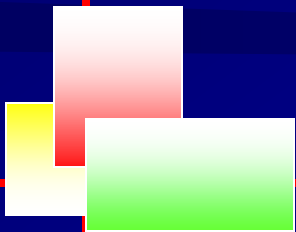


Дефицит секреторного IgA при отдельных патологических состояниях

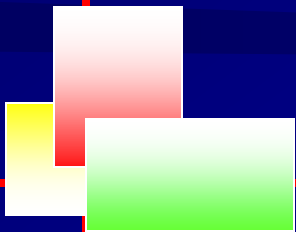
Д.А.Лесниченко

**Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и
аллергологии**

Донецк-2023



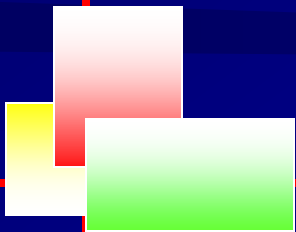
Основным фактором, обеспечивающим местный иммунитет ротовой полости, является слюна. За счет содержащихся в ней протеинов (лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, иммуноглобулины, муцины, агглютинины и др.) и пептидов (гистатины, дефензины, кателицидины), она обладает антимикробными свойствами. Известно, что секреторный **иммуноглобулин А (sIgA)** является важным защитным компонентом секретов слизистых дыхательных путей, мочеполового тракта и кишечника.



Секреторный IgA (sIgA) имеет выраженные бактерицидные свойства. Он в несколько раз активнее по отношению к грамотрицательной флоре, чем **IgM** и в десятки раз в сравнении с **IgG**.

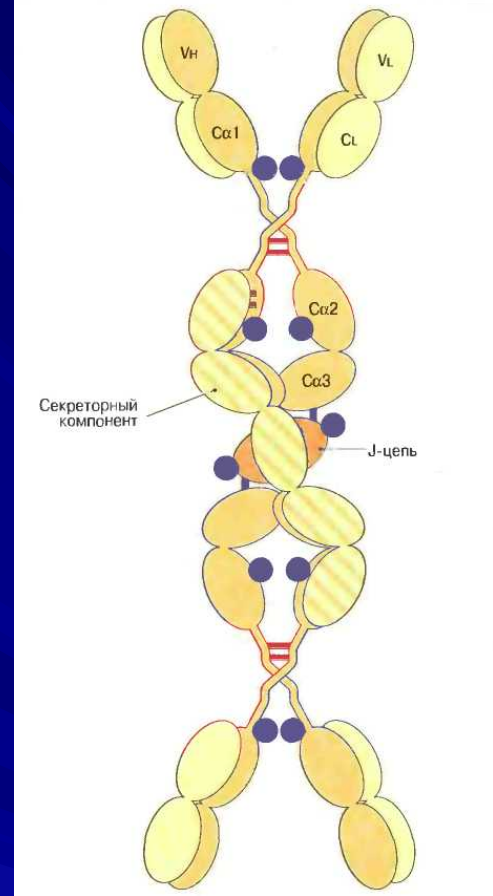
sIgA - основной защитный фактор от вирусов. Местная резистентность слизистых от вирусных инфекций тесно связана с количеством **sIgA** на слизистых оболочках.

sIgA также защищает слизистые оболочки от адгезии на них патогенных микроорганизмов.



Сывороточный IgA всегда мономер, а секреторный IgA (slgA) объединяется в 2, 3 или 4 молекулы посредством J-цепи и служит для защиты слизистых, становясь составной частью слез, грудного молока, секретов пищеварительного, дыхательного и мочевыделительного трактов. Общая недостаточность IgA связана с аномалиями синтеза мономера, что в итоге приводит к снижению и сывороточного и slgA. В ряде случаев дефект может реализоваться на уровне J-цепи и тогда отсутствует только slgA. У младенцев slgA появляются через 3 месяца после рождения, а оптимальная концентрация устанавливается к 2-4 годам.

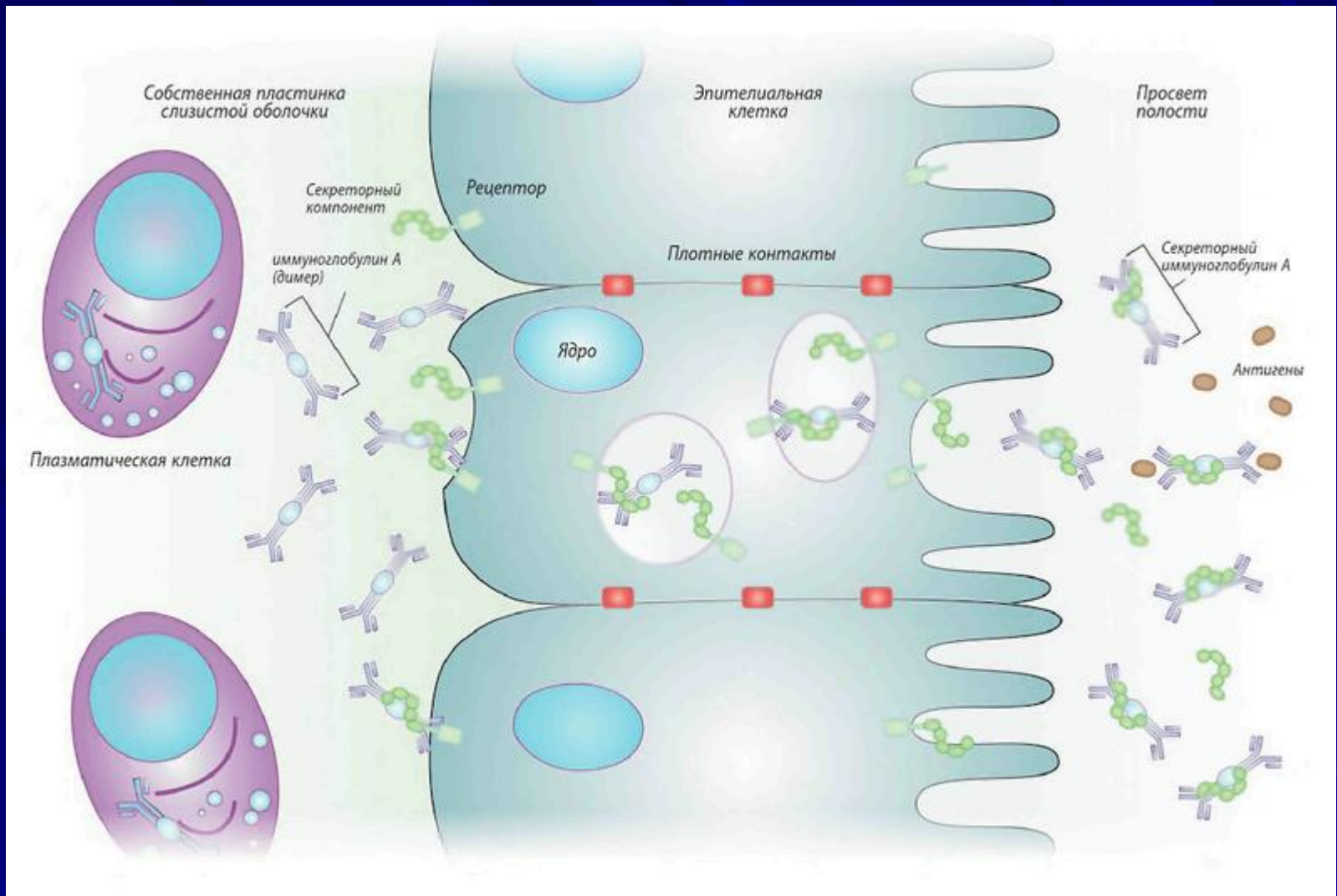
Структура секреторного IgA (slgA) человека



Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency./ Н. Suzuki [et al.] // Allergol Int. 2009 Mar;58(1):111-7. Epub 2009 Jan 25.

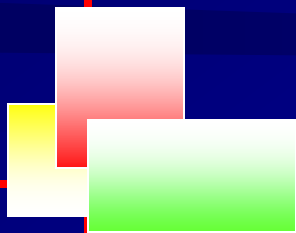
Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В.Кондратенко, А.А.Бологов. М.:Медпрактика-М, 2005. - 233 с.

Щербина, А-Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. - 2007. - Т-5, №2. - С. 5-10.



Образование sIgA на уровне слизистых оболочек

Установлено, что IgA и секреторный компонент синтезируются в разных клетках: IgA — в плазматических клетках собственной пластинки слизистой оболочки рта и других лимфоидных образованиях организма, а секреторный компонент — в эпителиальных клетках. Оказалось, что молекула IgA может проходить через слизистую как по межклеточным пространствам, так и через цитоплазму эпителиальных клеток. Секреторный IgA обладает выраженной бактерицидностью, антивирусным и антитоксическим свойствами, активирует комплемент, стимулирует фагоцитоз, играет решающую роль в реализации резистентности к инфекции.



sIgA включает широкий спектр специфических антител к бактериям, вирусам, грибам, простейшим, а также ряду пищевых белков

Table I. Specific Secretory IgA Antibody Reactivity Human Colostrum and Milk^a

Bacteria

Escherichia coli O, K antigens, enterotoxin
Salmonella
Shingella
Vibrio cholerae
Bacteroides fragillis
Streptococcus
Bordetella Pertussis
Clostridium diphtheriae, *C. tetani*
Streptococcus mutans
Neisseria gonorrhoeae
Campylobacter

Viruses

Respiratory syncytial virus
Cytomegalovirus
Influenza A
Arboviruses - Semliki forest
Ross river, Japanese B,
Dengue
HIV
Parainfluenza,
Rotavirus
Echovirus
Coxsackie virus
Rhinovirus
Poliovirus 1, 2, 3

Fungi

Candida albicans

Protozoa

Giardia

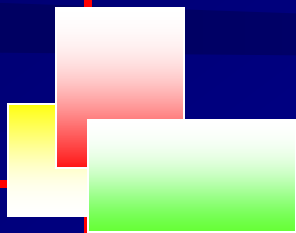
Other

Milk proteins
Soy lectin
Wheat gluten, gliadin
Peanut lectin

Распространенность дефицита sIgA в Европе варьирует между 1:163 и 1:875. Это по крайней мере, в 150 раз чаще, чем другое первичное иммунодефицитное состояние - общая переменная иммунная недостаточность, занимающее вторую строчку по распространенности ПИДС.

Driessen, G. Educational paper. Primary antibody deficiencies./ G. Driessen, Van der Burg M. // Eur J Pediatr. 2011 June; 170(6): 693-702.

Stiehm, E.R. The four most common pediatric immunodeficiencies./E.R. Stiehm// J Immunotoxicol. 2008 Apr;5(2):227-34



Патогенез заболевания является предметом пристального изучения, однако полученные результаты не позволяют предположить единый механизм развития. При селективном дефиците IgA нарушается терминальная дифференцировка В-лимфоцитов, блокируется секреция IgA, что может являться следствием снижения экспрессии рецептора CD40 на В-лимфоцитах (участвует в кооперативном взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками и Т-хелперами при инициации синтеза IgA). Определенная роль в патогенезе отводится и ТФР-β, являющегося основным фактором индукции синтеза IgA. Считается возможным и нарушение ответа к интерлейкинам 4, 6, 7, 10.

Stiehm, E.R. The four most common pediatric immunodeficiencies./E.R. Stiehm// J Immunotoxicol. 2008 Apr,5(2):227-34

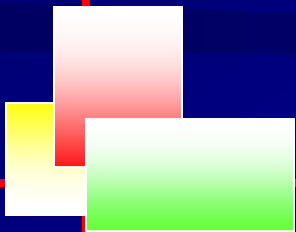
Class switch recombination in selective IgA-deficient subjects Clin Exp Immunol./ L Hummelshoj [et al.]/. 2006 June: 144(3): 458-466.

Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte./ A. Moise [et al.]/ J Med Life. 2010 February 15; 3(1): 60-63.



Варианты течения дефицита sIgA:

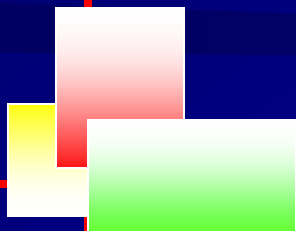
- **бессимптомный (лабораторная находка)**
- **преимущественное поражение дыхательной системы**
- **преимущественное поражение желудочно-кишечного тракта**
- **аллергические заболевания**
- **аутоиммунные заболевания.**



Инфекционный синдром имеет ряд особенностей:

- не характерны тяжелые и инвазивные инфекции (септицемия, менингит, остеомиелит);
- сравнительно легкое течение и благоприятный исход (относительно других врожденных иммунодефицитов), за счет компенсаторной активации синтеза IgM, IgG и врожденного иммунитета;
- склонность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время считается, что возникновение рецидивирующих инфекции у пациентов с селективным дефицитом sIgA обусловлено сопутствующими дефектами иммунной системы, такими как дефицит субклассов IgG (особенно IgG2) и др..

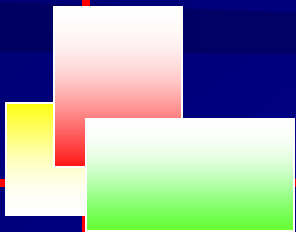


Для поражения респираторного тракта характерны отиты, синуситы и бронхиты, чаще вирусной этиологии. Из бактерий чаще других вызывают инфекцию стрептококки и гемофильная палочка. Хронизация патологии и бронхоэктатическая болезнь формируется в основном при сочетанных дефектах гуморального иммунитета - селективного дефицита IgA и дефицита субклассов IgG.

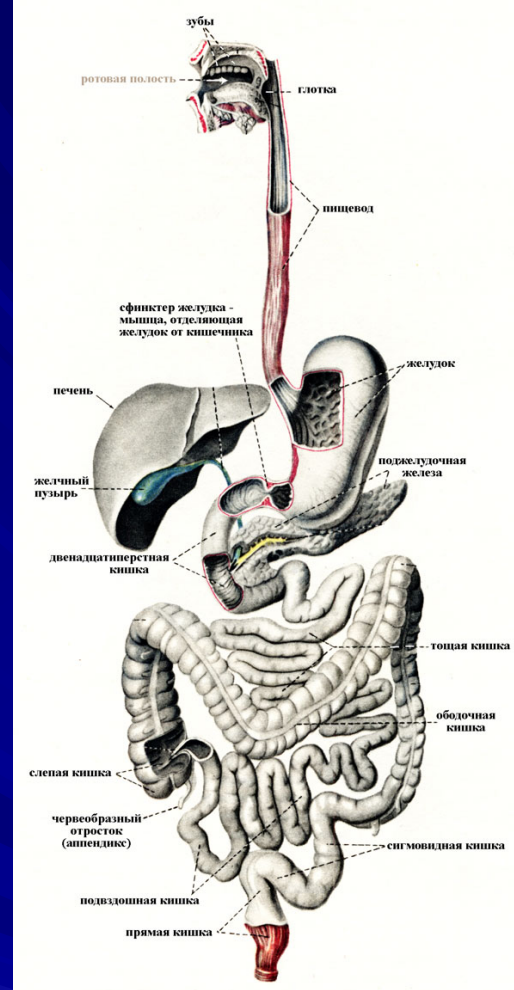


Morimoto, Y. Immunodeficiency overview./ Y. Morimoto // Prim Care. 2008;35(1):157-159

Stiehm, E.R. The four most common pediatric immunodeficiencies./E.R. Stiehm// J Immunotoxicol. 2008 Apr,5(2):227-34

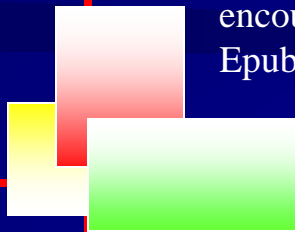


Вариант селективного дефицита sIgA с преобладанием поражения ЖКТ проявляется развитием герпетического афтозного и язвенного стоматита, гипертрофического гастрита, целиакии, холецистохолангита, регионального энтерита, илеита, геморрагического и неспецифического язвенного колита, болезни Крона, нодулярной лимфоидной гиперплазии, мальабсорбции, муковисцидоза.



Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance / E. Valletta [et al.]// J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21(3):242-4.

McGowan, K.E. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. Clin Chem./ K.E. McGowan, M.E. Lyon, J.D. Butzner // 2008 Jul;54(7): 1203-9. Epub 2008 May 16.

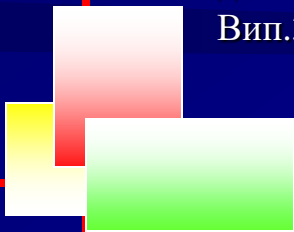


Аллергические заболевания у больных с селективным дефицитом sIgA не имеют клинических особенностей и протекают в виде бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, атопического дерматита, крапивницы и отека Квинке. Ранние проявления чаще обусловлены симптомами пищевой аллергии. Более чем у половины детей выявляется непереносимость коровьего молока, индуцированная циркуляцией преципитирующих антител к белку коровьего молока. Относительно часто появляются и антитела к глютену.

Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance / E. Valletta [et al.] // J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21(3):242-4.

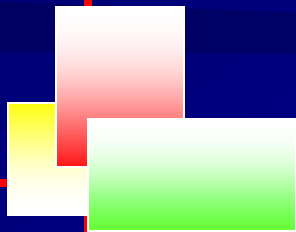
Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В.Кондратенко, А.А.Бологов. М.:Медпрактика-М, 2005. - 233 С

Смоляр Н.І. Визначення рівня лізоциму та секреторного імуноглобуліну (sIgA) у ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою / Н.І.Смоляр, С.Є.Лещук, М.А.Панас // Вісник ВДНЗУ. – Т.15, Вип.3(51), ч.1. – С.48-51.



При селективном дефиците IgA с преобладанием аутоиммунной патологии в сыворотке обнаруживаются аутоантитела к нуклеарным протеинам, кардиолипину, клеткам гладкой мускулатуры, тиреоидным микросомальным антигенам, тиреоглобулину, базальной мембране, адреналовым клеткам, эритроцитам и другим циркулирующим клеткам крови. Часто диагностируется ревматоидный артрит, дерматомиозит, тиреоидит, системная красная волчанка, витилиго, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия.

Selective IgA deficiency in autoimmune diseases./ N. Wang [et al.]// Mol Med. 2011 Aug 4. doi: 10.2119/molmed.2011.00195.



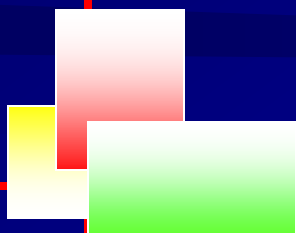
Цель исследования:

определить влияние хронического стресса, вызванного длительным проживанием в зоне боевых действий, на концентрацию sIgA в сыворотке и ротовой жидкости у взрослых лиц

Материалы и методы

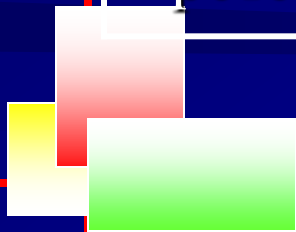
Опытна группа: 23 здоровых донора в возрасте от 19 до 37 лет, проживающие в г.Донецке в течение периода военного конфликта, не участвующие непосредственно в боевых действиях.

Контрольная группа: 31 здоровый донор, обследованный до начала военного конфликта.

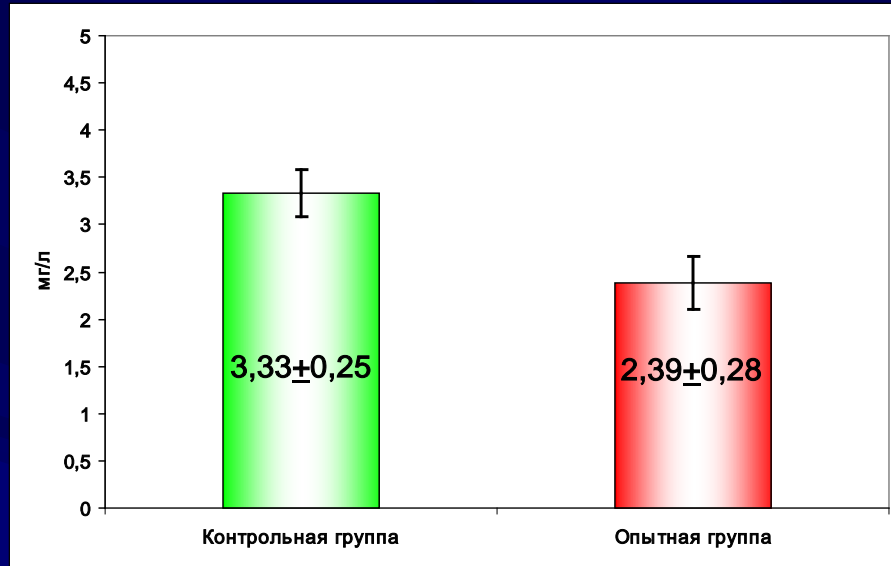


Характеристика ИФА тест-системы для определения sIgA в сыворотке/ротовой жидкости

Параметры	Характеристика
Принцип метода	Твердофазный, ИФА
Общее время анализа	1 ч 30 мин
Диапазон измерений	0-6 мкг/мл
Оптическая плотность диапазона	0,04-3,50
Чувствительность, нг/мл	0,3 мкг/мл
Коэффициент вариации	не >5%
Объем материала для исследования	
– сыворотка	10 мкл
– ротовая жидкость	5 мкл, разведенные x200



Результаты определения sIgA

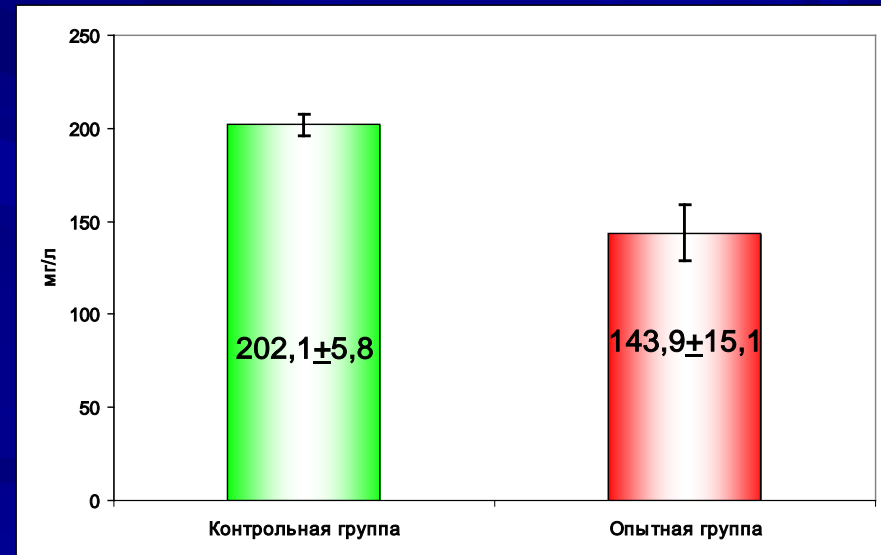


Сыворотка

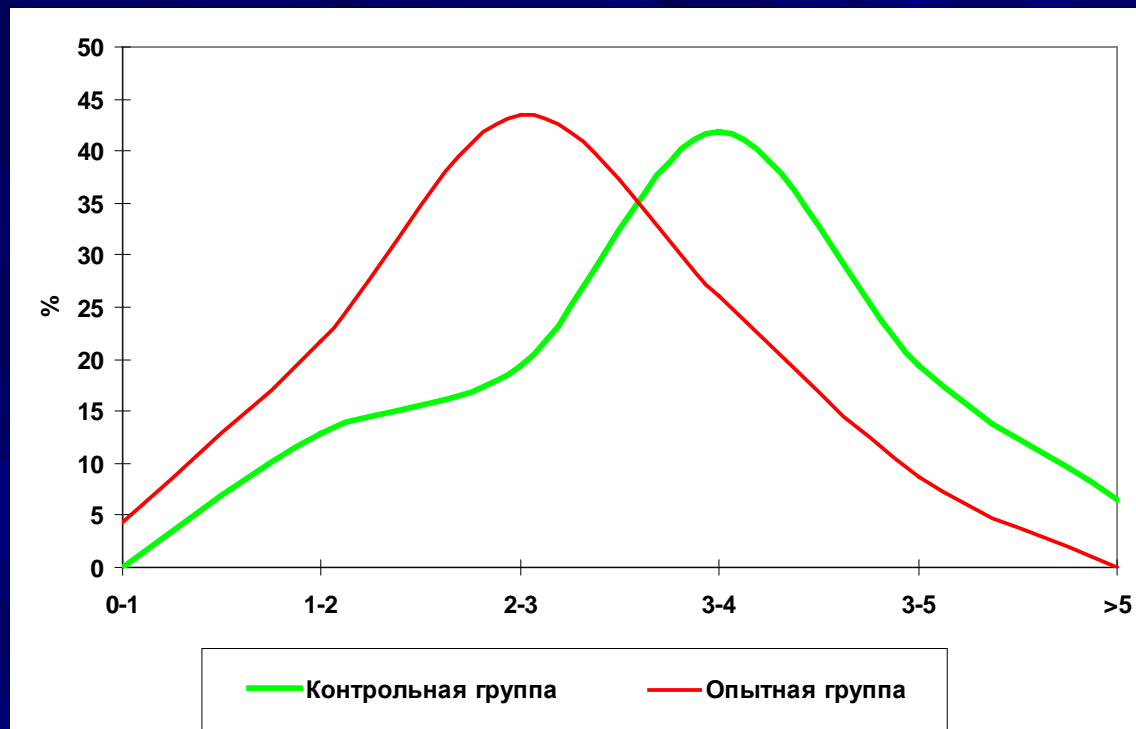
P=0,028

Ротовая жидкость

P=0,002



Частота регистрации различных уровней sIgA в сыворотке



Частота регистрации sIgA сыворотки в концентрации менее 3 мг/л в опытной и контрольной группе составляет $65,2 \pm 9,9\%$ и $32,3 \pm 8,4\%$ соответственно ($p=0,092$).

Частота регистрации различных уровней sIgA в ротовой жидкости



Частота регистрации sIgA слюны в концентрации менее 200 мг/л в опытной и контрольной группе составляет $73,9 \pm 9,2\%$ и $45,2 \pm 8,9\%$ соответственно ($p=0,067$).

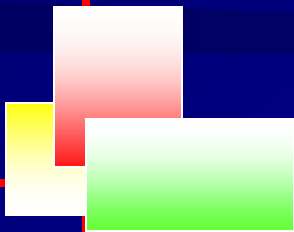
Цель исследования:

определить влияние наличия атопии на концентрацию sIgA в сыворотке и ротовой жидкости у взрослых лиц

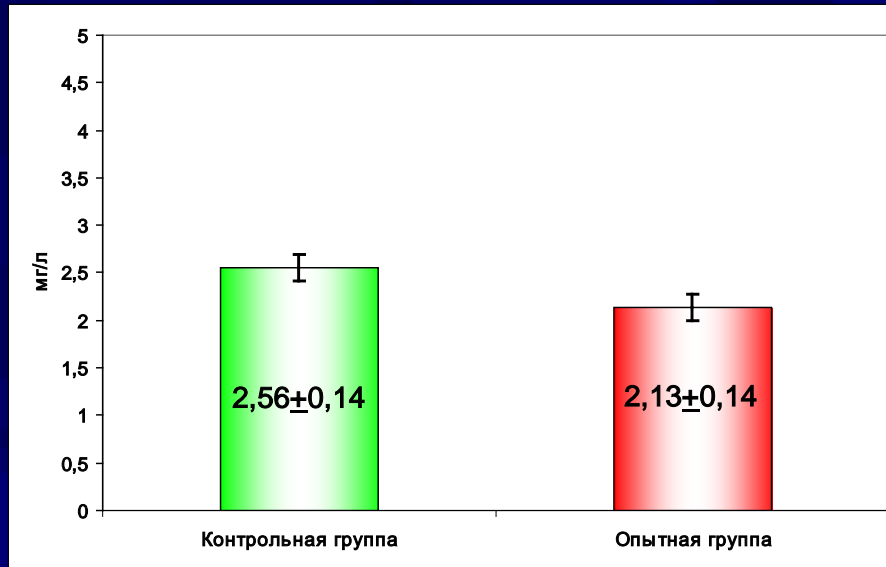
Материалы и методы

Опытная группа: 116 пациентов старше 10 лет, страдающих атопическими заболеваниями и имеющих повышенный уровень общего IgE .

Контрольная группа: 148 лиц аналогичного возраста, характеризующихся нормальными уровнями общего IgE.

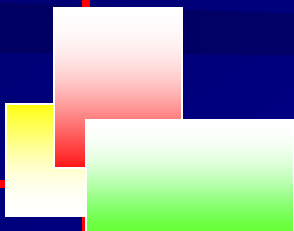
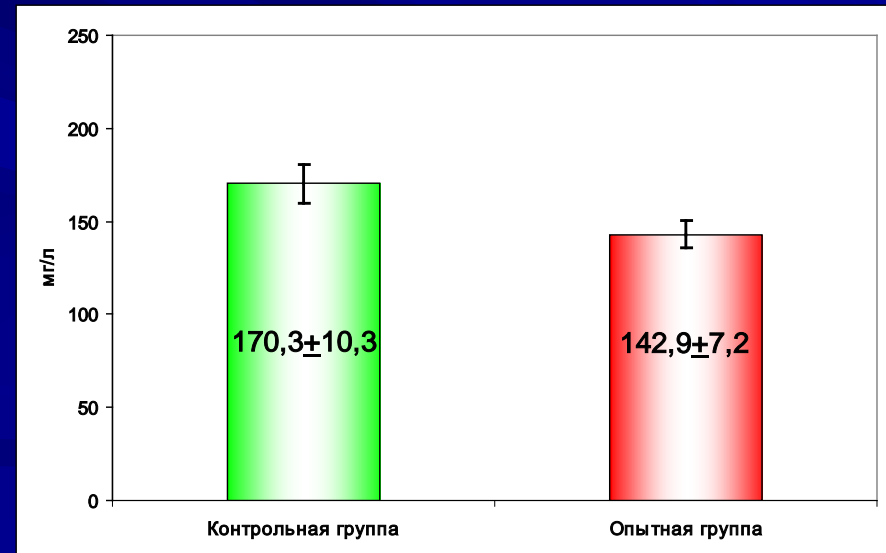


Результаты определения sIgA

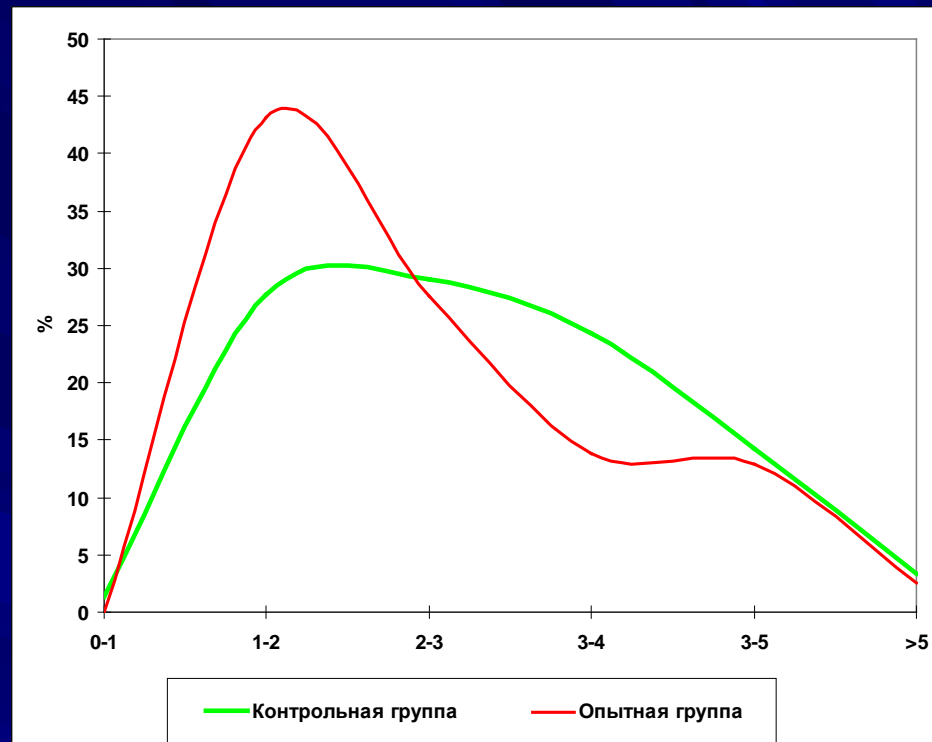


Сыворотка
P=0,015

Ротовая жидкость
P=0,006

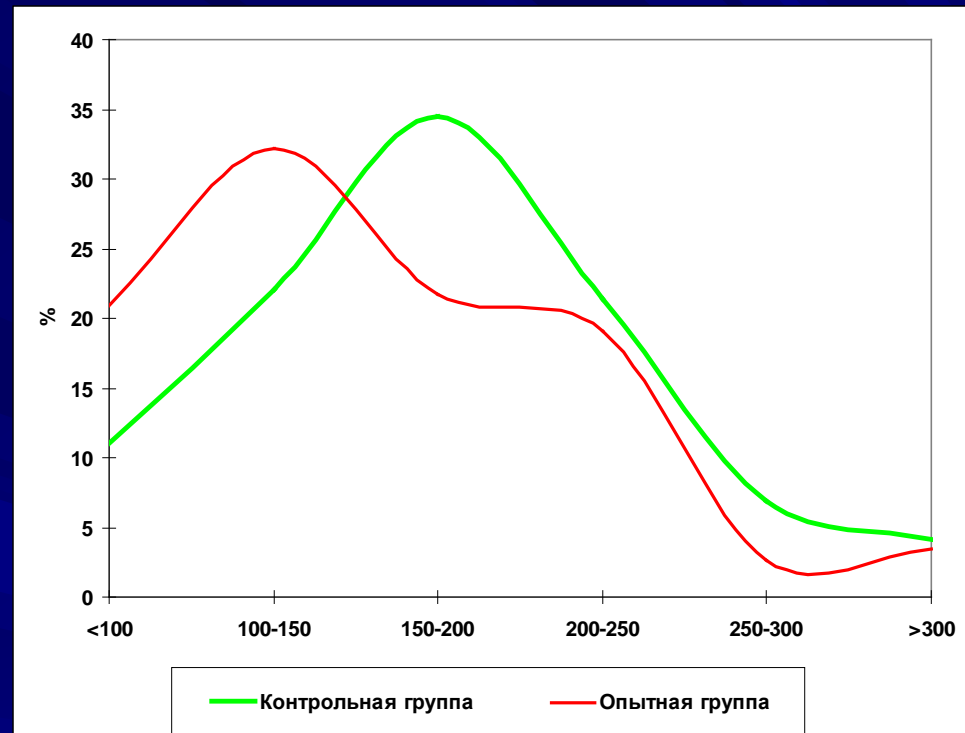


Частота регистрации различных уровней sIgA в сыворотке



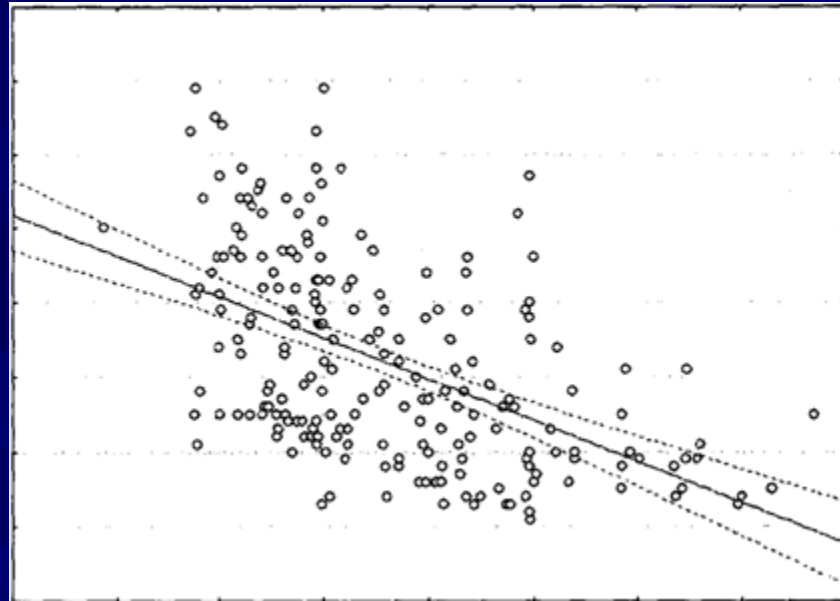
Частота регистрации sIgA сыворотки в концентрации менее **3 мг/л** в опытной и контрольной группе составляет **$70,7 \pm 4,2\%$** и **$58,1 \pm 4,1\%$** соответственно ($p=0,029$).

Частота регистрации различных уровней sIgA в ротовой жидкости

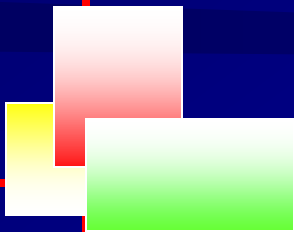


Частота регистрации sIgA слюны в концентрации менее **100 мг/л** в опытной и контрольной группе составляет **$20,9 \pm 3,8\%$** и **$11,0 \pm 2,6\%$** соответственно (**$p=0,044$**).





Кроме того, в работе была установлена обратная связь концентрации общего IgE сыворотки с уровнем sIgA сыворотки ($\text{tau}=-0,194, p<0,05$) и ротовой жидкости ($\text{tau}=-0,224, p<0,05$)



Выводы:

- 1. Для лиц, длительно проживающих в зоне военного конфликта характерно достоверное снижение среднего уровня секреторного IgA как в сыворотке, так и в ротовой жидкости ($p < 0,05$).**
- 2. Среди лиц из зоны военного конфликта наблюдается тенденция ($p < 0,1$) к повышению частоты регистрации уровней sIgA < 3 мг/л в сыворотке и < 200 мг/л в ротовой жидкости.**
- 3. Для лиц с атопией характерно достоверное снижение среднего уровня секреторного IgA как в сыворотке, так и в ротовой жидкости ($p < 0,05$).**
- 4. Среди атопиков наблюдается достоверное ($p < 0,05$) повышение частоты регистрации уровней sIgA < 3 мг/л в сыворотке и < 100 мг/л в ротовой жидкости.**
- 5. Установлена достоверная ($p < 0,05$) обратная корреляция концентрации общего IgE сыворотки с уровнем sIgA сыворотки и ротовой жидкости.**

