

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Продеус Андрей Петрович

доктор медицинских наук

Корсунский Илья Анатольевич

Официальные оппоненты:

Пампура Александр Николаевич – доктор медицинских наук, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел аллергологии и клинической иммунологии, заведующий отделом; главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента Здравоохранения г. Москвы

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» июня 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Избирательный дефицит IgA является самым часто встречающимся первичным иммунодефицитом (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 (по L. Hammarstrom and C.I.E.Smith). В США распространенность заболевания колеблется в пределах от 1 на 223-1000 в группе исследованных до 1 на 400-3000 у здоровых доноров крови (Terry Chin, EMedicine). В Российской Федерации (РФ) частота встречаемости избирательного дефицита IgA неизвестна.

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. Например, при избирательном дефиците IgA аллергические заболевания, такие, как atopический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА) встречались в 40 % случаев (Consilium Medicum, 2006). В литературе много упоминаний о распространенности идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) среди пациентов с избирательным дефицитом IgA. Достоверной связи между частотой дефицитов IgA и онкологическими процессами по последним данным не установлено (Veber Mzell D, D Kontanko).

С возрастом частота и тяжесть переносимых инфекций может снизиться вероятно за счет компенсаторного повышения антител IgG1 и IgG3, IgM (Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N.). Другим объяснением отсутствия выраженной симптоматики может являться нормальный уровень 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 общую генетическую природу

(Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al.), однако, точная локализация дефекта в большинстве случаев не установлена.

Решающим в диагностике избирательного дефицита IgA является изолированное снижение концентрации сывороточного IgA ниже 0,05 г/л у детей старше 4х лет в повторных иммунограммах при отсутствии снижения концентрации других сывороточных иммуноглобулинов, нормальной реакции антител 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.

Степень разработки темы исследования

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. В работах зарубежных исследователей достаточно полно описаны эпидемиология и клинические проявления избирательного дефицита IgA, 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 данного ПИДС у детей остается на низком уровне. 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.

Цель работы

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.

Основные положения, выносимые на защиту

Избирательный дефицит IgA встречается в 4 раза чаще среди детей с настораживающими 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 атопических 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.

Научная новизна

Впервые в РФ определена частота встречаемости пациентов с избирательным дефицитом IgA среди детей с нарастающими 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 атопических 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 дефицита IgA был диагностирован у родственников.

Практическая значимость

Данное исследование показывает высокую распространенность избирательного дефицита IgA среди детей с нарастающими 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 с ПИДС даст возможность персонализировать медицинскую помощь данной группе пациентов и позволит правильно планировать работу медицинских учреждений.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов исследований определяется представительностью и релевантностью данных, корректностью сбора информации, точностью проведенных расчетов.

Работа апробирована на совместном совещании расширенного экспертного совета протокол № 3 от 02.03.2021 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 16-19 от 04.12.2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.08- Педиатрия, результаты проведенного исследования соответствуют области исследования «клиника, диагностика и лечение врождённых и наследственных болезней» данной специальности и 14.03.09- Клиническая иммунология, аллергология, результаты проведенного исследования соответствуют области исследования «разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» данной специальности.

Публикации по теме диссертации

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

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Научные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику клинико-диагностического центра и первого педиатрического отделения (иммунология и аллергология) ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ.

Результаты работы используются в учебной подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов, курсантов сертификационных циклов усовершенствования врачей Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет 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 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный университет 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., 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 сформированы две группы риска по ПИДС: пациенты с нарастающими признаками ПИДС в анамнезе (группа риска I, n= 20617) и пациенты с ИТП (группа риска II, n=153).

К группе риска I были отнесены 20617 пациентов (мальчики- 11004, девочки- 9613) в возрасте от 1 года до 18 лет, направленные участковыми педиатрами к аллергологу -иммунологу на обследование с подозрением на ПИДС.

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).

Наличие настораживающих признаков ПИДС и степень выраженности инфекционного синдрома устанавливалось на основании направлений участковых педиатров и подробных выписок из амбулаторных карт. Формирование данной группы пациентов представляло собой ретроспективную часть исследования. Анализ медицинской документации осуществлен за период 2003-2017 годы.

К группе риска II были отнесены 153 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет (мальчики-86, девочки-67, средний возраст на момент проведения исследования составил $7,5 \pm 4,6$ года) с установленным диагнозом ИТП, проходившие стационарное лечение в отделении гематологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ за период 05.10.2010 по 04.10.2011. Исследование длилось ровно год.

На 2 этапе проводилась работа с пациентами с избирательным дефицитом IgA (группа1), включившая в себя 73 ребенка в возрасте от 4 до 16 лет (мальчики-40, девочки-33; средний возраст на момент исследования $6,9 \pm 3,2$ года; средний возраст манифестации $1,8 \pm 1,7$ года), выявленных на 1 этапе. Установлена клиническая картина и закономерности изменений в иммунной системе у этих пациентов.

На 3 этапе проведено обследование 46 родственников первой линии (группа 2), в которую вошли 38 взрослых в возрасте от 19 до 48 лет (мужчины-18, средний возраст $34,4 \pm 7,9$ лет; женщины -20, средний возраст $32,9 \pm 7,3$ лет) и 8 сибсов в возрасте от 4 до 12 лет (мальчики-3, девочки-5; средний возраст $7,4 \pm 2,9$ лет), с целью выявить среди них избирательный дефицит IgA и определить взаимосвязь тяжести течения заболевания с наличием семейной истории.

Клинические диагнозы выставлялись в соответствие с принятой ВОЗ МКБ 10 пересмотра, а также в соответствие с принятой IUIS классификацией ПИДС.

Все исследования 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

При обследовании всех детей применялись следующие методы: клиничко-анамнестический; метод проточной цитометрии на приборе FacsScan (Becton Dickenson, США) с использованием флюоресцентно-меченных моноклональных антител Simultest (Becton Dickenson, США); метод турбидиметрии на биохимическом анализаторе Architect (Abbott, США); по показаниям проводилось аллергологическое обследование путем определения уровня специфических IgE методом ИФА на приборе Siemens Immulite 2000 xpi либо методом скарификационных тестов; исследование легочной функции на аппарате Spirovit SP-1 (Schiller AG, Швейцария).

Создание клинических групп в зависимости от наличия настораживающих признаков ПИДС проводилось на основании критериев, отраженных в «Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена» 2014 года.

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, а также величин CD и IgG в подгруппах с наличием настораживающих признаков ПИДС и без таковых проведено с помощью точного F-теста и непараметрического критерия Вилкоксона соответственно. Метод главных компонент 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-value <0.05 было использовано для оценки значимости.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота избирательного дефицита иммуноглобулина А в группах риска по ПИДС

На 1 этапе исследования нами было установлено, что частота избирательного дефицита IgA у детей из группы риска I (n=20617) в разные годы составила от 1:96 до 1:346. Средняя частота избирательного дефицита среди детей с настораживающими признаками ПИДС 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) (таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости детей с избирательным дефицитом IgA в группе риска I с настораживающими признаками ПИДС 2003-2017 гг.

год	Группа риска I, N	Впервые выявлено детей с IDIgA, n	(n)%	Частота в группе риска I
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.

При обследовании детей группы риска II с диагнозом ИТП ($n=153$) за весь период ни одного ребенка с отсутствием IgA в сыворотке крови нами обнаружено не было. Однако, были выявлены дети с другими гуморальными дефектами: 1 пациент с младенческой гипогаммаглобулинемией, 1 пациент с ПИДС, дефицитом субклассов IgG, 1 пациент с парциальным снижением IgA.

На 2 этапе нашего исследования осуществлялось проспективное наблюдение и регулярное иммунологическое обследование 73 пациентов (мальчики-40, девочки-33) с избирательным дефицитом IgA в возрасте от 4 до 16 лет. Длительность наблюдения составляла от 4 до 11 лет и в среднем была $6,7 \pm 1,7$ лет. Средний возраст мальчиков на момент постановки диагноза составил $6,8 \pm 3,0$ года, девочек - $7,1 \pm 3,4$ года.

Самыми частыми клиническими проявлениями у пациентов с избирательным дефицитом IgA были инфекционные, аутоиммунные и атопические заболевания. Онкологических заболеваний выявлено не было.

Самой распространенной жалобой у пациентов с избирательным дефицитом IgA были рецидивирующие ОРВИ более 6 раз в год.

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. Другие жалобы встречались реже (таблица 2)

Таблица 2 – 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.

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.

Спектр инфекционной патологии у пациентов с избирательным дефицитом IgA был достаточно широк. Ведущее место 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 (таблица 3).

Таблица 3 – Частота ОРВИ среди пациентов с избирательным дефицитом IgA, 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.

Манифестация рецидивирующих ОРВИ приходилась на ранний возраст, в среднем $1,7 \pm 1,4$ года.

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

Рецидивирующие респираторные заболевания верхних дыхательных путей были выявлены у 39/73 (53,4%) пациентов с избирательным дефицитом IgA. Большая их часть, а именно 25/39 (64,1%), переносили инфекции ЛОР-органов часто, но без осложнений, а остальные 14/39 (36,9%) пациентов переносили их с осложнениями, с потребностью в длительной (от 7 до 14 дней, в среднем $8,9 \pm 2,2$ дней) антибактериальной терапии. 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).

Рецидивирующие обструктивные бронхиты более 4 раз в год были в анамнезе 30/73 (41,1 %) детей с избирательным дефицитом IgA, из них 21/30 (70%) пациентов переносила их 4-8 раз в год, а 9/30 (30%)- переносила их 8- 12 раз в год. И хотя ОРВИ с обструктивным синдромом не относится к нарастающим признакам ПИДС, согласно клиническим рекомендациям, их наличие в анамнезе вероятно может быть признаком малых гуморальных дефектов, что необходимо учитывать при принятии решения о целесообразности проведения иммунологического обследования. По результатам обследования 20/30 (66,7%) детям, имевшим в анамнезе рецидивирующие обструктивные бронхиты, был установлен диагноз БА. 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, такие как пневмонии, кишечные инфекции, инфекции кожи мягких тканей, инфекции мочевыводящей системы встречались реже.

В спектре неинфекционной патологии у пациентов с избирательным дефицитом IgA часто были диагностированы атопические и аутоиммунные заболевания, а также заболеваний ЖКТ (таблица 4).

Таблица 4 – Частые неинфекционные проявления у пациентов с избирательным дефицитом IgA.

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.

Атопические заболевания были диагностированы у 44/73 (60,3%) пациентов группы 1. Средний возраст манифестации составил $2,9 \pm 3,0$ года. Удалось установить с помощью точного F- теста, что распространенность атопических заболеваний среди мальчиков была достоверно выше, чем среди девочек ($p < 0,001$). Количество пациентов с АтД и БА значительно превышало популяционную частоту (таблица 5).

Таблица 5 – 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 среди мальчиков достоверно выше была распространенность АР($p < 0,004$), АтД($p < 0,004$), БА ($p < 0,003$) и пищевой аллергии ($p < 0,016$), чем среди девочек.

Среди пациентов с избирательным дефицитом IgA количество детей с аутоиммунными заболеваниями составило 13/73 (17,8%) человек (таблица 4), что ощутимо выше показателей частоты в популяции, которая составляет около 5 % по данным мировой литературы. Возраст дебюта у пациентов группы 1 был от 6 месяцев до 11 лет, средний возраст манифестации составил $3,7 \pm 3,3$ года. У 5

детей аутоиммунные заболевания были уже диагностированы на момент обращения. У 8 пациентов они были диагностированы в процессе проспективного наблюдения.

Среди пациентов с избирательным дефицитом IgA были представлены практически все группы аутоиммунных заболеваний. В их числе

- 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 идиопатический 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 гемолитическая анемия-1;

У некоторых детей отмечалось сочетание сразу нескольких аутоиммунных феноменов.

Достаточно распространены среди пациентов с избирательным дефицитом IgA были хронические заболевания ЖКТ. Они были диагностированы у 20/73 (27,4%) пациентов группы 1 (таблица 4), средний возраст манифестации составил $2,4 \pm 2,3$ года. Пациентов с целиакией в их числе не было. Чаще всего у пациентов с избирательным дефицитом IgA были диагностированы хронический гастродуоденит и хронический энтероколит пациентов у 7/73 (9,6%) и 8/73 (11,0%) пациентов, соответственно.

Динамическое лабораторное исследование показателей иммунного статуса пациентов с избирательным дефицитом IgA позволили выделить среди них 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 $7,8 \pm 3,3$ года);

Подгруппа В включила в себя 16 пациентов, у которых IgA <0,05 г/л сочеталось с повышением концентрации IgG относительно соответствующих возрасту референсных значений в иммунограммах, исследование которых проводилось не реже 1 раза в год (мальчики- 8, девочки- 8, средний возраст $5,8 \pm 1,6$ года).

Сравнительный анализ этих подгрупп по основным клиническим и лабораторным категориям с помощью точного F-теста и непараметрического критерия Вилкоксона позволил установить, что частота аутоиммунных заболеваний была достоверно выше в подгруппе В (7/16) по сравнению с подгруппой А (6/57) ($p=0,005$), что визуализировано на рисунке 1.

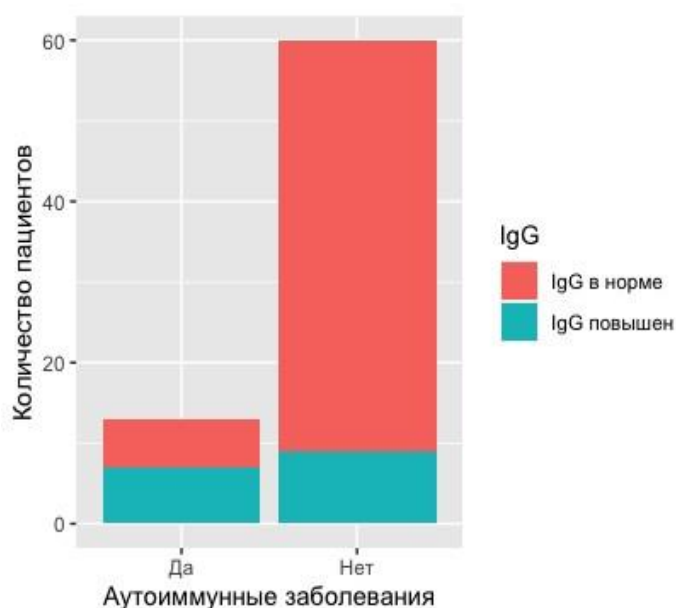


Рисунок 1. Гистограмма: количество пациентов с аутоиммунными заболеваниями в подгруппах А и В.

В числе аутоиммунных заболеваний, диагностированных у пациентов подгруппы В, были ИТП, гемолитическая анемия, ювенильный идиопатический артрит, аутоиммунный гепатит, узловатая эритема, очаговая склеролермия, очаговая алопеция, антифосфолипидный синдром.

Статистически значимых отличий возраста манифестации клинических проявлений ($p=0,823$), частоты ежегодных инфекционных эпизодов ($p=0,879$),

количества atopических заболеваний ($p=0,154$) и заболеваний ЖКТ ($p=0,119$) получено не было.

При проведении сравнительного анализа субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов в подгруппах А и В статистически значимых различий в концентрации относительных и абсолютных величин CD3+, CD8+, CD19 +, CD16/56+ обнаружено не было (таблица 5).

Таблица 5 – 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

Анализ клинических проявлений избирательного дефицита IgA 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.

В группу ПИДС 1 вошли 55 детей с избирательным дефицитом IgA, у которых имелся хотя бы один изстораживающих признаков ИДС (мальчики – 29, девочки -26, средний возраст $6,6 \pm 2,9$ лет);

В группу ПИДС 2 вошли 18 детей с избирательным дефицитом IgA с отягощенным инфекционным анамнезом, направленные педиатрами для диагностики у них возможного ПИДС, однако объективных признаков ИДС, согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях, не имевшие (мальчики -11, девочки-7, средний возраст $7,2 \pm 3,5$ лет). Возраст дебюта клинических проявлений в подгруппах достоверно не отличался ($p=0,628$).

Сравнительный анализ субпопуляционного состава Т- и В- лимфоцитов, а также концентрации IgG, которая у части пациентов выходила за пределы референсных значений их возрастной группы, проведенный с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, помог установить, 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 ($p=0,056$). Также было установлено, что у детей в подгруппе ПИДС 1 концентрация IgG в сравнении с подгруппой ПИДС 2 была достоверно выше ($p=0,04$) (таблица 6; рисунки 2,3).

Таблица 6 – 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

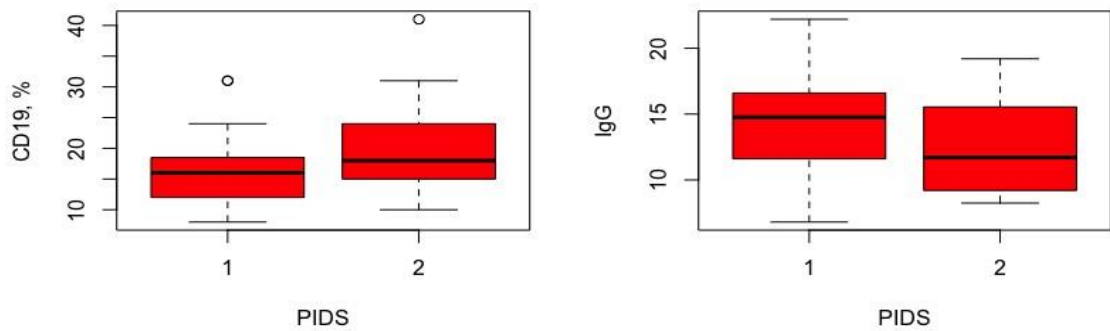


Рисунок 2. Концентрация относительного количества CD19+ и IgG у детей с избирательным дефицитом IgA в подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2

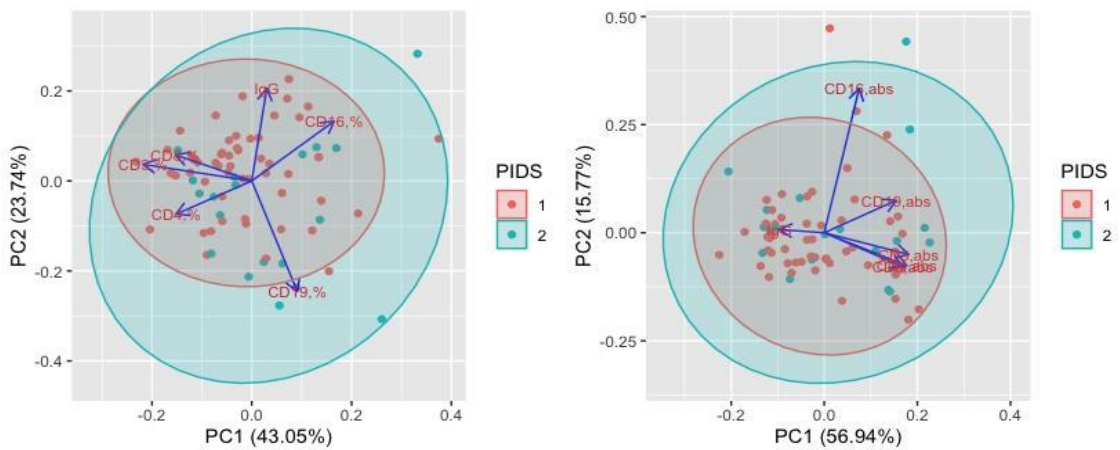


Рисунок 3. Метод главных компонент (Principal Component Analysis): Концентрация относительного количества CD19+ и IgG у детей с избирательным дефицитом IgA в подгруппах ПИДС 1 и ПИДС 2

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.

На 3 этапе исследовался иммунный статус и собирался подробный семейный анамнез родственников первой линии пациентов с избирательным дефицитом IgA в составе группы 2 (n=46). В нее вошли 20 женщин, средний возраст $32,9 \pm 7,3$ лет; 17 мужчин, средний возраст $34,4 \pm 7,9$ лет; 8 sibсов, средний возраст $7,4 \pm 2,9$ лет. Всего было обследовано 20 семей. Обращало на себя внимание наличие в 3х семьях смертей близких родственников в молодом

возрасте от инфекционных заболеваний, что наводит на мысль о возможном ПИДС. Однако ни один из пациентов не был направлен на исследование иммунного статуса в связи с этим фактом, несмотря на то, что он является настораживающим признаком ПИДС.

В 3х семьях избирательный дефицита IgA был обнаружен у родственников первой линии. Во всех случаях ПИДС был диагностирован у матерей и сыновей. Незначительный объем выборки не позволяет делать 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 позволял заподозрить у них ПИДС ранее, однако диагноз им был выставлен лишь в свете обследования их сыновей. Данных о том, что семейные формы заболевания протекают тяжелее прочих, не было получено в ходе длительного наблюдения.

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 катарического 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение эпидемиологии избирательного дефицита IgA, его ассоциативных связей с другими заболеваниями. Определение генетических предпосылок к развитию данной патологии. Рассмотрение вопроса о внедрении системы скрининга.

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

6. Рекомендуются проводить скрининг ПИДС всем детям с настораживающими 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пушкова Е. С., Кан Н.Ю., **Федорова Л.А.**, Корсунский А.А., Продеус А.П. Щербина А.Ю. Вакцинация иммунокомпрометированных детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник – 2014. №3. – С.12-18.
2. Корсунский А.А., Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я., Корсунский И.А., **Федорова Л.А.**, Пушкова Е.С., Зиновьева Н.В., Продеус А.П. Комплексное лечение рецидивирующего цистита при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у девочек // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского** – 2017. Т.96. №1. – С.209-211.
3. **Федорова Л.А.**, Пушкова Е.С., Корсунский И.А., Продеус А.П. Самый частый иммунодефицит // Лечащий врач – 2017. № 1. С. 11-19.
4. **Фёдорова Л. А.**, Пушкова Е. С., Зимин С. Б., Корсунский И. А., Зиновьева Н. В., Продеус А. П., Корсунский А. А. Болезнь Уиппла у ребёнка с первичным иммунодефицитным состоянием – селективным дефицитом IgA // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского** – 2017. Т.96. №6. – С.200-204.
5. Продеус А.П., Корсунский И. А., **Федорова Л.А.** Избирательный дефицит иммуноглобулина А в практике врача педиатра // Практика педиатра – 2020. №4. – С. 13-20.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АР- аллергический ринит

АтД- атопический дерматит

БА- бронхиальная астма

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИДС- иммунодефицитное состояние

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

КДЦ – консультативно- диагностический центр

МКБ – международная классификация болезней

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная

РФ – Российская Федерация

Ig – иммуноглобулин

sIg –секреторный иммуноглобулин

CD- номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов

IUIS- международным союзом иммунологических сообществ