



Що необхідно знати педіатру про селективний дефіцит ІgА (update 2017)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(7):820-826. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116188

Резюме. У статті проаналізовано сучасний стан селективного дефіциту ІgА з погляду провідних фахівців світового рівня на підставі результатів епідеміологічного, генетичного, молекулярного аналізу досліджень із високим рівнем доказовості. Селективний дефіцит ІgА є найбільш поширеним первинним імунodefіцитом і характеризується ізольованим дефіцитом із зазвичай нормальним рівнем ІgМ та ІgG у пацієнтів, старших за 4 роки. У частини пацієнтів з дефіцитом ІgА можуть бути знижені субкласи ІgG. Припускається, що загальна частота селективного дефіциту ІgА становить від 1 : 500 до 1 : 2000, проте може бути більш високою, оскільки в більшості осіб SІgAD перебігає безсимптомно, а програми скринінгу дефіциту ІgА немає. Дефіциту ІgА сприяє складна мережа генетичних ефектів локусів ІFІН1 на 2-й хромосомі та HLA-DQA1 на 6-й хромосомі, з дефіцитом ІgА пов'язані PVT1 (8-ма хромосома), ATG13-AMBRA1 (11-та хромосома), АНП1 (6-та хромосома) та СLEС16А (16-та хромосома), включаючи гени, які, як відомо, впливають на фізіологію вироблення ІgА. Більшість людей із SІgAD — безсимптомні носії, для деяких хворих характерні легеневі інфекції, алергії, автоімунні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту та злоякісні новоутворення. Моніторинг пацієнтів із SІgAD здійснюється різними методами, враховується освіта, лікування алергічних або автоімунних захворювань, використання тривалих курсів або навіть профілактичне використання антибіотиків, застосування полівалентних пневмококових вакцин та внутрішньовенної або підшкірної замінної терапії імуноглобулінами. Прогноз SІgAD в основному залежить від фенотипу. Зафіксовано рідкісні випадки спонтанного одужання, особливо в молодих пацієнтів. Рідко селективний дефіцит ІgА може прогресувати до загального варіабельного імунodefіциту. Вважаємо доцільним використовувати світовий досвід діагностики та лікування селективного дефіциту ІgА, поклавши його в основу моніторингу пацієнтів в Україні.

Ключові слова: селективний дефіцит ІgА; діагностика; профілактика ускладнень

Відомо, що імуноглобуліни виконують роль антитіл і синтезуються плазматичними клітинами завдяки антигенному стимулу та хелперному сигналу. Основна функція ІgА в організмі людини — це захист мукозального епітелію за рахунок специфічного розпізнавання антигенів і гаптенів та взаємодії з іншими складовими секрету. Мономерні одиниці імуноглобулінів складаються з ідентичних двох важких та двох легких ланцюгів, які утримуються разом дисульфідними ковалентними й нековалентними зв'язками [1]. У сироватці крові ІgА (ІgА₁, мономер)

становить 15 % від усіх імуноглобулінів, його нормальна концентрація залежить від віку (табл. 1), а період напіврозпаду становить 5–6 діб. Сироватковий імуноглобулін А здатен елімінувати мікроби завдяки активації фагоцитозу й комплементу альтернативним шляхом.

Секреторний ІgА (ІgА₂, димер) відрізняється наявністю додаткового секреторного компонента (S), що синтезується епітеліальними клітинами слизових оболонок та приєднується до молекули ІgА при її проходженні через епітеліальні клітини. S-компонент

обумовлює стійкість молекули імуноглобуліну до дії протеолітичних ферментів. IgA₂ виділяється зі слини, сльози, бронхіального секрету, тонкого кишечника, він частково блокує процеси адгезії вірусів до слизової оболонки, у значній концентрації — інгібує їх прикріплення до клітинної стінки, а в невеликій концентрації — припиняє реплікацію вірусу, не змінюючи адгезію. Термінальна манозозв'язувальна ділянка важкого ланцюга молекули IgA здатна розпізнавати манозоспецифічні лектини, наявні на ворсинках I типу, що забезпечує неспецифічний антиадгезивний ефект широкого спектра бактерій. Взаємодія IgA з фагоцитами та лімфоцитами в слизовій оболонці та лимфоїдних органах периферії, що експресують рецептори до Fc-фрагмента імуноглобуліну, активує антитілозалежну клітинну цитотоксичність проти багатьох бактерій. Отже, головна роль димерного IgA пов'язана з його здатністю зв'язувати харчові антигени, алергени, інфекційні агенти, що розташовані в просвіті кишечника. Окрім того, фізіологічна роль секреторного IgA включає інгібіцію активності запалення, що запобігає автоімунній активації [2].

Селективний дефіцит IgA є найбільш поширеним первинним імунодефіцитом і характеризується ізольованим дефіцитом IgA (< 0,07 г/л, що дорівнює < 7 мг/дл) зі звичайним рівнем IgM та IgG у пацієнтів, старших за 4 роки, коли інші етіологічні фактори зниження його рівня виключені. Вважають, що в дітей, молодших за 4 роки, зниження рівня імуноглобулінів може бути фізіологічним. У частини пацієнтів з дефіцитом IgA можуть бути знижені рівні субкласів IgG.

Критерії SIgAD за European Society for Immunodeficiencies (ESID) подані нижче [3]. Селективний IgA має місце в дитини, старшої за 4 роки, коли:

- діагностовано підвищену чутливість до захворювань пазух носа та/або легень або автоімунні захворювання в дитини та/або члена сім'ї;
- рівень сироваткового IgA < 0,07 г/л, а загальна кількість IgG і IgM у сироватці нормальна;
- виключені інші причини гіпогаммаглобулінемії;
- рівень IgG антитіл до всіх щеплень нормальний;
- виключений дефект Т-клітин.

Рівень сироваткового IgA < 0,07 г/л — основний критерій SIgAD.

Можлива присутність секторного IgA в системах слизової в дітей з SIgAD, особливо в осіб із без-

симптомним носійством. За даними Міжнародного союзу імунологічних товариств (International Union of Immunological Societies, IUIS) щодо первинних імунодефіцитних захворювань, дефіцит IgA має два підтипи, які включають дефіцит IgA, пов'язаний із дефіцитом підкласу IgG, та селективний дефіцит IgA, і це неодноразово наголошувалось у період з 2007 по 2014 р. [3]. Однак в останній перегляд класифікації IUIS у 2015 році дефіцит IgA включений не був [3]. Отже, європейська класифікація SIgAD поки базується на звіті 2014 року, який включає розподіл дефіциту IgA на два підтипи.

У 2015 році групою науковців із Швеції та Ірану запропонована клінічна класифікація фенотипів SIgAD, що буде присутня в наступному перегляді IUIS [4]:

Фенотип SIgAD із безсимптомним перебігом.

Фенотип SIgAD із легким перебігом захворювань пазух носа та легень.

Фенотип SIgAD із проявами алергії.

Фенотип SIgAD з автоімунним синдромом.

Фенотип SIgAD із тяжким перебігом.

Клінічні фенотипи SIgAD із тяжким перебігом і проявами алергії мають тенденцію до маніфестації в дитинстві, тоді як у середньому віці діагностують фенотип SIgAD із легким перебігом захворювань пазух носа й легень та автоімунний фенотип. Тяжкі алергічні та автоімунні фенотипи не підлягають перекласифікації у фенотип SIgAD із безсимптомним перебігом; водночас до безсимптомного перебігу з віком часто додаються інші фенотипи.

Епідеміологія селективного дефіциту IgA

Селективний дефіцит IgA є одним із найбільш поширених захворювань первинного імунодефіциту. Захворюваність на SIgAD залежить від етнічного походження — 1 : 651 в Ірані; 1 : 143, 1 : 163 в Іспанії; 1 : 252, 1 : 875 в Англії й 1 : 965 у Бразилії. Жителі Кавказу, Африки та Середнього Сходу мають найбільшу частоту захворювання (від 1 : 100 до 1 : 1000). У мешканців Японії та Китаю IgA дефіцит становить від 1 : 1600 до 1 : 1900. Загальна частота може бути більш високою, оскільки в більшості осіб SIgAD перебігає безсимптомно, а програми скринінгу дефіциту IgA немає. Сімейні дослідження пацієнтів із SIgAD як пробандів свідчать про те, що родичі першого ступеня в 7,5 % мають SIgAD [3–6].

Таблиця 1. Нормальні показники IgA сироватки крові в дітей залежно від віку [2]

Вік	IgA, г/л*	Вік	IgA, г/л
< 2 міс.	0,02–0,5	2–3 роки	0,18–1,5
2–5 міс.	0,04–0,8	3–5 роки	0,25–1,6
5–9 міс.	0,08–0,8	5–8 років	0,35–2,0
9–12 міс.	0,15–0,9	8–12 років	0,45–2,5
1–2 роки	0,15–1,1	> 12 років	0,4–2,5

Примітка: * — 1 г/л = 100 мг/дл.

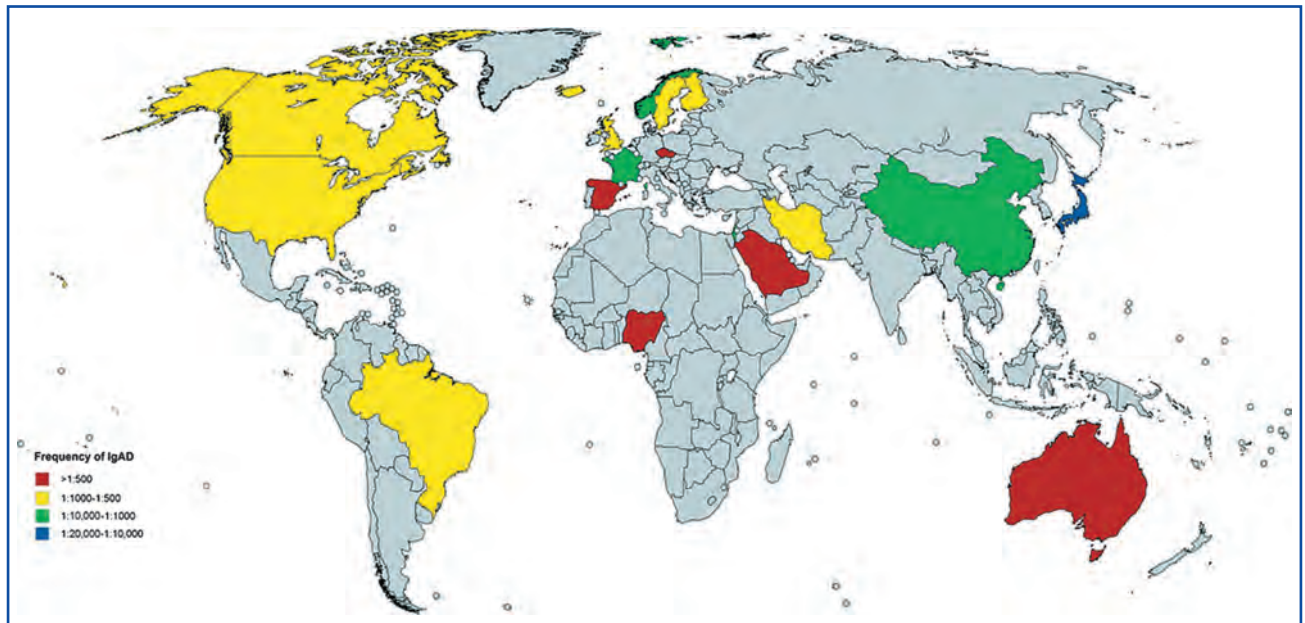


Рисунок 1. Частота селективного дефіциту IgA в популяціях. Карта сформована за даними популяційного аналізу таких країн: Австрія, США, Франція, Іспанія, Китай, Швеція, Японія, Канада, Нігерія, Австралія, Іран, Саудівська Аравія, Норвегія, Фінляндія, Чехія, Бразилія та Ісландія [3–6]

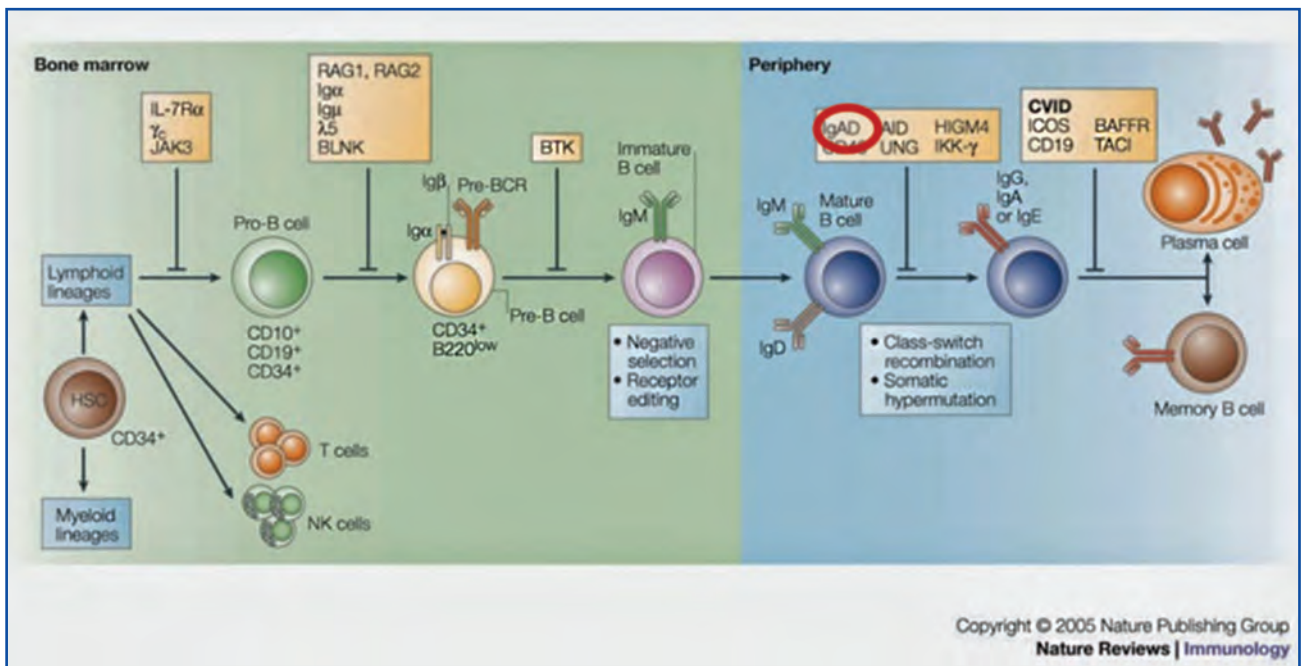


Рисунок 2. Розвиток В-клітин та етап, на якому може блокуватися синтез IgA [7]

Примітки: bone marrow – кістковий мозок; periphery – периферія; lymphoid lineage – лимфоїдна лінія; myeloid lineage – мієлоїдна лінія; pro B-cells – про-В-клітини; pre B-cells – пре-В-клітини; T-cells – Т-клітини; NK-cells – NK-клітини; plasma cells – плазматична клітина; memory cells – В-клітина пам’яті; HSC – Hematopoietic stem cells, гемопоетична стовбурава клітина; CD34, CD10, CD19 – мембранні білки, що відіграють роль на ранніх етапах кровотворення; IL7Rα – рецептор, що впливає на специфікацію В-клітин; JAK3 – Janus kinase 3, тирозинкіназа, що бере участь у передачі сигналу рецепторами, які використовують загальний гамма-ланцюг (γс) сімейства рецепторів цитокінів типу I (наприклад, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R та IL-21R); RAG 1, RAG 2 – Recombination activating gene 1/2, білок, кодований цим геном, бере участь у активації рекомбінації імуноглобуліну V-D-J; Receptor editing – рецептор редагування; Negative selection – негативна селекція; BLNK – B-cell linker, лінкер В-клітини, відіграє роль у гемопоезі (загальний варіабельний імунодефіцит, агаммаглобулінемія 4 та небрутонівський тип агаммаглобулінемії асоційовані з дефектом BLNK); BTK – Bruton tyrosine kinase, тирозинкіназа Брутона.

Патогенез селективного дефіциту IgA

Точний молекулярний дефект, який обумовлює селективний IgA дефіцит, поки що невідомий. Оскільки SIgAD має неоднорідний характер, то можна припустити, що етіологія асоціюється з внутрішнім дефектом В-клітинних лімфоцитів, Т-клітинними аномаліями та порушеннями в мережах цитокінів. На рис. 2 поданий нормальний розвиток В-клітин та етап, на якому синтез IgA може блокуватися при селективному дефіциті IgA [7].

Виявлено, що пацієнти із SIgAD мають дефект перемикачів класу імуноглобулінів, термінальної диференціації IgA позитивних плазмабластів у секреторні клітини або меншу тривалість виживання IgA-секретуючих плазматичних клітин за рахунок схильності до швидшого апоптозу В-клітин, що містять IgA [8]. Ig-несучі В-клітини є позитивними щодо синтезу IgM та IgD, проте негативні до IgA. При SIgAD описана генетично порушена перебудова перемикача (switch, S) із S_μ на S_α в периферичних В-клітинах: виявлено низьку експресію як секретованих, так і мембранних форм повної мРНК у В-клітинах з IgA при SIgAD. Окрім того, при SIgAD доведений дефект у продукції TGF-β, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 та IL-21, що може бути пов'язаний зі зменшенням або порушенням Т-клітинної активності хелперів у деяких пацієнтів із SIgAD [3, 10].

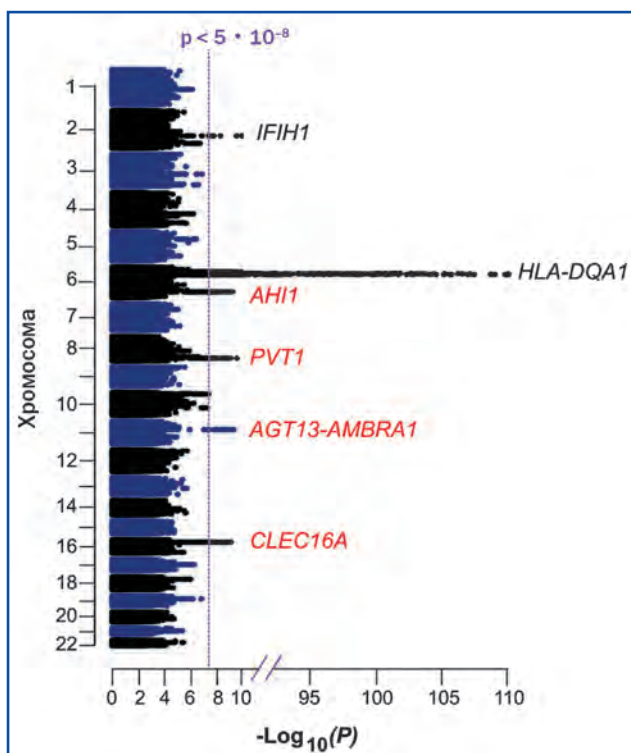


Рисунок 3. Значущі локуси в метааналізі дефіциту IgA [6]

Примітка: Манхеттенський плот P-значень генетичного метааналізу ~9,5М варіантів у 1635 пацієнтів з дефіцитом IgA і 4852 здорових людей. Вертикальна лінія вказує на загальне значення генома ($P < 5 \cdot 10^{-8}$) для розвитку IgA-дефіциту. Локуси позначені чорним та червоним (нові) кольорами.

Цитогенетичні дефекти та мутації, пов'язані із селективним дефіцитом IgA

Хромосомні аномалії та цитогенетичні дефекти часто виявляються в пацієнтів з IgAD, включаючи моносомію за 4p, трисомію за 8-ю, 10p, 21-ю хромосомою, транслокацію 10q до 4p, делецію 17p11.2, 18q-синдром та синдром делеції 22q11.2. Окрім того виявляються моногенні мутації. Метааналіз генотипу 6487 добровольців, закінчений у 2016 році, виявив 4 нові значущі локуси хромосом, асоційовані з дефіцитом IgA. Окрім *IFIH1* локусів на 2-й хромосомі та *HLA-DQA1* на 6-й хромосомі, з дефіцитом IgA пов'язані *PVT1* (8-ма хромосома), *ATG13-AMBRA1* (11-та хромосома), *AH11* (6-та хромосома) та *CLEC16A* (16-та хромосома) (рис. 3). Ці дані дозволяють припустити, що дефіциту IgA сприяє складна мережа генетичних ефектів, включаючи гени, які, як відомо, впливають на фізіологію вироблення IgA.

Клінічна маніфестація селективного дефіциту IgA

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, оцінки становлять від 25 до 50 %. 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 [3].

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

Легеневі хвороби є єдиною або домінуючою нозологією під час діагностики SIgAD (40–90 % від загальної кількості пацієнтів). Більшість інфекцій викликані позаклітинними інкапсульованими 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 хвороба перебігає більш тяжко [3]. Рекомендовано визначати рівень IgA в сироватці крові в усіх дітей із рецидивними захворюваннями пазух носа та легень, у хворих на тяжкі легеневі інфекції бажано додатково аналізувати субкласи IgG (рівень доказовості А) [3]. 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). 3 IgAD 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 [3].

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 целиакія зустрічаються в пацієнтів із SIgAD [3]. Дефіцит IgA (у тому числі секреторного) пов'язаний з легким проникненням антигенів у слизову. Молекулярна мімікрія та перехресна реакція з автоантигенами можуть спричинити утворення автореактивних антитіл [3]. Виникає патологічна регуляція Т-клітин, особливо в CD4 + CD25 + Foxp3 + регуляторних Т-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 автоімунних 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 автоімунних проявів. Значна частина осіб із SIgAD має сироваткові антитіла до IgA, які можуть викликати реакції при інфузії препаратів крові [3].

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 целиакією, лямбліозом, вузликовою лімфоїдною гіперплазією, виразковим колітом, хворобою Крона, зловиякісною анемією та аденокарциномою шлунка та кишечника [3, 11].

Целиакія є більш поширеним захворюванням у дітей із SIgAD (частота дефіциту IgA у хворих на целиакію становить десь від 2 до 3 %). Секреторний IgA може зв'язуватися з деякими білками (наприклад, трансглютаміназою, гліадином і проламіном) у шлунково-кишковому тракті, а його відсутність може призводити до дисфункції розпізнавання цих антигенів. Крім того, зв'язок між целиакією 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 целиакії при SIgAD відрізняється відсутністю IgA-секретуючих плазматичних клітин у зразках біоптатів кишечника [11, 12]. Оскільки целиакія найчастіше

виявляється за наявності IgA-антитіл до вищезгаданих білків (наприклад, трансглютамінази, 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 целиакії в пацієнтів із SIgAD (рівень доказовості А) [11]. Отже, результати тестів на основі IgA при целиакії можуть бути хибнонегативними, а результати тестів на основі IgG слід вважати цінними та клінічно значимими.

Можлива тривала персистенція **Giardia lamblia** у дітей з SIgAD за рахунок недосконалості слизового бар'єру [3, 11]. Giardia lamblia можуть приєднуватися до епітелію й проліферувати. Цисти лямблій утворюють трофозоїти, що колонізують тонкий кишечник і викликають здуття живота, спазми та водянисту діарею. Діагноз ґрунтується на визначенні цист або трофозоїтів лямблій в калі або аспіраті з дванадцятипалої кишки.

Зловиякісні новоутворення при SIgAD виявляються рідко. У звіті 2010 року описуються 63 ізраїльські дитини із SIgAD, які спостерігалися протягом 10 років, серед них зловиякісні захворювання діагностовано в трьох осіб (4,8 %) [13].

Лабораторні методи діагностики SIgAD у дітей (3)

1. Визначення рівня IgA в сироватці крові рекомендовано проводити всім дітям із підозрою на SIgAD (пацієнти із хронічними захворюваннями пазух носа та/або легень, алергічними хворобами, рецидивним лямбліозом, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, хворобою Грейвса, автоімунною гемолітичною анемією, цукровим діабетом 1-го типу, ревматоїдним артритом, тиреоїдитом, системним червоним вовчаком та целиакією) (рівень доказовості А).

2. Дітям із SIgAD рекомендовано оцінювати рівень субкласів IgG2 та IgG3 у сироватці крові (рівень доказовості А).

3. У дітей з анафілактичними реакціями на препарати крові в анамнезі, автоімунними захворюваннями (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, хвороба Грейвса, автоімунна гемолітична анемія, цукровий діабет 1-го типу, ревматоїдний артрит, тиреоїдит, системний червоний вовчак та целиакія) аналізуються антитіла до IgA (рівень доказовості А).

4. Пацієнтам із рівнем IgA < 7 мг/дл бажано досліджувати мутації локусів *IFIH1* на 2-й хромосомі, *HLA-DQA1* (6-та хромосома), *PVT1* (8-ма хромосома), *ATG13-AMBRA1* (11-та хромосома), *AH11* (6-та хромосома) та *CLEC16A* (16-та хромосома) для уточнення діагнозу (рівень доказовості В).

Ведення пацієнтів із SIgAD

Патогенетичної терапії SIgAD не існує. У деяких осіб рівень IgA без лікування поступово стає нормальним. Часто в підлітковому віці може бути діагностований загальний варіабельний імунodefіцит (common variable immunodeficiency) [12].

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

Поінформованість 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, може знадобитися використання антибіотиків широкого спектра дії або сульфаніламідів [3].

Для пацієнтів із хронічними захворюваннями пазух носа або легень пропонується використовувати додаткову імунізацію пневмококової вакциною (рівень доказовості А) [3]. 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 виробітки антитіл до кон'югованої пневмококової вакцини з подальшим зниженням частоти інфекцій [14].

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 [15]. 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 [15].

Прогноз SIgAD

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 [17].

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.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Chernyshova LI, Volokha AP, Lapiy FI. Immunological basis of immunization. *Zdorov'ye Rebenka*. 2014;1(52):188-92. (in Ukrainian).
2. Immunoglobulin A (IgA). Available from: <http://www.eurolab.ua/services/271/>. Accessed: September 10, 2010.
3. Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12. doi: 10.1111/sji.12499.
4. Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1245-54. doi: 10.1586/1744666X.2015.1081565.
5. Pallav K, Xu K, Leffle DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan; 31(1): 133-7. doi: 10.1111/jgh.13176.
6. Bronson PG, Chang D, Bhangale T, et al. Common variants at PVT1, ATG13-AMBRA1, AH11 and CLEC16A are associated with selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2016 Nov;48(11):1425-9. doi: 10.1038/ng.3675.
7. Mertin S, Thomson I. What you need to know about IgA deficiency: a case study. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014 May;26(5):268-72. doi: 10.1002/2327-6924.12077.
8. Cipe F, Dođu F, Gülođlu D, et al. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency, and selective IgM deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2013;23(2):94-100.

9. Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano Y. Immunoglobulin A deficiency following treatment with lamotrigine. *Brain Dev.* 2016 Nov;38(10):947-949. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.006.

10. Yazdani R, Fatholahi M, Ganjalikhani-Hakemi M, et al. Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective immunoglobulin A deficiency. *Mol Immunol.* 2016 Mar;71:1-9. doi: 10.1016/j.molimm.2015.12.016.

11. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2017 Jan;85(1):13-29. doi: 10.1111/sji.12506.

12. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clinical and Experimental Immunology.* 188(3):333-41. doi: 10.1111/cei.12915.

13. Shkalim V, Monselize Y, Segal N, Zan-Bar I, Hoffer V, Garty BZ. Selective IgA deficiency in children in Israel. *J Clin Immunol.* 2010 Sep;30(5):761-5. doi: 10.1007/s10875-010-9438-x.

14. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.

15. Milito C, Pulvirenti F, Pesce AM, et al. 2014. Adequate patient's outcome achieved with short immunoglobulin replacement intervals in severe antibody deficiencies. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):813-9.

16. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol.* 2013 Jul;33(5):984-90. doi: 10.1007/s10875-013-9876-3.

17. Cheraghi T, Aghamohammadi A, Mirminachi B, et al. Prediction of the evolution of common variable immunodeficiency: HLA typing for patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):198-200. PMID: 25011360.

Отримано 03.10.2017 ■

Логвинова О.Л.¹, Гончаров М.О.¹, Помазуновский О.П.^{1,2}

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²КУЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

Что необходимо знать педиатру о селективном дефиците IgA (update 2017)

Резюме. В статье проведен анализ современного состояния селективного дефицита IgA с точки зрения ведущих специалистов мирового уровня на основе результатов эпидемиологического, генетического, молекулярного анализа исследований с высоким уровнем доказательности. Селективный дефицит IgA является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом и характеризуется изолированным дефицитом с обычно нормальным уровнем IgM и IgG у пациентов старше 4 лет. Предполагается, что общая частота селективного дефицита IgA составляет от 1 : 500 до 1 : 2000, однако частота может быть более высокой, поскольку у большинства лиц SIgAD протекает бессимптомно, а программы скрининга дефицита IgA нет. Дефициту IgA способствует сложная сеть генетических эффектов локусов IFIH1 на 2-й хромосоме и HLA-DQA1 на 6-й хромосоме, с IgA дефицитом связаны PVT1 (8-я хромосома), ATG13-AMBRA1 (11-я хромосома), ANKI1 (6-я хромосома) и CLEC16A (16-я хромосома), включая гены, которые, как известно, влияют на физиологию производства IgA. Большинство людей с

SIgAD — бессимптомные носители, для некоторых больных характерны легочные инфекции, аллергии, аутоиммунные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта и злокачественные новообразования. Мониторинг пациентов с SIgAD осуществляется различными методами, учитывается образование, лечение аллергических или аутоиммунных заболеваний, использование длительных курсов или даже профилактическое использование антибиотиков, применение поливалентных пневмококковых вакцин и внутривенной или подкожной заместительной терапии иммуноглобулинами. Прогноз SIgAD в основном зависит от фенотипа. Зафиксированы редкие случаи спонтанного выздоровления, особенно у молодых пациентов. Редко селективный дефицит IgA может прогрессировать до общего вариабельного иммунодефицита. Считаем целесообразным использовать мировой опыт диагностики и лечения селективного дефицита IgA, положив его в основу мониторинга пациентов в Украине.

Ключевые слова: селективный дефицит IgA; диагностика; профилактика осложнений

O.L. Logvinova¹, M.O. Gonchar¹, O.P. Pomazunovska^{1,2}

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

What should pediatrician know about selective IgA deficiency (update 2017)

Abstract. The article presents analysis of the current state of selective immunoglobulin A deficiency (SIgAD) from the point of view of the world's leading experts, based on the results of epidemiological, genetic, molecular studies with high level of evidence. Selective IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency and is characterized by an isolated deficiency of IgA, with usually normal levels of IgM and IgG in patients older than 4 years. Some IgG subclasses may be reduced in some patients with IgA deficiency. It is assumed that the overall incidence of selective IgA deficiency is 1 : 500–1 : 2000, but may be higher as most SIgADs have asymptomatic course, and there is no IgA deficiency screening program. IgA deficiency is facilitated by a complex network of genetic effects, namely IFIH1 loci on chromosome 2 and HLA-DQA1 on chromosome 6, with IgA-deficient-linked PVT1 (8 chromosomes), ATG13-AMBRA1 (11 chromosomes), ANKI1 (6 chromosomes), and CLEC16A (16 chromosomes), including genes that are known

to affect the physiology of IgA production. Most people with SIgAD are asymptomatic carriers, for some patients, pulmonary infections, allergies, autoimmune diseases, gastrointestinal diseases and malignant neoplasms are characteristic. Monitoring of patients with SIgAD consists of various methods, including education, the treatment of allergic or autoimmune diseases, the use of long courses or even the prophylactic use of antibiotics, the use of polyvalent pneumococcal vaccines and intravenous or subcutaneous substitution therapy with immunoglobulins. SIgAD prognosis mainly depends on the phenotype. There have been rare cases of spontaneous recovery, especially in young patients. Rarely, selective IgA deficiency may progress to the overall variable immunodeficiency. We consider it expedient to use the world experience in the diagnosis and treatment of selective IgA deficiency as the basis for patients' monitoring in Ukraine.

Keywords: selective IgA deficiency; diagnosis; prevention of complications