

ливания в условиях Европейского Севера России / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2010. – № 7. – С. 48–53.

#### Сведения об авторах

И.М. Пастбина — ведущий консультант отдела медицинской помощи детям и службы родовспоможения, Министерство здравоохранения Архангельской области;  
Л.И. Меньшикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, Северный государственный медицинский университет;  
О.Ю. Жилина — врач-педиатр, Северодвинская городская детская клиническая больница;  
Адрес для переписки: irina.pastbina@gmail.com.

## СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА G4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

УДК 616-021.2

**О.В. Поворова, Н.Д. Титова, В.А. Ливинская**

*Могилевский государственный университет имени А.А. Кулешова, г. Могилев, Республика Беларусь; Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь; Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь*

У 1/5 клинически здоровых на момент обследования детей группы ЧДБ уровень IgG4 выше 135 мг/мл. Определены статистически значимые различия по содержанию IgA, IgM, IgG, IgG3, IgG4 в сыворотке их крови, по сравнению с детьми, у которых титры IgG4 ниже 135 мг/мл.

**Ключевые слова:** классы и субклассы иммуноглобулинов, часто и длительно болеющие дети, непараметрические статистические критерии.

## THE CONTENT OF IMMUNOGLOBULIN G4 IN SERUM OF CHILDREN SUFFERING FROM OFTEN RESPIRATORY DISEASES

**A.V. Povarava, N.D. Tsitova, V.A. Livinskaya**

*Mogilev State A. Kuleshov University, Republic of Belarus; Belorussian medical academy for postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus; Belorussian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus*

In 1/5 clinically healthy at the time of examination of children from the group of frequent and long-term ill level, the level of IgG4 are higher than 135 mg/ml. Statistically significant differences in the content of IgA, IgM, IgG, IgG3, IgG4 in their serum compared with children whose IgG4 titers are lower than 135 mg/ml were determined.

**Keywords:** classes and subclasses of immunoglobulins, frequently and long-term ill children, nonparametric statistical test.

### Введение

IgG<sub>4</sub> способен активировать классический путь системы комплемента и выполнять противовоспалительную роль, снижая количество антигенов к патогенным антителам. Как патогенное аутоантитело IgG<sub>4</sub> определяется в повышенных титрах в сыворотке крови при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, атопический дерматит), паразитарных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях (пузырчатке, васкулите, системной красной волчанке, миастении), IgG<sub>4</sub>-ассоциированной болезни (IgG<sub>4</sub>-АБ) и др. IgG<sub>4</sub>-АБ как иммуноопосредованное системное фиброзно-воспалительное заболевание различных органов малоизвестно в педиатрии. Спектр заболеваний у детей (из опубликованных 25 случаев IgG<sub>4</sub>-АБ) различен [1]: 44% — IgG<sub>4</sub>-ассоциированные орбитальные заболевания, 12% — IgG<sub>4</sub>-АИП, 8% — IgG<sub>4</sub>-холангит, 8% — IgG<sub>4</sub>-заболевания легких, 28% — другие (IgG<sub>4</sub>-тиоредит, IgG<sub>4</sub>-сиалоаденит, IgG<sub>4</sub>-мезентериит, IgG<sub>4</sub> — лимфоаденопатия, IgG<sub>4</sub> — дакриоденит, IgG<sub>4</sub> — синовит, IgG<sub>4</sub>-гепатит). IgG<sub>4</sub>-АБ характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgG<sub>4</sub> — выше 135 мг/мл (1,35 г/л) [2]. Диагноз IgG<sub>4</sub>-АБ основывается на клинических, лабораторных данных биопсии, демонстрирующих

характерные гистопатологические изменения и иммуногистохимические признаки. При наличии критерия «повышенная концентрация IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови» можно говорить о «вероятной IgG<sub>4</sub>-АБ» [1, 2]. Этиология заболевания на данный момент не выявлена, поэтому рекомендован массовый скрининг IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунной реактивности организма, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, формированию хронических заболеваний органов дыхания, запуску аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний. Определение классов и субклассов иммуноглобулинов у клинически здоровых детей группы ЧДБ является одним из направлений выявления причин и следствий заболеваний.

### Цель работы

Определение титров антител в сыворотке крови клинически здоровых детей группы ЧДБ и характера связи IgG<sub>4</sub> с другими классами/субклассами иммуноглобулинов.

### Материалы и методы

Работа проведена в виде клинического мониторинга и иммунологического обследования на-

ходящихся на оздоровлении часто болеющих детей в возрасте 1-16 лет (последний эпизод ОРВИ наблюдался более 6 недель). Определение классов и субклассов иммуноглобулинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа с наборами реагентов на основе моноклональных антител. Дети, болеющие рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, распределены в две группы в зависимости от уровня содержания IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови: группа Г1 — титры IgG<sub>4</sub> выше 1,35 г/л, группа Г2 — титры IgG<sub>4</sub> ниже 1,35 г/л.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей при ассиметрическом распределении. Статистическую значимость различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Молекула IgG<sub>4</sub> составляет 5% от общего IgG в сыворотке здоровых людей и является менее распространенным субклассом IgG. Из 197 обследованных детей 20,3% имели титры IgG<sub>4</sub> выше 1,35 г/л (минимальный уровень значений — 1,35, максимальный — 4,5), 79,7% — ниже 1,35 г/л (минимальный уровень значений — 0,015, максимальный — 1,2). Концентрация IgG<sub>1-3</sub> у здоровых людей может меняться в более чем 100 раз, концентрация IgG<sub>4</sub> сохраняется в определенной константе [1]. Таким образом, у одной пятой части обследованных детей группы ЧДБ (клинически здоровых на момент обследования) уровень титров IgG<sub>4</sub> выше верхнего порога нормы содержания данного субкласса иммуноглобулинов. Результаты анализа функционального состояния иммунной системы двух групп детей представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови детей (М – медиана, НК – нижний квартиль, ВК – верхний квартиль), уровень значимости <0,05 (p-level – критерий Mann-Whitney)**

	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgE (мкг/мл)	IgG (г/л)	IgG <sub>1</sub> (г/л)	IgG <sub>2</sub> (г/л)	IgG <sub>3</sub> (г/л)	IgG <sub>4</sub> (г/л)
Г1								
М	1,35	1,35	142,0	11,06	5,55	1,35	1,05	2,07
НК	0,5	0,9	26,0	8,0	3,43	0,83	0,45	1,55
ВК	1,78	2,2	582,5	13,5	9,28	2,43	1,6	2,93
Г2								
М	1,5	1,6	82,0	7,3	4,5	1,5	0,54	0,33
НК	0,8	1,4	26,0	5,2	3,1	0,95	0,23	0,15
ВК	2,13	2,5	554,0	10,1	6,9	2,8	0,86	0,6
p-level								
	0,034*	0,04*	0,37	0,0000*	0,099	0,451	0,0001*	0,0000*

Прим.: \*статистически значимые различия.

Как видно из данных таблицы 1, достоверные различия между Г1 и Г2 определены на уровне значимости  $p=0,05$  среди среднестатистических показателей титров IgA, IgM, IgG, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>. Среди группы детей Г1 содержание IgG<sub>4</sub> в 6,3 раза выше по сравнению с титрами антител детей Г2,

IgG<sub>3</sub> — в 2 раза выше, IgG — в 1,5 раза выше; а количество IgM меньше в 1,2 раза.

Развитие респираторных заболеваний по своим проявлениям зависит от индуктора воспалительного процесса. На момент воспаления самыми первыми вырабатываются малоаффинные IgM, дальнейший свич которых зависит от медиаторов воспалительной реакции. На момент проведения исследований все дети были здоровы, однако именно у детей Г1 достоверно ниже титры IgM по сравнению с Г2, что характеризует детей Г1 как группу с низкой продуктивностью провоспалительных и противовоспалительных цитокинов гуморального иммунитета. Переключение синтеза IgM на IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgE осуществляет ряд медиаторов, основным из которых является IL4; на IgA и IgG<sub>2</sub> — TGFβ1; на IgG<sub>3</sub> — IFNγ.

TGFβ, участвуя в переключении IgM на IgA и IgG<sub>2</sub>, является супрессором воспаления и развития иммунного ответа. TGFβ, синтезируемый макрофагами и Tregs, вызывает образование фиброза путем стимуляции миофибробластов [1] и тем самым принимает участие в развитии IgG<sub>4</sub>-АБ. TGFβ подавляет Th1, продукцию IL2. Т.к. титры IgA, IgG<sub>2</sub> у детей Г1 ниже среднестатистических значений детей Г2, мы можем предположить, что на момент обследования у клинически здоровых детей группы ЧДБ с уровнем IgG<sub>4</sub> выше нормы супрессированы цитокины TGFβ, превалируют факторы гуморальной защиты. Физиологический IgG<sub>4</sub>-ответ возникает при длительном или неоднократном воздействии антигена. Переключение синтеза IgM на IgG<sub>4</sub> и IgE происходит под действием цитокинов Th2 (IL4, IL13). Th2-лимфоциты и CD4+CD25+FoxP3+ T-регуляторные клетки (Tregs) вырабатывают цитокины IL10, IL12, IL21, которые смещают баланс между IgG<sub>4</sub> и IgE в пользу IgG<sub>4</sub>. У детей группы Г1 в 1,7 раза выше содержание IgE (достоверных различий между Г1 и Г2 не определено на уровне значимости  $p=0,05$ , критерий Манна-Уитни:  $U=2851,5$ ;  $p=0,37$ ) и более чем в шесть раз выше содержание IgG<sub>4</sub> ( $p < 0,0000$  при уровне значимости 0,05: критерий Манна-Уитни), таким образом у детей Г1 активированы медиаторы гуморального иммунитета. При сниженном клеточном иммунитете у часто болеющих детей высокий уровень специфических антител не функционален при появлении новых возбудителей респираторных заболеваний.

IFNγ стимулирует образование Th1-лимфоцитов, подавляет функцию и образование Th2, вызывает переключение синтеза IgM на IgG<sub>3</sub>. IgG<sub>3</sub> запускает фагоцитоз, выступая как опсонин для капсулированных бактерий. У детей Г1 достоверно в два раза выше титры IgG<sub>3</sub> по сравнению с Г2 ( $p < 0,0001$  при уровне значимости 0,05: критерий Манна-Уитни), поэтому можно предположить, что у них нормализовано производство IFNγ (высокая киллерная активность к капсулированным микроорганизмам, высокая противовирусная активность), который является у часто болеющих детей основным медиатором клеточного иммунного ответа.

Для установления характера связей между изучаемыми параметрами были рассчитаны коэффициенты корреляция Спирмана, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2  
**Коэффициенты корреляции Спирмана титров иммуноглобулинов ( $p < 0,05$ )**

		IgM	IgA	IgE	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>
IgG	Г1	0,182	-0,274	-0,113	0,657*	0,215	0,532*	0,006
	Г2	0,1	0,09	-0,154	0,821*	0,595*	0,403*	0,241*
IgM	Г1		0,466*	-0,014	0,358*	0,38*	0,233	-0,024
	Г2		0,331*	0,08	0,14	0,081	-0,133	0,16*
IgA	Г1			0,057	-0,189	0,327*	-0,14	0,152
	Г2			0,089	0,091	0,128	-0,111	0,024
IgE	Г1				0,03	-0,22	-0,198	0,268
	Г2				-0,209*	-0,135	-0,163*	0,116
IgG <sub>1</sub>	Г1					0,364*	0,354*	0,025
	Г2					0,552*	0,261	0,155
IgG <sub>2</sub>	Г1						0,22	-0,305
	Г2						0,25*	0,164*
IgG <sub>3</sub>	Г1							-0,122
	Г2							0,171*

Прим.: \*статистически значимые различия.

Как видно из результатов таблицы 2, дети группы Г2 имеют статистически значимые положительные коэффициенты корреляции между IgG и всеми субклассами IgG, IgM/IgA, IgG<sub>1</sub>/IgG<sub>2</sub>,

IgG<sub>2</sub>/IgG<sub>3</sub>; статистически значимые отрицательные коэффициенты корреляции IgE/IgG<sub>3</sub>, IgE/IgG<sub>1</sub>. Уровни титров IgG<sub>4</sub> у детей Г2 имеют статистически значимые коэффициенты корреляции с IgM, IgG, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>2</sub>. Дети группы Г1 имеют статистически значимые положительные коэффициенты корреляции между IgG/IgG<sub>1</sub>, IgG/IgG<sub>3</sub>, IgM/IgA, IgM/IgG<sub>1</sub>, IgM/IgG<sub>2</sub>, IgA/IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>1</sub>/IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>1</sub>/IgG<sub>3</sub>. Уровни титров IgG<sub>4</sub> у детей Г1 не имеют статистически значимых коэффициентов корреляции ни с одним из классов и субклассов иммуноглобулинов.

### Выводы

79,7% клинически здоровых на момент обследования детей группы ЧДБ имели титры IgG<sub>4</sub> в пределах нормы, 20,3% — выше 135 мг/мл. Среди группы детей Г1 (группа с повышенными титрами IgG<sub>4</sub>), по сравнению с детьми Г2, определены статистически значимые различия по содержанию IgG<sub>4</sub> (в 6,3 раза выше в Г1), IgG<sub>3</sub> (в 2 раза выше), IgG (в 1,5 раза выше); IgM (ниже в 1,2 раза). Уровни титров IgG<sub>4</sub> у детей Г1 не имеют статистически значимых коэффициентов корреляции ни с одним из классов и субклассов иммуноглобулинов. Содержание IgG<sub>4</sub> у детей Г2 имеют статистически значимые коэффициенты корреляции с титрами IgM, IgG, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>2</sub>.

### Литература

1. Петросян, Э. К. IgG4-ассоциированная болезнь – малоизвестное состояние в педиатрии / Э. К. Петросян, П. В. Шумилов // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 99-109.
2. Сокол, Е. В. Лечение IgG4-связанного заболевания / Е. В. Сокол, В. И. Васильев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 3. – С. 352-360.

### Сведения об авторах

О.В. Поворова — старший преподаватель кафедры естествознания, Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова. Адрес для переписки: povorov@mail.ru;  
 Н.Д. Титова — д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Белорусская медицинская академия последипломного образования. Адрес для переписки: nadytitova@mail.ru;  
 В.А. Ливинская — к. ф.-м. н., доцент кафедры финансов и бухгалтерского учета, Белорусско-Российский университет. Адрес для переписки: viktoriya.livinskaya@mail.ru.

## КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ — 60 ЛЕТ ТРАДИЦИЙ И ИННОВАЦИЙ

УДК 616-01

**А.А. Попов, В.Л. Думан, Л.А. Соколова, В.А. Миронов, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, А.В. Акимова, А.В. Ветров, Д.Ф. Хусаинова, М.С. Ибрагимов, Л.В. Федотова, К.В. Архипов, П.А. Палабугина**

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье кратко освещены основные этапы становления и развития кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи в течение 60 лет с момента создания. Уделено внимание преемственности традициям инновационного развития медицинской науки и образования в рамках реализации основной миссии Уральского государственного медицинского университета.

**Ключевые слова:** госпитальная терапия, внутренняя медицина, медицинское образование, скорая медицинская помощь.

## DEPARTMENT OF HOSPITAL THERAPY AND EMERGENCY MEDICAL CARE — 60 YEARS OF TRADITION AND INNOVATION

**A.A. Popov, V.L. Duman, L.A. Sokolova, V.A. Mironov, A.N. Andreev, L.P. Khodykina, A.V. Akimova, V.A. Vetrov, D.F. Khusainova, M.S. Ibragimov, L.V. Fedotova, K.V. Arkhipov, P.A. Palabugina**

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

The article briefly highlights the main milestones of development of the Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care for 60 years since its foundation. Attention is paid to the continuity of the traditions of innovative medical science and education development in the framework of the main mission of the Ural State Medical University.

**Keywords:** hospital therapy, internal medicine, medical education, emergency medical care.