

А.П. Продеус, д-р мед. наук, профессор, И.А. Корсунский, канд. мед. наук., доцент, Л.А. Федорова, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ ИММУНОГЛОБУЛИНА А В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, иммуноглобулин А, избирательный дефицит иммуноглобулина А, общая вариабельная иммунная недостаточность, инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания
Keywords: primary immunodeficiency, immunoglobulin A, selective immunoglobulin A deficiency, common variable immunodeficiency, infectious diseases, autoimmune diseases

Резюме. Избирательный дефицит иммуноглобулина А является самым частым первичным иммунодефицитом. Он ассоциируется с рядом значимых с клинической точки зрения осложнений: инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, онкологическими патологиями, атопией. В статье описаны структура и функции иммуноглобулина А, что дает возможность понять и проанализировать клинические проявления заболевания, описана возможная генетическая природа, ассоциативные связи со множеством заболеваний и возможные предпосылки для этого. Обозначены важность своевременного выявления пациентов с избирательным дефицитом иммуноглобулина А и намечены пути дальнейшего изучения данного иммунодефицита.

Summary. Selective immunoglobulin A deficiency is the most common primary immunodeficiency. It is associated with a number of clinically significant complications: infectious and autoimmune diseases, cancer, atopy. The article describes the structure and functions of immunoglobulin A, which makes it possible to understand and analyze the clinical manifestations of the disease, describes the possible genetic nature, associative relationships with many diseases and possible prerequisites for this. The importance of timely detection of patients with selective immunoglobulin A deficiency is indicated and ways for further study of this immunodeficiency are outlined.

ВВЕДЕНИЕ

Избирательный дефицит иммуноглобулина А (IgA) считается самым распространенным первичным иммунодефицитом. Диагноз ставят детям старше 4 лет, у которых сывороточная концентрация IgA составляет <0,05 г/л при отсутствии иных причин иммунодефицита (т. е. при обычном клеточно-опосредованном иммунном ответе, при котором любые другие причины гипогаммаглобулинемии исключены) [1, 2]. Возрастной порог используется, чтобы избежать гипердиагностики избирательного дефицита IgA, который у детей младшего возраста может быть транзиторным состоянием, обусловленным задержкой выработки IgA после рождения.

Распространенность этого заболевания варьирует в зависимости от этнической принадлежности: 1:143

на Аравийском полуострове [3], 1:163 в Испании [4], 1:252 в Нигерии [5], 1:875 в Англии [6], 1:965 в Бразилии [7]. Среди азиатского населения распространенность ниже: от 1:2600 до 1:5300 в Китае [8] и от 1:14 840 до 1:18 500 в Японии [9]. В США его частота составляет от 1:223 до 1:1000 в популяционных исследованиях и от 1:333 до 1:3000 среди здоровых доноров крови [10]. Реальные показатели могут быть еще выше, так как у некоторых людей избирательный дефицит IgA протекает бессимптомно. Кроме того, отсутствует программа скрининга данного иммунодефицита.

Клинические проявления избирательного дефицита IgA взаимосвязаны с его структурой и функциями. IgA находится в сыворотке крови и в серозно-слизистых секретах на слизистых оболочках (молозиве, слезе, слюнной жидкости и пр).

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

Сывороточный IgA занимает 2-е место после IgG среди сывороточных иммуноглобулинов: его доля составляет около 15–20% [11]. В сыворотке крови он представлен в форме мономера. Мономерная структура IgA включает 2 тяжелые цепи (α -цепи), каждая из которых состоит из 1 переменного и 3 константных участков, и 2 легкие цепи (κ - или λ -цепи), каждая из которых состоит из 1 переменного и 1 константного участка [12–15].

Секреторный IgA образует комплекс с секреторным компонентом, который повышает устойчивость этого иммуноглобулина к действию ферментов. Секреторный IgA представляет собой тетрамер или димер [12–15], скрепленный J-цепью [16]. Этот иммуноглобулин доминирует в биологических секретах. Его количество превышает 2/3 от общего объема иммуноглобулина А, секретируемого в организме [14, 17, 18].

Выделяют 2 подкласса IgA (IgA1 и IgA2), которые различаются по структуре: IgA2 имеет более короткие шарнирные области, которые делают его более устойчивым к действию бактериальных протеаз [19]. Кроме того, подклассы различаются 20 аминокислотами в константных доменах тяжелых цепей. Соотношение IgA1 и IgA2 в сыворотке обычно составляет 8 : 1 и определяется пропорцией IgA1- и IgA2-секретирующих плазматических клеток в костном мозге. Не менее 65% IgA во внешних секретах слизистых оболочек принадлежит к подклассу IgA2. На слизистых оболочках толстого кишечника и женских гениталий концентрации IgA1 и IgA2 равны либо преобладает IgA2. Это обуславливает повышенную устойчивость к бактериальным протеазам.

Роль сывороточного IgA изучена недостаточно. На гранулоцитах и моноцитах имеются рецепторы к F_c-концу IgA [20], которые могут соединяться с IgA1- или IgA2-мономерами, а иногда и с секреторным IgA. Это позволяет антителам активировать моноциты и гранулоциты, а также инициировать фагоцитоз грибов и бактерий. Иммуновый комплекс, который образован из чужеродных антигенов и IgA, удаляется из кровотока фагоцитарной системой. При этом система комплемента не активируется и процесс воспаления не начинается [21, 22]. IgA не затрагивает классический путь активации комплемента.

Секреторный IgA – первая линия противoinфекционной защиты организма. В высокой концентрации антитела блокируют прикрепление вирусных частиц к стенкам клеток. При низкой концентрации полимерных секреторных IgA ингибируется внутриклеточная репликация вируса [23]. Кроме того, секреторные IgA блокируют присоединение бактерий к клеткам эпителиальной слизистой оболочек [18, 24]. Терминальные участки тяжелой цепи молекулы IgA распознают лектин, связывающий маннозу, который представлен на фимбриях I типа. Главная функция секреторного IgA – свя-

зывание антигенов (как инфекционных агентов, так и пищевых аллергенов, способных вызвать сенсibilизацию) в просвете кишечника [18].

В просвете кишечника секреторный IgA также выполняет несколько функций:

- а) нейтрализует бактериальные токсины [25] и ротавирусы [19];
- б) связывает и предъявляет Т-лимфоцитам антигены в пейеровых бляшках с последующим разворачиванием Т- и В-клеточного иммунного ответа и синтезом специфичных IgA [26];
- в) стимулирует образование бактериальных биопленок [27] и усиливает адгезию к эпителиальным клеткам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [28].

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ДЕФИЦИТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

У пациентов с избирательным дефицитом IgA имеется генетический дефект в клетках, производящих этот иммуноглобулин [29]. Вследствие этого дефицит IgA передается при трансплантации костного мозга [30]. В настоящее время точно не установлено, какие именно поломки обуславливают генетическую предрасположенность к избирательному дефициту IgA. Встречаются аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный типы наследования, но известны и спорадические случаи заболевания [31]. По данным недавнего исследования, у пациентов, связанных кровным родством I степени, в 10,8% случаев выявлен избирательный дефицит IgA [32].

Очень часто в одной семье сразу у нескольких членов имеется избирательный дефицит IgA и общая переменная иммунная недостаточность, которая проявляется синдромом дефицита антител [33]. Это было доказано на основе мультиплексного анализа биологических образцов родственников с избирательным дефицитом IgA [34].

Установлено, что с избирательным дефицитом IgA ассоциированы следующие мутации [35]:

- в генах, влияющих на клеточный и гуморальный иммунитет (*JAK3*, *RAG1*, *DCLRE1C*, *CD27* и *LRBA*);
- в генах комбинированных иммунодефицитов с синдромальными признаками (*ATM*, *NBS1*, *RAD50*, *MLH1*, *DNMT3B*, *ZBTB24*, *MECP2*, *PMS2*, *RNF168*, *CHD7*, *RMRP*, *DKC1*, *TINF2*, *PNP*, *TTC7* и *WAS*);
- в генах, преимущественно ассоциируемых с дефицитом антител (*BTk*, *TACI*, *TWEAK*, *MSH6*, *MSH2*, *PIK3R1* и *CARD11*);
- в генах, связанных с дефектами системы фагоцитоза (*RAC2*, *CYBB*, *NCF1* и *SBDS*);
- в генах, связанных с дисрегуляцией иммунной системы (*IFIH1* и *XIAP*);

- в генах, связанных с внутренними и врожденными дефектами иммунитета (*CXCR4*, *STAT1* и *IL12RB*);
- в гене, связанном с дефицитом комплемента (*C3*).

Предполагается, что точное определение генетических дефектов у пациентов с избирательным дефицитом IgA позволит детально описать патофизиологию заболевания, в результате чего будут выбрана оптимальная стратегия лечения, в особенности для пациентов с выраженными клиническими проявлениями [35].

СИМПТОМЫ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические симптомы избирательного дефицита IgA очень вариабельны. Иногда заболевание протекает бессимптомно. Это может происходить благодаря нормальному уровню секреторного IgA на слизистых оболочках либо увеличению выработки секреторного IgM [36, 37]. IgA и IgM имеют схожие эволюционные, структурные и функциональные признаки: гомологичные константные области первичных цепей и хвостовых частей, наличие J-цепи, образование полимеров, способность связывать базолатеральные полимерные рецепторы на слизистой оболочке эпителиальных клеток с образованием молекул секреторного иммуноглобулина, который содержит эпителиальные секреторный компонент [38].

Основными клиническими проявлениями избирательного дефицита могут быть рецидивирующие инфекционные и аутоиммунные заболевания, склонность к атопии и злокачественным новообразованиям.

Наиболее часто пациенты с избирательным дефицитом IgA страдают от инфекций дыхательных путей [39, 40]. Возбудителями могут выступать малопатогенные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Они вызывают синусит, отит, пневмонию, бронхит и конъюнктивит [41, 42].

У пациентов с избирательным дефицитом IgA наблюдается тенденция к развитию инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта [33, 39, 43]. Многие из них являются носителями лямблий (*Giardia lamblia*) [44].

Хронические инфекции кишечника приводят к лимфоидной гиперплазии, которая сопровождается синдромом мальабсорбции. При этом мальабсорбция может быть вторичной, связанной со структурными повреждениями кишечных ворсинок, что может облегчать выработку антител против определенных антигенов и сформировать непереносимость некоторых пищевых продуктов [43].

Среди заболеваний, сопутствующих избирательному дефициту IgA, целесообразно выделить злокачественные опухоли. В целом распространенность онкологических заболеваний среди пациентов с избирательным дефицитом IgA нельзя назвать слишком высокой. У пациентов с избирательным дефицитом

IgA описаны случаи карцином, лимфом (как правило, В-клеточных), а также рака толстой кишки, яичников, лимфосарком, меланом и тимом [39, 45]. Предполагается, что в сочетании с некоторыми гастропатологиями избирательный дефицит IgA может повысить риск возникновения онкологических заболеваний. При этом отсутствие секреторного IgA делает неполноценной иммунную защиту от инфицирования *Helicobacter pylori*, которое считается одной из причин развития рака желудка [46]; впрочем, роль секреторного IgA в данной защите остается дискуссионным вопросом.

Среди пациентов с избирательным дефицитом IgA наблюдается большая распространенность аллергических заболеваний [16, 47]. Их частота зависит от методов оценки и варьирует в разных исследованиях. Примерно у 25–50% всех пациентов выявляют аллергические заболевания [48], т. е. значительно чаще, чем в популяции людей с нормальной концентрацией IgA [47, 49]. Однако в ряде публикаций сообщается об отсутствии повышения частоты аллергий у пациентов с избирательным дефицитом IgA [50–52].

Чаще всего с избирательным дефицитом IgA ассоциированы такие проявления атопии, как аллергический конъюнктивит, ринит, крапивница, пищевая аллергия и бронхиальная астма [10, 48, 53].

Аутоиммунные заболевания, наряду с инфекциями, выступают как одно из основных клинических проявлений избирательного дефицита IgA. Аутоантитела, например, к кардиолипину, фосфатидилсерину и коллагену могут быть обнаружены у пациентов с дефицитом IgA, даже если явные клинические симптомы болезни отсутствуют [54]. В исследовании E.S.J. Edwards и соавт. на 2-м месте по распространенности была ассоциация избирательного дефицита IgA с аутоиммунными нарушениями (28%). Аутоиммунные дефекты были более распространены у взрослых (в среднем в возрасте 29 лет). У детей аутоиммунные заболевания были обнаружены в 19% случаев [55].

Накоплен большой массив данных, подтверждающих ассоциацию системных аутоиммунных заболеваний с избирательным дефицитом IgA.

Среди пациентов с диагностированной системной красной волчанкой распространенность избирательного дефицита IgA составляет приблизительно 2,02%, что существенно выше распространенности в любой здоровой популяции [56]. С избирательным дефицитом IgA могут быть ассоциированы склеродерма и системная склеродерма [39, 42, 57–59], синдром Шегрена [60, 61], саркоидоз [61, 62].

Описаны ассоциации избирательного дефицита IgA как с гипотиреозом [22, 62–65], так и с гипертиреозом [47, 62, 66], а также с сахарным диабетом I типа [12, 67, 68].

На протяжении длительного времени исследуется связь избирательного дефицита IgA и целиакии [69].

Вероятные генетические причины избирательного дефицита IgA и связанные с ним заболевания

Гены	Функция	Иммунные нарушения с общим предрасполагающим локусом
Гены главного комплекса гистосовместимости		
I класса (A1, B8, B12, B13, B14, B40, C7)	Защитная	Целиакия, миастения, ревматоидный артрит
	Восприимчивость (HLA-A*0101, HLA-Cw*0701, HLA-B*0801, HLA-B*1402)	
II класса (DR1, DR2, DR3, DR7, DR15, DQ2, DQ5, DQ6)	Защитная (HLA-DRB1*15, HLA-DQB1*0301, HLA-DQB1*06)	Системная красная волчанка, болезнь Грейвса, диабет I типа, целиакия, миастения, ревматоидный артрит
	Восприимчивость (HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*05, HLA-DQA1*0501, HLA-DRB1*0102, HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0701, HLA-DRB1*0102)	
III класса (DQ3, MSH5, IGAD1)	Кодирует гены комплемента (C4A, C4B и C2), некоторых цитокинов (HLA DR1 и HLA DR7)	Не определены
Другие гены		
JAK3	Передача сигнала рецепторов Т-клеток	Комбинированный иммунодефицит
DOCK8	Контроль актинов (белков) цитотоксического и нецитотоксического иммунного ответа	
LRBA, CD27, CD70	Костимуляция Т-клеток	
DCLRE1C, RAG1	Репарация ДНК	
WAS, ATM, PNP, TTC7	Тимусные функции	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
CHD7, DKC1, RMRP, DNMT3B, MECP2, TINF2, PL24	Эпигенетические модификации	
NBS1, PMS2, RNF168, RAD50, MLH1	Репарация ДНК	
BTK, TACI, PRKDC, VAV1, PI3KCD, PLCG2, PIK3R1, TNFRSF13B, IKZF1	Активация и созревание В-клеток	Дефицит антителообразования
	Сигнальная	
	Созревание клеток иммунной системы	
MSH2, MSH6, NFKB1, NFKB2, TWEAK, CARD11	Активация внутриклеточного сигнального пути NF-κB Клеточный апоптоз	Дефицит антителообразования
CYBB, RAC2, NCF1, SBDS	Респираторный взрыв фагоцитов	Иммунодефициты, связанные с дефектом фагоцитоза
XIAP	Кодирует X-сцепленный ингибитор белка апоптоза	Нарушения иммунных и сигнальных путей, в том числе аутоиммунные заболевания
IFIH1	Кодирует MDA5 (рецептор, который распознает двуцепочечные РНК и инициирует активацию интерферона)	
STAT1, STAT2, STAT3, IL12RB1, C3	Индукцирует факторы резистентности клеток в ответ на повреждение	Нарушения врожденного иммунитета
Полиморфизмы генов		
CLEC16A	Отрицательно регулирует процесс аутофагии клеток посредством модуляции активности mTOR	Аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, диабет I типа, системная красная волчанка и целиакия
AICDA	Соматическая гипермутация, обеспечивающая разнообразие антител, генная конверсия, переключение классов иммуноглобулинов	Гипер-IgM-синдром
CDH23	Кодирование белков кальцийзависимой межклеточной адгезии	Несиндромальная аутосомно-рецессивная глухота
CTLA4, ICOS, FAS	Иммунные контрольные точки (регуляция иммунной системы, определяющая самотолерантность)	Болезнь Грейвса
TNFAIP3	Ингибирование активации транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа NF-κB	Аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку
IL10	Снижает экспрессию Th1, антигенов MCH класса II и ко-стимулирующих молекул на макрофагах. Увеличивает выживаемость В-клеток. Блокирует активность NF-κB и регулирует сигнальный путь JAK-STAT	—
IL6	Стимулирует реакции острой фазы, кроветворение и иммунные реакции	—

Этот иммунологический дефект выявляется примерно у 1 больного из 200. Данную ассоциацию может объяснять повышенная абсорбция пищевых антигенов на фоне от-

сутствия секреторного IgA, связывающего глиадин и пищевой глютен. У пациентов с избирательным дефицитом IgA не вырабатываются антитела класса А против

глиадина или тканевой транслугтаминазы, однако они могут иметь антитела класса G против этих антигенов.

Последние исследования доказывают наличие тесной корреляционной связи описываемого иммунодефицита с B_{12} -дефицитной анемией [70, 71], воспалительными заболеваниями кишечника [56, 60], аутоиммунным гепатитом [72–74].

У больных с избирательным дефицитом IgA встречаются костно-мышечные аутоиммунные заболевания, прежде всего ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит [75]. Высока распространенность анкилозирующего спондилита [61, 62, 65].

В исследованиях указывается на ассоциации избирательного дефицита IgA с витилиго [76, 77], псориазом [78–80], очаговой алопецией [16], плоским лихеном [62], рецидивирующим афтозным стоматитом [81].

Имеются сообщения о распространенности гломерулонефрита среди пациентов с избирательным дефицитом IgA [51, 62].

По последним данным, наличие статистически значимой корреляционной связи с *myasthenia gravis* отрицается [82]; предполагается ассоциация избирательного дефицита IgA и рассеянного склероза [83, 84].

В научной литературе неоднократно упоминается распространенность идиопатической тромбоцитопенической пурпуры среди пациентов с избирательным дефицитом IgA: она варьирует, по разным данным, от 0 до 5,71% со средневзвешенным значением 1,8% [42, 51, 59–61, 66, 85].

В таблице приведена классификация генетических нарушений, которые связаны с избирательным дефицитом IgA и идентифицированы в ходе многолетних исследований, проводимых начиная с 1970-х гг.

Таким образом, можно констатировать, что возникновение ассоциированных заболеваний, включая онкологические, воспалительные и аутоиммунные, свидетельствует о том, что связь между ними и избирательным дефицитом IgA обусловлена общими генетическими поломками.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение избирательного дефицита IgA отсутствует. Связано это с отсутствием лекарств, которые активировали бы В-клетки, продуцирующие IgA. Пациентам с тяжелым инфекционным статусом рекомендуется профилактическая терапия с использованием антибиотиков широкого спектра. Пациентам, у которых имеется выраженная инфекционная патология на фоне дефицита IgA, ассоциированного с дефицитом IgG или со снижением специфического антителообразования при введении вакцин и попадании бактериальных антигенов, показано внутривенное введение иммуноглобулина. При

этом содержание в препарате IgA должно быть минимальным [86]. Нужно помнить о высоком риске развития анафилактических реакций у сенсibilизированных больных с антителами к иммуноглобулину А.

Пациенты со сниженной способностью к выработке специфических антиполисахаридных антител должны быть иммунизированы полисахаридно-белковыми конъюгированными вакцинами, такими как вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b, дифтерии и столбняка. Вакцинация против пневмококка пациентам с ассоциированным дефицитом IgG2 и IgG3 показана с целью повышения уровня защитных антител и последующего снижения частоты инфекций [87, 88].

Лечение неинфекционных заболеваний у пациентов, у которых выявлен избирательный дефицит IgA, строится по той же схеме, что и лечение других больных. В целом прогноз у пациентов с избирательным дефицитом IgA хороший, но только при отсутствии явно выраженных клинических проявлений. Дефицит IgA у детей со временем восполняется. Известно, что дефицит IgA может прогрессировать и трансформироваться в общую переменную иммунную недостаточность, которая имеет менее благоприятный исход [30]. Таким образом, у пациентов с выявленным избирательным дефицитом IgA необходимо регулярно проводить клинические и иммунологические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избирательный дефицит IgA – наиболее распространенный первичный иммунодефицит. Хотя его генетическую основу еще предстоит определить, а клеточные и молекулярные механизмы, в которые вовлечен IgA, и патогенез заболевания нуждаются в дальнейшем изучении, как можно более ранняя диагностика этого заболевания должна быть приоритетом врачей общей практики и в особенности врачей-педиатров. ■

Литература

1. Abolhassani H., Gharib B., Shahinpour S. et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 25. No. 2. P. 112–119.
2. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136. No. 5. P. 1186–1205.e1–78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
3. Al-Attas R.A., Rahi A.H.S. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia // *Journal of Clinical Immunology*. 1998. Vol. 18. No. 5. P. 368–371. DOI: 10.1023/a:1023247117133.
4. Pereira L.F., Sapiña A.M., Arroyo J. et al. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought // *Blood*. 1997. Vol. 90. No. 2. P. 893.

5. Ezeoke A.C. Selective IgA deficiency (SIgAD) in Eastern Nigeria // *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 1988. Vol. 17. No. 1. P. 17–21.
6. Cuoco L., Certo M., Jorizzo R.A. et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders // *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999. Vol. 31. No. 4. P. 283–287.
7. Carneiro-Sampaio M.M., Carbonare S.B., Rozentraub R.B. et al. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women // *Allergologia et Immunopathologia*. 1989. Vol. 17. No. 4. P. 213–216.
8. Feng L. [Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China (In Chinese)] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1992. Vol. 72. No. 2. P. 88–90, 128.
9. Kanoh T., Mizumoto T., Yasuda N. et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis // *Vox Sanguinis*. 1986. Vol. 50. No. 2. P. 81–86. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb04851.x.
10. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency // *Journal of Clinical Immunology*. 2001. Vol. 21. No. 5. P. 303–309. DOI: 10.1023/a:1012241117984.
11. Румянцев А.Г., Зиновьева Н.В., Продеус А.П. и др. IgA-дефицит: вопросы клиники и патогенеза // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2001. Т. 80. № 4. С. 51–54.
12. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies // *Blood Reviews*. 2002. Vol. 16. No. 1. P. 61–64. DOI: 10.1054/blre.2001.0185.
13. Mestecky J., McGhee J.R. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response // *Advances in Immunology*. 1987. Vol. 40. P. 153–245. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60240-0.
14. Mestecky J., Russell M.W. Mucosal immunoglobulins and their contribution to defence mechanisms: an overview // *Biochemical Society Transactions*. 1997. Vol. 25. No. 2. P. 457–462. DOI: 10.1042/bst0250457.
15. Woof J.M., Kerr M.A. The function of immunoglobulin A in immunity // *Journal of Pathology*. 2006. Vol. 208. No. 2. P. 270–282. DOI: 10.1002/path.1877.
16. Aghamohammadi A., Cheraghi T., Gharagozlou M. et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes // *Journal of Clinical Immunology*. 2009. Vol. 29. No. 1. P. 130–136. DOI: 10.1007/s10875-008-9229-9.
17. Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. No. 1. P. 27–32. DOI: 10.4049/jimmunol.178.1.27.
18. MacPherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.-E., Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function // *Mucosal Immunology*. 2008. Vol. 1. No. 1. P. 11–22. DOI: 10.1038/mi.2007.6.
19. Corthésy B., Benureau Y., Perrier C. et al. Rotavirus anti-VP6 secretory immunoglobulin A contributes to protection via intracellular neutralization but not via immune exclusion // *Journal of Virology*. 2006. Vol. 80. No. 21. P. 10692–10699. DOI: 10.1128/JVI.00927-06.
20. Monteiro R.C., Kubagawa H., Cooper M.D. Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an fca receptor in humans // *Journal of Experimental Medicine*. 1990. Vol. 171. No. 3. P. 597–613. DOI: 10.1084/jem.171.3.597.
21. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? // *Annals of Internal Medicine*. 1987. Vol. 106. No. 6. P. 892–899. DOI: 10.7326/0003-4819-106-6-892.
22. Russell M.W., Sibley D.A., Nikolova E.B. et al. IgA antibody as a non-inflammatory regulator of immunity // *Biochemical Society Transactions*. 1997. Vol. 25. No. 2. P. 466–470. DOI: 10.1042/bst0250466.
23. Suzuki H., Kaneko H., Fukao T. et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency // *Allergy International*. 2009. Vol. 58. No. 1. P. 111–117. DOI: 10.2332/allergoint.O-08-549.
24. Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria // *Immunology*. 2005. Vol. 115. No. 2. P. 153–162. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x.
25. Uren T.K., Wijburg O.L.C., Simmons C. et al. Vaccine-induced protection against gastrointestinal bacterial infections in the absence of secretory antibodies // *European Journal of Immunology*. 2005. Vol. 35. No. 1. P. 180–188. DOI: 10.1002/eji.200425492.
26. Fransen F., Zagato E., Mazzini E. et al. BALB/c and C57BL/6 mice differ in polyreactive IgA abundance, which impacts the generation of antigen-specific IgA and microbiota diversity // *Immunity*. 2015. Vol. 43. No. 3. P. 527–540. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.011.
27. Bollinger R.R., Everett M.L., Palestrant D. et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut // *Immunology*. 2003. Vol. 109. No. 4. P. 580–587. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01700.x.
28. Mathias A., Corthésy B. Recognition of gram-positive intestinal bacteria by hybridoma- and colostrum-derived secretory immunoglobulin A is mediated by carbohydrates // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286. No. 19. P. 17239–17247. DOI: 10.1074/jbc.M110.209015.
29. Wang Z., Yunis D., Irigoyen M. et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients // *Clinical Immunology*. 1999. Vol. 91. No. 3. P. 263–270. DOI: 10.1006/clim.1999.4702.
30. Hammarström L., Lönnqvist B., Ringdén O. et al. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia // *Lancet*. 1985. Vol. 1. No. 8432. P. 778–781. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91446-1.
31. Hammarström L., Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID) // *Clinical and Experimental Immunology*. 2000. Vol. 120. No. 2. P. 225–231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x.
32. Rezaei N., Abolhassani H., Kasraian A. et al. Family study of pediatric patients with primary antibody deficiencies // *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. 2013. Vol. 12. No. 4. C. 377–382.
33. Vořechovský I., Zetterquist H., Paganelli R. et al. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency // *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1995. Vol. 77. No. 2. P. 185–192. DOI: 10.1006/clim.1995.1142.

34. Vořechovský I., Cullen M., Carrington M. et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families // *Journal of Immunology*. 2000. Vol. 164. No. 8. P. 4408–4416. DOI: 10.4049/jimmunol.164.8.4408.
35. Abolhassani H., Aghamohammadi A., Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016. Vol. 12. No. 12. P. 1321–1335. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1198696.
36. Brandtzaeg P., Karlsson G., Hansson G. et al. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa // *Clinical and Experimental Immunology*. 1987. Vol. 67. No. 3. P. 626–636.
37. Klemola T. Immunohistochemical findings in the intestine of IgA-deficient persons: number of intraepithelial T lymphocytes is increased // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1988. Vol. 7. No. 4. P. 537–543. DOI: 10.1097/00005176-198807000-00010.
38. Mellander L., Björkander J., Carlsson B., Hanson L.A. Secretory antibodies in IgA-deficient and immunosuppressed individuals // *Journal of Clinical Immunology*. 1986. Vol. 6. No. 4. P. 284–291. DOI: 10.1007/BF00917328.
39. Edwards E., Razvi S., Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine // *Clinical Immunology*. 2004. Vol. 111. No. 1. P. 93–97. DOI: 10.1016/j.clim.2003.12.005.
40. Janzi M., Kull I., Sjöberg R. et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during childhood // *Clinical Immunology*. 2009. Vol. 133. No. 1. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.clim.2009.05.014.
41. Chalmers J.D., Sethi S. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: overview of diagnosis and management strategies in adults // *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 27. No. 1. P. 18. DOI: 10.1038/s41533-017-0019-9.
42. 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 (In Spanish)] // *Anales de Pediatría*. 2012. Vol. 76. No. 5. P. 261–267. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.11.006.
43. Cunningham-Rundles C., Brandeis W.E., Pudifin D.J. et al. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease // *Clinical and Experimental Immunology*. 1981. Vol. 45. No. 2. P. 299–304.
44. Zinneman H.H., Kaplan A.P. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A // *American Journal of Digestive Diseases*. 1972. Vol. 17. No. 9. P. 793–797. DOI: 10.1007/BF02231148.
45. Kersey J.H., Shapiro R.S., Filipovich A.H. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1988. Vol. 7. No. 5. Suppl. P. S10–S12.
46. Bogstedt A.K., Nava S., Wadström T., Hammarström L. Helicobacter pylori infections in IgA deficiency: lack of role for the secretory immune system // *Clinical & Experimental Immunology*. 1996. Vol. 105. No. 2. P. 202–204. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-745.x.
47. Shkalim V., Monselize Y., Segal N. et al. Selective IgA deficiency in children in Israel // *Journal of Clinical Immunology*. 2010. Vol. 30. No. 5. P. 761–765. DOI: 10.1007/s10875-010-9438-x.
48. Jorgensen G.H., Gardulf A., Sigurdsson M.I. et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study // *Journal of Clinical Immunology*. 2013. Vol. 33. No. 4. P. 742–747. DOI: 10.1007/s10875-012-9858-x.
49. Kaufman H.S., Hobbs J.R. Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. // *Lancet*. 1970. Vol. 2. No. 7682. P. 1061–1063. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)90288-6.
50. Ammann A.J., Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature // *Medicine*. 1971. Vol. 50. No. 3. P. 223–236.
51. Burgio G.R., Duse M., Monafo V. et al. Selective IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients // *European Journal of Pediatrics*. 1980. Vol. 133. No. 2. P. 101–106. DOI: 10.1007/BF00441577.
52. Savilahti E. IgA deficiency in children. Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa, immunoglobulins in secretions and serum IgA levels // *Clinical and Experimental Immunology*. 1973. Vol. 13. No. 3. P. 395–406.
53. Urm S.-H., Yun H.D., Fenta Y.A. et al. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study // *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. No. 8. P. 813–821. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.021.
54. Barka N., Shen G.Q., Shoenfeld Y. et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1995. Vol. 2. No. 4. P. 469–472.
55. Edwards E.S.J., Bosco J.J., Aui P.M. et al. Predominantly antibody-deficient patients with non-infectious complications have reduced naive B, Treg, Th17, and Tfh17 cells // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 2593. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02593.
56. Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study // *Journal of Clinical Immunology*. 2014. Vol. 34. No. 4. P. 444–451. DOI: 10.1007/s10875-014-0009-4.
57. Cassidy J.T., Kitson R.K., Selby C.L. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2007. Vol. 16. No. 8. P. 647–650. DOI: 10.1177/0961203307077543.
58. Ingegnoli F., Ughi N., Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018. Vol. 32. No. 2. P. 223–240. DOI: 10.1016/j.berh.2018.08.005.
59. Santaella M.L., Cox P.R., Colón M. et al. Rheumatologic manifestations in patients with selected primary immunodeficiencies evaluated at the University Hospital // *Puerto Rico Health Sciences Journal*. 2005. Vol. 24. No. 3. P. 191–195.
60. Azizi G., Tavakol M., Rafiemanesh H. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. Vol. 13. No. 11. P. 1099–1106. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1384312.
61. Jorgensen G.H., Thorsteinsdóttir I., Gudmundsson S. et al. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity // *Clinical Im-*

- munology. 2009. Vol. 131. No. 2. P. 233–239. DOI: 10.1016/j.clim.2008.11.013.
62. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency // *Journal of Clinical Immunology*. 1996. Vol. 16. No. 3. P. 165–170. DOI: 10.1007/BF01540915.
 63. Carroccio A., Custro N., Montalto G. et al. Evidence of transient IgA anti-endomysial antibody positivity in a patient with Graves' disease // *Digestion*. 1999. Vol. 60. No. 1. P. 86–88. DOI: 10.1159/000007595.
 64. Ch'ng C.L., Biswas M., Benton A. et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies // *Clinical Endocrinology*. 2005. Vol. 62. No. 3. P. 303–306. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02214.x.
 65. Erkoçoğlu M., Metin A., Kaya A. et al. Allergic and autoimmune disorders in families with selective IgA deficiency // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 47. No. 2. P. 592–598. DOI: 10.3906/sag-1605-50.
 66. Aytekin C., Tuygun N., Gokce S. et al. Selective IgA deficiency: clinical and laboratory features of 118 children in Turkey // *Journal of Clinical Immunology*. 2012. Vol. 32. No. 5. P. 961–966. DOI: 10.1007/s10875-012-9702-3.
 67. Jasser-Nitsche H., Varga E.-M., Borkenstein H.M. et al. Type 1 diabetes in children and adolescents is not associated with a reduced prevalence of atopy and allergic diseases // *Pediatric Diabetes*. 2017. Vol. 18. No. 8. P. 890–894. DOI: 10.1111/pedi.12504.
 68. Onda Y., Sugihara S., Ogata T. et al. Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: the T1D study // *Diabetic Medicine*. 2017. Vol. 34. No. 7. P. 909–915. DOI: 10.1111/dme.13295.
 69. Meini A., Pillan N.M., Villanacci V. et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1996. Vol. 77. No. 4. P. 333–336. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63329-7.
 70. Ginsberg A., Mullinax F. Pernicious anemia and monoclonal gammopathy in a patient with IgA deficiency // *American Journal of Medicine*. 1970. Vol. 48. No. 6. P. 787–791. DOI: 10.1016/s0002-9343(70)80015-8.
 71. Quigley E.M.M., Carmichael H.A., Watkinson G. Adult celiac disease (celiac sprue), pernicious anemia and IgA deficiency. Case report and review of the relationships between vitamin B12 deficiency, small intestinal mucosal disease and immunoglobulin deficiency // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1986. Vol. 8. No. 3. Part 1. P. 277–281. DOI: 10.1097/00004836-198606000-00016.
 72. Duchini A., McHutchison J.G., Pockros P.J. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series // *American Journal of Gastroenterology*. 2000. Vol. 95. No. 11. P. 3238–3241. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03207.x.
 73. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. No. 3. P. 541–547. DOI: 10.1002/hep.510250308.
 74. Homberg J.-C., Abuaf N., Bernard O. et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis // *Hepatology*. 1987. Vol. 7. No. 6. P. 1333–1339. DOI: 10.1002/hep.1840070626.
 75. Moradinejad M.H., Rafati A.H., Ardalan M. et al. Prevalence of IgA deficiency in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. 2011. Vol. 10. No. 1. P. 35–40.
 76. Ali R., Ahsan M.S., Azad M.A. et al. Immunoglobulin levels of vitiligo patients // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. Vol. 23. No. 1. P. 97–102.
 77. Ezzedine K., Eleftheriadou V., Whitton M., van Geel N. Vitiligo // *Lancet*. 2015. Vol. 386. No. 9988. P. 74–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
 78. Egeberg A., Skov L., Gislason G.H. et al. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark // *Acta Dermato-Venereologica*. 2017. Vol. 97. No. 7. P. 808–812. DOI: 10.2340/00015555-2672.
 79. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013. Vol. 133. No. 2. P. 377–385. DOI: 10.1038/jid.2012.339.
 80. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Vol. 70. No. 3. P. 512–516. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
 81. Gualdi G., Lougaris V., Baronio M. et al. Burden of skin disease in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2015. Vol. 25. No. 5. P. 369–371.
 82. Ramanujam R., Piehl F., Pirskanen R. et al. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis – lack of association with IgA deficiency // *Journal of Neuroimmunology*. 2011. Vol. 236. No. 1–2. P. 118–122. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2011.05.008.
 83. Iwasaki Y., Kinoshita M., Uchida A. [A case of multiple sclerosis demonstrating ossification of anterior, posterior longitudinal ligament, thickening of the skull, and selective IgA deficiency (In Japanese)]. // *Rinsho shinkeigaku = Clinical Neurology*. 1987. Vol. 27. No. 9. P. 1122–1126.
 84. Remolina López A.J., Uribe Rueda C., Patrucco L. et al. Selective IgA deficiency and multiple sclerosis // *Neurología*. 2011. Vol. 26. No. 6. P. 375–377. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.12.012.
 85. Mohammadinejad P., Pourhamdi S., Abolhassani H. et al. Primary antibody deficiency in a tertiary referral hospital: a 30-year experiment // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2015. Vol. 25. No. 6. P. 416–425.
 86. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и др. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии // *Вопросы практической медицины*. 2007. Т. 2. № 2. С. 56–65.
 87. Meyts I., Bossuyt X., Proesmans M., De B. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2006. Vol. 17. No. 7. P. 544–550. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00454.x.
 88. Zielen S., Bühring I., Strnad N. et al. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine // *Infection and Immunity*. 2000. Vol. 68. No. 3. P. 1435–1440. DOI: 10.1128/iai.68.3.1435-1440.2000.