяционной частоты. Среди них были представлены практически все группы аутоиммунных нарушений. Возраст дебюта составлял от 6 месяцев до 11 лет, средний возраст манифестации составил $3,7 \pm 3,3$ года.

В число пациентов с избирательным дефицитом IgA вошли дети со следующими группами аутоиммунных заболеваний:

- группа системных аутоиммунных заболеваний (n=2): антифосфолипидным синдромом -1 и очаговая склеродермия-1;
- группа аутоиммунных гастропатий (n=3): аутоиммунный гепатит-3;
- группа аутоиммунных костно- мышечных заболеваний (n=3): ювенильный идеопатический артрит-3;
- группа аутоиммунных заболеваний кожи и ее производных (n=4): псориаз-1 и очаговая алопеция-3;
- группа аутоиммунных заболеваний почек (n=1): гломерулонефрит-1;
- группа аутоиммунных гематологических заболеваний (n=4): ИТП-3 и ГА -1;

Группы аутоиммунных заболеваний эндокринной системы среди пациентов с избирательным дефицитом IgA обнаружено не было.

У некоторых детей отмечалось сочетание сразу нескольких аутоиммунных феноменов. Это наглядно иллюстрирует клинический пример, в котором у ребенка в процессе наблюдения последовательно развивалось несколько аутоиммунных заболеваний.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент: мальчик (25.10.2000), на момент постановки диагноза 7 лет
Основной диагноз: ПИДС, избирательный дефицит IgA

Сопутствующий диагноз: синдром Фишера-Эванса (ИТП, ГА); антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит 1 типа.

Анамнез жизни: ребенок от II беременности, протекавшей физиологически, 2 срочных родов. При рождении вес 3450 грамм, длина 54 см.

Аллергологический анамнез: АД манифестировал на Iом году жизни.

Анамнез заболевания: с рождения ОРВИ 5-6 раз в год протекали с лихорадкой без бактериальных осложнений. С 4х лет переносил частые средние отиты 3- 4 раза в год и гнойные гаймориты 2 раза в год. В 4 года после ОРВИ впервые возникли профузные носовые кровотечения, кишечное кровотечение, обильный кожный геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи и множественных экхимозов, геморрагических элементов на слизистой ротовой полости. В общем анализе крови (ОАК) отмечено снижение тромбоцитов (PLT) до 2 тыс/мкл. Терапия ВВИГ 0,8 г/кг без эффекта (PLT 28 тыс/мкл и геморрагический синдром без динамики). Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон в/в 2 мг/кг + per os 2 мг/кг) + ВВИГ 0,5 г/кг без эффекта. Положительный эффект был получен на фоне ВВИГ №3 1г/кг, СЗП № 6, переливанием эритроцитарной массы. Геморрагический синдром купирован, PLT 155 тыс/мкл.

В 6 лет у ребенка без явного провоцирующего фактора появилось желтушное окрашивание кожных покровов и слизистых, темная моча. Госпитализирован с диагнозом ГА. При обследовании обнаружена гепатомегалия +3,0 см, снижение концентрации гемоглобина (Hb) до 73 г/л, повышение непрямого билирубина (ID-BIL) 57,6 г/л. Концентрация IgA <0,05 г/л, Anticardiolipin IgG 72,1 (норма 0-23), анти-dsDNA (АТ к двухспиральной ДНК) 27 (норма 0-2), проба Кумбса положительная (прямая и непрямая). На фоне терапии ВВИГ в курсовой дозе 30 г/кг отмечена положительная динамика в виде повышения Hb, снижения ID-BIL, сокращения размеров печени.

В 7 лет ребенок впервые был направлен к аллергологу- иммунологу на обследование, при котором обнаружено IgA <0,05 г/л, умеренное снижение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов (абс), однократно выявлено

повышение количества двойных негативных CD3+ CD4- CD8- до 22% (норма до 2%), ANA (АТ к ядерным АГ) 1,64 (норма до 1,0). Установлен диагноз ПИДС, избирательный дефицит IgA, высокий риск рецидива аутоиммунных заболеваний крови, в связи с чем осуществлялось постоянное динамическое наблюдение с целью исключить аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), а также формирование ОВИН.

В 8 лет после перенесенного ОРВИ ребенок госпитализирован с тромбоцитопеническим кризом (PLT 1-2 тыс/мкл) и выраженным геморрагическим синдромом. Терапия ВВИГ в курсовой дозе 30 г/кг (из расчета 1 г/кг) без эффекта. Терапия ГКС (преднизолон per os 2 мг/кг) + ВВИГ в курсовой дозе 30г/кг с эффектом. Геморрагический синдром купирован, PLT 400 тыс/мкл.

В 9 лет у ребенка возникают рецидивирующие эпизоды лихорадки неясного генеза, периодические боли в животе, не связанные с погрешностью в диете. При обследовании обнаружено выраженное повышение уровня трансаминаз, титров ANA, стойкая гипергаммаглобулинемия. Ребенку выставлен диагноз аутоиммунный гепатит. Терапия ГКС и азатиоприном. Биопсия печени не проводилась в связи с наличием однозначного диагноза. Эффект от иммуносупрессивной терапии хороший, уровень трансаминаз практически нормализовался, и все остальные клинические и биохимические показатели значительно улучшились.

Семейный анамнез: аутоиммунных заболеваний у родственников нет. Проведено исследование иммунного статуса ближайших родственников. Мать, 34 года – норма. Отец, 35 лет – повышение IgE до 2477 г/л (норма до 130 г/л), остальные показатели в пределах нормы. Брат, 10 лет – повышение IgE до 178 г/л (норма до 120 г/л), остальные показатели в пределах нормы.

Особенностью данного клинического наблюдения является последовательное формирование целого ряда аутоиммунных феноменов у ребенка с избирательным дефицитом IgA, с повторными госпитализациями, сопровождающимися массивной терапией, постепенное ухудшение

состояния и снижение качества жизни. Обращает на себя внимание поздняя постановка диагноза ПИДС, хотя его анамнез позволял заподозрить ПИДС значительно раньше.

Следующей группой заболеваний, частота которых оказалась достаточно высокой среди пациентов с избирательным дефицитом IgA, были заболевания ЖКТ. Они были диагностированы у 20/73 (27,4%) пациентов группы 1 (мальчики- 11, девочки- 9). Пациентов с целиакией в их числе не было. Чаще всего у пациентов с избирательным дефицитом IgA были диагностированы хронический гастродуоденит и хронический энтероколит соответственно. Данные об их частоте у пациентов группы 1 представлены в таблице 15. Возраст манифестации клинических проявлений находился в диапазоне от 4 месяцев до 8 лет, средний возраст составил $2,4 \pm 2,3$ года.

Таблица 15 - Распространенные заболевания ЖКТ у пациентов с избирательным дефицитом IgA, n

Заболевание	n	(n) %	пол
Афтозный стоматит	3	4,1	М-2; Ж-1
Хронический гастродуоденит	7	9,6	М-5; Ж-2
Хронический энтероколит	8	11,0	М-5; Ж-3

n- количество пациентов с указанными заболеваниями ЖКТ в группе 1;

(n)%- % пациентов с указанными заболеваниями ЖКТ среди пациентов группы 1.

Один ребенок в течение нескольких лет находился в поле зрения гастроэнтерологов с синдромом мальабсорбции, стойкими воспалительными изменениями ЖКТ. В последствие у него была диагностирована болезнь Уиппла. Данный случай проиллюстрирован ниже клиническим наблюдением и опубликован в издании, рекомендованном Высшей Аттестационной Комиссией при Минобрнауки России РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Клиническое наблюдение №2

Пациент: мальчик (08.01.2001), на момент постановки диагноза 4 года
Клинический диагноз: ПИДС, избирательный дефицит IgA
Сопутствующие диагнозы: болезнь Уиппла, вторичная лактазная недостаточность, поверхностный фундальный гастрит.

Анамнез жизни: мальчик от III беременности (I -медицинский аборт по желанию, II – медицинский аборт по показаниям) протекавшей на фоне анемии, многоводия, 1 срочных родов со стимуляцией родовой деятельности. Вес при рождении 3600 грамм, длина 53 см. С рождения находился на смешанном вскармливании, прибавка веса за 1ый месяц составила 300 грамм. При переходе на искусственное вскармливание низколактозной смесью прибавка за 2ой месяц составила 1,5 кг. Дальнейший неонатальный период без особенностей.

Аллергологический анамнез: в 9 месяцев анафилактическая реакция, триггер не установлен (госпитализация), в 1 год острая крапивница.

Анамнез заболевания: с 1 года стул 7-8 раз в день скудный, периодически обильный, всегда зловонный с зеленоватой слизью. Взаимосвязи с пищевыми продуктами не отмечалось. В 2 года в результате плановой госпитализации был установлен диагноз целиакия, лактазная недостаточность (биопсия слизистой оболочки кишечника не проводилась). Аглиадиновая диета в течение 5 месяцев без эффекта (стул оставался жидким и зловонным, в весе не прибавлял). В 3 года проходил стационарное обследование, был выписан с диагнозом: целиакия, атипичная форма, хронический гастродуоденит. В иммунном статусе впервые было выявлено IgA<0,05 г/л в сыворотке крови. Это позволило заподозрить вероятный ПИДС, однако возраст менее 4 лет не позволял выставить окончательный диагноз. После отмены аглиадиновой диеты отмечалась положительная динамика прибавок веса, однако стул оставался неустойчивым. Спустя 3 месяца, после эндоскопического морфологического исследования биоптатов слизистой 12-перстной и тощей кишки был выставлен диагноз – болезнь

Уиппла. Назначена антибактериальная терапия – ко-тримаксозолом, на фоне которой отмечалась стойкая (до 7 месяцев) нормализация колитического синдрома. В 4 года при повторном иммунологическом исследовании повторно обнаружено IgA <0,05 г/л, остальные показатели гуморального и клеточного иммунитета были в пределах нормы. Ребенку был установлен диагноз: ПИДС, избирательный дефицит IgA. В 4 года возобновились эпизоды разжиженного стула, эффект от ко-тримаксозола отсутствовал. Была проведена смена антибактериальной терапии, на фоне приема тетрациклина стул полностью нормализовался. Получал терапии ВВИГ из расчета 0,3 г/кг раз в 3 месяца по инфекционным показаниям (переносил более 10 ОРВИ в год, осложнявшиеся отитами, гнойными ринитами, трахеобронхитами). На фоне проводимой длительной антибактериальной терапии, терапии ВВИГ отмечена положительная динамика по заболеванию, снижение частоты и тяжести инфекционных эпизодов. Анафилактических реакций не отмечалось. В дальнейшем, по результатам контрольного эндоскопического обследования, был установлен диагноз: болезнь Уиппла, ремиссия.

Семейный анамнез: аутоиммунных заболеваний у родственников нет. Проводилось исследование иммунного статуса ближайших родственников. Мать, 34 года – показатели гуморального и клеточного иммунитета в пределах нормы. Отец с семьей не проживает, данных нет.

Особенностью данного клинического примера является сочетание у ребенка двух относительно редких состояний. У данного пациента диагноз болезни Уиппла был выставлен спустя более чем 2 года от возникновения клинических симптомов. Возможные причины этого описаны в главе «Обсуждение полученных результатов».

4.2 Особенности клинических проявлений у пациентов с избирательным дефицитом IgA с различными лабораторными характеристиками

Катамнестическое наблюдение на 2 этапе за пациентами с избирательным дефицитом IgA, помимо описания клинической картины,

включало в себя и динамическое лабораторное обследование не реже раза в год. Оно позволило в составе группы 1 выделить 2 подгруппы в зависимости от лабораторных характеристик (подгруппа А и подгруппа В):

Подгруппа А включила в себя 57 пациентов с IgA <0,05 г/л в сыворотке крови (мальчики- 32, девочки- 25, средний возраст на момент постановки диагноза составлял $7,6 \pm 3,3$ года);

Подгруппа В включила в себя 16 пациентов, у которых IgA <0,05 г/л сочеталось со стойким повышением концентрации IgG в повторных иммунограммах (мальчики- 8, девочки- 8, средний возраст на момент постановки диагноза составлял $5,4 \pm 1,6$ лет).

Был проведен сравнительный анализ этих подгрупп по основным клиническим и лабораторным категориям с помощью точного F-теста и непараметрического критерия Вилкоксона.

Возраст дебюта клинических проявлений достоверно не отличался и составлял в среднем 1,8 лет при разбросе 0-7 лет в подгруппе А и 0-5 лет в подгруппе В ($p=0,823$). В половой характеристике подгрупп А и В значимых отличий получено не было ($p=0,778$). Статистически значимых отличий в частоте ежегодных инфекционных эпизодов ($p=0,879$), количестве атопических состояний ($p=0,154$) и заболеваний ЖКТ ($p=0,119$) получено не было. Данные представлены в таблице 16.

Достоверное различие подгрупп А и В было обнаружено лишь в спектре аутоиммунной патологии. Аутоиммунные заболевания были выявлены 6/57 в подгруппе А и 7/16 в подгруппе В ($p=0,005$), что отражено в таблице 16 и визуализировано на рисунке 4.

Таблица 16 - Сравнительная характеристика пациентов подгрупп А и В по клиническим категориям

Переменная	Клинические категории	подгруппа А	подгруппа В	p-value
Пол	жен	25	8	0,778
	муж	32	8	
Количество ОРВИ в год	<6	24	7	0,879
	6-8	8	4	
	10-12	15	5	
Аутоиммунные заболевания	да	6	7	0,005
	нет	51	9	
Заболевания ЖКТ	да	13	7	0,119
	нет	44	9	
Атопические заболевания	да	37	7	0,154
	нет	20	9	

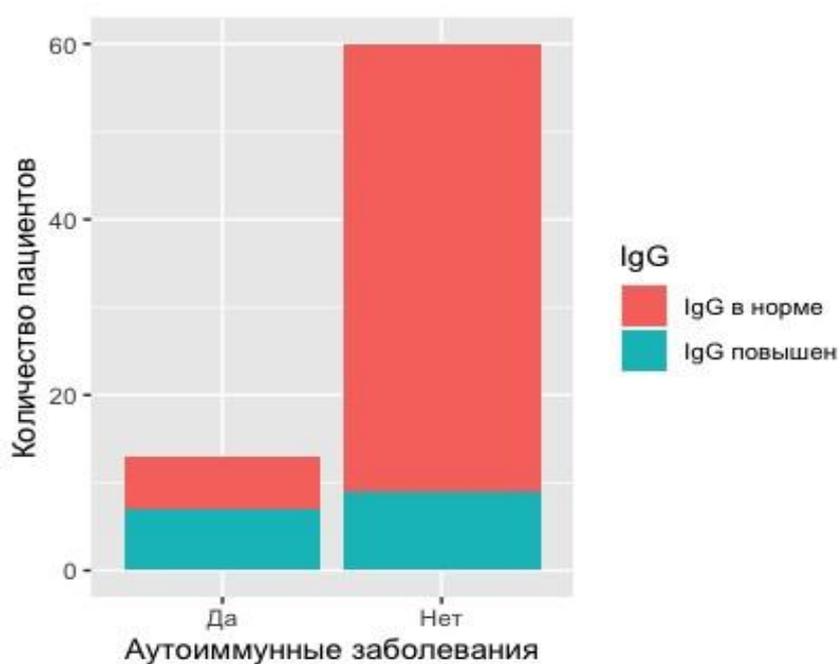


Рисунок 4 - Гистограмма: количество пациентов с аутоиммунными заболеваниями в подгруппах А и В

Статистически значимых различий в спектре аллергических заболеваний у пациентов с избирательным дефицитом IgA в подгруппах А и В установлено не было. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Сравнительная характеристика спектра атопических заболеваний у пациентов подгрупп А и В

Атопическое заболевание	категория	группа А	группа В	p-value
Аллергический ринит	Да	18	3	0.372
	Нет	39	13	
Атопический дерматит	Да	25	6	0.778
	Нет	32	10	
Бронхиальная астма	Да	17	3	0.531
	Нет	40	13	
Пищевая аллергия	Да	7	3	0.681
	Нет	50	13	
Медикаментозная аллергия	Да	2	3	0.067
	Нет	55	13	

При проведении сравнительного анализа субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов в подгруппах А и В методом непараметрического критерия Вилкоксона статистически значимых различий в концентрации относительных и абсолютных величин CD3+, CD8+, CD19 +, CD16/56+ обнаружено не было. Данные представлены в таблице 18 и визуализированы на рисунке 5.

Таблица 18 - Сравнительный анализ субпопуляционного состава Т-и В- лимфоцитов у пациентов подгрупп А и В

Клетки	группа А		группа В		p-value
	среднее	min-max	среднее	min-max	
CD3, %	67.6	44-84	66.9	44-79	0.862
CD3, абс	2075	61-3580	2025	634-4030	0.672
CD4, %	36.5	18-52	34.5	22-48	0.378
CD4, абс	1137	440-2382	1074.9	260-2448	0.699
CD8, %	25.9	13-41	24.8	18-32	0.704
CD8, абс	815.7	155-1690	787.6	259-1661	0.665
CD19, %	17.7	8.5-41	14.8	8-21	0.126
CD19, абс	568	204-1327	452.4	90-836	0.243
CD16/56, %	10.6	3-32	12.6	5-33	0.384
CD16/56, абс	341.8	58-1384	337.2	79-529	0.292

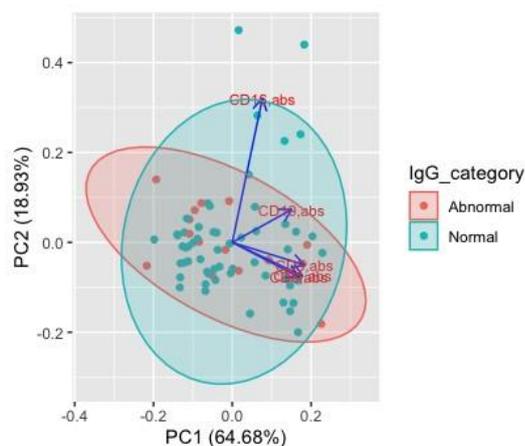
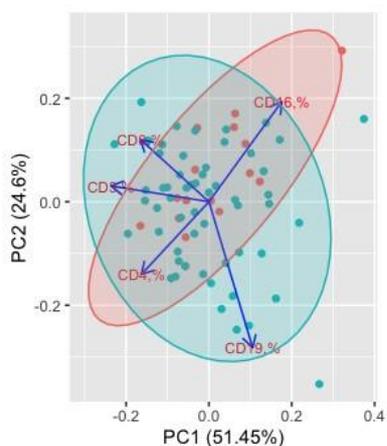


Рисунок 5 - Метод главных компонент (Principal Component Analysis): субпопуляционный состав Т- и В- лимфоцитов у пациентов в подгруппах А и В

Метод главных компонент еще раз иллюстрирует, что различия в параметрах субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов статистически не значимы.

4.3 Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с избирательным дефицитом IgA с разной степенью выраженности признаков ПИДС

Изучение и анализ клинических проявлений избирательного дефицита IgA у пациентов группы 1 позволили нам разделить их на 2 подгруппы (ПИДС 1 и ПИДС 2) в зависимости от наличия в их анамнезестораживающих признаков ПИДС согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена» 2014 года, приведенными в главе «Материалы и методы исследования».

В группу ПИДС 1 вошли 55 детей, у которых имелись те или иныестораживающие признаки ИДС (мальчики – 29, девочки -26, средний возраст $6,6 \pm 2,9$ лет);

В группу ПИДС 2 вошли 18 детей с отягощенным инфекционным анамнезом (мальчики -11, девочки-7, средний возраст $7,2 \pm 3,5$ лет), однако не имеющие на момент обращения объективных признаков ИДС, согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях. Например, направляющим диагнозом участкового педиатра были рецидивирующие пневмонии. Однако, при детальном изучении анамнеза было установлено, что ребенок перенес пневмонию в возрасте 1 года, а затем в возрасте 5 лет, а не в течение одного года, согласно клиническим рекомендациям.

Возраст дебюта клинических проявлений достоверно не отличался и составил в среднем 1,7 в подгруппе ПИДС 1 при разбросе 0-7 лет и 1,9 в

подгруппе ПИДС 2 при разбросе 0-5 лет ($p=0,628$). В половой характеристике подгрупп ПИДС 1 и ПИДС 2 значимых отличий получено не было ($p=0,54$).

В подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2 был проведен сравнительный анализ субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов, а также концентрации IgG, который у части пациентов выходил за пределы референсных значений. Сравнение величин было проведено с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Данные приведены в таблице 19.

Таблица 19 - Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса пациентов в подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2

Категория	ПИДС 1		ПИДС 2		p-value
	среднее	min-max	среднее	min-max	
CD3, %	68.3	44-84	64.7	44-80	0.191
CD3, абс	2048	179-4030	2114	61-3480	0.613
CD4, %	36.5	18-52	34.9	22-44.5	0.493
CD4, абс	1113	260-2448	1156.6	317-2011	0.853
CD8, %	25.9	13-41	25.1	16-37	0.863
CD8, абс	792	155-1661	863.1	259-1690	0.548
CD19, %	16	8-31	20.3	10-41	0.036
CD19, абс	501.2	90-1164	669.4	144-132	0.056
CD16/56, %	10.8	3-32	11.7	3-33	0.99
CD16/56, абс	326.7	58-1207	383.7	120-1384	0.754
IgG	14,4	6,8-22,2	12.4	8.2-19.2	0.04

В результате было установлено, что в подгруппе ПИДС 1 среднее относительное количество В- лимфоцитов (CD19+) было достоверно ниже, чем у пациентов подгруппы ПИДС 2 ($p=0,036$). Однако абсолютное число В-лимфоцитов (CD19+) в тех же группах достоверно не отличалось между собой ($p=0,056$). Данные представлены в таблице 19 и визуализированы на рисунке 6.

Также было установлено, что у детей в подгруппе ПИДС 1 концентрация IgG в сравнении с подгруппой ПИДС 2 была достоверно выше ($p=0,04$). Данные приведены в таблице 19 и визуализированы на рисунках 6 и 7.

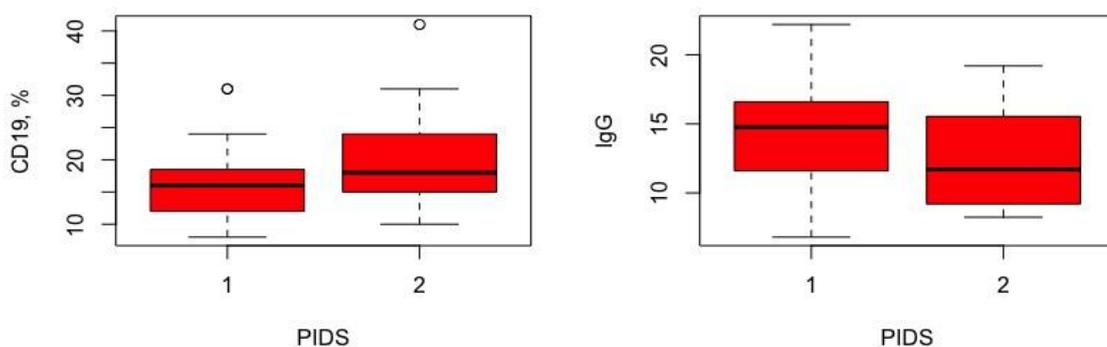


Рисунок 6 - Концентрация относительного количества CD19+ и IgG у детей с избирательным дефицитом IgA в подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2

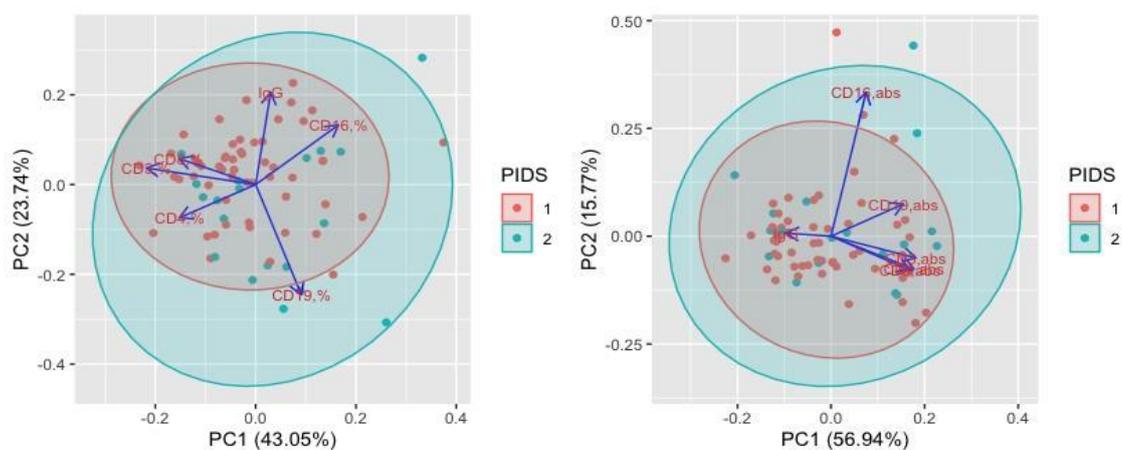


Рисунок 7 - Метод главных компонент (Principal Component Analysis): Концентрация относительного количества CD19+ и IgG у детей с избирательным дефицитом IgA в подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2

Метод главных компонент демонстрирует, что клеточные факторы в патогенезе не задействованы, это подтверждается противоположным направлением вектора IgG. Это косвенно подтверждается снижением CD 19+ и повышением IgG в подгруппе ПИДС 1, таким образом главная роль в патогенезе принадлежит гуморальному иммунному ответу.

ГЛАВА 5. СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА IgA

На 3 этапе исследования исследовался иммунный статус и собирался подробный семейный анамнез с родственниками первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA в составе группы 2 (n=46). Было обследовано 20 семей. В их числе были 38 взрослых и 8 сибсов, возраст которых не достиг 18 лет на момент исследования. В состав группы 2 вошли 20 женщин в возрасте от 22 до 46 лет, средний возраст на момент исследования составил $32,9 \pm 7,3$ лет; 17 мужчин в возрасте от 19 до 48 лет, средний возраст составил $34,4 \pm 7,9$ лет; 8 сибсов в возрасте от 4 до 12 лет, средний возраст $7,4 \pm 2,9$ лет. В числе сибсов было 3 мальчика и 5 девочек. Никто из них ранее у иммунолога обследован не был. При сборе анамнеза обращало на себя внимание наличие в 3х семьях смертей близких родственников в молодом возрасте от инфекционных заболеваний, например, у одного из пациентов старшая сестра умерла в возрасте 21 года от инфекционного кардита. Однако, ни один из детей не был отправлен на иммунологическое обследование в связи с этим фактом, их обращение было связано с их собственным инфекционным статусом, что отсрочило постановку диагноза ПИДС.

В 3х семьях избирательный дефицита IgA был обнаружен у родственников первой линии. Во всех случаях он был обнаружен у матерей пациентов мужского пола. Нами было установлено, что у всех женщин с диагностированным ПИДС были показания для направления к аллергологу-иммунологу, однако обследованы они не были. Две из них имелиотягощенный инфекционный анамнез. Одна переносила частые ОРВИ 6-8 раз в год, инфекции МВС 2-3 раза в год (несколько раз с госпитализацией), перенесла пневмонию. Вторая имела в анамнезе рецидивирующие отиты, была прооперирована по поводу хронического тонзиллита ввиду отсутствия эффекта от проводимого консервативного лечения. У третьей женщины

инфекционный анамнез был спокоен, однако она страдала аутоиммунным заболеванием (аутоиммунный тиреоидит). Один из семейных случаев проиллюстрирован далее клиническим наблюдением.

Клиническое наблюдение №3

Пациент: мальчик (10.05.1999), на момент постановки диагноза 8 лет
Основной диагноз: ПИДС избирательный дефицит IgA, семейная форма.

Сопутствующий диагноз: БА средней степени тяжести. Персистирующий АР.
Поллиноз. АтД, клиническая ремиссия.

Анамнез жизни: мальчик от 4-ой беременности, протекавшей физиологически, 2 срочных родов. Вес при рождении 3000 грамм, длина 49 см.

Аллергологический анамнез: АтД манифестировал с 4 месяцев, клиническая ремиссия с 1 года. С 5 лет возникли проявления АР (сенсibilизация к бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам)

Анамнез заболевания: с 6 лет переносит обструктивные бронхиты до 10 раз в год, в терапии применялись препараты с бронхолитическим действием и ингаляционные ГКС. В 8 лет госпитализирован по поводу правосторонней пневмонии. Эпизоды затрудненного дыхания возникали 3-5 раз в неделю на фоне физической и психоэмоциональной нагрузки, беспокоил кашель по ночам. Был госпитализирован в отделение иммунопатологии на обследование. В иммунном статусе методом турбидиметрии было выявлено IgA $<0,05$ г/л в повторных иммунограммах, показатели клеточного иммунитета были в норме. Методом скарификационных тестов и специфических IgE установлен спектр сенсibilизации, зафиксировано снижение параметров форсированного дыхания с помощью спирометрии. Впервые выставлен диагноз: ПИДС, избирательный дефицит IgA, а также диагноз БА. Эффект от базисной терапии был хорошим.

Семейный анамнез: аутоиммунных заболеваний в семье нет. Мать 38 лет, IgA $<0,05$ г/л в сыворотке крови в повторных иммунограммах,

повышение IgG до 19.8 г/л (норма 9.9-16.5 г/л), остальные показатели гуморального и клеточного иммунитета в пределах нормы. Мать переносит ОРВИ 6-8 раз в год, инфекции МВС несколько раз год, пневмония, длительная антибактериальная терапия. Отец 39 лет и брат 19 лет – показатели гуморального иммунитета в пределах нормы, инфекционный анамнез не отягощен.

Особенностью данного клинического примера является выявления избирательного дефицита IgA у членов одной семьи. Инфекционный статус матери позволял заподозрить у нее ИДС и раньше, однако обследование не было проведено. Клинические проявления ребенка объяснялись наличием у него БА, ответ на стандартную терапию был достаточным, симптомы взяты под контроль. Период от возникновения выраженной симптоматики до постановки диагноза составил 2,6 года. Подробнее об этом написано в главе «Обсуждение полученных результатов».

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность изучения эпидемиологии, клиники и лабораторных особенностей пациентов с избирательным дефицитом IgA обусловлена отсутствием данных по эпидемиологии и лабораторных особенностях данного ПИДС в РФ, а описания клинической картины основаны на очень малочисленных группах пациентов. Уровень выявления избирательного дефицита IgA у детей и взрослых остается на достаточно низком уровне, а настороженность педиатров недостаточная.

В мировой литературы данные, которые описывают частоту встречаемости больных с избирательным дефицитом IgA, очень разнятся [12,45,47,58,61,88,123] и являются результатом популяционных исследований. Данное исследование не являлось популяционным, а было направлено на выявление детей с избирательным дефицитом IgA в группах риска, в первую очередь среди детей с настораживающими признаками ПИДС.

Формируя группу риска I на I этапе исследования было обнаружено, что количество пациентов, которым было показано иммунологическое обследование составляло от 13,6% до 21,5% от общего числа пациентов, обратившихся к аллергологу- иммунологу. Остальные дети являлись пациентам аллергологического профиля, либо не имели в своем анамнезе показаний для исследования иммунного статуса. Опираясь на эти цифры следует отметить, что последние годы все же отмечается медленный рост обоснованности направлений к аллергологу- иммунологу, что связано с расширением знаний врачей первичного звена о ПИДС.

Тем не менее, необходимо продолжать расширять знания врачей первичного звена о показаниях к иммунологическому обследованию. С одной стороны, наше исследование демонстрирует, что количество необоснованных направлений к аллергологу – иммунологу остается достаточно большим, а это в свою очередь негативно влияет на различные

аспекты работы медицинских учреждений. С другой стороны, педиатры имеют настороженность преимущественно относительно инфекционных эпизодов, но ими часто игнорируются такие настораживающие признаки ПИДС, как смерть близких родственников от инфекционных заболеваний в молодом возрасте или наличие ПИДС у членов семьи пациентов. Поэтому необходимо увеличивать информированность об этом врачей первичного звена.

Также на 1 этапе исследования было установлено, что частота избирательного дефицита IgA у детей с настораживающими признаками ПИДС в анамнезе (группа риска I), направленных на обследование к аллергологу-иммунологу с подозрением ИДС, составляла в разные годы от 1:346 до 1:96 и в среднем была 1:129, что в 4 раза выше по сравнению с популяционной частотой, описанной в мировой литературе. Об этом сказано в главе III «Эпидемиология избирательного дефицита IgA в группах риска по ПИДС». Было бы интересно получить данные популяционных исследований в рамках РФ для сравнения с данными иностранных исследователей.

Необходимо отметить, что начиная с 2005 года частота впервые выявленных пациентов с избирательным дефицитом IgA увеличилась по сравнению с предыдущими годами. Это было связано с ростом потока пациентов, направленных на иммунологическое обследование. Причиной было, во-первых, расширение лабораторных возможностей, а во-вторых, повышение настороженности педиатров в отношении ПИДС.

Поскольку ассоциация между избирательным дефицитом IgA и ИТП описана в мировой литературе [48], а также у троих детей с IgA дефицитом группы 1 (4,1%) была диагностирована ИТП, то поиск пациентов с ПИДС был проведен среди детей с установленным диагнозом ИТП (группа риска II).

Несмотря на то, что при обследовании иммунного статуса пациентов с ИТП нам не удалось выявить среди них пациентов с избирательным

дефицитом IgA, были выявлены дети с другими малыми гуморальными дефектами. Ребенок с ПИДС, дефицитом субклассов IgG и ребенок с младенческой гипогаммаглобулинемией были взяты под контроль иммунологами и получали необходимое лечение.

На 2 этапе нашего исследования осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами с избирательным дефицитом IgA продолжительностью от 4 до 11 лет, средняя продолжительность составила $6,7 \pm 1,7$ лет. Такой длительный катамнез позволил дать подробную половозрастную, клиническую и лабораторную характеристику данной группе детей.

Соотношение мужского и женского пола среди пациентов основной группы было примерно одинаковы, что соответствует данным литературных источников, где также не обнаружено значимых различий между полами, а описаны лишь небольшие отклонения средних значений IgA у женской популяции на 20 мг/л, по сравнению с мужчинами[53,153].

Возраст дебюта клинических проявлений в среднем составлял $1,8 \pm 1,7$ года. А средний возраст пациентов на момент постановки при этом составил $6,8 \pm 3,2$ лет. У большинства пациентов, а именно у 40/73 (55%), окончательный диагноз в соответствии с критериями был установлен в возрастном диапазоне 4-7 лет. Данный возрастной промежуток можно объяснить тем, что большинство детей накапливали определенный инфекционный анамнез прежде, чем попасть на прием к иммунологу. Кроме того, возрастной порог в 4 года использовался для исключения преждевременной диагностики у пациентов с поздним иммунологическим стартом.

Нами было установлено, что самыми частыми клиническими проявлениями у пациентов с избирательным дефицитом IgA были инфекционные, аутоиммунные и атопические заболевания.

Пациенты с отягощенным инфекционным анамнезом всегда находились под пристальным вниманием аллергологов-иммунологов, а

частые инфекционные эпизоды являются, пожалуй, самой распространенной причиной для исследования иммунного статуса. Такие же данные мы получили на 2 этапе нашего исследования. Мы установили, что самой распространенной жалобой у пациентов с избирательным дефицитом IgA, были рецидивирующие ОРВИ более 6 раз в год. Эта жалоба была основной для 34,2% пациентов группы 1. Однако в процессе наблюдения за пациентами группы 1 ОРВИ с лихорадкой более 6 раз в год и средней продолжительностью $6,5 \pm 1,7$ дней встречались еще чаще и были диагностированы у 57,5% пациентов с избирательным дефицитом IgA. Эти данные соответствуют признакам ИДС, которые обозначены в «Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена» от 2014 года, как показания к скринингу ПИДС. Манифестация рецидивирующих ОРВИ приходилась на ранний возраст, в среднем $1,7 \pm 1,4$ года, то есть еще до начала посещения ДДУ.

По всей видимости, низкая концентрация sIgA является главной причиной подверженности инфицированию. Ведь общеизвестно, что sIgA является доминирующим иммуноглобулином на слизистых оболочках и в секретах биологических жидкостей [19,62,103,146], является первой линией защиты от вирусных и бактериальных агентов.

Второй по частоте в структуре жалоб у пациентов с избирательным дефицитом IgA были ОРВИ, протекавшие с обструктивным синдромом. Эту жалобу считали для себя основной 23,3 % детей группы 1. Однако в процессе исследования было установлено, что рецидивирующие обструктивные бронхиты более 4 раз в год встречались еще чаще среди пациентов группы 1 и были в анамнезе 41,1 % детей с избирательным дефицитом IgA, из них 2/3 пациентов переносила их 4-8 раз в год, а 1/3 переносила их 8-12 раз в год. И хотя ОРВИ с обструктивным синдромом не относится кстораживающим признакам ПИДС, согласно клиническим рекомендациям, их наличие в анамнезе вероятно может быть признаком малых гуморальных дефектов.

Количество пациентов в нашем исследовании не очень большое, чтобы делать масштабные выводы, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Наличие более 4х обструктивных бронхитов более в год у пациентов необходимо учитывать при принятии решения о целесообразности проведения иммунологического обследования.

Спектр инфекционной заболеваемости у пациентов с избирательным дефицитом IgA был достаточно широк. Чаще всего дети с данным ПИДС переносили частые инфекции ЛОР органов (53,4%) или инфекции респираторного тракта (41,1%).

Абсолютное большинство детей с избирательным дефицитом IgA и частыми инфекциями ЛОР органов в анамнезе (94,9%) за время нашего наблюдения сформировали хронические очаги инфекции. Из них $\frac{1}{4}$ потребовалось оперативное лечение в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии, для остальных эффективными оказались назначение местных противовоспалительных и антибактериальных средств.

Более половины детей группы 1 (50,7%) перенесли несколько бронхитов в течение жизни. Как уже сказано выше, большая их часть имели рецидивирующий характер более 4х раз в год. Все они вошли в число тех пациентов группы 1, у которых сформировалась бронхиальная астма (27,3%). Диагноз был установлен в среднем через $18,5 \pm 8,8$ месяцев от возникновения первого бронхообструктивного эпизода. Эти данные описаны в главе IV «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA».

Такая высокая частота ЛОР заболеваний и патогенез бронхитов связаны по всей видимости с дефицитом sIgA в местах, где наиболее часто происходит первичный контакт вируса с клетками эпителия слизистой оболочки. sIgA способен блокировать адгезию широкого спектра микроорганизмов[27], в высокой концентрации sIgA блокируют прикрепление вирусных частиц к стенкам клеток. Неспособность первой линии иммунологической защиты связывать чужеродные АГ, как вирусные

агенты, так и ингаляционные аллергены, приводит к возникновению инфекционных эпизодов и аллергических реакций.

Другие инфекционные заболевания у пациентов с избирательным дефицитом IgA встречались реже, и в целом их частота была сопоставима с данными, описанными в мировой литературе. Например, по результатам одного исследования пневмония была диагностирована у 17,5% детей [50], в то время как в нашем исследовании частота была чуть выше и составила 20,5%. Рецидивирующие пневмонии у пациентов с избирательным дефицитом IgA в мировых исследованиях встречались в 6% случаев [50], в нашем исследовании они же были диагностированы у 4,1% пациентов группы 1.

Атопические заболевания были выявлены у большей части пациентов с избирательным дефицитом IgA, которые находились под нашим наблюдением, что находит отражение в литературных источниках [11,140]. Свыше 60% пациентов группы 1 страдали от БА, АР, АтД, медикаментозной и пищевой аллергии. Это значительно выше по сравнению с количеством атопических нарушений в популяции людей с нормальной концентрацией IgA [29,87,89,140]. Причины этого по всей видимости так же кроются в дефиците sIgA, неспособного препятствовать проникновению аллергенов в организм через слизистые оболочки, тем самым создавая условия для сенсебилизации и последующих аллергических реакций.

Средний возраст манифестации аллергических заболеваний составил $2,9 \pm 3,0$ года. Среди пациентов группы 1 наиболее распространены были БА (27,4%) и АтД (42,5%) пациентов, что соответствует данным мировой литературы [11,81]. Таким образом, среди пациентов с избирательным дефицитом IgA заболеваемость БА и АтД в 2-3 раза превышает популяционную частоту. Данные по АР, пищевой и медикаментозной аллергии оказались сопоставимы с частотой в детской популяции. Однако нельзя сказать, что аллергические заболевания у большинства пациентов с избирательным дефицитом IgA протекают тяжелее, чем у людей без данного

ПИДС. Было установлено, что в данном исследовании распространенность всех атопических заболеваний (за исключением медикаментозной аллергии) среди мальчиков была достоверно выше, чем среди девочек. Данные представлены в главе «Клиническая характеристика и лабораторные особенности у детей с избирательным дефицитом IgA» и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, высокая распространенность атопических заболеваний (особенно БА и АтД) среди пациентов с избирательным дефицитом IgA указывает на необходимость скрининга концентрации IgA у детей с данной патологией с целью выявления возможного ПИДС. Этот вывод находит отражение и в мировой литературе, поскольку считается, что около 25% пациентов с избирательным дефицитом IgA выявляются именно в результате аллергообследования.

В ходе исследования было установлено, что у пациентов группы 1 была высокой частота аутоиммунных заболеваний, которая составила 17,8%, что ощутимо выше показателей частоты в популяции, которая составляет около 5% по данным мировой литературы [117]. Были представлены практически все группы аутоиммунных заболеваний, чья ассоциативная связь отражена литературных источниках (системные, гастропатии, кожные, гематологические, заболевания почек)[56,71,77,78,81,127,132]. У части пациентов отмечалось сочетание сразу нескольких аутоиммунных феноменов. Средний возраст манифестации аутоиммунной патологии составил $3,7 \pm 3,3$ года. Данные представлены в главе IV «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA». Накоплен большой массив данных, подтверждающий ассоциацию аутоиммунных заболеваний с избирательным дефицитом IgA. По всей видимости причина этого кроется в общей генетической природе, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, наличие аутоиммунных заболеваний делает обязательным скрининг концентрации IgA для повышения выявляемости данного ПИДС.

Кроме того, среди пациентов с дефицитом IgA достаточно часто встречались пациенты заболеваниями ЖКТ. Средний возраст манифестации составил $2,4 \pm 2,3$ года. Данные о распространенности этих состояний в группе 1 представлены в главе IV «Клиническая характеристика и лабораторные особенности пациентов с избирательным дефицитом IgA». Данный раздел проиллюстрирован интересным клиническим наблюдением ребенка с избирательным дефицита IgA и болезнью Уиппла. Особенностью данного клинического случая является сочетание у ребенка двух относительно редких состояний. Ранее описания этих двух нозологий у одного человека в литературе нам не встречалось. У пациента диагноз болезни Уиппла был выставлен спустя более чем 2 года от возникновения клинических симптомов. Гастроэнтерологи долго склонялись к диагнозу целиакия, несмотря на отсутствие положительной динамики колитического синдрома на фоне аглиадиновой диеты. Не последним фактором являлось отсутствие IgA в сыворотке крови, поскольку в мировой литературе описана ассоциация этих состояний. В патогенезе заболевания, его упорном, рецидивирующем течении, вероятно, решающую роль имел дефицит защитных факторов на слизистой кишечника. Этот еще раз подтверждает тот факт, что врачам надо проявлять настороженность в отношении детей с неясными диареями, особенно при отсутствии эффекта от проводимой терапии.

В ходе 2 этапа нашей работы всем пациентам группы 1 проводилось исследование показателей гуморального и клеточного иммунитета не реже одного раза в год (чаще при наличии показаний) для выявления других возможных иммунных нарушений, которые могут сопровождать избирательный дефицит IgA, например, трансформацию в ОВИН, поскольку заболевания лежат в зоне одного и того же генетического дефекта.

Мы установили, что у части пациентов с избирательным дефицитом IgA имело место стойкое повышение концентрации IgG относительно референсных значений для данного возраста в повторных иммунограммах, что дало нам возможность сформировать 2 подгруппы в зависимости от изменений в иммунном статусе детей (подгруппы А и В) и провести их сравнительный анализ.

В результате сравнения этих двух подгрупп мы установили, что в подгруппе пациентов со стойким повышением IgG достоверно выше частота аутоиммунной патологии в сравнении с подгруппой без его повышения ($p=0,005$). Статистически значимых различия в спектре других клинических и лабораторных характеристик обнаружено не было.

Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на то, что повышение концентрации IgG сыворотки крови не является обязательным признаком аутоиммунной патологии, пациенты с его стойким повышением имеют более высокие риски по формированию аутоиммунных заболеваний. Поэтому пациентов с избирательным дефицитом IgA со стойким повышением IgG следует отнести к группе риска по аутоиммунной патологии. Пациентам с аутоиммунными заболеваниями исследование концентрации IgA является обязательным.

Данные анамнеза и анализ клинических проявлений у пациентов группы 1 позволил нам сформировать еще 2 подгруппы сравнения, в зависимости от наличиястораживающих признаков ПИДС (подгруппы ПИДС 1 и ПИДС 2), что описано в главе II «Материалы и методы исследования». Мы установили, что в подгруппе пациентов с наличиемстораживающих признаков ПИДС концентрация IgG в сравнении с группой безстораживающих признаков ПИДС была достоверно выше ($p=0,04$). Таким образом, можно утверждать, что повышение концентрации IgG у пациентов с избирательным дефицитом IgA не только не является механизмом компенсации, как описано в ряде работ, а наоборот, может являться предиктором развития у этих пациентов аутоиммунных состояний и

быть ассоциировано с более частыми и/или тяжелыми инфекционными эпизодами. Это еще раз подтверждает необходимость включения пациентов с избирательным дефицитом IgA и стойким повышением IgG в группу высокого риска по аутоиммунным заболеваниям и тяжелым инфекционным эпизодам. Они должны проходить обязательное регулярное обследование у аллерголога- иммунолога.

В ходе 3 этапа нашей работы, где объектом исследования были родственники первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA, нам удалось установить наличие в 3х семьях смертей среди близких родственников пациентов в молодом возрасте от инфекционных заболеваний. Ввиду того, что ПИДС является генетически обусловленной ситуацией, их наличие у погибших родственников весьма вероятно. Данный факт относится к настораживающим признакам ПИДС, но он не послужил поводом для направления детей к иммунологу, об этом говорилось выше. Это еще раз указывает на необходимость расширения знаний педиатров о настораживающих признаках ПИДС.

Наследственная форма избирательного дефицита IgA была обнаружена в 3х семьях. Во всех случаях ПИДС был диагностирован у матерей и сыновей. Незначительный объем выборки и отсутствие результатов генетического исследования не позволяют делать обобщающие выводы, однако еще раз демонстрируют необходимость обследовать семьи пациентов с избирательным дефицитом IgA, а также указывает вектор дальнейшей изучения данного ПИДС. Следует отметить, что анамнез всех трех матерей с диагностированным избирательным дефицитом IgA позволял заподозрить у них ПИДС ранее, однако диагноз им был выставлен лишь в свете обследования их сыновей. Подробней об этом написано в главе VI «Семейные формы избирательного дефицита IgA». Глава проиллюстрирована клиническим примером избирательного дефицита IgA в рамках одной семьи. Особенностью данного клинического примера, помимо наличия семейной истории, является поздняя постановка диагноза ПИДС

матери. У сына период от возникновения выраженной симптоматики до постановки диагноза составил 2 года. Своевременная диагностика избирательного дефицита IgA у матери могла бы позволить предотвратить задержку постановки диагноза ребёнку и быть бдительными в отношении развития у него аллергических заболеваний.

Таким образом, в результате проведенной работы нами была установлена высокая распространенность пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей из групп риска по ПИДС, а также многообразие клинических проявлений, часть из которых, (например, аутоиммунные заболевания) могут приводить к тяжелым осложнениям вплоть до инвалидизации, что указывает на необходимость своевременной диагностики. Расширен спектр показаний к исследованию концентрации IgA в сыворотке крови, с целью ранней диагностики данного ПИДС. Выявлены лабораторные маркеры, наличие которых может являться предиктором развития аутоиммунных заболеваний, частых и/или тяжелых инфекционных эпизодов у пациентов с избирательным дефицитом IgA, сформированы дополнительные группы риска, которые требуют к себе пристального внимания со стороны педиатров и аллергологов- иммунологов. А также еще раз подтверждена необходимость обследования близких родственников с ПИДС. Особо пристальному вниманию подлежат родственники пациентов с избирательным дефицитом IgA с отягощенным инфекционным анамнезом, с аутоиммунной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Избирательный дефицит IgA среди детей с настораживающими признаками ПИДС встречается с частотой в среднем 1:129 человек.

2. Самыми распространенными клиническими проявлениями избирательного дефицита IgA являются частые респираторные инфекции (более 6 раз в год) у детей старше 4 лет. Среди инфекционных заболеваний преобладают инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей. Частота аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с избирательным дефицитом IgA достоверно выше, чем в общей детской популяции.

3. У детей с избирательным дефицитом IgA стойкое повышение IgG ассоциируется с риском развития аутоиммунных заболеваний, с повышенной частотой и/или тяжестью инфекционных эпизодов. Поэтому такие дети должны быть отнесены к группам риска по данным состояниям и находиться под постоянным наблюдением педиатров, аллергологов- иммунологов.

4. Избирательный дефицит IgA был выявлен в 3х семьях, и во всех случаях ПИДС был зафиксирован у матери и сына в рамках семьи. Семейные формы заболевания протекали не тяжелее прочих. В ходе катамнестического наблюдения за пациентами и их родственниками с диагностированным ПИДС средней продолжительностью $6,7 \pm 1,7$ лет взаимосвязи между наличием семейной истории избирательного дефицита IgA и тяжестью клинических проявлений установлено не было.

5. В ходе катамнестического наблюдения за пациентами с избирательным дефицитом IgA средней продолжительностью $6,7 \pm 1,7$ лет и их регулярного иммунологического исследования других иммунологических дефектов выявить не удалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется пациентам старше 4 лет с аллергическими заболеваниями (в первую очередь бронхиальная астма и атопический дерматит) проводить скрининговое исследование концентрации IgA с целью выявления у них возможного избирательного дефицита IgA;

2. Рекомендуется пациентам старше 4 лет с впервые выявленным отсутствием IgA в сыворотке крови проводить углублённое иммунологическое обследование с использованием проточной цитометрии для исключения более тяжёлых форм ПИДС;

3. Рекомендуется пациентам с подтвержденным диагнозом избирательного дефицита IgA проводить плановое обследование, в том числе исследование иммунного статуса, не реже 1 раза в год с целью выявления предикторов развития у них аутоиммунных заболеваний, частых и /или тяжелых инфекционных эпизодов;

4. Рекомендуется при выявлении у пациентов с избирательным дефицитом IgA повышенного IgG в повторных иммунограммах относить их к группе высокого риска по аутоиммунной патологии и тяжелым инфекционным эпизодам, обеспечить им пристальный контроль со стороны педиатров, аллергологов- иммунологов;

5. Рекомендуется при выявлении пациента с избирательным IgA иммунологическое обследование ближайших родственников в связи с целью возможного выявления у них ПИДС;

6. Рекомендуется проводить скрининг ПИДС всем детям сстораживающими признаками согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена». Всех вновь выявленных пациентов включать в регистр ПИДС с целью персонализации медицинской помощи данной группе пациентов и рационального планирования работы медицинских организаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

АР- аллергический ринит

АтД- атопический дерматит

АГ -антиген

АТ- антитело

БА- бронхиальная астма

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГА- гемолитическая анемия

ГКС - глюкокортикостероид

ДМН – доктор медицинских наук

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно- кишечный тракт

ИДС – иммунодефицитное состояние

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

КДЦ – консультативно- диагностический центр

КМН – кандидат медицинских наук

ЛОР- отоларинголог

МВС- мочевыводящая система

ОАК- общий анализ крови

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние

РФ – Российская Федерация

СД 1 тип - сахарный диабет 1 типа

СКВ – системная красная волчанка

ЮИА – ювенильный идеопатический артрит

BAFF – в-клеточный активирующий фактор

CD3+ -т- лимфоциты

CD4+ - т- хелперы

CD8+ - т- лимфоциты цитотоксические

CD19+ - в лимфоциты

CD 16/56+ - NK- клетки (натуральные киллеры)

CD 25+ - активированные т- лимфоциты

Hb- гемоглобин

IELs – интраэпителиальные лимфоциты

Ig – иммуноглобулин

ID-BIL – непрямой билирубин

IL - интерлейкин

MCH – главный комплекс гистосовместимости

PLT- тромбоциты

sIg -секреторный иммуноглобулин

TAC1 – мембранный белок, рецептор из надсемейства рецепторов фактора
некроза опухоли

TGF – трансформирующий ростовой фактор

TNF – фактор некроза опухоли

p- короткое плечо хромосомы

p- value – достоверность различий

q – длинное плечо хромосомы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А.Г. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии / А.Антонов, Вопросы практической медицины, 2007. 56–65 с.
2. Климович В. Б. С.М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы // Медицинская иммунология. 2006. № 4 (8). С. 483–500.
3. Румянцев А.Г., Зиновьева Н.В., Продеус А.П., Резников Ю.П. Щ.А.Ю. IgA-дефицит: вопросы клиники и патогенеза // Педиатрия имени Сперанского. 2001. № 4 (80). С. 51–54.
4. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М. Т.Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оториноларингологии. 2000. (3). С. 60–64.
5. Хаитов Р. М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Хаитов Р. М., под ред. Н.И.И. Под ред. Р.М. Хаитова, ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
6. Черешнев В.А. Ш.К.В. Избранные труды. Иммунология: учебник / Ш.К.В. Черешнев В.А., Издательский Дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2011. 421 с.
7. Черешнев В.А. Иммунология / В.А. Ааа7 Черешнев, под ред. К.В.Ш. В. А. Черешнев, МАГИСТР-ПРЕСС, 2013. 342–343 с.
8. Abolhassani H. [и др.]. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2015. № 2 (25). С. 112–119.
9. Abolhassani H., Aghamohammadi A., Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency // Expert Review of Clinical Immunology. 2016. № 12 (12). С. 1321–1335.
10. Aghamohammadi A. [и др.]. Progression of Selective IgA Deficiency to Common Variable Immunodeficiency // International Archives of Allergy and Immunology. 2008. № 2 (147). С. 87–92.
11. Aghamohammadi A. [и др.]. IgA Deficiency: Correlation Between Clinical and Immunological Phenotypes // Journal of Clinical Immunology. 2009. № 1

(29). С. 130–136.

12. Al-Attas R.A., Rahi A.H.S. Primary antibody deficiency in Arabs: First report from Eastern Saudi Arabia // *Journal of Clinical Immunology*. 1998. № 5 (18). С. 368–371.

13. Aladjidi N. [и др.]. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children // *Haematologica*. 2011. № 5 (96). С. 655–663.

14. Ali R. [и др.]. Immunoglobulin levels of vitiligo patients. // *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2010. № 1 (23). С. 97–102.

15. Ammann A.J., Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. // *Medicine*. 1971. № 3 (50). С. 223–36.

16. Andres E., Serraj Optimal management of pernicious anemia // *Journal of Blood Medicine*. 2012. С. 97.

17. Aytekin C. [и др.]. Selective IgA Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 118 Children in Turkey // *Journal of Clinical Immunology*. 2012. № 5 (32). С. 961–966.

18. Azizi G. [и др.]. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. № 11 (13). С. 1099–1106.

19. Bäckhed F. [и др.]. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. № 5717 (307). С. 1915–1920.

20. Badcock L.J. Abnormal IgA levels in patients with rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003. № 1 (62). С. 83–84.

21. Bagheri Y. [и др.]. The Heterogeneous Pathogenesis of Selective Immunoglobulin A Deficiency // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2019. № 3 (179). С. 231–246.

22. Barka N. [и др.]. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1995. № 4 (2). С. 469–72.

23. BOGSTEDT A.K. [и др.]. *Helicobacter pylori* infections in IgA deficiency:

lack of role for the secretory immune system // *Clinical & Experimental Immunology*. 1996. № 2 (105). С. 202–204.

24. Bonilla F.A. [и др.]. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. № 5 (136). С. 1186-1205.e78.

25. Borte S. [и др.]. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency // *Blood*. 2009. № 19 (114). С. 4089–4098.

26. Brandtzaeg P. [и др.]. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa. // *Clinical and experimental immunology*. 1987. № 3 (67). С. 626–36.

27. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways // *Acta Oto-Laryngologica*. 1996. № 2 (116). С. 149–159.

28. Bruno G. [и др.]. Incidence, prevalence, costs and quality of care of type 1 diabetes in Italy, age 0–29 years: The population-based CINECA-SID ARNO Observatory, 2002–2012 // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016. № 12 (26). С. 1104–1111.

29. Buckley R.H. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. // *Birth defects original article series*. 1975. № 1 (11). С. 134–42.

30. Burgio G.R. [и др.]. Selective IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. // *European journal of pediatrics*. 1980. № 2 (133). С. 101–6.

31. Carneiro-Sampaio M.M. [и др.]. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. // *Allergologia et immunopathologia*. № 4 (17). С. 213–6.

32. Carroccio A. [и др.]. Evidence of Transient IgA Anti-Endomysial Antibody Positivity in a Patient with Graves' Disease // *Digestion*. 1999. № 1 (60). С. 86–88.

33. Cassidy J.T., Kitson R.K., Selby C.L. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2007. № 8 (16). С. 647–650.

34. Castigli E. [и др.]. TAC1 is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency // *Nature Genetics*. 2005. № 8 (37). С. 829–834.
35. Cataldo F. [и др.]. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study // *Gut*. 1998. № 3 (42). С. 362–365.
36. Ch'ng C.L. [и др.]. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies // *Clinical Endocrinology*. 2005. № 3 (62). С. 303–306.
37. Chalmers J.D., Sethi S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: overview of diagnosis and management strategies in adults // *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2017. № 1 (27). С. 18.
38. Chen K., Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D // *Current Opinion in Immunology*. 2011. № 3 (23). С. 345–352.
39. Chipps B.E., Talamo R.C., Winkelstein J.A. IgA Deficiency, Recurrent Pneumonias, and Bronchiectasis // *Chest*. 1978. № 4 (73). С. 519–526.
40. Chua I., Quinti I., Grimbacher B. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics // *Current Opinion in Hematology*. 2008. № 4 (15). С. 368–374.
41. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: Two separate but related systems of immune defense? // *Annals of Internal Medicine*. 1987. № 6 (106). С. 892–899.
42. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies // *Clinical Immunology*. 1999. № 3 (93). С. 190–197.
43. Corthesy B. [и др.]. Rotavirus Anti-VP6 Secretory Immunoglobulin A Contributes to Protection via Intracellular Neutralization but Not via Immune Exclusion // *Journal of Virology*. 2006. № 21 (80). С. 10692–10699.
44. Corthésy B. Roundtrip Ticket for Secretory IgA: Role in Mucosal Homeostasis? // *The Journal of Immunology*. 2007. № 1 (178). С. 27–32.
45. Cunningham-Rundles C. [и др.]. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and

- clinical disease. // *Clinical and experimental immunology*. 1981. № 2 (45). С. 299–304.
46. Cunningham-Rundles C. [и др.]. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies // *Journal of Clinical Immunology*. 1993. № 4 (13). С. 272–278.
47. Cunningham-Rundles C. Physiology of Iga and Iga deficiency // *Journal of Clinical Immunology*. 2001. № 5 (21). С. 303–309.
48. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. // *Blood reviews*. 2002. № 1 (16). С. 61–4.
49. Cuoco L. [и др.]. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. // *Italian journal of gastroenterology and hepatology*. 1999. № 4 (31). С. 283–7.
50. Domínguez O. [и др.]. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento // *Anales de Pediatría*. 2012. № 5 (76). С. 261–267.
51. Dostal A. [и др.]. Mapping susceptibility gene locus for IgA deficiency at del(18)(q22.3?q23); report of familial cryptic chromosome t(18q; 10p) translocations // *International Journal of Immunogenetics*. 2007. № 3 (34). С. 143–147.
52. Duchini A., McHutchison J.G., Pockros P.J. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series // *The American Journal of Gastroenterology*. 2000. № 11 (95). С. 3238–3241.
53. Edwards E., Razvi S., Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine // *Clinical Immunology*. 2004. № 1 (111). С. 93–97.
54. Edwards E.S.J. [и др.]. Predominantly Antibody-Deficient Patients With Non-infectious Complications Have Reduced Naive B, Treg, Th17, and Tfh17 Cells // *Frontiers in Immunology*. 2019. (10).
55. Egeberg A. [и др.]. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark // *Acta Dermato Venereologica*. 2017. № 7 (97). С. 808–812.

56. ERKOÇOĞLU M. [и др.]. Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency // *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2017. (47). С. 592–598.
57. Español T. [и др.]. Development of a Common Variable Immunodeficiency in IgA-Deficient Patients // *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1996. № 3 (80). С. 333–335.
58. Ezeoke A.C. Selective IgA deficiency (SIgAD) in Eastern Nigeria. // *African journal of medicine and medical sciences*. 1988. № 1 (17). С. 17–21.
59. Ezzedine K. [и др.]. Vitiligo // *The Lancet*. 2015. № 9988 (386). С. 74–84.
60. Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut // *Current Opinion in Immunology*. 2008. № 2 (20). С. 170–177.
61. Feng L. [Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China]. // *Zhonghua yi xue za zhi*. 1992. № 2 (72). С. 88–90, 128.
62. Frank D.N. [и др.]. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. № 34 (104). С. 13780–13785.
63. Fransen F. [и др.]. BALB/c and C57BL/6 Mice Differ in Polyreactive IgA Abundance, which Impacts the Generation of Antigen-Specific IgA and Microbiota Diversity // *Immunity*. 2015. № 3 (43). С. 527–540.
64. Geha R.S. [и др.]. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. № 4 (120). С. 776–794.
65. Ginsberg A., Mullinax F. Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency // *The American Journal of Medicine*. 1970. № 6 (48). С. 787–791.
66. Giorgi P.L. [и др.]. Ultrastructural Findings in the Jejunal Mucosa of Children With IgA Deficiency // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1986. № 6 (5). С. 892–898.

67. Giza S. [и др.]. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in Greek children and adolescents with type 1 diabetes // *World Journal of Pediatrics*. 2016. № 4 (12). С. 470–476.
68. Glocker E., Ehl S., Grimbacher B. Common variable immunodeficiency in children // *Current Opinion in Pediatrics*. 2007. № 6 (19). С. 685–692.
69. Gonzalez-Quintela A. [и др.]. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities // *Clinical and Experimental Immunology*. 2008. № 1 (151). С. 42–50.
70. Grabar P., Williams C.A. Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1953. (10). С. 193–194.
71. Gregorio G. V [и др.]. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience // *Hepatology*. 1997. № 3 (25). С. 541–547.
72. Grimbacher B. [и др.]. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency // *Nature Immunology*. 2003. № 3 (4). С. 261–268.
73. Gualdi G. [и др.]. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2015. № 5 (25). С. 369–71.
74. Hammarström L. [и др.]. TRANSFER OF IgA DEFICIENCY TO A BONE-MARROW-GRAFTED PATIENT WITH APLASTIC ANAEMIA // *The Lancet*. 1985. № 8432 (325). С. 778–781.
75. Hammarstrom L., Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID) // *Clinical and Experimental Immunology*. 2000. № 2 (120). С. 225–231.
76. Hanley-Lopez J., Estabrooks L.L., Stiehm E.R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome // *The Journal of Pediatrics*. 1998. № 1 (133). С. 141–143.
77. Herrero-Beaumont G. [и др.]. Selective IgA deficiency and spondyloarthritis: a distinct disease? // *Annals of the rheumatic diseases*. 1990.

№ 8 (49). С. 636–7.

78. Homberg J.-C. [и др.]. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: A second type of “autoimmune” hepatitis // *Hepatology*. 1987. № 6 (7). С. 1333–1339.

79. Ingegnoli F., Ughi N., Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018. № 2 (32). С. 223–240.

80. Iwasaki Y., Kinoshita M., Uchida A. [A case of multiple sclerosis demonstrating ossification of anterior, posterior longitudinal ligament, thickening of the skull, and selective IgA deficiency]. // *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 1987. № 9 (27). С. 1122–6.

81. Jacob C.M.A.A. [и др.]. Autoimmunity in IgA deficiency: Revisiting the role of IgA as a silent housekeeper // *Journal of Clinical Immunology*. 2008. № S1 (28). С. 56–61.

82. Janzi M. [и др.]. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood // *Clinical Immunology*. 2009. № 1 (133). С. 78–85.

83. Järvinen T.T. [и др.]. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004. № 5 (39). С. 428–433.

84. Jasser-Nitsche H. [и др.]. Type 1 diabetes in children and adolescents is not associated with a reduced prevalence of atopy and allergic diseases // *Pediatric Diabetes*. 2017. № 8 (18). С. 890–894.

85. Jorgensen G.H. [и др.]. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity // *Clinical Immunology*. 2009. № 2 (131). С. 233–239.

86. Jorgensen G.H. [и др.]. Association of immunoglobulin A deficiency and elevated thyrotropin-receptor autoantibodies in two Nordic countries // *Human Immunology*. 2011. № 2 (72). С. 166–172.

87. Jorgensen G.H. [и др.]. Clinical Symptoms in Adults with Selective IgA Deficiency: A Case-Control Study // *Journal of Clinical Immunology*. 2013. № 4

(33). C. 742–747.

88. Kanoh T. [и др.]. Selective IgA Deficiency in Japanese Blood Donors: Frequency and Statistical Analysis // *Vox Sanguinis*. 1986. № 2 (50). C. 81–86.

89. Kaufman H.S., Hobbs J.R. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. // *Lancet* (London, England). 1970. № 7682 (2). C. 1061–3.

90. Kerr M.A. The structure and function of human IgA // *Biochemical Journal*. 1990. № 2 (271). C. 285–296.

91. Kersey J.H., Shapiro R.S., Filipovich A.H. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. // *The Pediatric infectious disease journal*. 1988. № 5 Suppl (7). C. S10-2.

92. Klement E., Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005. № 2 (82). C. 486.

93. Klemola T. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficient persons: Number of intraepithelial T lymphocytes is increased // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1988. № 4 (7). C. 537–543.

94. Klemola T. [и др.]. Immunohistochemical findings in jejunal specimens from patients with IgA deficiency. // *Gut*. 1995. № 4 (37). C. 519–523.

95. Korponay-Szabo I.R. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency // *Gut*. 2003. № 11 (52). C. 1567–1571.

96. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency // *Journal of Clinical Immunology*. 1996. № 3 (16). C. 165–170.

97. Latiff A.H.A., Kerr M.A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency // *Annals of Clinical Biochemistry*. 2007. № 2 (44). C. 131–139.

98. Lewkonja R.M., Lin C.C., Haslam R.H. Selective IgA deficiency with 18q+ and 18q-- karyotypic anomalies. // *Journal of Medical Genetics*. 1980. № 6 (17). C. 453–456.

99. Lisak R.P., Zweiman B. Serum immunoglobulin levels in myasthenia gravis, polymyositis, and dermatomyositis. // *Journal of Neurology, Neurosurgery &*

Psychiatry. 1976. № 1 (39). С. 34–37.

100. López-Mejías R. [и др.]. Role of polymorphisms in the TNFRSF13B (TACI) gene in Spanish patients with immunoglobulin A deficiency // Tissue Antigens. 2009. № 1 (74). С. 42–45.

101. Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L. Association Between IgA Deficiency & Other Autoimmune Conditions: A Population-Based Matched Cohort Study // Journal of Clinical Immunology. 2014. № 4 (34). С. 444–451.

102. MacPherson A.J. [и др.]. The immune geography of IgA induction and function // Mucosal Immunology. 2008. № 1 (1). С. 11–22.

103. Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria // Immunology. 2005. № 2 (115). С. 153–162.

104. Maki M. [и др.]. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. // Gut. 1991. № 11 (32). С. 1412–1414.

105. Maleki I. Serum immunoglobulin A concentration is a reliable biomarker for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // World Journal of Gastroenterology. 2014. № 35 (20). С. 12566.

106. Mathias A., Corthésy B. Recognition of gram-positive intestinal bacteria by hybridoma- and colostrum-derived secretory immunoglobulin A is mediated by carbohydrates // Journal of Biological Chemistry. 2011. № 19 (286). С. 17239–17247.

107. Meini A. [и др.]. Prevalence and Diagnosis of Celiac Disease in IgA-Deficient Children // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 1996. № 4 (77). С. 333–336.

108. Mellander L. [и др.]. Secretory antibodies in IgA-deficient and immunosuppressed individuals // Journal of Clinical Immunology. 1986. № 4 (6). С. 284–291.

109. Menke A. [и др.]. The Prevalence of Type 1 Diabetes in the United States // Epidemiology. 2013. № 5 (24). С. 773–774.

110. Mestecky J., Mcghee J.R. Immunoglobulin A (IgA): Molecular and Cellular Interactions Involved in IgA Biosynthesis and Immune Response // *Advances in Immunology*. 1987. № C (40). С. 153–245.
111. Mestecky J., Russell M.W. Mucosal immunoglobulins and their contribution to defence mechanisms: An overview // *Biochemical Society Transactions*. 1997. № 2 (25). С. 457–462.
112. Meyts I. [и др.]. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. // *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2006. № 7 (17). С. 544–50.
113. Mohammadinejad P. [и др.]. Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment. // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2015. № 6 (25). С. 416–25.
114. Monteiro R.C., Kubagawa H., Cooper M.D. Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an fca receptor in humans // *Journal of Experimental Medicine*. 1990. № 3 (171). С. 597–613.
115. Moradinejad M.H. [и др.]. Prevalence of IgA deficiency in children with juvenile rheumatoid arthritis. // *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2011. № 1 (10). С. 35–40.
116. Natvig J.B. [и др.]. Family studies in individuals with selective absence of gamma-A-globulin. // *Clinical and experimental immunology*. 1971. № 2 (8). С. 229–36.
117. Odineal D.D., Gershwin M.E. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2020. № 1 (58). С. 107–133.
118. Okahashi N. [и др.]. Oral immunization of interleukin-4 (IL-4) knockout mice with a recombinant Salmonella strain or cholera toxin reveals that CD4+ Th2 cells producing IL-6 and IL-10 are associated with mucosal immunoglobulin A responses. // *Infection and immunity*. 1996. № 5 (64). С. 1516–25.
119. Okai S. [и др.]. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota // *Gut*

Microbes. 2017. С. 1–7.

120. Onda Y. [и др.]. Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study // *Diabetic Medicine*. 2017. № 7 (34). С. 909–915.

121. Pan-Hammarström Q. [и др.]. Reexamining the role of TAC1 coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency // *Nature Genetics*. 2007. № 4 (39). С. 429–430.

122. Parisi R. [и др.]. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013. № 2 (133). С. 377–385.

123. Pereira L.F. [и др.]. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: More than we thought [5] // *Blood*. 1997. № 2 (90). С. 893.

124. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton I.M.R. Roitt's essential immunology / I.M.R. Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, John Wiley & Sons, 2017.

125. Quigley E.M.M., Carmichael H.A., Watkinson G. Case Report and Review of the Relationships Between Vitamin B12 Deficiency, Small Intestinal Mucosal Disease and Immunoglobulin Deficiency // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1986. № 3 Part 1 (8). С. 277–281.

126. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. № 3 (70). С. 512–516.

127. Ramanujam R. [и др.]. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis--lack of association with IgA deficiency. // *Journal of neuroimmunology*. 2011. № 1–2 (236). С. 118–22.

128. Ramsay A. [и др.]. The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo // *Science*. 1994. № 5158 (264). С. 561–563.

129. Randal Bollinger R. [и др.]. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut // *Immunology*. 2003. № 4 (109). С. 580–587.

130. Remolina López A.J. [и др.]. Selective IgA deficiency and multiple sclerosis

// *Neurología (English Edition)*. 2011. № 6 (26). С. 375–377.

131. Rezaei N. [и др.]. Family study of pediatric patients with primary antibody deficiencies. // *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2013. № 4 (12). С. 377–82.

132. Russell M.W. [и др.]. IgA antibody as a non-inflammatory regulator of immunity // *Biochemical Society Transactions*. 1997. № 2 (25). С. 466–470.

133. Saiga T. [и др.]. Trisomy 10p and translocation of 10q to 4p associated with selective dysgenesis of IgA-producing cells in lymphoid tissue // *Pathology International*. 2007. № 1 (57). С. 37–42.

134. SALMI T.T. [и др.]. Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming coeliac disease // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006. № 3 (24). С. 541–552.

135. Salzer U. [и др.]. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans // *Nature Genetics*. 2005. № 8 (37). С. 820–828.

136. Salzer U. [и др.]. Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes // *Blood*. 2009. № 9 (113). С. 1967–1976.

137. Santaella M.L. [и др.]. Rheumatologic manifestations in patients with selected primary immunodeficiencies evaluated at the University Hospital. // *Puerto Rico health sciences journal*. 2005. № 3 (24). С. 191–5.

138. Savilahti E. IgA deficiency in children. Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa, immunoglobulins in secretions and serum IgA levels. // *Clinical and experimental immunology*. 1973. № 3 (13). С. 395–406.

139. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. № 2 SUPPL. 2 (125). С. 41–52.

140. Shkalim V. [и др.]. Selective IgA Deficiency in Children in Israel // *Journal*

of Clinical Immunology. 2010. № 5 (30). С. 761–765.

141. Soheili H. [и др.]. Evaluation of Natural Regulatory T Cells in Subjects with Selective IgA Deficiency: From Senior Idea to Novel Opportunities // International Archives of Allergy and Immunology. 2013. № 2 (160). С. 208–214.

142. Spârchez M. [и др.]. Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers // Pediatric Rheumatology. 2015. № 1 (13). С. 51.

143. Stoel M. [и др.]. Restricted IgA Repertoire in Both B-1 and B-2 Cell-Derived Gut Plasmablasts // The Journal of Immunology. 2005. № 2 (174). С. 1046–1054.

144. Suzuki H. [и др.]. Various expression patterns of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ genes in IgA deficiency // Allergology International. 2009. № 1 (58). С. 111–117.

145. Thakar Y.S. [и др.]. Analysis of immunoglobulin deficiency cases: a five year study. // Indian journal of pathology & microbiology. 1997. № 3 (40). С. 309–13.

146. Tlaskalova-Hogenova H. [и др.]. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system // Scandinavian Journal of Immunology, Supplement. 2005. № 1 (62). С. 106–113.

147. Uren T.K. [и др.]. Vaccine-induced protection against gastrointestinal bacterial infections in the absence of secretory antibodies // European Journal of Immunology. 2005. № 1 (35). С. 180–188.

148. Urm S.-H. [и др.]. Asthma and Risk of Selective IgA Deficiency or Common Variable Immunodeficiency: A Population-Based Case-Control Study // Mayo Clinic Proceedings. 2013. № 8 (88). С. 813–821.

149. Villalta D. [и др.]. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. // Clinica Chimica Acta. 2007. № 1–2 (382). С. 95–99.

150. Vořechovský I. [и др.]. Family and Linkage Study of Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency // Clinical Immunology and Immunopathology. 1995. № 2 (77). С. 185–192.

151. Vořechovský I. [и др.]. Fine Mapping of IGAD1 in IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency: Identification and Characterization of

Haplotypes Shared by Affected Members of 101 Multiple-Case Families // *The Journal of Immunology*. 2000. № 8 (164). С. 4408–4416.

152. Wang Z. [и др.]. Discordance between IgA Switching at the DNA Level and IgA Expression at the mRNA Level in IgA-Deficient Patients // *Clinical Immunology*. 1999. № 3 (91). С. 263–270.

153. Weber-Mzell D. [и др.]. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians // *European Journal of Clinical Investigation*. 2004. № 3 (34). С. 224–228.

154. Woof J.M., Ken M.A. The function of immunoglobulin A in immunity // *Journal of Pathology*. 2006. № 2 (208). С. 270–282.

155. Yazdani R. [и др.]. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017. № 1 (85). С. 3–12.

156. Zielen S. [и др.]. Immunogenicity and Tolerance of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Nonresponders to the 23-Valent Pneumococcal Vaccine // *Infection and Immunity*. 2000. № 3 (68). С. 1435–1440.

157. Zinneman H.H., Kaplan A.P. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A // *The American Journal of Digestive Diseases*. 1972. № 9 (17). С. 793–797.