

Строение и функции Ig
Характеристика классов Ig
Дисбаланс Ig

NEW

сокращения раздела:

АГ – антиген
АТ – антитело

Ig – иммуноглобулины
ИК – иммунные комплексы

КПК – классический путь
системы комплемента

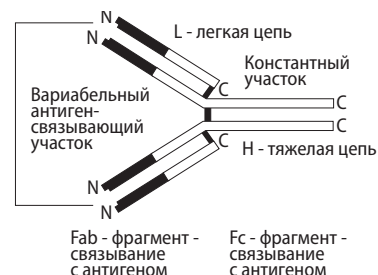
Иммуноглобулины сыворотки человека – это группа секретируемых В-лимфоцитами γ -глобулинов с идентичной базовой структурой, но отличающихся по иммунологическим, биологическим и физическим свойствам. Несмотря на разнообразие функций, основным назначением Ig в организме является распознавание и элиминация антигенов, в связи с чем второе название этих молекул – «антитела». При первой антигенной стимуляции В-лимфоциты продуцируют в основном Ig класса М, при последующих контактах с антигеном синтез переключается на IgG и IgA.

Строение и функции сывороточных иммуноглобулинов

Иммуноглобулины (Ig) представляют собой гликопротеины с молекулярной массой от 150 до 1000 кДа. Мономер молекулы Ig состоит из 4 цепей: 2 одинаковых тяжелых цепей (H, м.м. 50 кДа) и 2 одинаковых легких цепей (L, м.м. 25 кДа). Каждая цепь в свою очередь, состоит из доменов (м.м. 12,5 кДа), соединенных дисульфидными мостиками (рис.).

Все 4 цепи образуют симметричную Y-образную структуру. Каждая молекула Ig имеет два одинаковых антиген(АГ)-связывающих N-концевых Fab-фрагмента (англ. Fragment antigen binding), соединенных с одним Fc-фрагментом (англ. Fragment cristalisable). Последний не участвует в связывании АГ, но может реагировать с рецепторами клеток иммунной системы и компонентами комплемента. N-концевой домен Fab-фрагмента является АГ-специфичным и называется вариабельным (V). С этой областью связана константная область (C). Именно константные области H-цепей, существенно отличаясь по аминокислотному составу

у различных классов Ig, в конечном итоге определяют особые свойства каждого класса антител (АТ). В зависимости от строения константных областей H-цепей Ig разделяются на классы (G, M, A, D и E) и подклассы. Выделяют подклассы следующих Ig: G имеют 4 подкласса, а M и A по 2 подкласса (табл.).



Базовая структура молекулы Ig состоит из 2 тяжелых (H) и 2 легких (L) цепей, связанных дисульфидными мостиками. Молекула бифункциональна: Fab-фрагмент вариабелен, он отвечает за связывание с антигеном; Fc-фрагмент определяет эффекторную функцию

Характеристика иммуноглобулинов

Признак	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
М.м. (кДа)	150-170	160-380	970	185	188
Структура	мономер	в плазме мономер, в секретах димер	пентамер	мономер	мономер
Число АГ-связывающих сайтов	2	2/4 сыв./секр. формы	10	2	2
Нормы содержания в сыворотке (мг/мл)	8-16	1,4-4,0	0,5-2,0	0-0,4	0,014-0,45
% от общего содержания Ig (по массе)	80*	13	6	0-1	0,002
Период полувыведения (дни)	9 (G3) – 23 (G1, 2, 4)	6	5	3	2,5
Скорость синтеза (мг/кг в сутки)	33	24	6,7	0,4	0,016
Фиксация C1q	+	-	+	-	-
Прохождение через плаценту	+	-	-	-	-
Основная функция	Вторичный иммунный ответ	Защита слизистых поверхностей	Первичный иммунный ответ	Известна только для рецепторной формы IgD	Защита от паразитов. Реагиновая реакция при аллергии
Присутствие в биологических жидкостях	Плазма крови и межклеточная жидкость	Сыворотка, слюна, секреты из ЖКТ и бронхов, молоко, сперма	Сыворотка, немного в межклеточной жидкости	Поверхность лимфоцитов	Немного в сыворотке и тканевой жидкости; на плазматических клетках и базофилах

*IgG по подклассам: G1 – 65%, G2 – 23%, G3 – 8%, G4 – 4%.

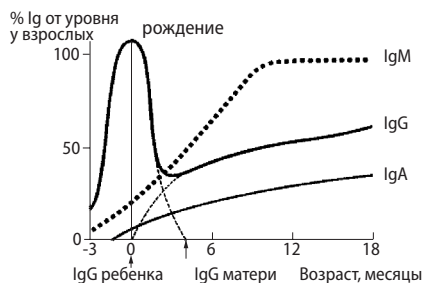
Характеристика классов сывороточных Ig

Ig класса G

IgG – основной класс поликлональных АТ различной специфичности сыворотки. АТ класса IgG продуцируются в ответ на проникновение в организм большинства бактерий и вирусов, способны агрегировать и связывать небольшие растворимые белки, такие как бактериальные токсины. Они участвуют в формировании активного иммунитета и иммунологической памяти. АТ класса IgG связываются с АГ например, опсонизируют поверхность чужеродных клеток, представляя эти клетки для фагоцитоза. Связываясь с антигеном, все подклассы IgG (кроме IgG4) активируют систему комплемента по классическому пути. • Благодаря небольшой м.м. – около 150 кДа, IgG свободно диффундирует из сосудистого русла во внеклеточное пространство. IgG, как самые мелкие Ig, могут проникать через фетоплацентарный барьер из крови матери в кровь плода. К 20-й неделе беременности концентрация фетального IgG достигает 10% от взрослых

значений, и в период между 22-28 неделями стремительно растет. Концентрация IgG у новорожденных отражает уровень IgG у матери. За счет снижения уровня материнских IgG титр АТ уменьшается в соответствии с временем полувыведения между 4-8 месяцами жизни, но затем последовательно растет за счет собственного синтеза организмом ребенка. В этот период жизни, когда концентрация материнских АТ снижается, высок риск инфекции. К концу первого года жизни уровень IgG достигает 7-8 г/л (рис.).

Изменение концентрации Ig в сыворотке у новорожденных



• см. также: раздел «Система комплемента», стр. 375

При ряде заболеваний происходит перераспределение подклассов IgG, в частности, дефицит некоторых подклассов имеет значение в патогенезе возвратной инфекции, иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний. Нарушение распределения подклассов бывает даже в тех случаях, когда уровень общих IgG находится в пределах референсных значений.

Функции подклассов IgG

G1	<ul style="list-style-type: none"> • основной реактант при формировании АТ против полисахаридов оболочки вирусов и капсулы бактерий • в составе иммунных комплексов (ИК) активирует классический путь активации комплемента (КПК) • эффективно связывается с лимфоцитами через Fc-рецепторы
G2	<ul style="list-style-type: none"> • формирует иммунный ответ на полисахаридные АГ таких бактерий как пневмококки, стрептококки группы А и <i>Haemophilus influenzae</i> • в составе ИК активируют КПК, но менее эффективно, чем IgG3 и IgG1
G3	<ul style="list-style-type: none"> • обладает высоким сродством к белковым АГ • в составе ИК является самым сильным активатором КПК • эффективно связываются с лимфоцитами через Fc-рецепторы
G4	<ul style="list-style-type: none"> • реакция на хроническую АГ-стимуляцию • иммунный ответ на аллергены даже после гипосенсилизации • блокирование IgE зависимых реакций • не активируют КПК, поэтому IgG4-содержащие ИК характеризуются плохим клиренсом, накапливаются в тканях

Увеличиваются титры IgG при всех бактериальных (стафилококковых, стрептококковых, пневмококковых) инфекциях, сепсисе, рожистом воспалении, скарлатине, ангине, пиодермии, инфекционном мононуклеозе, краснухе, хронических инфекциях (бруцеллезе и др.), паразитарных заболеваниях (малярия, эхинококкоз). Уровень IgG повышается при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, и при хронических болезнях печени. Хронические гепатиты, циррозы печени протекают с увеличением концентрации.

Патологическая гипогаммаглобулинемия у детей и взрослых может быть как врожденной или приобретенной. Больных с приобретенными дефицитами иммунной системы значительно больше, чем с врожденными. При злокачественных лимфомах, болезни Ходжкина, хроническом лимфолейкозе, плазматоме и злокачественных опухолях нарушается гуморальный и клеточный иммунитет. Концентрация Ig в сыворотке может быть снижена в разной степени, а иногда и увеличена. Лечение цитостатиками, стеро-

идными гормонами, глюкокортикоидами, рентгеновое облучение, ионизирующая радиация влияют на образование Ig. Иммуносупрессанты используются после операций трансплантации, они могут уменьшать уровень Ig сыворотки. Нарушения иммунитета с уменьшением IgG в сыворотке могут возникнуть после массивных потерь белка при обширных ожогах, заболеваниях почек, эксфолиативном дерматите, энтеропатиях.

Ig класса A

IgA составляет 10-15% от Ig сыворотки. Около 40% от всего IgA находится в кровотоке и представляет собой, как правило, мономер. Небольшая часть IgA в сыворотке – это полимеры, которые устойчивы к деструктивному действию патогенных бактерий. Плацентарный барьер непроницаем для IgA, следовательно, он отсутствует в фетальной крови. Концентрации IgA в сыворотке достигают взрослого уровня только к возрасту 12 лет.

Секреторный IgA (sIgA) – основной иммуноглобулин в биологических секретах: слезной жидкости, слюне, поте, слизи бронхиального и кишечного эпителия, молоке, молозиве, желчи, моче. sIgA представлен почти исключительно в виде димера, содержащего секреторный компонент (SC) в виде гликопротеина с м.м. 70 кДа, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов. sIgA включает 2 субкласса: A1 (90%) и A2 (10%). sIgA выполняет защитную функцию на слизистых оболочках. IgA не определяется у новорожденных. Присутствие IgA в грудном молоке защищает новорожденных от кишечной инфекции. В слюне он появляется у детей в возрасте 2 месяца, причем первым обнаруживается SC, и только позднее полная молекула sIgA. Возраст 3 мес. многими авторами определяется как критический период для диагностики врожденной или транзиторной недостаточности местного иммунитета. sIgA – это первая линия защиты против бактериальных и вирусных АГ. Внутри и на поверхности слизистых оболочек он селективно связывается с бактериями и предупреждает их адгезию к стенке, нейтрализует энтеротоксин, активирует фагоцитоз и комплемент по альтернативному пути.

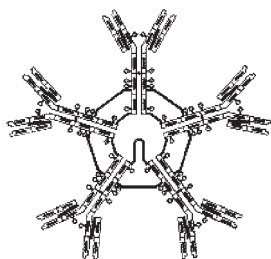
Избирательный дефицит IgA – наиболее частая врожденная патология иммунной системы, встречается от 0,03 до 1% в разных популяциях. При этом содержание IgA в сыворотке меньше чем 0,1 г/л. У некоторых пациентов при этом нет клинических проявлений иммунодефицита, большинство же часто болеют возвратными инфекциями дыхательного, желудочно-кишечного или урогенитального тракта. Обычно имеет место предрасположенность к бактериальной инфекции, что связано с дефицитом sIgA

на поверхности слизистых. Такие лица предрасположены к аутоиммунным заболеваниям, у них могут быть АТ к IgA.

Повышение IgA выше средних значений имеет место при миеломах. Снижение IgA ниже среднего уровня имеет место при агаммаглобулинемиях, переходных гипогаммаглобулинемиях, при дисгаммаглобулинемиях, энтеропатиях и при атаксиях.

Ig класса M

IgM – самые крупные АТ, включающие 2 субкласса: M1 (65%) и M2 (35%). Они состоят из 5 одинаковых субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками (рис.), каждая субъединица схожа с IgG. Это единственный класс АТ, синтез которых начинается до рождения ребенка.



Структура IgM человека. Пентамер, соединенный углеводородной цепочкой. Н-цепи IgM имеют 5 доменов, соединенных дисульфидными мостиками, IgM имеют до 10 мест связывания АГ. В центре пентамера имеется U-образный участок – соединительная цепь J

IgM первыми появляются в сыворотке после введения АГ. АТ обладают высокой комплементарной активностью, причем молекулы IgM связывают комплемент эффективнее, чем IgG. В-лимфоциты имеют поверхностные рецепторы к IgM и секретируют IgM первыми – «первичный ответ» на АГ. Молекула поверхностного рецептора к тяжелой (Н-цепи) IgM затем *in situ* модифицируется в рецептор Н-цепи IgG или IgA. При этом рецептор к вариабельной области остается неизменным. Поэтому после трансформации В-лимфоцита в плазматическую клетку следующие стимуляции тем же самым АГ вызывают выраженный «вторичный ответ» теперь уже с секрецией IgG. IgM-АТ не проникают через плаценту. Они способны нейтрализовать инородные участки связывания, вызывают агглютинацию клеток. К IgM принадлежат антимикробные АТ, АТ системы групп крови АВО, холододовые аутоиммунные антиэритроцитарные АТ, ревматоидные факторы и, по-видимому, изо- и аутолимфоцитотоксины. Из-за больших

размеров IgM не могут попасть в межклеточное пространство и фильтроваться в клубочках почек.

Повышение IgM происходит при первичной вирусной инфекции и паразитарных инфекциях с накоплением паразита в крови (малярия). Макроглобулинемия Вальденстрема – опухоль В-лимфоцитов, парапротеины при этом являются моноклональными IgM. Из-за накопления высокомолекулярных белков характерно повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, сладж-синдром, предрасположенность к тромбозам, геморрагический синдром. Болеют преимущественно мужчины после 60 лет.

IgM ниже нормы бывает при агаммаглобулинемиях, гипогаммаглобулинемиях, дисгаммаглобулинемиях, энтеропатиях.

Ig класса E

IgE играют существенное значение в антипаразитарном (аскариды, токсоплазма, нематоды, шистосомы, анкилостомы, эхинококки, трихинеллы) иммунитете. Однако основное значение IgE имеют в развитии аллергических реакций, в том числе бронхиальной астмы, ринита, крапивницы, экзематозного (атопического) дерматита и др. (табл.) IgE обладает свойством опсонизировать клеточную поверхность тучных клеток и базофилов. Когда IgE встречается с соответствующим АГ, клетка-носитель Ig секретирует гистамин и другие вазоактивные вещества, вызывающие аллергическую реакцию. Атопические аллергические заболевания имеют наследственную предрасположенность, могут проявляться в форме отдельного патологического процесса или в комбинации.

Заболевания, сопровождающиеся повышением IgE в сыворотке

Паразитарные инвазии	Аллергические заболевания	Иммунные заболевания с неясным генезом
<ul style="list-style-type: none"> • Аскаридоз • Синдром миграции личинок гельминтов • Нематодоз кишечника • Эхинококкоз • Анкилостоматоз (некатороз) • Амебиаз • Бронхо-легочный аспергиллез 	<ul style="list-style-type: none"> • Астма • Аллергический ринит и синусит • Сенная лихорадка • Ингаляционная аллергия • Атопический дерматит и крапивница • Гиперчувствительная пневмония • Лекарственная и пищевая аллергия 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипер-IgE и возвратная пиодермия (синдром Job-Buckley) • Дисплазия и дефицит тимуса • Синдром Wiskott-Aldrich • Пузырчатка (синдром Нейманна) • Узелковый периартериит • Синдром гиперэозинофилии • IgE миелома

Снижение IgE в сыворотке. Основными причинами снижения IgE в сыворотке являются:

- Наследственная гипогаммаглобулинемия
- Приобретенная гипогаммаглобулинемия
- Сцепленная с полом гипогаммаглобулинемия
- Атаксия-телеангиэктазия

Ig класса D

IgD присутствуют в плазме в низких концентрациях (~1% от всех Ig). IgD – по структуре схожи с IgG, мономеры, около 13% массы которых составляет углеводный компонент. IgD образуются в В-лимфоцитах и остаются прикрепленными к их поверхности. О физиологической роли IgD известно мало. Считают, что к ним относятся аутоиммунные антиядерные АТ.*

Дисбаланс сывороточных Ig

Физиологическая гипогаммаглобулинемия

Физиологическая гипогаммаглобулинемия имеет место у новорожденных. Контакт новорожденных с АГ стимулирует В-лимфоциты, которые начинают активно продуцировать IgM. После трансформации лимфоцита в плазматическую клетку начинается синтез и секреция IgG и IgA. Этот процесс происходит с одновременным снижением материнских IgG, поэтому у детей уровень IgG минимален в возрасте 3 месяцев. В связи с этим особенно сильно подвержены инфекциям 2 группы детей: недоношенные дети, т.к. у них относительно мало материнских IgG, и дети, у которых происходит временная задержка синтеза IgG. В этом случае требуется вмешательство, направленное на активацию синтеза IgG.

Патологическая гипогаммаглобулинемия

Патологическая гипогаммаглобулинемия как у детей, так и взрослых может быть врожденной или приобретенной. В обоих случаях это сопровождается иммунодефицитом. Общим клиническим признаком для назначения лабораторного определения Ig в сыворотке у пациентов, особенно у детей, являются рецидивирующие инфекции. Инфекционные заболевания могут быть связаны с нарушением синтеза одного или нескольких Ig. Наиболее часто возникают острые респираторные заболевания. При врожденной недостаточности заболевания возникают с самого раннего возраста, при приобретенной гипогаммаглобулинемии склонность к инфекциям не зависит от возраста.

Врожденные иммунодефициты

Врожденные дефекты иммунной системы достаточно редки. Они могут затрагивать В- и/или Т-клетки, фагоциты или систему комплемента. Из них примерно 50-75% приходится на нарушения образования Ig, 5-10% на клеточные иммунодефициты, 10-25% на комбинированные иммунодефициты и около 1-2% на нарушения фагоцитоза и системы комплемента. Неверно ставить диагноз иммунодефицита только на основании определения уменьшения в сыворотке содержания IgG, А и/или М; необходимо провести сопоставление лабораторных и клинических данных, включая анализ частых, особенно инфекционных заболеваний. В то же время ранняя постановка диагноза необходима для лечения больных с иммунодефицитами, особенно детей.

Приобретенные иммунодефициты

Больных с приобретенными дефицитами иммунной системы значительно больше, чем с врожденными. При злокачественных лимфомах, болезни Ходжкина, хроническом лимфолейкозе, плазмацитоме и злокачественных опухолях нарушается гуморальный и клеточный иммунитет. Концентрация Ig в сыворотке может быть снижена в разной мере, а иногда и увеличена. Лечение цитостатиками, стероидными гормонами, глюкокортикоидами, рентгеновское облучение, ионизирующая радиация влияют на образование Ig. Иммуносупрессанты используются после операций трансплантации, они могут уменьшать уровень Ig сыворотки. Нарушения иммунитета с уменьшением ИГ в сыворотке могут возникнуть после массивных потерь белка, в частности, при обширных ожогах, заболеваниях почек, эксфолиативном дерматите, белок-теряющих энтеропатиях. Тяжелые травмы, серьезные оперативные вмешательства, массивные трансфузии, недоедание, угнетение иммунореактивной ткани токсикоинфекционным воздействием (длительные хронические инфекции, амилоидоз, острая атрофия печени), злокачественные поражения лимфоплазматической системы (миелома, лимфо- и миелолейкозы) могут привести к иммунодефицитам. Среди приобретенных иммунодефицитов особое место занимает СПИД. При этом агаммаглобулинемия может возникнуть только у детей и схожа с некоторыми формами врожденного иммунодефицита. У взрослых при СПИД, как правило, имеет место гипергаммаглобулинемия с различными нарушениями иммунной системы.

Гипергаммаглобулинемия

Гипергаммаглобулинемия возможна при повышенном синтезе АТ при острых и хронических ин-

• см. также: раздел «Аутоиммунные заболевания», стр. 302

фекционных заболеваниях. Нарастают все классы Ig, но преобладают IgG. Ig увеличиваются при всех бактериальных (стафилококковых, стрептококковых, пневмококковых) инфекциях, сепсисе, рожистом воспалении, скарлатине, ангине, пиодермии, инфекционном мононуклеозе, краснухе, хронических инфекциях (бруцеллезе и др.), паразитарных заболеваниях (малярия, эхинококкоз печени, легких). Предпочтительное повышение IgG имеет место при

аутоиммунных заболеваниях, IgA повышаются при инфекционных поражениях кожи, желудка, дыхательных путей, почек, IgM – при первичной вирусной инфекции и паразитарных инфекциях с накоплением паразита в крови (малярия). Изменение общих Ig не имеет четкого диагностического значения, однако специфические IgG, направленные против специфических АГ, имеют важное диагностическое значение.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
08100CP	Dr. Fooke	Общий IgE в сыворотке (микрочипный вариант, λ 405 нм), 96
413-9003	Monobind	Общий IgE, 96
E-003	BCM Diagnostics	IgG в сыворотке, 96
E-007	BCM Diagnostics	IgA в сыворотке, 96
E-004	BCM Diagnostics	IgM в сыворотке, 96
473-8870	BCM Diagnostics	Секреторный иммуноглобулин А (определение в слюне, кале), 96