

## Иммуноглобулин А (IgA): строение, рецепторы взаимодействия, селективный дефицит

М.Г. Шитикова

Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

## Immunoglobulin A (IgA): the structure, receptors of interaction, selective IgA deficiency

M. Shytikova

Belorussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology

### Аннотация

Основным иммуноглобулином, обеспечивающим иммунные гуморальные реакции на поверхности слизистых оболочек, является иммуноглобулин А (IgA). Нарушение строения, активности и/или механизмов регуляции синтеза IgA, обусловленные генетическими мутациями или возникающие как следствие вторичных иммунодефицитов, наиболее часто приводят к развитию инфекционного синдрома с тенденцией к хронизации воспалительного процесса с частыми рецидивами. Манифестацией гипоглобулинемии А также могут выступать аутоиммунные процессы и/или аллергическая патология в виде различных клинических синдромов. На сегодняшний день разработаны чёткие диагностические критерии, схемы заместительной терапии и проанализированы экономические затраты на фармакологическую терапию патологии, связанной с нарушением синтеза других основных иммуноглобулинов, но вопрос о коррекции дефицита IgA остается открытым и нуждается в дополнительном исследовании.

### Ключевые слова

Иммуноглобулин А (IgA), секреторный компонент (SC), pIgR, FcαRI/CD89, дефицит иммуноглобулина А.

Система иммунитета представляет собой совокупность защитных механизмов различных уровней, осуществляющих иммунные реакции и направленных на поддержание фенотипического гомеостаза организма.

Существует ряд подсистем, которые реагируют в случае необходимости как единое целое, выполняя протективную функцию. Они включают следующие подсистемы: лимфоидную, образу-

### Summary

The immunoglobulin A (IgA) is the main immunoglobulin providing immune humoral reactions on the surface of mucous membranes. Violations of the structure, activity and/or mechanisms of regulation of IgA synthesis caused by genetic mutations or arising as a result of secondary immunodeficiency, most often lead to the development of an infectious syndrome with a tendency to chronic current the inflammatory process with frequent relapses. The manifestation of hypoglobulinemia A may also be autoimmune processes and/or allergic pathology in the form of various clinical syndromes. To date, clear diagnostic criteria, schemes of replacement therapy have been developed and the economic costs of pharmacological therapy of pathology associated with the violation of the synthesis of other major immunoglobulins have been analyzed, but the question of correction of the deficiency IgA remains open and needs further study.

### Keywords

Immunoglobulin A (IgA), secretory component (SC), pIgR, FcαRI/CD89, immunoglobulin A deficiency.

ющую специфические факторы адаптивного иммунитета – антитела и иммунные Т-лимфоциты, естественные киллеры, дендритные клетки, тромбоциты, систему гранулоцитов, мононуклеарные фагоциты, систему комплемента и гуморальные факторы врожденного иммунитета [1].

Максимально важным фактором иммунитета является антителообразование активированными В-лимфоцитами. Существуют пять основных

классов иммуноглобулинов (А, G, М, Е, D), которые обеспечивают гуморальный иммунитет. Иммуноглобулин А (IgA) составляет 15-20% сывороточных иммуноглобулинов человека. При этом уровень активности синтеза IgA является преобладающим среди изотипов иммуноглобулинов, что составляет в пересчете на 1 кг массы тела 65-66мг иммуноглобулина А в сутки или в день для взрослого человека 5–8 г [2]. Поэтому большинство плазматических клеток являются продуцентами IgA, что дает возможность расценивать иммуноглобулин А как важное звено гуморального иммунитета.

Изучение структуры и функций IgA началось более 50 лет назад и продолжается до настоящего времени. IgA отличается своей молекулярной неоднородностью и характерным распределением в различных жидкостях и тканях организма. Распределение IgA-продуцирующих плазматических клеток в лимфоидных и нелимфоидных тканях различно. Он преобладает в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, в слюнных, слезных и лактирующих молочных железах, а также в костном мозге человека.

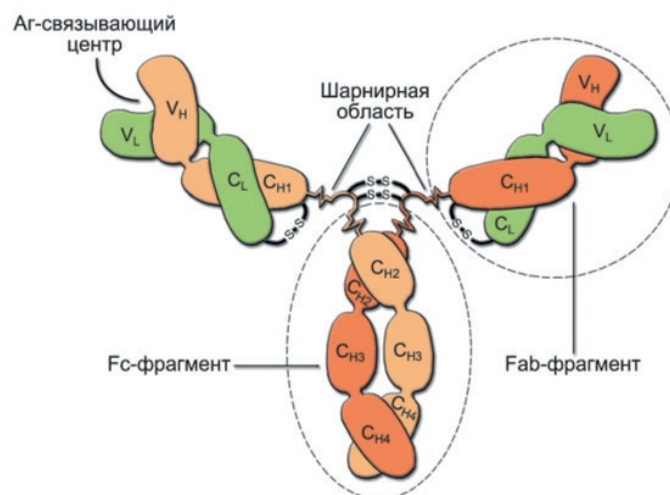
### Структура IgA

Выделяют две основные формы IgA: 1) мономерный (mIgA), представляющий основную массу IgA в сыворотке крови человека. Имеет молекулярную массу 150-160кДа; 2) полимер-

ный (pIgA) с молекулярной массой 340кДа [3]. Из полимерной формы преимущественно синтезируется димерный IgA (dIgA), являющийся доминирующим во внешних секретах.

В основе mIgA имеется две тяжелые  $\alpha$  и две легкие  $\kappa$  или  $\lambda$  цепи. Расстояние между связывающими центрами равно 23нм. За счет того, что угол между Fc- и Fab-областями составляет около 90°, при визуализации с помощью электронной микроскопии IgA имеет Т-образную форму [4]. Тяжелая  $\alpha$ -цепь, определяющая изотип иммуноглобулина, состоит из одного переменного домена, входящего в состав антигенраспознающего участка, и трёх константных доменов, которые образуют Fc-конец. Схематичное строение иммуноглобулина представлено на рисунке 1.

Кодирующими синтез доменов служат гены  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2, что дает возможность разделить класс IgA на два субизотипа – IgA1 и IgA2. Делеция в области шарнира молекулы IgA2 13-ти аминокислот и замена 7 аминокислот в первом константном домене  $\alpha$ -2-цепи обеспечивают главные различия между подклассами. При этом молекулы IgA2 приобрели устойчивость к активности протеаз ряда микроорганизмов, таких как *Streptococcus mutans*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* [5]. Ген  $\alpha$ -2 представлен двумя аллельными вариантами  $\alpha$ -2m(1) и  $\alpha$ -2m(2), дающими два аллотипических варианта IgA2 – IgA2m(1) и IgA2m(2). Распространенность аллельных ва-



**Рис. 1.** Схема строения молекул иммуноглобулинов: V – переменная область; C – константная область; H – тяжёлые цепи; L – лёгкие цепи; Легкие цепи с частями тяжелых цепей образуют Fab-фрагменты; Антигенсвязывающий центр состоит из N-концевых V- областей L- и H-цепей и образует (Fab)2-фрагмент; Fc-фрагмент состоит из C-областей H-цепей и служит для взаимодействия с комплементарным рецептором на поверхности различных типов клеток (дендритные клетки, эозинофилы, моноциты/макрофаги, сегментоядерные нейтрофилы, эритроциты), а также обеспечивающего активацию системы комплемента [4].

риантов различна. Ген  $\alpha$ -2m(1) чаще выявляется у представителей монголоидной расы, жителей Кавказа, эскимосов, американских индейцев и аборигенов Австралии. Ген  $\alpha$ -2m(2) характерен для негроидной расы [4].

Димерный IgA (dIgA) представляет собой два mIgA, соединенных между собой в области хвостовых участков короткой полипептидной J-цепью. В ряде работ установлено наличие в секретах наряду с димерами тетрамерные молекулы IgA с одной J-цепью [6, 7]. J-цепь необходима для полимеризации IgA и IgM. Клетки с нарушением активности гена, кодирующего синтез J-цепи, синтезируют преимущественно мономеры IgA, при этом IgM представлен гексамерными молекулами [8]. Другой важнейшей функцией J-цепи является формирование лигандных участков Ig, которые взаимодействуют на поверхности эпителиальных клеток с мембранным рецептором полимерных иммуноглобулинов (pIgR), что необходимо для образования секреторных форм Ig [9].

Обобщая вышеизложенное, в семействе антигенов класса IgA можно выделить девять разновидностей молекул:

- мономеры и полимеры IgA1;
- мономеры IgA2m(1) и их полимеры с J-цепью;
- мономерные IgA2m(2) и их полимерный вариант, содержащие J-цепь;
- секреторный IgA, в состав которого входит полимер IgA1 или IgA2m(1), или IgA2m(2), и содержит J-цепь и секреторный компонент (SC).

В зависимости от функциональных особенностей выделяют три основные формы IgA: 1) мембранный IgA (представлен только в виде мономера (mIgA), входит в BCR-комплекс В-лимфоцитов памяти); 2) сывороточный IgA (синтезируется в основном плазматическими клетками, дифференцировавшимися из В2-лимфоцитов, в системном кровотоке представлен в виде mIgA, чаще как IgA1 и полимеров (pIgA)); 3) секреторный IgA (SIgA) (молекулярная масса 390-400кДа) (представлен в секретах слизистых оболочек и состоит из двух мономеров, J-цепи и секреторного компонента. Мономерные IgA, содержащиеся в кровотоке, секрети не подлежат [4, 10-15].

Для формирования секреторной формы IgA обязательным условием является образование комплекса с SC, который представляет собой полипептид (молекулярная масса 70кДа). SC является эктодоменом рецептора полимерных Ig (pIgR), который остается соединенным с иммуноглобулином после избирательного транспорта

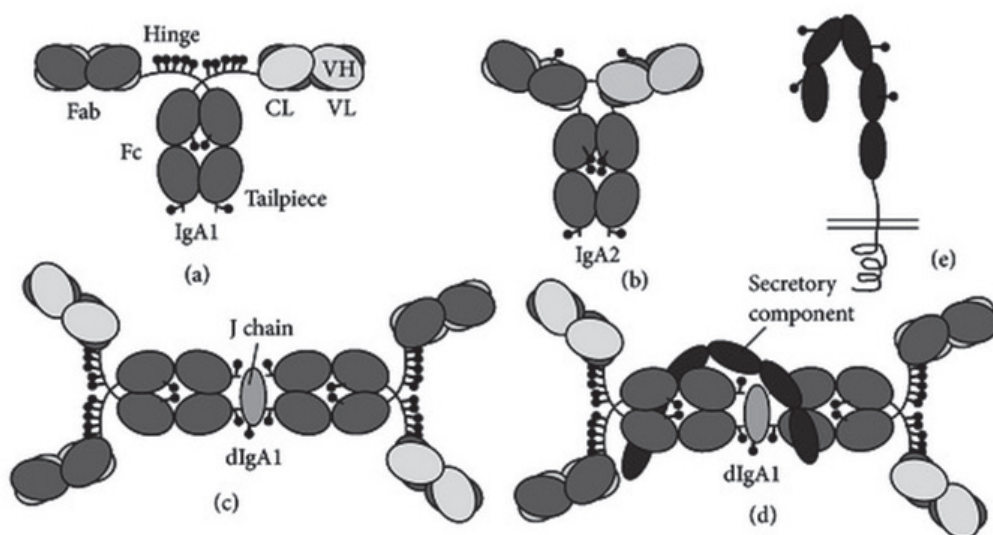
полимерного антитела от базолатеральной части эпителиальных клеток к апикальной поверхности [16]. Выделяют 4 детерминанты SC. Три из них (A1, A2 и C-конформационная детерминанта) экспрессируются в связанном с IgA виде. Детерминанта I скрыта в молекуле SIgA и может идентифицироваться только на свободном SC, что используется в настоящее время в диагностических тест-системах. SC ковалентно связывается с помощью дисульфидных мостиков с  $\alpha$ -цепями IgA в близкой к шарнирному участку области SC, экранируя действие большей части протеолитических ферментов, обеспечивает частичную резистентность SIgA к протеолизу [16]. Также SC опосредует взаимодействие с комменсальными агентами, участвующими в формировании и модуляции функционирования иммунной системы [17]. При повышенной активности бактериальной флоры слизистых оболочек может нарушаться защитный механизм SC за счет выработки отдельных видов протеаз, что приводит к разрушению SIgA, а также снижению синтеза SC эпителиальными клетками, приводит к дисбалансу местной иммунной гуморальной защиты и хронизации инфекционного процесса [4, 18, 19].

Различия в строении молекул IgA представлены на рисунке 2.

### Функции IgA

Функции IgA разнообразны и не ограничиваются только обеспечением местной иммунной защиты. Одной из функций IgA является иммобилизация экзогенных патогенов в результате специфического связывания (бактерий, вирусов, грибов, токсинов и др.), в результате чего препятствуют их прикреплению на поверхности слизистой оболочек, а также опсонизируются антигены, что усиливает фагоцитоз [21]. Не менее значимой является способность IgA активировать систему комплемента [22]. Имеются данные, что IgA может ингибировать рост отдельных видов микроорганизмов, в частности семейства Enterobacteriaceae [16]. Отдельные исследователи отмечают связь концентрации секреторного IgA с содержанием минеральных веществ, в частности обнаружено достоверное повышение содержания цинка, марганца, никеля, магния и снижение – кальция у пациентов с патологией слизистой оболочки ротовой полости [23].

Для реализации функций IgA необходима качественное рецепторное взаимодействие, которое достигается важнейшими компонентами клеточных мембран, таких как рецептор полимерных иммуноглобулинов (pIgR), миелоцитный



**Рис. 2. Структура IgA человека. Схематические диаграммы: (a) IgA1 субкласс (IgA1), (b) IgA2 субкласс (IgA2), (c) IgA1 димер (dIgA1), (d) IgA1 секреторный (dIgA1S), (e) мембранный рецептор полимерных иммуноглобулинов (pIgR) [20].**

рецептор IgA (FcαRI/CD89), рецептор трансферрина (CD71) и другими.

### Рецептор полимерных иммуноглобулинов (pIgR)

pIgR (трансмембранный СК) находится на поверхности клеток эпителия слизистых, а также выводных протоков желез внешней секреции. Наиболее высокий уровень экспрессии pIgR отмечается в кишечнике. В меньшей степени она проявляется в тканях почек, легких, поджелудочной железы и эндометрия. Рецептор содержит пять внеклеточных доменов (D1-D5), трансмембранный и цитоплазматический участки. D-домены похожи по структуре и являются гомологами варибельного домена Ig. Лиганд-связывающий участок pIgR находится в D1-домене - наиболее удаленный домен от мембраны эпителиоцита. Ближайший к мембране участок D5 содержит последовательности, обеспечивающие гибкость и чувствительность к протеолизу, происходящий на апикальной поверхности эпителиоцитов и приводит к освобождению sIgA или свободного СК. Синтез предшественника pIgR происходит в эндоплазматическом ретикулуме клетки, далее в аппарате Гольджи проходит стадию созревания. После окончательного формирования pIgR происходит его интеграция в мембрану эпителиоцитов с базальной стороны. При связи рецептора с иммуноглобулинами классов А и М они эндоцитируются, идут к апикальной части эпителиоци-

тов, а затем происходит отделение внеклеточной части в виде СК. Он может оставаться в составе sIgA или sIgM, либо существовать в свободном виде. После этого оставшаяся часть рецептора возвращается на базолатеральную сторону клетки и в свободном виде в кровотоке или секретах не встречается [13]. При этом свободный СК может рассматриваться как фактор естественной резистентности, в результате установленной способности связывать СК токсин *Clostridium difficile* и фимбриальных факторов колонизации энтеротоксигенных *Escherichia coli*, тем самым ограничивать их распространение [4].

### Миелоцитный рецептор IgA (FcαRI/CD89)

Другим крайне важным элементом схемы реализации антитело-зависимых эффекторных клеточных реакций, опосредованных IgA, является экспрессия FcαRI/CD89 на клетках миелоидной линии дифференцировки (нейтрофилы, эозинофилы, большинство моноцитов-макрофагов, дендритные и клетки Купфера). CD89 относится к суперсемейству Ig, и сходен с FcγR и FcεR [5, 24]. Он построен из α-цепи, которая обеспечивает непосредственное связывание IgA, и двух γ-цепей, которые осуществляют внутриклеточное проведение сигнала активации. Выделяют две изоформы FcαRI - α1 и α2. Изоформа α1 экспрессируется на гранулоцитах и моноцитах (циркулирующих и перитонеальных макрофагах). Изоформа α2 отличается меньшей массой и обнаруживается

исключительно на альвеолярных макрофагах [25]. Имеются растворимые формы обеих изоформ CD89. FcαRI начинает экспрессироваться со стадии промиелоцита, при этом активность экспрессии у пациентов с дефицитом IgA не отличалась от людей с нормальным уровнем IgA, что делает не возможным использовать CD89 как предполагаемый маркер скрининговой диагностики дефицита IgA. В опытах была доказана способность CD89 регулировать жизнеспособность нейтрофилов и возможность индуцировать различные формы нейтрофилов в зависимости от воспалительного микроокружения и специфических особенностей лиганд-рецепторных взаимодействий [26]. CD89 опосредованно участвует в разнообразных функциях иммунной системы включая такие процессы как дегрануляция эффекторных клеток, атителозависимая цитотоксичность, эндоцитоз, фагоцитоз, синтез цитокинов и медиаторов воспаления. Показано, что секреторный IgA может связывать CD89, но не может вызывать фагоцитоз, в связи с тем, что СК блокирует, по крайней мере частично, сайт связывания рецептора. Тем не менее, с помощью CD89 sIgA способен инициировать определенные воспалительные реакции, такие как респираторный взрыв полиморфноядерных лейкоцитов и дегрануляцию эозинофилов [5, 24]. CD89 мощно инициирует миграцию и активацию нейтрофилов, что приводит к повышению фагоцитоза бактерий, опсонизированных IgA. Также FcαRI играет роль в индукции выброса нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), что приводит к гибели клеток, участвующих в клиренсе нейтрофилов, после того, как они выполнили свои антимикробные функции и процесс называется нетозом. NETs содержат ДНК, гистоны и несколько гранулированных и цитоплазматических антимикробных белков, таких как эластаза и миелопероксидаза и представляют собой паутинные структуры, которые выбрасываются нейтрофилами, улавливают и убивают бактерии и грибы, что является дополнительным инструментом в арсенале противомикробных стратегий [24]. Перекрестные реакции между CD89 и различными TLRs, вызванные опсонизацией бактерий сывороточным IgA, приводят к усилению синтеза провоспалительных цитокинов клеточного типа, таких как TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-23. Увеличение производства данных цитокинов регулируется на уровне транскрипции генов, которые зависят от активации киназ Syk и PI3K [27]. Экспрессия CD89 усиливается на сегментоядерных гранулоцитах под влиянием IL-8 и TNFα, а на моноцитах

под действием форболовых эфиров, липополисахарида, TNFα, GM-CSF и IL-1 [4].

### Референтные значения IgA

Референтные величины содержания IgA в различных средах организма разнятся в различных источниках, но достаточно сопоставимы и зависят от метода определения, используемого при этом оборудования, особенностей формирования фокусных групп по возрасту, полу, расовой принадлежности, состояния здоровья и функционирования иммунной системы на момент забора материала. Для качественной интерпретации необходима разработка своих референтных величин в лабораториях и предоставление информации о методике исследования, анализаторе и референтных величинах с учетом возраста и пола с указанием материала исследования на бланке выдачи результата лабораторного анализа. Референтные величины концентрации IgA в сыворотке человека, определяемые иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» фирмы Abbott (США), применяемые в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь, представлена в таблице 1.

IgA при нормально протекающей беременности не проникает через плацентарный барьер. Концентрация сывороточного IgA в пуповинной крови обычно очень низка (0,004 г/л), секреторная фракция IgA не обнаруживается при рождении, но может быть обнаружена в возрасте от 1 недели до 2 месяцев в слезах, носоглотке и слюне. Начало синтеза IgA у детей наступает позже всех остальных классов иммуноглобулинов. При этом скорость прироста активности синтеза высокая от около 1% от концентрации у взрослых у новорожденных до около 20% от уровня взрослых к первому году жизни. Секреторная фракция IgA поступает в организм ребенка с молозивом, а затем с молоком женщины, защищая желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути ребёнка. Возраст 3 месяца рассматривается как критический. В этот период часто диагностируется врожденная или транзиторная недостаточность местного иммунитета. Уровень IgA, соизмеримый с концентрацией у взрослых, в разных источниках указывается различный от 3-5 лет до 12 лет [28]. Развитие коэффициента к/л IgA отличается от соотношения легких цепей других классов иммуноглобулинов, так как коэффициент к/л IgA уменьшается в детском возрасте, тогда как коэффициент к/л IgG и IgM увеличивается.

**Таблица 1. Референтные величины концентрации IgA в сыворотке человека**

Возраст	Референтные величины, г/л
0-1год	0-0,83
1-4	0,2-1,0
4-7	0,27-1,95
7-10	0,34-3,05
10-12	0,53-2,04
12-14	0,58-3,58
14-16	0,47-2,49
16-19	0,61-3,48
Взрослые	0,7-4,0

### Изменения концентрации IgA в сыворотке крови человека

Повышение концентрации IgA может наблюдаться при острых и хронических инфекционных процессах (грибковых, паразитарных, бактериальных) дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, заболеваниях системы кроветворения (лимфомах, миеломной болезни), а также заболеваниях печени и системных аутоиммунных заболеваниях. IgA1 играет важнейшую роль в патогенезе первичной IgA-нефропатии, являющейся одной из частых форм гломерулонефрита во всем мире [29]. У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОГ) и в группе риска развития ПОГ, по данным исследований, были обнаружены значимые изменения концентрации секреторного IgA в слезной жидкости, при этом увеличение сывороточного IgA было выявлено только в группе пациентов с ПОГ [30]. Повышение уровня секреторного IgA наблюдается у подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха [31]. Имеются сообщения об активации синтеза сывороточного IgA как компенсаторной реакции на повышенную физическую нагрузку [21].

Транзиторное снижение концентрации IgA выявляется у пациентов при инфекционных заболеваниях, таких как краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, так и неинфекционного генеза, связанными с нарушением синтеза или повышенной потерей белка. К ним относятся нефропатии и энтеропатии, в частности синдром мальабсорбции и хроническая диарея любого генеза, ожоговая болезнь, неопластические процессы лимфатической системы, такие как миелома, лейкоз, лимфома, ретикулосаркома, а также злокачественные анемии, гемоглобино-

патии, анафилактические посттрансфузионные реакции, состояние после спленэктомии. При нарушении синтетической и дезинтоксикационной функции печени при хроническом гепатите, циррозе печени так же ожидается вторичное снижение уровня IgA. Понижать уровень IgA может длительная экспозиция с бензолом, толуолом, ксилолом и облучение ионизирующей радиацией. Прием лекарственных средств: ибупрофена, сульфасалазина, D-пенициллина, каптоприла, декстрана, эстрогенов, метилпреднизолона, карбамазепина, препаратов золота, вальпроевой кислоты могут снизить уровень иммуноглобулина IgA [32, 33].

### Селективный дефицит IgA

Особенно важен уровень концентрации IgA в крови пациента для диагностики избирательного дефицита иммуноглобулина А (D80.2 по МКБ-10). Селективный дефицит IgA (СДIgA) относится к первичным иммунодефицитам (ПИД) – группе заболеваний, обусловленных нарушением генетической информации, в результате чего развивается нарушение иммунных реакций. СДIgA является наиболее распространенной формой ПИД с нарушением антителообразования [28, 34, 35]. Ранее основным диагностическим критерием данного вида ПИД является снижение сывороточных уровней IgA до 0,07 г/л и ниже. Согласно официальным источникам на сегодняшний момент, порог референтных величин был смещен и за возможный СДIgA принято считать снижение количества IgA до значений 0,05 г/л и ниже в возрасте старше 1 года [28, 36].

Эпидемиологические данные по распространенности СДIgA весьма противоречивы по разным литературным источникам. Частота встречаемости в странах Европы и Южной Америки колеблется от 1:165 до 1:1500, в азиатском регионе регистрируется реже (в Китае от 1:2295 до 1:5300,

в Японии 1:18500) [37-39]. Такой разброс может объясняться тем, что СДІgА может протекать бессимптомно, а также низкой начастороженностью врачей-клиницистов в отношении ПИД.

СДІgА регистрируется с равной частотой у мужчин и женщин. Отягощенный наследственный анамнез выявляется около 20% пациентов, при этом с преимущественным аутосомно-рецессивным типом наследования, хотя описаны случаи с аутосомно-доминантным, полигенным с неполной экспрессией [32, 40]. В остальных случаях СДІgА носит спорадический характер [41]. Четко выявленной единичной мутации, приводящей к данному заболеванию, не установлено. Имеются данные, что СДІgА связан с наличием антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA), в частности, А1, В8, DQ2, DR3, С2, С4А, С4В, СУР21. При этом риск развития СДІgА возрастает, если данные антигены присутствуют одновременно или в сочетании с отдельными не-HLA-антигенами [42-44]. Сообщается о возможной ассоциации СДІgА с генами IFIH1 и CLEC16A (также известный как KIAA0350) [45].

Регистрируются случаи трансформации СДІgА в общую вариабельную иммунную недостаточность или комбинирования с другими вариантами ПИД [46-50].

Имеются предположения, что основную роль в патогенезе СДІgА играет нарушение созревания и дифференцировки В-лимфоцитов в ІgА-синтезирующие плазмоциты, за счет дефекта переключенных В-клеток памяти с иммунофенотипом CD19+ІgD-CD27+, контролирующих данный процесс [46].

Рассматриваются и другие возможные патогенетические механизмы, такие как нарушение функций Т-хелперов, гиперактивность Т-регуляторных клеток, снижение костимулирующей молекулы CD40 на В-клетках, нарушение выработки цитокинов-TGF- $\beta$ , ІL-4, ІL-6, ІL-7 ІL-10, ІL-21, усиление активности апоптоза В-лимфоцитов [35, 42, 46, 51].

По данным различных авторов от 65–70% до 85-90% случаев СДІgА протекает асимптомно, при этом спектр клинических симптомов манифестации весьма разнообразен [44, 46]. Он включает рецидивирующие инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекционную и/или неинфекционную патологию желудочно-кишечного тракта, проявления аллергических и аутоиммунных заболеваний. По поводу развития онкологической патологии имеются противоречивые данные, а статистика регистрируемых диагнозов заставляет обращать внимание, прежде

всего, на тимому, лимфомы, а также рак желудка и пищевода, рак легких [46, 52].

По данным литературы, в 35-65% случаев СДІgА проявляется клиникой инфекционных поражений респираторного тракта и ЛОР-органов [53, 54]. Характерны отиты, синуситы и бронхиты. Из этиологических факторов преобладающую группу составляют вирусы, стрептококки и гемофильная палочка при развитии бактериального воспаления. Пневмонии и бронхоэктатическая болезнь, как осложнения, а также рецидивирующий характер инфекционного синдрома формируются в основном в сочетании с другими дефектами иммунной системы. В их числе дефицит субклассов ІgG (прежде всего, ІgG2), дефекты тап-лектина, специфические реакции полисахаридов [46, 53].

Инфекционный синдром может проявляться и грибковыми поражениями кожи и ногтей [44].

Гастроинтестинальные проявления включают как инфекционные поражения (синдром избыточного роста бактерий, лямблиоз и другие протозойные инфекции), так и непереносимость лактозы, афтозный стоматит, гипертрофический гастрит, синдром мальабсорбции, язвенный колит, нодулярную лимфоидную гиперплазию [28, 46].

У пациентов с подозрением на аллергическую и аутоиммунную патологию после углубленного иммунологического обследования в 25% случаев выявляется СДІgА. Частота СДІgА с клиническими проявлениями аллергии, по данным литературы составляет от 13 до 84%. Манифестация может включать нозологии из всего спектра аллергопатологии от ринита до астмы и наблюдается в детском и юношеском возрасте [28, 44, 46, 53, 54]. Более чем у половины детей отмечается непереносимость белка коровьего молока, часто обнаруживают и антитела к глютену (превалентность целиакии с СДІgА свыше 6%) [53, 55].

В связи с высокой встречаемостью аутоиммунных антител пациенты с СДІgА часто имеют один или несколько диагнозов аутоиммунного поражения. Прежде всего, это системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, сахарный диабет І типа, миастения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия. Следующими по частоте при СДІgА встречаются аутоиммунный гастрит, витилиго, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, а также асимптоматическое определение аутоантител.

Возможно сочетанное наличие инфекционного синдрома и проявлений различных видов гиперергической реактивности у одного пациента.

Необходимо отметить, что у большого количества пациентов с СДIgA можно ожидать развитие посттрансфузионных осложнений, в связи с выработкой анти-IgA-антител класса IgG (чаще IgG1 и IgG4), иногда класса IgM и IgE. Не исключена возможность сенсибилизации у лиц с латентным течением СДIgA. В связи с этим, целесообразно исследование титра анти-IgA-антител для оценки рисков развития сенсибилизации и гиперергических реакций перед гемотрансфузией или при терапии внутривенными иммуноглобулинами, которые содержат незначительное следовое количество IgA.

Таким образом, если для ПИД с нарушением синтеза иммуноглобулина G на сегодняшний день разработаны чёткие диагностические критерии, схемы заместительной терапии и проанализирова-

ны экономические затраты на фармакологическую терапию [56-58], то вопрос о коррекции дефицита и гипои иммуноглобулинемии А остается открытым и нуждается в дополнительном исследовании.

## Литература

- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит., 2009, 464 с.
- Russell M.W. Biological Functions of IgA /Kaetzel C.S., editor. Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2007: 144-172.
- Lewis M.J., Pleass R.J., Batten M.R. et al. Structural Requirements for the Interaction of Human IgA with the Human Polymeric Ig Receptor. *J. Immunology* 2005; Vol. 175: 6694-6701.
- Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А и его рецепторы. *Медицинская иммунология* 2006; Т.8, №4: 483-500.
- Wu J., Ji C., Xie F. et al. FcαRI (CD89) Alleles Determine the Proinflammatory Potential of Serum IgA. *J. Immunology* 2007; Vol.178 (6): 3973-3982.
- Mestecky J., McGhee J.R. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv. Immunol.* 1987; Vol.40: 153-245.
- Zagato E., Mazzini E., Rescigno M. The variegated aspects of Immunoglobulin A. *Immunology Letters* 2016; Vol.178: 45-49.
- Yoo E.M., Coloma M.J., Trinh K.R. et al. Structural requirements for polymeric immunoglobulin assembly and association with J chain. *J. Biol. Chem.* 1999; Vol.274: 33771-33777.
- Kuhn L.C., Kraehenbuhl J. The membrane receptor for polymeric immunoglobulin is structurally related to secretory component. *J. Biol. Chem.* 1981; Vol.256: 12490-12495.
- Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез. *Курский научно-практ. вестник "Человек и его здоровье"* 2015; № 1: 40-47.
- Woof J.M., Russell M.W. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 2011; Vol. 4(6): 590-597.
- Johansen F.E., Braathen R., Brandtzaeg P. The J chain is essential for polymeric Ig receptor-mediated epithelial transport of IgA. *J. Immunol.* 2001; №167: 5185-5192.
- Kaetzel C.S. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol Rev.* 2005; №206: 83-99.
- Braathen R., Sandvik A., Berntzen G. et al. Identification of a polymeric Ig receptor binding phage-displayed peptide that exploits epithelial transcytosis without dimeric IgA competition. *J Biol Chem.* 2006; №281: 7075-7081.
- Lewis M.J., Pleass R.J., Batten M.R. et al. Structural requirements for the interaction of human IgA with the human polymeric Ig receptor. *J Immunol.* 2005; №175: 6694-6701.
- Kerr M.A. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990; №271 (2): 285-296.
- Stadtmueller B.M., Yang Z., Huey-Tubman K.E. et al. Biophysical and Biochemical Characterization of Avian Secretory Component Provides Structural Insights into the Evolution of the Polymeric Ig Receptor. *J. Immunol.* 2016; Vol.197 (4): 1408-1414.
- Грязева И.В., Климович В.Б. Моноклональные антитела и тест-системы для выявления секреторного IgA и свободного секреторного компонента. *Патогенез и диагностика иммунопатологических состояний* 1999; Т.1, №3-4: 59.
- Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин. *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Вестник РАМН.* 2012; №4: 4-10.
- Gloudemans A.K., Lambrecht B.N., Smits H.H.. Potential of Immunoglobulin A to Prevent Allergic Asthma. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; Vol. 1: 1-12.
- Алпатов С.П., Рыгалов М.А., Подливаев Б.А. и др. Особенности динамики сывороточного иммуноглобулина класса А у спортсменов-борцов высокой квалификации при проведении иммуномодулирующей терапии. *Российский иммунологический журнал* 2013; Т.7(16), №4: 403-411.
- Jarvis G.A., Griffis J.M. Human IgA1 initiates complement-mediated killing of *Neisseria meningitidis*. *J. Immunol.* 1989; №143 (5): 1703-1709.
- Булгакова А.И., Галикеева А.Ш. Особенности микроэлементного гомеостаза и иммунного статуса полости рта у больных генерализованным пародонитом. *Пародонтология* 2011; №3(60): 6-9.
- Aleyd E., van Hout M.W., Ganzevles S.H. et al. IgA Enhances NETosis and Release of Neutrophil Extracellular Traps by



- Polymorphonuclear Cells via Fcα Receptor I. The Journal of Immunology 2014; Vol.192 (5): 2374-2383.
25. Patry C., Sibille Y., Lehuen A. et al. Identification of Fcα receptor (CD89) isoforms generated by alternative splicing that are differentially expressed between blood monocytes and alveolar macrophages. J. Immunol. 1996; Vol.156: 4442-4448.
26. Wehrli M., Cortinas-Elizondo F., Hlushchuk R. et al. Human IgA Fc Receptor FcαRI (CD89) Triggers Different Forms of Neutrophil Death Depending on the Inflammatory Microenvironment. The Journal of Immunology 2014; Vol.193 (11): 5649-5659.
27. Hansen I.S., Hoepel W., Zaat S.A. et al. Serum IgA Immune Complexes Promote Proinflammatory Cytokine Production by Human Macrophages, Monocytes, and Kupffer Cells through FcαRI-TLR Cross-Talk. The Journal of Immunology 2017; Vol.199 (12): 4124-4131.
28. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005, 233 с.
29. Комиссаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М. и др. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефроза. Нефрология 2014; №18 (2): 47-54.
30. Филина Н.В., Рукина Д.А., Маркелова Е.В. и др. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома 2014; №4 (13): 72-78.
31. Маснавиева Л.Б., Несмеянова Н.Н., Кудаева И.В. и др. Показатели местного иммунитета зева у подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях техногенной нагрузки. Клиническая лабораторная диагностика 2014; №10(59): 25-39.
32. Moise A., Nedelcu F.D., Toader M.A. et al. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. J. Med. Life. 2010; №3 (1): 60-63.
33. Иванченко М.В., Зуева Е.Е. Первичный иммунодефицит у взрослых. Клинико-диагностические особенности. Клинико-лабораторный консилиум 2013; №1 (45): 23-32.
34. Кондратенко И. В., Сидоренко И. В., Караулов А. В. и др. Регистр первичных иммунодефицитов. Медицинская иммунология 2002; №4 (2): 220.
35. <http://www.sciencedirect.com>
36. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. Journal of Clinical Immunology 2018; Vol. 38 (1): 129-143.
37. Driessen G., Van der Burg M. Primary antibody deficiency. Eur. J. Pediatr. 2011; №170 (6): 693-702.
38. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Новиков Д.К. Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых. Международный обзор: клин. практика и здоровье 2013; №5 (5): 21-31.
39. Wang N., Lu P., Zhu Z. et al. Caucasian origin of disease associated HLA haplotypes in chinese blood donors with IgA immunodeficiency. J. Clin. Immunol. 2014; №34 (2): 154-162.
40. Giambra V. et al. Allele \*1 of HS1.2 enhancer associates with selective IgA deficiency and IgM concentration. J Immunol. 2009; №183(12): 8280-8285.
41. Hammarstrom L., Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin. Experiment. Immunol. 2000; №120 (2): 225-231.
42. Mohammadi J., Ramanujam R., Jarefors S. et al. IgA deficiency and the MHC: assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1, B8, DR3 (8,1) haplotype. J. Clin. Immunol. 2010; №30 (1): 138-143.
43. Wang N., Hammarstrom L. IgA deficiency: what is new? Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2012; №12 (6): 602-608.
44. Jorgensen G. H., Gardulf A., Sigurdsson M. I. et al. Clinical Symptoms in Adults with Selective IgA Deficiency A Case-Control Study. J.Clin. Immunol. 2013; 33 (4): 742-749.
45. Wang N., Shen N., Vyse T.J. et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. Mol Med. 2011; №17 (11-12): 1383-1396.
46. Yel L. Selective IgA deficiency. J. Clin. Immunol. 2010; №30 (1): 10-16.
47. Español T., Catala M., Hernandez M. et al. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. Clin. Immunol. Immunopathol. 1996; №80 (3, Pt. 1): 333-335.
48. Aghamohammadi A., Mohammadi J., Parvaneh N. et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. Int. Arch. Allergy Immunol. 2008; №147 (2): 87-92.
49. Blanco-Quirós A., Solís-Sánchez P., Garrote-Adrados J.A. et al. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting learner. Allergology. Immunopathology 2006; 34 (6): 263-275.
50. Ochs H.D., Edvard Smith C. I., Puck J. M. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. Oxford University Press 2007, 745 p.
51. Yazdani R., Fatholahi M., Ganjalikhani-Hakemi M. et al. Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective Immunoglobulin A deficiency. Mol. Immunol. 2016; №71: 1-9.
52. Salavoura K. et al. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. Anticancer Res. 2008; №28 (2B): 1263-1269.
53. Domínguez O., Giner M.T., Alsina L. et al. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. An. Pediatr. 2012; №76 (5): 261-267.
54. Mohammadinejad P., Pourhamdi S., Abolhassani H. et al. Primary antibody deficiency in a tertiary referral hospital: a 30-year experiment. J. Investig. Allergol. Immunol. 2015; №25 (6): 416-425.
55. Valletta E. et al. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; №21 (3): 242-246.
56. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета //Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; №1(15): 66-71.
57. Ameratunga R., Woon1 S.-T., Gillis D. et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014; №4 (13): 21-35.
58. Родина Ю.А., Абрамова И.Н., Щербина А.Ю. Заместительная терапия с подкожным введением иммуноглобулина в лечении больных с первичными иммунодефицитами: собственный опыт и обзор литературы. Российский аллергологический журнал 2018; №2 (15): 29-36.

#### Сведения об авторе:

Шитикова Мария Григорьевна – врач лабораторной диагностики высшей квалификационной категории группы иммунологии клинико-диагностической лаборатории Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь. 223040, а.г.Лесной, д.35, кв. 1, Минский район, Минская область, Республика Беларусь. Тел. +375296019996. [mshytikova@gmail.com](mailto:mshytikova@gmail.com)

Поступила 12.12.2018 г.