

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.3.027>
УДК 616.9

Анисько Л.А., Рогачева Т.А., Карпов И.А.
Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Anisko L., Rogacheva T., Karpov I.
Minsk Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Роль IgA в диагностике COVID-19-инфекции

The Role of IgA in the Diagnosis of COVID-19 Infection

Резюме

Иммунологические исследования широко используются в практической лабораторной медицине для диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний. В ряде публикаций имеются противоречивые сведения об использовании IgA для диагностики COVID-19-инфекции. В данной статье приведены результаты исследований по определению IgA в сыворотке крови и носоглоточных смывах (НГС) от пациентов с коронавирусной инфекцией (КВИ).

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, серологическая диагностика, секреторные иммуноглобулины, IgA.

Abstract

Immunological studies are widely used in practical laboratory medicine for the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. A number of publications contain conflicting information about the use of IgA for the diagnosis of COVID-19 infection. This article presents the results of studies on the determination of IgA in blood serum and nasopharyngeal washings from patients with coronavirus infection (CVI).

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, serological diagnostics, secretory immunoglobulin, IgA.

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является метод полимеразной цепной реакции, основанный на детекции РНК вируса. Однако в ряде случаев, при наличии очевидных симптомов КВИ, метод ПЦР не позволяет этиологически подтвердить диагноз. Хорошим диагностическим подспорьем в таких ситуациях является выявление специфических антител к SARS-CoV-2. Выявление в биологическом материале специфических антител (АТ) каждого из классов имеет свое значение: так, IgM являются маркером активной репликации возбудителя в организме; обнаружение IgG свидетельствует об инфицировании человека патогеном в прошлом; наличие АТ класса А – о местном защитном иммунном ответе на внедрение возбудителя в клетки-мишени в месте входных ворот инфекции.

Секреторные IgA играют решающую роль в защите поверхностей слизистой оболочки от патогенов, нейтрализуя респираторные вирусы или препятствуя их прикреплению к эпителиальным клеткам [1]. Большинство публикаций, касающихся серологической диагностики COVID-19, описывают исследования, основанные на определении IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2. Однако исследований по определению секреторных иммуноглобулинов А у пациентов с COVID-19 недостаточно [2].

Имуноглобулины (Ig) класса А составляют 10–15% от общего количества нормальных АТ сыворотки крови. Основное количество IgA находится на поверхности слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, также они содержатся в различных секретах организма (слюне, слезах, моче и др.) [3]. Их продуцируют клетки слизистых оболочек, различных желез, обеспечивая местный иммунитет. Синтез IgA в сутки составляет 3–5 г и превышает выработку других классов иммуноглобулинов. В то же время концентрация в сыворотке составляет около 2–3 мг/мл, тем самым занимая второе место среди иммуноглобулинов после IgG, концентрация которых в сыворотке составляет около 12 мг/мл. Характерной особенностью IgA является многообразие их молекулярных форм. В отличие от изотипов иммуноглобулинов, которые существуют как мономеры (IgG, IgE, IgD) или полимеры (IgM), IgA могут встречаться в любой из этих форм с характерным распределением в различных средах организма. Так, во внешних секретах мономерный IgA присутствует в небольшом количестве, а доминирующими являются димерные формы, где две мономерные субъединицы соединены короткой полипептидной j-цепью. Около 50–90% димерных молекул IgA содержат еще одну полипептидную цепь, являющуюся секреторным компонентом, тем самым формируя особые секреторные IgA [4].

Механизм защитного действия IgA основан на препятствии процессу адгезии – прикреплению возбудителей к клеткам-мишеням в месте их входных ворот, они обладают выраженным антиабсорбционным действием.

Специфические IgA, в том числе к вирусу SARS-CoV-2, появляются в крови в большинстве случаев параллельно с АТ класса М или на несколько дней раньше (к возбудителю КВИ). Также отмечают, что их концентрация выше по сравнению с IgM, а циркуляция в крови более продолжительная. По данным ряда исследований, чувствительность IgA в сыворотке крови с 4-го по 10-й день болезни составляет 88,2%, в то время как для иммуноглобулинов М – 76,4%, G – 64,7% [2]. В некоторых источниках отмечено, что специфические IgA к SARS-CoV-2 в более высокой концентрации определяются у лиц пожилого возраста и точнее диагностируют текущую инфекцию у пациентов старшего возраста [3]. В ряде других исследований проводилась оценка чувствительности перенесенных иммуноглобулинов спустя 11 дней от начала заболевания, и она составила для IgA 98,6%, для антител классов М и G составляет 96,8% и 96,8% соответственно [5, 6].

Представляет практический интерес уточнение значимости определения противокоронавирусных АТ класса А в диагностике КВИ в сыворотке крови пациента, а также возможности их определения в носоглоточных смывах.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить значимость определения IgA к COVID-19 в сыворотке крови и возможность их определения в носоглоточных смывах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование сывороток крови и носоглоточных смывов (НГС) от инфекционных пациентов проводилось на базе учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска с декабря 2020 г. по апрель 2021 г. Для определения АТ класса А использовались иммуноферментные наборы реагентов «Multiscreen SARS-CoV-2 IgA» производства ОДО «КомПродСервис» (опытные образцы), Республика Беларусь, «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест», Россия. С целью обнаружения генома вируса в биологическом материале использовалась тест-система для выявления РНК коронавируса методом ПЦР-РВ «АртТест COVID-19» производства ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего серологического исследования на наличие специфических антител (М, G, А) к возбудителю COVID-19 методом иммуноферментного анализа (ИФА) обследовали пациентов, среди которых абсолютное большинство составляли пациенты с диагнозом «коронавирусная инфекция, пневмония» – 80,6% (средней тяжести), по 7,4% составляли лица с COVID-19-инфекцией без пневмонии (легкое течение) и реконвалесценты КВИ. Лица с неподтвержденной КВИ, которым был поставлен другой заключительный диагноз (ОВГС, ЛНЭ, диарея и др.), составили 4,6% обследованных.

В данной группе обследованных пациентов преобладали женщины – 62%. Возрастной диапазон составил от 30 до 95 лет. Среди госпитализированных лиц с диагнозом КВИ лица старше 50 лет составили 77,2%, из них 18% были старше 70 лет (старейшему – 95 лет).

Всего на наличие специфических антител классов М, G и А к возбудителю КВИ методом иммуноферментного анализа протестировано 180 образцов биологического материала, из них 94 сыворотки и 86 НГС.

Следует отметить, что при параллельном определении специфических АТ (М, G, А) к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотках крови, полученных от пациентов с подтвержденным диагнозом КВИ, в большинстве случаев результаты были положительными по всем трем классам АТ.

На следующем этапе для определения противокоронавирусных АТ класса А были отобраны в большинстве случаев образцы сывороток, серонегативные на специфические Ig М и G к SARS-CoV-2. Сомнительные результаты относили к отрицательным (неопределенные, серая зона по уровню оптической плотности).

Подчеркнем, что из 94 отобранных и исследованных образцов сывороток крови каждая пятая была серопозитивной по АТ класса А и негативной – по М и G (19 проб, что составило 20,2%). Анализ информации по данным пациентам (от которых были получены образцы – М-, G-, А+) показал, что большинство из них (14 человек) имели диагноз «коронавирусная инфекция, пневмония двухсторонняя интерстициальная»,

у 2 – «коронавирусная инфекция» без пневмонии (+ОРЗ, +ВИЧ), в 3 случаях информация отсутствовала (лица без госпитализации). У 13 пациентов диагноз КВИ подтвержден с помощью ПЦР (РНК выявлена), в 6 случаях – клинически, рентгенологически и по компьютерной томографии (КТ). Анализ истории болезни пациентов, у которых получен серонегативный результат на АТ к КВИ по всем 3 классам (75 человек), показал, что данные пациенты находились на стационарном лечении с различными диагнозами (острая кишечная инфекция, серозный менингит и др.), не связанными с коронавирусной инфекцией.

Таким образом, следует отметить существенное значение определения IgA к коронавирусу в сыворотке крови, в свою очередь, позволяет в ряде случаев лабораторно подтвердить диагноз КВИ, особенно у пожилых лиц, и, несомненно, может быть использовано как один из маркеров специфической лабораторной диагностики COVID-19.

С нашей точки зрения, получились интересные результаты параллельных исследований биоматериала от одних и тех же пациентов: носоглоточных смывов (НГС) на специфические антитела класса А к возбудителю КВИ и геном SARS-CoV-2. Анализ результатов исследований биоматериала от 53 пациентов, поступивших в инфекционную клинику с диагнозом «коронавирусная инфекция?», – образцов НГС с помощью ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и ИФА на секреторные АТ к коронавирусу (SARS-CoV-2), а также сывороток крови на IgM, IgG – показал разнообразие полученных данных по маркерам (РНК, IgA, IgM, IgG), методам (ПЦР, ИФА), а также биоматериалу (сыворотки крови, НГС). Полное совпадение результатов (положительных) по сывороткам (IgM, IgG) и НГС наблюдалось только в 15,1% случаев (см. таблицу). Носоглоточные смывы были положительными как по результату ПЦР (РНК возбудителя COVID-19), так и по результату на антитела класса А в 34% проб (от 18 пациентов), лишь в 2 образцах НГС данные маркеры были отрицательными, однако в сыворотке выявлялись антитела IgM и IgG.

В большинстве носоглоточных смывов – в 62,3% случаев (33 пробы) – АТ класса А выявлялись, в то время как РНК SARS-CoV-2 отсутствовала. Однако следует отметить, что исследования НГС на геном коронавируса проводились неоднократно в течение стационарного лечения пациентов. Так, из 35 негативных в ПЦР НГС (исследованных

Результаты исследования биоматериала на маркеры КВИ методами ПЦР и ИФА

Results of the biomaterial study for markers of CVI by PCR and EIA methods

АТ к КВ (сыворотка)		Носоглоточные смывы		Количество результатов
IgM	IgG	IgA (ИФА)	РНК ПЦР	
Отр.	Отр.	Пол.	Пол.	6
Отр.	Отр.	Пол.	Отр.	2
Пол.	Пол.	Пол.	Отр.	27
Отр.	Пол.	Пол.	Отр.	4
Отр.	Пол.	Пол.	Пол.	2
Пол.	Отр.	Пол.	Пол.	2
Пол.	Пол.	Пол.	Пол.	8
Пол.	Пол.	Отр.	Отр.	2

параллельно и на противоковидные АТ класса А) от 22 пациентов предыдущие результаты ПЦР были положительными – РНК вируса SARS-CoV-2 выявлялась.

Таким образом, полагаем, что исследования носоглоточных смывов по определению IgA к возбудителю КВИ необходимо продолжить. Определение IgA в НГС позволяет оценить интенсивность формирования местного иммунитета к COVID-19 и, возможно, станет инструментом оценки восприимчивости к данной инфекции в каждом конкретном случае.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали хорошую диагностическую значимость определения IgA к SARS-CoV-2 в сыворотке крови как одного из ранних маркеров заболевания. Исследования по определению IgA к возбудителю коронавирусной инфекции в носоглоточных смывах следует продолжать для получения данных в различных группах населения и решения вопроса порядка тестирования лиц с подозрением на КВИ и дополнительного тестирования контактных лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sterlin D. (2020) IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *medRxiv*, vol. 2223, no December, pp. 1–14. doi: 10.1101/2020.06.10.20126532
2. Ma H. (2020) Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 17, no 7, pp. 773–775. doi: 10.1038/s41423-020-0474-z.
3. Woof J.M., Ken M.A. (2006) The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.*, vol. 208, no 2, pp. 270–282. doi: 10.1002/path.1877
4. Klimovich V.B., Samojlovich M.P. (2006) Immunoglobulin A (IgA) i ego receptory [Immunoglobulin A (IgA) and its receptors]. *Medicinskaya immunologiya*, vol. 8, no 4, pp. 483–500.
5. Beavis K.G. (2020) Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *J. Clin. Virol.*, no January, pp. 1–3.
6. Deeks J.J. (2020) Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 310, no 6, pp. 221–238. doi: 10.1002/14651858.CD013652

Подана/Submitted: 08.06.2021

Принята/Accepted: 30.09.2021

Контакты/Contacts: luidok@mail.ru