МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД

«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ

**Селективний дефіцит Іg A**

Методичні рекомендації

**УЖГОРОД**

 **2024**

**ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ**

**Автори:**

**Доцент кафедри внутрішньої медицини, PhD, Ігнатко О.І.**

**Доцент кафедри охорони дитинства та материнства, к.мед.н., Ігнатко Л.В.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Ігнатко Я.Я.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Лізанець Н.В.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Чінчева В.В.**

**Рецензенти :**

**Заступник декана факультету післядипломної освіти та до університетської підготовки, доцент кафедри терапії та сімейної медицини, к.мед.н., Ілько А.В.**

**Доцент кафедри терапії та сімейної медицини, к.мед.н., Корабельщикова М.О.**

**Затверджено методичною комісією факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки**

**(протокол №10 від 16.05.2024 року)**

**Затверджено вченою радою факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки**

**(протокол № від16.05.2024 року)**

Методичні рекомендації призначені для студентів-медиків, інтернів, ординаторів, педіатрів, імунологів та алергологів. Рекомендації містять інформацію про клінічний перебіг, методи діагностики та лікування селективного дефіциту lg A.

**Ужгород**

**2024**

**Зміст**

 **Актуальність теми……………………………..……………………………..4**

**1.1 Характеристика lg A………………………………………………………5**

**1.2 Патогенез недостатності IgA……………………………………………..7**

**1.3 Клінічна маніфестація селективного дефіциту Іg A………………….8**

**1.4 Діагностика селективного дефіциту IgA………………………………...10**

**1.5 Лікування селективного дефіциту IgA………………………………….13**

**1.6 Перспективи в лікуванні селективного дефіциту IgA………………..15**

**1.7 Прогноз селективного дефіциту Ig A…………………………………….17**

**Література……………………………………………………………………….18**

**Актуальність теми**

Селективний дефіцит ІgA (sIgAD) діагностується у дорослих і дітей після 4-х років, з рівнем імуноглобуліну А нижче 0,07 г/л і нормальними рівнями IgM та IgG. Зазвичай хвороба залишається недіагностованою протягом усього періоду життя хворого, через її частий безсимптомний перебіг. Якщо є симптоматика, тоді sIgAD пов’язаний з іншими частими вірусними та бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів, сечовивідних і шлунково-кишкового тракту, а також з аутоімунними та алергічними захворюваннями. Цікаво, що він також може бути пов’язаний з іншими первинними імунними дефіцитами (ПІД), наприклад з дефіцитом підкласів IgG або дефіцитом специфічних антитіл. Рідко sIgAD може еволюціонувати до загального варіабельного імунодефіциту (ЗВІД). Слід також пам'ятати, що дефіцит IgA може виникає під час інших станів або є результатом їх лікування. Є припущення, що алергічні захворювання (наприклад, екзема, риніт, астма) частіше зустрічаються у пацієнтів з цим діагнозом. Селективний дефіцит IgA, хоча зазвичай має помірні симптоми, може бути важким у діагностиці[1].

ПІД є гетерогенною групою вроджених захворювань з різними клінічними проявами та різними моделями успадкування (Х-зчеплені, полігенетичні). Вони викликані порушеннями або втратою принаймні однієї функції імунної системи. Такі захворювання послаблюють захисні сили організму, збільшуючи частоту інфекцій, а також ризик аутоімунних та проліферативних захворювань, у тому числі раку .

ПІД можуть впливати на різні елементи імунної системи. В результаті кращого розуміння молекулярних та імунологічних механізмів, які впливають на імунну систему, дослідники можуть ідентифікувати нові гени та асоційовані з ними розлади.

За останніми даними можна виділити такі основні типи ПІД:

* гуморальний і клітинний дефіцити відповіді,
* ПІД з асоційованими або синдромними ознаками,
* переважно дефіцит антитіл,
* імунна дисрегуляція,
* вроджені дефекти кількості фагоцитів та/або їх функції [2].

Рання діагностика має велике значення і може врятувати життя пацієнтів з деякими ПІД. Повторні або важкі інфекції повинні викликати підозру на імунодефіцит.

Селективний дефіцит IgA є найпоширенішим первинним імунодефіцитним захворюванням із приблизною частотою від 1:3000 до навіть 1:150, діагностується частіше у чоловіків. Перебіг хвороби дуже різноманітний, оскільки більшість випадків безсимптомні, але може спричиняти повторні інфекції, алергії, аутоімунні захворювання і підвищений ризик раку. Крім зниження рівня сироваткового IgA, пацієнти з sIgAD також страждають від дефіциту секреторного IgA . Це полегшує проходження через слизовий бар'єр інгаляційних і харчових алергенів, що робить цих пацієнтів схильними до розвитку алергії. Іноді алергія може бути навіть першою презентацією sIgAD.

Aghamohammadi з колегами колеги повідомили, що 40,5% пацієнтів першим проявом захворювання були алергічні симптоми [2]. Тому запідозрити sIgAD слід не тільки у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями, а й при інших клінічних проявах.

**1.1 Характеристика lg A**

Імуноглобулін А (IgA) є найбільш помітним ізотипом антитіл слизової оболонки імунної системи. У людини IgA існує у двох підкласах, які називаються IgA1 та IgA2. Кожен IgA1 та IgA2 кодуються різними генами A1 і A2 відповідно, розташовані на хромосомі 14 []. IgA1 в основному міститься у вигляді мономера в сироватці крові і близько 90% сироваткового IgA є мономерним. IgA1 додатково міститься в слині, молочних залозах, дихальних шляхах і проксимальних відділах шлунково-кишкового тракту як димер.

IgA2 в основному міститься в секретах, наприклад, у кишечнику, слині та дихальних шляхах, і в основному зустрічається у вигляді димеру .

Основна відмінність у молекулярній структурі між IgA1 та IgA2 полягає в тому, що ізотип IgA2 має делецію послідовності 13 амінокислот у шарнірній області, і, отже, більш стійкий до протеаз патогенів, таких як Haemophilus influenzae типу 1 та Neisseria gonorrhoeae типу 2.

IgA2 не має цих послідовностей через делецію, і тому залишається відносно стійким до протеолітичного розщеплення [3]. Мономерний людський IgA не активує комплемент і тому вважається протизапальним Однак у таких станах, як IgA-нефропатія, може бути різниця в ступені глікозилювання між мономерним і полімерним IgA, коли вони присутні в імунних комплексах, і це може вплинути на активацію комплементу.

Більшість загального IgA в організмі людини міститься в тканинах слизової оболонки з доведеною великою роллю в імунній відповіді. Рівень IgA в сироватці становить 2–3 мг/мл, і це другий за поширеністю циркулюючий імуноглобулін після Ig G. Однак до недавнього часу роль IgA плазми була ще неясною. Тепер присутні деякі докази того, що сироватковий IgA виконує деякі імунологічні функції, які не залежать від ролі секреторного IgA. Сироватковий мономерний імуноглобулін А, який діє через Fc-α-рецептор I (FcαRI), має важливі імуномодулюючі функції. FcαRI експресується на клітинах мієлоїдного ряду, включаючи моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, деякі макрофаги, кишкові дендритні клітини та клітини Купфера [1]. Його роль пов’язана з активацією різних сигнальних шляхів, зокрема в імунорецепторах тирозинвмістній активаційній послідовності амінокислот (ITAM) і інгібуючого ITAM (ІТАМі) [3]. Як тільки мультимерний ліганд зв’язується з FcαRI, відбувається активація запальної відповіді через передачу сигналу ITAM. Навпаки, моновалентний ліганд, як і мономерний IgA, діє через передачу сигналів ITAMi, що призводить до протизапальної відповіді .

 Є дані, що вказують на здатність нейтралізувати та пригнічувати вивільнення вірусних і бактеріальних частинок, а також токсинів та ферментів, що виробляються численними патогенами.

Показано, що IgA виконує протизапальну функцію, індукуючи експресію протизапальних цитокінів, таких як IL-10, і пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-6 [4]. Крім того, IgA активує комплемент лише обмежено, але цей клас імуноглобулінів може блокувати активацію комплементу, опосередковану IgG [2,3]. Відомо, що IgA пригнічує деякі реакції після активації бактеріальної клітини, наприклад, активність окисного вибуху, фагоцитоз, а також хемотаксис[4].

Ефекторні функції IgA складні. Як згадувалося раніше, IgA може впливати безпосередньо на імунні клітини мієлоїдної лінії за допомогою FcαRI. Після взаємодії IgA з дендритними клітинами моноцитного походження, презентацією, дозріванням і виробництвом антигену IL-10 . Моноцити також мають здатність продукувати IL-10 після лігування IgA, а також для пригнічення продукції IL-6 і TNF-α. SIgA важливий для активації та дегрануляції еозинофілів і є більш потужним при стимуляції вивільнення реактивних форм кисню, ніж IgE, а також регулює окислювальний вибух і вивільнення цитокінів альвеолярними макрофагами людини. Крім того, зв’язування IgA з мананзв’язуючим лектином (MBL) призводить до активації комплементу, що є частиною протимікробного захисту. SIgA може діяти як конкурентний блокатор IgG-опосередкованої активації комплементу. Важливим аспектом, що впливає на правильний розвиток гуморального імунітету, є адекватна стимуляція імунної системи і, як наслідок, здатність підтримувати відповідний баланс між клітинною та гуморальною відповіддю, регулювання імунних відповідей за допомогою FcαRI, включаючи активацію, спричинену ITAM, і контроль ITAMi. Натомість секреторний IgA через таку численну присутність у слизових оболонках вважається першою лінією захисту організму від шкідливих зовнішніх факторів. Доведено, що вони можуть знищувати патогени, наприклад, шляхом адсорбції харчових антигенів, аглютинації бактерій, інгібування адгезії епітелію до слизових оболонок. Дані вказують на здатність нейтралізувати та пригнічувати вивільнення вірусних і бактеріальних частинок, нейтралізувати токсини та ферменти, що виробляються численними патогенами. Важливим аспектом, що впливає на правильний розвиток гуморального імунітету, є адекватна стимуляція імунної системи і, як наслідок, здатність підтримувати належний баланс між клітинною і гуморальною реакцією.

**1.2 Патогенез недостатності IgA**

Патогенез захворювання повністю не вивчений. Можливо, що sIgAD може бути спричинений перекриттям деяких із нижчевказаних механізмів []. Одним із них, який широко описаний, є наявність помилок у диференціюванні IgA+ плазмобластів, що спричиняє низьку кількість IgA-секреторних клітин, труднощі з перемикання IgA на SIgA та низька кількість мРНК у В-клітинах, що продукують IgA. Інший механізм стосується цитокінів, які беруть участь у виробленні IgA (IL-10, IL-4, IL-6, IL-12, IL-21), і зумовлений дисрегуляцією їх шляхів, особливо у вторинних лімфоїдних органах. У пацієнтів із sIgAD доведено, що IL-10 є вирішальним у диференціації B-клітин до IgA-секретуючих клітин. Крім того, він має синергічний ефект з IL-4. Наступним цитокіном, який викликає продукцію IgA, є TNF-α, він також має здатність діяти як фактор «перемикання» ізотипу для продукції IgA. Знижений рівень TNF-α може призвести до низького рівня IgA у пацієнтів із sIgAD. Стимуляція IL-21 навіть більш ефективна в індукції продукції IgA, ніж IL-4 та IL-10, а також запобігає спонтанному апоптозу CD19 + B-клітин. Цей підвищений апоптоз може спричинити зниження виживання В-клітин і, отже, зниження виробництва нормальних рівнів імуноглобуліну IgA [5]. Крім того, можливо, що ураження Т-клітин пов'язане з sIgAD.

Soheili та ін. припускають прямий зв’язок між зниженням рівня T-регулятора (Treg) і тяжкістю клінічних проявів sIgAD [6]. У цьому дослідженні пацієнти були розділені на дві групи: G1 із значенням Treg, нижчим за порогове, де існував вищий ризик розвитку автоімунітету та дефектів рекомбінації перемикання класів, і G2 із вищим значенням Treg, де лише один людина мала автоімунний розвиток, і ніхто не мав описаного дефекту антитіл. Зв’язок між клітинами Treg і продукцією IgA є складним і багатогранним. Treg-клітини колонізують слизову оболонку кишечника, де вони виробляють TNF-α та IL-10, які необхідні для виробництва IgA. Знижена кількість Treg негативно впливає на кількість IgA+ B-лімфоцитів, а відновлення правильної кількості Treg, отже, відновлює нормальну продукцію IgA в кишечнику. Цікаво, що згідно з мета-аналізом Bronson et al. існує множинний генний зв’язок між «кишковою імунною мережею для виробництва IgA та Treg. Крім того, у хворих на sIgAD спостерігаються найвищі рівні APRIL (ліганд, що індукує проліферацію), який пов’язаний з IgA-синтезом як компенсаторним механізмом [5].

Було доведено, що існує генетична основа sIgAD [6]. Крім того, на рівень цих імуноглобулінів можуть впливати препарати, які часто використовуються в повсякденній практиці — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інгібітори ферменту ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), деякі протиепілептичні препарати або препарати, що застосовуються в ревматології. Вони можуть навіть викликати ятрогенні ізольовані sIgAD. Крім того, деякі з вірусних інфекцій, наприклад, EBV, гепатит типу С, можуть індукувати постінфекційний дефіцит IgA .

**1.3 Клінічна маніфестація селективного дефіциту Іg A**

Більшість пацієнтів з дефіцитом IgA не мають клінічних ознак або захворювання переносять легко. У невеликої групи пацієнтів захворювання перебігає тяжко. У даний час незрозуміло, чому деякі люди з дефіцитом IgA майже не хворіють, а інші хворіють тяжко. Також точно не відомо, у якого відсотка осіб із дефіцитом IgA розвиватимуться ускладнення. Деякі пацієнти з дефіцитом IgA також мають дуже низький рівень підкласів IgG (як правило, IgG2 і/або IgG3–4). Це може бути поясненням того, чому деякі пацієнти з дефіцитом IgA більш чутливі до інфекції, ніж інші, але не для всіх хворих [7].

Як визначалось вище, незважаючи на те, що більшість людей із sIgAD — безсимптомні носії, для деяких хворих характерні легеневі інфекції, алергії, аутоімунні захворювання, хвороби шлунково-кишкового тракту та злоякісні новоутворення.

Легеневі захворювання є єдиною або домінуючою нозологією під час діагностики sIgAD (40–90 % від загальної кількості пацієнтів). Більшість інфекцій викликані позаклітинними бактеріями (наприклад, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae) і бувають лише у формі інфекції верхніх дихальних шляхів або більш тяжких хвороб (бронхоектази або облітеруючий бронхіоліт). У дітей, які частіше мають дефіцит підкласів IgG, особливо IgG2 та IgG3, зазвичай мають тяжчий перебіг захворювання [8]. Рекомендовано визначати рівень IgA в сироватці крові в усіх дітей із рецидивними захворюваннями пазух носа та легень, а у хворих на тяжкі легеневі інфекції. Також бажано додатково аналізувати субкласи IgG (рівень доказовості А) [6,7]. Пацієнти із sIgAD мають компенсаторне збільшення В-клітин, що несуть IgM, через відсутність IgA.

Алергічні захворювання можуть бути першим і/або єдиним клінічним проявом у деяких пацієнтів із sIgAD (25–50 % від загальної кількості пацієнтів). З sIgAD пов’язані алергічний кон’юнктивіт, риніт, кропив’янка, екзема, харчова алергія та астма. Дійсно, секреторний IgA допомагає запобігти поглинанню алергенів у кров, відіграючи значну роль у запобіганні алергії. Пацієнти із sIgAD мають підвищений ризик анафілаксії, коли вони отримують продукти крові, що містять деяку кількість IgA. Це, як вважають, пов’язано з IgG (або, можливо, IgE) анти-IgA антитілами, які можуть бути знайдені в деяких людей, дефіцитних за IgA [8].

Поширеність автоімунних захворювань у пацієнтів із sIgAD коливається від 5 до 30 %. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, хвороба Грейвса, автоімунна гемолітична анемія, цукровий діабет 1-го типу, ревматоїдний артрит, тиреоїдит, системний червоний вовчак та целіакія зустрічаються в пацієнтів із sIgAD [7]. Дефіцит IgA (у тому числі секреторного) пов’язаний з легким проникненням антигенів у слизову. Молекулярна мімікрія та перехресна реакція з автоантигенами можуть спричинити утворення аутореактивних антитіл. Виникає патологічна регуляція Т-клітин, особливо в CD4 + CD25 + Foxp3 + регуляторних T-клітинах (Treg), що обумовлює зниження імунної толерантності. Дослідники вважають, що існує складна асоціація між гаплотипами лейкоцитарного антигену людини (HLA) HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 та HLA-DQ2 і розвитком аутоімунних захворювань у дітей з sIgAD. Крім того, було показано, що сироватки пацієнтів із sIgAD часто містять автоантитіла до тиреоглобуліну, еритроцитів, мікросомальних антигенів щитоподібної залози, базальної мембрани, клітин гладкої мускулатури, клітин підшлункової залози, ядерних білків, кардіоліпіну, колагену людини та клітин надниркової залози, навіть за відсутності клінічних аутоімунних проявів. Значна частина осіб із sIgAD має сироваткові антитіла до IgA, які можуть викликати реакції при інфузії препаратів крові [6].

Частота розвитку розладів шлунково-кишкового тракту в пацієнтів sIgAD невисока. IgM може компенсувати відсутність IgA в кишечнику шляхом його транспортування зі слизової оболонки в просвіт кишечника. Проте повідомляється про зв’язок між sIgAD та целіакією, лямбліозом, вузликовою лімфоїдною гіперплазією, виразковим колітом, хворобою Крона, злоякісною анемією та аденокарциномою шлунка та кишечника [9].

Целіакія є найбільш поширеним захворюванням у дітей із sIgAD (частота дефіциту IgA у хворих на целіакію становить десь від 2 до 3 %). Секреторний IgA може зв’язуватися з деякими білками (наприклад, трансглутаміназою, гліадином і проламіном) у шлунково-кишковому тракті, а його відсутність може призводити до дисфункції розпізнавання цих антигенів. Крім того, зв’язок між целіакією та sIgAD може мати генетичну основу, зокрема деякі спільні HLA-гаплотипи, такі як HLA-A1, HLA-Cw7, HLA-B8, HLA-DR3 та HLA-DQ2. Гістопатологія целіакії при sIgAD відрізняється відсутністю IgA-секретуючих плазматичних клітин у зразках біоптатів кишечника [8]. Оскільки целіакія найчастіше виявляється за наявністю IgA-антитіл до вищезгаданих білків (наприклад, трансглутамінази, гліадину та проламіну), у дітей із підозрою на sIgAD пропонується ідентифікувати IgG проти деамідованих пептидів гліадину (deamidated gliadin peptide antibody) через високу специфічність для надійної діагностики целіакії в пацієнтів із sIgAD (рівень доказовості А) [9]. Отже, результати тестів на основі IgA при целіакії можуть бути хибнонегативними, а результати тестів на основі IgG слід вважати цінними та клінічно значимими.

Можлива тривала персиситенція Giardia lamblia у дітей з sIgAD за рахунок недосконалості слизового бар’єру [1]. Giardia lamblia можуть приєднуватися до епітелію й проліферувати. Цисти лямблії утворюють трофозоїти, що колонізують тонкий кишечник і викликають здуття живота, спазми та водянисту діарею. Діагноз ґрунтується на визначені цист або трофозоїтів лямблії в калі або аспіраті з дванадцятипалої кишки.

Злоякісні новоутворення при sIgAD виявляються рідко. У звіті 2010 року описуються 63 ізраїльські дитини із sIgAD, які спостерігалися протягом 10 років, серед них злоякісні захворювання діагностовано в трьох осіб (4,8 %) [9].

**1.4 Діагностика селективного дефіциту IgA**

ELISA є золотим стандартом діагностики ізольованого дефіциту IgA у людей, хоча деякі наукові групи досі застосовують нефелометрію та радіальну імунодифузію [10]. Субкласи IgA1 і IgA2 визначають із використанням спеціальної субклас-специфічної антисироватки кроля [11]. Слід враховувати можливість флуктуацій рівня IgA в сироватці крові у пацієнтів з вибірковим дефіцитом IgA. За даними Laschinger C. зі співавт., коефіцієнт варіації в таких випадках становить 143%, що в 10 разів більше, ніж у позитивних контролях [12].

Анти-IgA-антитіла IgG виявляються у 20–40% випадків ізольованого дефіциту IgA у людей і можуть зумовлювати гіперчутливість до препаратів крові, що містять молекули IgA донорів [10]. Концентрацію анти-IgA-антитіл у сироватці крові вимірюють за допомогою методів непрямої аглютинації та ELISA [].

Тотальним дефіцитом IgA вважають зниження сироваткової концентрації IgA до 0,07 г/л, однак Domínguez O. зі співавт. діагностували тотальний дефіцит IgA при вмісті цього ізотипу антитіл нижче 0,05 г/л , а Cassidy J.T. зі співавт. – нижче 0,01 г/л. Парціальний дефіцит IgA проявляється зниженням сироваткової концентрації IgA щонайменше на 2 стандартних відхилення від вікової географічної норми [11].Однак при інтерпретації даних слід враховувати лабораторний метод, за допомогою якого визначали концентрацію IgA. Так, Baştürk B. зі співавт. діагностували парціальний дефіцит IgA за допомогою нефелометрії при зниженні вмісту IgA в сироватці крові до 5 г/л [13].

Золотим стандартом діагностики вважається ELISA, за даними якої парціальний дефіцит визначається при зниженні сироваткової концентрації IgA до 0,6 г/л у дітей і 1 г/л – у дорослих, якщо інші дані не продиктовані результатами регіонарних епідеміологічних досліджень.

Подібні результати може давати радіальна імунодифузія за Манчіні, однак їх репрезентативність нижча, ніж у ELISA. Найточнішим методом діагностики вважається радіоімунний аналіз, хоча цей трудомісткий і потенційно небезпечний метод недоступний у багатьох клінічних центрах світу. При дослідженні слини критерієм тотального дефіциту sIgA є зниження концентрації цього імуноглобуліну до 10 мкг/мл [14].

Pozzato G. зі співавт. запропонували інформативний лабораторний тест для диференційної діагностики первинних і вторинних форм дефіциту IgA, що полягає у стимуляції in vitro В-лімфоцитів пацієнта сумішшю інтерферонів α, β і γ [15].

У пацієнтів з дефіцитом IgA часом відзначається прихована В-клітинна дисфункція або порушення процесів переключення ізотипів у В-клітинах пам’яті. Однак Cipe F.E. зі співавт. не виявили змін на рівні суб­популяцій В-лімфоцитів у пацієнтів з парціальним дефіцитом IgA [16]. Nechvatalova J. зі співавт. встановили зниження кількості CD4+-лімфоцитів при дефіциті IgA у порівнянні зі здоровим контролем. Також була зниженою кількість включених клітин пам’яті (p<0,001), транзиційних клітин (p = 0,035) і плазмобластів (p<0,001) та підвищений вміст субпопуляції CD21(low)CD38(low) (p = 0,007). Зниження кількості CD27(+)IgD(–) В-лімфоцитів (<0,4% лімфоцитів периферійної крові), яке часто зустрічається при загальному варіабельному імунодефіциті, відзначалося лише в 6% випадків при дефіциті IgA, причому у двох з цих пацієнтів у найближчих родичів був діагностований загальний варіабельний імунодефіцит [38]. Litzman J. зі співавт. встановили, що у пацієнтів з дефіцитом IgA знижена кількість CD4+- і підвищена – CD8+-Т-лімфоцитів. Такі зміни відзначають і при загальному варіабельному імунодефіциті, однак в останньому разі вони виразніші. Крім того, встановили зниження експресії HLA-DR та підвищення – молекули CD25 на поверхні CD4+-Т-лімфоцитів, тоді як експресія CD29 була зниженою на CD8+-Т-клітинах. Аномалій з боку В-лімфоцитів у пацієнтів з дефіцитом IgA у порівнянні зі здоровим контролем виявлено не було.

У деяких випадках дефіцит IgA поєднується з помірним зниженням вмісту інших класів/субкласів антитіл. За даними Aytekin C. зі співавт., поєднання з дефіцитом IgG2 відзначалося в 6,2% випадків [17]. Domínguez O. зі співавт. виявили додатковий дефіцит субкласів IgG у 4% випадків, а специфічних антитіл – у 5% випадків серед 330 дітей з дефіцитом IgA [18]. Aghamohammadi A. зі спів­авт. виявили прихований дефіцит специфічних антитіл до полісахаридних антигенів у 9 із 28 пацієнтів з дефіцитом IgA. Відомі випадки порушення хемотаксису нейтрофілів та неможливості індукції синтезу γ-інтерферону (ІФН-γ) у пацієнтів з дефіцитом IgA [19].

У пацієнтів з дефіцитом IgA часто відзначають автоантитіла в сироватці крові. Найчастіше виявляють автоантитіла до ядер, двохспіральної ДНК, тиреопероксидази, тиреоглобуліну, а також IgA та IgG до гліадину та тканинної трансглутамінази.

За даними Aytekin C. зі спів­авт., такі антитіла виявлялися у сироватці крові у 84 зі 118 пацієнтів з дефіцитом IgA, однак клінічно маніфестне автоімунне ураження розвивалося лише в третині позитивних випадків [20].

ПЛР у режимі зворотної транскрипції може застосовуватися для ідентифікації мРНК генів α1 та α2, що важливо у діагностиці парціального дефіциту IgA [11]. Співвідношення експресії IgA1/IgA2 може бути виміряне за допомогою зональної денситометрії [13].

Слід враховувати, що у пацієнтів з дефіцитом IgA при розвитку целіакії можуть не відзначатися специфічні IgA до тканинної трансглутамінази, що часом зумовлює псевдонегативні результати серологічної діагностики [12]. Bienvenu F. зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні показали високу інформативність спеціального мультианалітичного латерально-потокового імунохроматографічного дослідження, заснованого на визначенні IgA та IgG до дезамінованих пептидів гліадину при целіакії у дітей, асоційованій з ізольованим дефіцитом IgA [11]. Натомість Korponay-Szabó I.R. зі співавт. в іншому спеціально спланованому дослідженні за участю 325 пацієнтів з дефіцитом IgA, 73 осіб з целіакією без імунодефіциту та 174 здорових донорів крові показали інформативність визначення IgG до тканинної трансглутамінази та ендомізіуму методом ELISA при діагностиці целіакії у пацієнтів з дефіцитом IgA [21].

**1.5 Лікування селективного дефіциту IgA**

Патогенетичної терапії sIgAD не існує. У деяких осіб рівень IgA без лікування поступово стає нормальним. Часто в підлітковому віці може бути діагностований загальний варіабельний імунодефіцит.

Моніторинг пацієнтів із sIgAD здійснюється різними методами, враховується проінформованість пацієнта, лікування алергічних або аутоімунних захворювань, використання тривалих курсів або навіть профілактичне використання антибіотиків, застосування полівалентних пневмококових вакцин та внутрішньовенної або підшкірної замісної терапії імуноглобулінами.

Проінформованість пацієнта та освіта мають першорядне значення, особливо для запобігання потенційній анафілактичній реакції на переливання крові та/або її продукту. Щодо цього пацієнтам з sIgAD слід рекомендувати носити медичний браслет (рівень доказовості В) [3]. Рекомендується, щоб усі пацієнти, навіть із безсимптомним фенотипом, контролювали рівень IgA в сироватці крові кожні 4–6 місяців (рівень доказовості В).

У дітей із реакціями на інфузію препаратів крові рекомендовано проводити скринінговий тест на антитіла до IgA (рівень доказовості А) для запобігання рецидивуючим реакціям залежно від необхідного продукту крові. Для цих пацієнтів препарати крові повинні готуватися індивідуально або слід обирати відмиті еритроцити для лікування анемії. Усі продукти крові слід вживати з обережністю, а персонал повинен бути готовим до лікування потенційної анафілактичної реакції (рівень доказовості А).

***Лікування алергічних та автоімунних захворювань***

Лікування алергії та автоімунних захворювань, пов’язаних із sIgAD, відбувається за загальними принципами (рівень доказовості А). Головним питанням у менеджменті автоімунних розладів, пов’язаних із sIgAD, є рання діагностика захворювання та визначення антитіл до IgA.

***Профілактична антибактеріальна терапія***

У пацієнтів із хронічними захворюваннями пазух носа або легень слід почати профілактичну специфічну антибактеріальну терапію, особливо в зимові місяці (рівень доказовості А). На жаль, не завжди можливо ідентифікувати відповідні мікроорганізми та їх чутливість до антибіотиків; отже, можуть бути використані антибіотики широкого спектра дії або сульфаніламіди [22].

Для пацієнтів із хронічними захворюваннями пазух носа або легень пропонується використовувати додаткову імунізацію пневмококової вакциною (рівень доказовості А) [5]. Пацієнтів зі зниженою здатністю до продукції антиполісахаридних антитіл слід імунізувати кон’югатами з полісахаридами-білками, такими як Haemophilus influenzae типу b (Hib) з дифтерійним-правцевим анатоксином. Кон’югований протеїн дозволяє продукувати антитіла проти Hib, хоча зазвичай потрібні дві або три дози. Було продемонстровано, що призначення пневмококової вакцини в пацієнтів із дефіцитом IgG2 та IgG3 призвело до вироблення антитіл до кон’югованої пневмококової вакцини з подальшим зниженням частоти інфекцій [22].

***Внутрішньовенна або підшкірна замісна терапія імуноглобулінами***

Пацієнтам, яким проведена пневмококова вакцинація та профілактична антибактеріальна терапія, які мають хронічні захворювання пазух носа та/або легень та можуть потребувати введення внутрішньовенного імуноглобуліну, в зимові місяці рекомендована внутрішньовенна або підшкірна замісна терапія імуноглобулінами. У більшості практичних рекомендацій початкова доза IgG становить 400–600 мг/кг/місяць для досягнення рівня сироваткового рівня IgG 600–800 мг/дл [23]. Замісну терапію імуноглобуліном можна застосовувати у болюсних дозах внутрішньовенно кожні 21–28 днів, або та ж сама доза може бути розділена на щоденні. Щотижневі або щотижневі дози для підшкірного введенні розраховуються за конверсією 1 : 1. Загалом заміна імуноглобуліну повинна проводитись обережно препаратом із вмістом IgA < 10 мг/мл, що забезпечує безпечність терапії [22].

**1.6 Перспективи в лікуванні селективного дефіциту IgA**

 ***Ретиноєва кислота і вітамін D***

Ймовірно, в основі sIgAD лежить дефект процесу IgA зміна класу, і тому пропонується гіпотетичне лікування на основі ретиноєвої кислоти (РК). РК є основним метаболітом вітаміну А, і високі рівні РК можуть сприяти переключенню класу В-клітин на IgA і, таким чином, збільшувати потенціал виробництва IgA [24]. Однак, чи впливає РК безпосередньо на перемикання класів чи посилює проліферацію та диференціацію плазмових бластів зі зміненим IgA ще належить встановити. Виявляється також, що РК синергізує інші фактори в кишечнику, які можуть сприяти виробленню IgA.

Окрім цього, РК можна навіть використовувати в поєднанні з вітаміном D, оскільки вітамін D індукує Tregs, а Tregs також можуть брати участь у розвитку sIgAD. Таким чином, РК певним чином позитивно бере участь у виробленні IgA і, можливо, (у поєднанні з вітаміном D) може використовуватися для лікування sIgAD. Однак достатніх даних літератури на цю тему поки немає.

***Кишкова мікробіота: Bacteroides Fragilis і бутират***

Кишкова мікробіота може бути використана для лікування імунодефіцитів або інших імунозалежних захворювань через їх вирішальну роль у розвитку та функціонуванні імунної системи слизової оболонки. Мікробіота та кишкова імунна система демонструють високий рівень толерантності, який опосередковується великою кількістю Treg, які також беруть участь у індукції та підтримці кишкових відповідей B-клітин IgA.

Подібним чином sIgAD асоціюється з генами Tregs на основі їх аналіз шляху [25]. Крім того, було описано, що Bacteroides fragilis і коротколанцюговий бутират жирної кислоти, який виробляється різними бактеріями, індукує утворення Tregs. Разом ці спостереження свідчать про те, що Bacteriodes fragilis (або близькоспоріднений вид, який зустрічається у людей) і бутират коротколанцюгової жирної кислоти можуть бути потенційними кандидатами для лікування sIgAD через індукцію Treg. Індукція збільшення чисельності та функціонування Tregs може потенційно забезпечити варіант лікування sIgAD.

***Новий варіант лікування: TNFRSF13***

Дефектне перемикання класу IgA все ще може бути основним молекулярним дефектом sIgAD. Трансмембранний активатор (TACI) і CAML-інтерактор бере участь у незалежному від Т-клітин перемиканні класів, і, отже, мутація в TACI може бути залучена до sIgAD. Кілька досліджень виявили мутації в TNFRSF13B і аномалії в метилюванні TNFRSF13B, які підтверджують участь TACI. Поліморфізм TNFRSF13B, імовірно, впливає на частини вродженого та набутого імунітету. Раніше припускали, що присутність TNFRSF13B в мутаціях та профілях імунодефіциту, обов’язково означатиме розвиток sIgAD. Крім того, один s IgAD було виявлено пацієнтів, які також мали TNFRSF13B мутації. Однак, останнім часом, наявність принаймні однієї мутації в гені TNFRSF13B була виявлена у 13% пацієнтів із SIgAD. Більшість IgA слизової оболонки утворюється в результаті генерації незалежних від Т-клітин антитіл, що керується TNFRSF13, що сприяє диференціюванню плазматичних клітин [22,23].

Вважається, що поліморфізм TNFRSF13B пов’язаний із sIgAD, і ці поліморфізми підтримуються в популяції завдяки адаптивній здатності мікробіоти до IgA слизової оболонки.

Таким чином, TNFRSF13 є хорошим кандидатом у розвитку sIgAD та індукції експресії TACI через деметилювання відповідних сайтів ДНК , тому може стати раціональною мішенню для нових терапевтичних засобів [25].

Оскільки Tregs також може брати участь у розробці sIgAD, поєднання цих двох можливих кандидатів може забезпечити нове лікування, яке можна отримати, базуючись на поєднанні ретиноєвої кислоти, що може покращити вироблення IgA та вітаміну D, які можуть індукувати Tregs. Основною перевагою цього лікування є те, що це лікування специфічне для sIgAD, оскільки РK вибірково діє на продукцію IgA. Інші запропоновані способи лікування, наприклад на основі застосування IL-21 або комбінації активації CD 40 CD 40L або агоністичні антитіла до CD40, IL-4 та IL-10 є менш ізотип-специфічнi, оскільки ці цитокіни діють на більше імунних механізмів, окрім виробництва IgA. Таке лікування є безпечним і простим у застосуванні, оскільки вітамін А вже присутній у великій різноманітності їжі, як-от різних овочів, а вітамін D можна отримати під час перебування на сонці або за допомогою саплементації. Однак на цьому етапі дослідження відомо, що РК позитивно впливає на продукцію IgA нормальними функціональними В-клітинами. Залишається відкритим питання, чи буде РК також збільшувати виробництво IgA в дефектних В-клітинах індивідуумів із sIgAD, і тому необхідно провести дослідження, щоб визначити це.

**1.7 Прогноз селективного дефіцити Ig A**

Прогноз sIgAD в основному залежить від фенотипу. Зафіксовано рідкісні випадки спонтанного одужання, особливо в молодих пацієнтів. Рідко селективний дефіцит IgA може прогресувати до загального варіабельного імунодефіциту [26].

Отже, sIgAD є найчастішим первинним імунодефіцитом із поки що недоведеною етіологією. Цитогенетичні дефекти лежать в основі даного захворювання, а світовий досвід діагностики та лікування селективного IgA дефіциту може бути основою для впровадження такого в амбулаторній і стаціонарній педіатричній практиці України.

**Література**

1. Cinicola, B. L., Pulvirenti, F., Capponi, M., Bonetti, M., Brindisi, G., Gori, A., ... & Zicari, A. M. (2022). Selective IgA deficiency and allergy: a fresh look to an old story. Medicina, 58(1), 129.
2. Zhang, J., van Oostrom, D., Li, J., & Savelkoul, H. F. (2021). Innate mechanisms in selective IgA deficiency. Frontiers in immunology, 12, 649112.
3. Sircana, M. C., Vidili, G., Gidaro, A., Delitala, A. P., Filigheddu, F., Castelli, R., & Manetti, R. (2023). Common Variable Immunodeficiency and Selective IgA Deficiency: Focus on Autoimmune Manifestations and Their Pathogenesis. International Journal of Translational Medicine, 3(4), 432-460.
4. Cinicola, B. L., Brindisi, G., Capponi, M., Gori, A., Loffredo, L., De Castro, G., ... & Zicari, A. M. (2022). The Allergic Phenotype of Children and Adolescents with Selective IgA Deficiency: A Longitudinal Monocentric Study. Journal of Clinical Medicine, 11(19), 5705.
5. Wang, N., & Hammarström, L. (2012). IgA deficiency: what is new?. Current opinion in allergy and clinical immunology, 12(6), 602-608.
6. Lougaris, V., Sorlini, A., Monfredini, C., Ingrasciotta, G., Caravaggio, A., Lorenzini, T., ... & Plebani, A. (2019). Clinical and laboratory features of 184 Italian pediatric patients affected with selective IgA deficiency (SIgAD): a longitudinal single-center study. Journal of clinical immunology, 39, 470-475.
7. Swain, S., Selmi, C., Gershwin, M. E., & Teuber, S. S. (2019). The clinical implications of selective IgA deficiency. Journal of translational autoimmunity, 2, 100025.
8. Singh, K., Chang, C., & Gershwin, M. E. (2014). IgA deficiency and autoimmunity. Autoimmunity reviews, 13(2), 163-177.
9. Bagheri, Y., Sanaei, R., Yazdani, R., Shekarabi, M., Falak, R., Mohammadi, J., ... & Aghamohammadi, A. (2019). The heterogeneous pathogenesis of selective immunoglobulin a deficiency. International archives of allergy and immunology, 179(3), 231-246.
10. Jorgensen, G. H., Gardulf, A., Sigurdsson, M. I., Sigurdardottir, S. T., Thorsteinsdottir, I., Gudmundsson, S., ... & Ludviksson, B. R. (2013). Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. Journal of clinical immunology, 33, 742-747.
11. Picado, C., Ortiz de Landazuri, I., Vlagea, A., Bobolea, I., Arismendi, E., Amaro, R., ... & Pascal, M. (2021). Spectrum of disease manifestations in patients with selective immunoglobulin E deficiency. Journal of Clinical Medicine, 10(18), 4160.
12. Cinicola, B. L., Brindisi, G., Capponi, M., Gori, A., Loffredo, L., De Castro, G., ... & Zicari, A. M. (2022). The Allergic Phenotype of Children and Adolescents with Selective IgA Deficiency: A Longitudinal Monocentric Study. Journal of Clinical Medicine, 11(19), 5705.
13. Sircana, M. C., Vidili, G., Gidaro, A., Delitala, A. P., Filigheddu, F., Castelli, R., & Manetti, R. (2023). Common Variable Immunodeficiency and Selective IgA Deficiency: Focus on Autoimmune Manifestations and Their Pathogenesis. International Journal of Translational Medicine, 3(4), 432-460.
14. Yazdani, R., Azizi, G., Abolhassani, H., & Aghamohammadi, A. (2017). Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Scandinavian journal of immunology, 85(1), 3-12.
15. Cerutti, A., Cols, M., Gentile, M., Cassis, L., Barra, C. M., He, B., ... & Chen, K. (2011). Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. Annals of the New York Academy of Sciences, 1238(1), 132-144.
16. Picado, C., Ortiz de Landazuri, I., Vlagea, A., Bobolea, I., Arismendi, E., Amaro, R., ... & Pascal, M. (2021). Spectrum of disease manifestations in patients with selective immunoglobulin E deficiency. Journal of Clinical Medicine, 10(18), 4160.
17. Caka, C., Cimen, O., Kahyaoğlu, P., Tezcan, İ., & Cagdas, D. (2021). Selective IgM deficiency: Follow‐up and outcome. Pediatric Allergy and Immunology, 32(6), 1327-1334
18. Picado, C., García-Herrera, A. P., Hernández-Rodríguez, J., Vlagea, A., Pascal, M., Bartra, J., & Mascaró, J. M. (2022). Skin Manifestations in Patients with Selective Immunoglobulin E Deficiency. Journal of Clinical Medicine, 11(22), 6795.
19. DLÁ, M. L., Spátola, A., & Gonzáles de Campos, A. L. (2021). Prevalence and characteristics of selective IgA deficiency in celiac patients. Revista de Gastroenterologia del Peru: Organo Oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru, 41(1), 11-15.
20. Moll, J. M., Myers, P. N., Zhang, C., Eriksen, C., Wolf, J., Appelberg, K. S., ... & Hammarström, L. (2021). Gut microbiota perturbation in IgA deficiency is influenced by IgA-autoantibody status. Gastroenterology, 160(7), 2423-2434.
21. Scheurer, S., Junker, A. C., He, C., Schülke, S., & Toda, M. (2023). The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses. Current Allergy and Asthma Reports, 23(10), 589-600.
22. Poddighe, D., & Capittini, C. (2021). The role of HLA in the association between IgA deficiency and celiac disease. Disease Markers, 2021.
23. Boyarchuk, O., Dobrovolska, L., & Svystunovych, H. (2022). Selective immunoglobulin A deficiency in children with diabetes mellitus: Data from a medical center in Ukraine. Plos one, 17(11), e0277273.
24. Sircana, M. C., Vidili, G., Gidaro, A., Delitala, A. P., Filigheddu, F., Castelli, R., & Manetti, R. (2023). Common Variable Immunodeficiency and Selective IgA Deficiency: Focus on Autoimmune Manifestations and Their Pathogenesis. International Journal of Translational Medicine, 3(4), 432-460.
25. Strugnell, R. A. (2022). When secretion turns into excretion–the different roles of IgA. Frontiers in Immunology, 13, 1076312.
26. Vosughimotlagh, A., Rasouli, S. E., Rafiemanesh, H., Safarirad, M., Sharifinejad, N., Madanipour, A., ... & Azizi, G. (2023). Clinical manifestation for immunoglobulin A deficiency: a systematic review and meta-analysis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 19(1), 75.