

Н.В. Соболюк, Е.А. Потрохова, С.А. Голочалова, С.В. Бочанцев, Т.Н. Харламова, Ю.А. Стройлова

Омская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Редкий первичный иммунодефицит — гипер-IgE-синдром: презентация случая и обзор литературы

Контактная информация:

Соболюк Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ОмГМА

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина д. 12, тел.: (381) 223-31-55, e-mail: sobolyuk@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

Статья посвящена одной из редких патологий из группы первичных иммунодефицитов — гипер-IgE-синдрому. Авторы представляют клинический случай из собственной практики, а также обзор современных литературных данных по данной болезни. Рассмотрены вопросы наследования, патогенеза, клинических проявлений, а также диагностики гипер-IgE-синдрома. Показаны различия в течении болезни при разных типах наследования — аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, гипер-IgE-синдром, наследование, этиология, патогенез, клиническое течение, диагностика, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 54–60)

Относительно низкая распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) в популяции, патогенетическая разнородность и отсутствие специфических для конкретных нозологических форм клинических маркеров существенно затрудняет их диагностику. В большинстве случаев диагностика ПИД базируется на анализе истории заболевания и жизни больного, данных семейного анамнеза, клинических проявлений иммунной недостаточности и определении иммунного дефекта. Клинические проявления ПИД манифестируют частыми, тяжело протекающими инфекциями. Поражения респираторного тракта являются наиболее типичными: острые и хронические бронхиты, отиты, синуситы, повторные пневмонии с образованием пневматоцеле, плевриты, синуситы протекают тяжело и длительно, антибактериальная терапия имеет временный, непродолжительный эффект [1]. Следует учитывать, что в ряде случаев появление симптомов ПИД рас-

тягивается на годы, и это обстоятельство затрудняет своевременную диагностику и лечение. Кроме того, нередко изменения в иммунограмме при ПИД могут в известной степени совпадать с таковыми при отсутствии у пациента первичного иммунодефицита. Это особенно характерно для редкого первичного иммунодефицита — гипер-IgE-синдрома (синонимы: синдром Бакли, синдром Джоба). При этом заболевании одним из определяющих диагностических признаков заболевания является очень высокий уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) E. Однако, известно, что высокий уровень сывороточного IgE встречается при аллергических, паразитарных и ряде вирусных заболеваниях, что определяет сложности в дифференциальной диагностике [2, 3]. Кроме того, затрудняет диагностику этого первичного иммунодефицита ряд симптомов, казалось бы далеких от иммунологических нарушений — поражения структур соединительной ткани.

N.V. Sobolyuk, E.A. Potrokhova, S.A. Golochalova, S.V. Bochantsev, T.N. Kharlamova, Y.A. Stroylova

Omsk State Medical Academy, Russian Federation

Rare primary immunodeficiency — hyper-IgE-syndrome: case report and literature review

The article is dedicated to one of the rare primary immunodeficiency pathologies — hyper-IgE-syndrome. The authors present a clinical case from their own practice and a literature review on this disease. Inheritance, pathogenesis, clinical manifestations and hyper-IgE-syndrome diagnostics issues are also examined in the article. The article shows differences of disease course at different inheritance types — autosomal-dominant and autosomal-recessive.

Key words: primary immunodeficiency, hyper-IgE-syndrome, inheritance, etiology, pathogenesis, clinical course, diagnostics, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 54–60)

Изложенное убедительно подтверждает наше клиническое наблюдение.

Айдар К. (род. 25.04.2009 г.) поступил в городскую детскую клиническую больницу № 2 имени академика В.П. Бисяриной в возрасте 3 лет 2 мес для уточнения диагноза с жалобами на слабо зудящую сыпь на лице и волосистой части головы с гнойничковыми элементами.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, первых родов (первая беременность — неразвившийся плод). Настоящая беременность протекала на фоне анемии легкой степени, при угрозе прерывания с 12-й нед гестации. Роды в срок, с массой тела 3520 г, длиной 52 см. Оценка по шкале APGAR 9/9. Закричал сразу, к груди приложили в родильном зале. Грудное вскармливание до 1 года.

Матери и отцу по 33 года, считают себя здоровыми. Аллергологический и генеалогический анамнез без особенностей.

На первом месяце жизни на волосистой части головы и лице ребенка появилась папулезная сыпь с единичными везикулопустулезными элементами и слабым зудом. Сыпь носила рецидивирующий характер, несмотря на применение мазей с антибиотиками, что явилось основанием к проведению вакцинации по индивидуальному календарю. После 1 года — медицинский отвод от прививок.

В 8 мес консультирован аллергологом, выставлен диагноз: «Атопический дерматит младенческая форма, осложненный стрептодермией». Местно назначен крем Тридерм с хорошим клиническим эффектом. В дальнейшем у аллерголога-иммунолога не наблюдался, несмотря на продолжающиеся рецидивы гнойной инфекции — 8 эпизодов гнойного отита.

В возрасте 1 года 3 мес без выраженного повреждающего фактора был зафиксирован перелом костей правого предплечья в нижней трети. Месяцем позже лечился в хирургическом стационаре по поводу карбункула левой почки. На втором году жизни дважды переболел пневмонией, лечился за пределами Российской Федерации.

В связи с рецидивирующими гнойными инфекциями, персистенцией сыпи на лице с гнойничковыми элементами и слабым зудом ребенок был госпитализирован во второе педиатрическое отделение ГДКБ № 2 имени академика В.П. Бисяриной в возрасте 1 года 11 мес (январь, 2011) для проведения иммунологического обследования. В иммунограмме, кроме увеличения общего уровня IgE до 249 МЕ/мл (норма < 60 МЕ/мл) и маркеров персистенции — цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), все исследованные показатели были в пределах нормы: основные классы иммуноглобулинов, субпопуляции лимфоцитов, показатели фагоцитарного звена иммунитета. Был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма, стрептодермия, микст-инфекция ЦМВ, ВЭБ, активная фаза, как результат вторичного иммунодефицита». Однократно внутривенно перелит иммуноглобулин человеческого нормальный 25 мл. Рекомендовано наблюдение у иммунолога, однако, родители рекомендации не выполняли и не являлись на контрольные обследования.

В возрасте 2 лет 2 мес диагностирован перелом правой, через 2 мес — левой большеберцовой кости, еще через 1 мес — перелом нижней трети левого бедра

Рис. 1. Изменения на коже лица



Рис. 2. Рубец после лечения абсцесса почки



без смещения. Наблюдался хирургами-ортопедами. Консультирован врачом-генетиком, в результате выставлен диагноз: «Несовершенный остеогенез»; ребенку была оформлена инвалидность.

На третьем году жизни трижды (май, июнь и август 2011 г.) лечился в хирургической клинике в связи с абсцессами лица и волосистой части головы. В посеве содержимого абсцессов получен массивный рост золотистого стафилококка.

В августе 2011 г. ребенок повторно направлен на госпитализацию в ГДКБ № 2 имени академика В.П. Бисяриной для иммунологического обследования. При осмотре у ребенка был выявлен малоболлезненный инфильтрат в параректальной области, с неизменной над ним окраской кожного покрова, и ребенок был срочно переведен для лечения в хирургический стационар. Дренирование абсцесса и проведение антибактериальной терапии дали хороший клинический эффект, ребенок чувствовал себя хорошо, и родители отказались повторно госпитализироваться в вышеуказанное иммунологическое отделение, несмотря на то, что в иммунологическом анализе имелись существенные изменения (табл. 1).

При настоящей госпитализации самочувствие ребенка было удовлетворительным. Кожный покров на лице и волосистой части головы с папулопустулезными элементами, отдельные — покрыты геморрагической корочкой (рис. 1), с многочисленными рубчиками (послеоперационные, после дренирования абсцессов) на кожном покрове волосистой части головы и лица. Кожа чистая, отмечаются послеоперационные рубцы на туловище, в параректальной зоне (рис. 2). Зев и видимые слизистые оболочки не изменены. Носовое дыхание свободное. Высокое готическое небо. Над легкими перкуторный звук не изменен, дыхание пуэрильное. Частота дыхания 20 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, границы сердца в пределах возрастной нормы. Частота сердечных сокращений 88 в 1 мин. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

В клиническом анализе крови количество лейкоцитов $10,1 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 9%, остальные параметры гемограммы не изменены. Анализ мочи нормальный.

Электро- и эхокардиографическое обследование патологических изменений не выявило. R-графия органов грудной клетки без отклонений от нормы.

Результаты иммунологического обследования перед переводом в хирургическую клинику и при настоящей госпитализации представлены в табл. 1.

Таблица 1. Иммунограммы Айдара К.

Показатели	Дата исследования		
	01.09.2011 г.	25.04.2012 г.	Норма
Маркеры лимфоцитов			
CD3, %	70	69	54–82
CD4, %	39	37	30–50
CD8, %	34	32	18–38
CD20, %	30	15	6–22
CD16, %	9	20	6–18
HLA-DR, %	30	32	14–25
ИРИ	1,1	1,2	1,2–2,0
Показатели, характеризующие фагоцитоз			
НСТ спонт., %	34	26	6–12
НСТ стим., %	68	104	
Коэффициент прироста	2,2	3,6	3,2–10
Лейкоциты, абс., г/л	12,7	11,1	3,56–11,48
Нейтрофилы, абс., г/л	3,18	6,22	Более 0,9
Фагоцитарная активность, %			
• через 30 мин	66	61	
• через 120 мин	42	35	
Фагоцитарное число (30 мин)	5,76	8,69	Более 4
Иммуноглобулины			
IgG, г/л	13,28	11,72	5,3–11,48
IgA, г/л	1,36	1,1	0,2–0,9
IgM, г/л	2,18	1,68	0,59–1,79
IgE, МЕ/мл	2421	1797	Менее 60
Другие показатели			
Стафилококковые АТ, МЕ	2	4	0–1
АСЛ-О, МЕ/мл	Менее 165	Менее 165	Менее 250
СРБ, мг/л	1,88	0,73	Менее 5
АТ к ВЭБ			
• IgM к капсидному белку, ОП сыв.	1,4	1,03	Менее 0,31
• IgG к раннему белку, ОП сыв.	2,2	0,78	Менее 0,27
• IgG к ядерному белку, у.е./мл	19	34	Менее 5
IgG к герпесвирусу 6-го типа	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к описторхам	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к лямблиям	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к токсокарам	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к аскаридам	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Отр.	Отр.	Отр.
IgG к <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Отр.	Отр.	Отр.

Примечание. ИРИ — иммунореактивный инсулин, НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия, АТ — антитела, АСЛ-О — антистрептолизин-О, СРБ — С-реактивный белок, ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ОП сыв. — оптическая плотность сыворотки.

Стойкое повышение уровня сывороточного IgE в сочетании с упорно рецидивирующей стафилококковой инфекцией, несмотря на достаточный синтез антистафилококковых антител, экзематозные высыпания на кожном покрове, ломкость костей — все эти признаки позволили нам диагностировать первичный иммунодефицит — гипер-IgE-синдром.

При сопоставлении клинико-лабораторных данных нашего пациента со скрининговой системой, одобренной NIH (National Institutes of Health, USA), было получено более 44 баллов (табл. 2). Отсутствие в генеалогическом анамнезе случаев гипер-IgE-синдрома позволило предположить спорадическую мутацию *STAT3* (signal transducer and the activator of transcription 3). Это утверж-

Таблица 2. Скрининговая система клинических и лабораторных признаков при гипер-IgE-синдроме, одобренная NIH (национальный институт здоровья). Цит. по В. Grimbacher [4]

	Баллы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Уровень IgE (IU/ml)	< 200	200–500			501–1000				1001–2000	> 2000
Абсцессы кожи	Нет	1–2			3–4				> 4	
Пневмония (к-во эпизодов)	Нет		1		2		3		> 3	
Паренхиматозные аномалии легких	Нет							Бронхо-эктазы		Полости (пневматоцеле)
Задержка выпадения молочных зубов	Нет	1	2		3				> 3	
Сколиоз, макс. градусов	< 10		10–14						> 20	
Переломы костей	Нет		2						> 2	
Эозинофилы (кл./ µL)	< 700			700–800			> 800			
Характерные черты лица	Нет		+/-			Есть				
Срединные аномалии*	Нет					Есть				
Сыпь у новорожденного	Нет				Есть					
Экзема	Нет	Легкая	Среднетяж.		Тяжелая					
Респир. инф./год	1–2	3	4–6		> 6					
Кандидоз	Нет	Оральный	Ногтевой		Системн.					
Др. серьезные инфекции	Нет				Тяжелые					
Фатальные инфекции	Нет				Есть					
Гипермобильность	Нет				Есть					
Лимфома	Нет				Есть					
Увеличение ширины носа	< 1 SD	1–2 SD		> 2 SD						
Высокое небо	Нет		Есть							
Возрастная коррекция	> 5 лет			2–5 лет			1–2 года	< 1 года		

Примечание. * — срединные аномалии: расщелина неба, расщепление языка, аномалии позвонков и др.

дение согласуется с данными L. F. Schimke с соавт. [3], показавшими, что скрининговая система NIH (40 баллов и выше) имеет сильную прямую корреляцию с наличием мутации STAT3.

История изучения синдрома началась в 1966 г., когда Davis, Schaller и Wedgwood [5] описали двух девочек, у которых наблюдались частые респираторные инфекции, тяжелый дерматит и рецидивирующие абсцессы кожи без выраженных локальных признаков воспаления (т.н. холодные абсцессы). Этот симптомокомплекс авторы назвали синдромом Джоба (Job — библейский персонаж, тело которого было покрыто гноиниками). В дальнейшем R. H. Buckley с соавт. [6] опубликовала работу с более детальной характеристикой подобных клинических симптомов у двух мальчиков, с наличием у них высокого уровня IgE, эозинофилии, и синдром был назван именем автора. Двумя годами позже H. R. Hill с соавт. [7] установили, что синдромы Джоба и Бакли — по сути, одно и то же заболевание. С позиций сегодняшних знаний, синдром Джоба–Бакли описывается как гипер-IgE-синдром (в английской аббревиатуре — HIES/Hyper-IgE-syndrome

или HIERIS/Hyper-IgE recurrent infection syndrome, предложенный R. H. Buckley, W. G. Becker [8]).

В середине 70-х годов прошлого столетия имевшиеся иммунологические нарушения при гипер-IgE-синдроме явились основанием включения заболевания в группу первичных иммунодефицитов [9]. Экзема/атопический дерматит, абсцессы, пневмония, кожно-слизистый кандидоз, высокий сывороточный IgE и эозинофилия — наиболее типичные признаки этого иммунодефицита. Для этого заболевания весьма характерно появление уже в первые дни после рождения сыпи с не очень типичной для синдрома атопической экземы/дерматита локализацией [4]. Морфологические изменения кожного покрова при этом синдроме характеризуются эозинофильной инфильтрацией и носят черты эозинофильного фолликулита [10]. Высокий уровень сывороточного IgE и эозинофилия > 5%, по данным L. F. Schimke с соавт. [3], — это высокочувствительные признаки гипер-IgE-синдрома, но малоспецифичные и не позволяют отличить больных с гипер-IgE-синдромом от детей с атопическим дерматитом. Ученые установили 7 ключевых для гипер-IgE-синдрома призна-

Таблица 3. Клинические различия АД и АР гипер-IgE-синдрома

Симптомы	Тип наследования	
	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Хроническая экзема	Да	Да
Рецидивирующие абсцессы	Да	Да
Рецидивирующие пневмонии	Да	Да
Пневматоцеле	Да	
IgE (IU/ml)*	1875–58200	1700–45000
Абсолютное количество эозинофилов в мл	726–2034	2500–18000
Церебральные симптомы**	Есть	Есть
Васкулиты	Нет	Есть
Контагиозный моллюск	Нет	Есть
Герпесвирусные осложнения	Нет	Есть
Рецидивирующие переломы костей	Есть	Нет
Сколиоз	Есть	Нет
Гиперрастяжимость	Есть	Нет
Задержка молочных зубов	Есть	Нет
Летальность	Взрослые	Дети

Примечание. * — IgE уровень повышен при первичной диагностике, при установленном диагнозе взрослые могут иметь нормальный уровень IgE; ** — пациенты с аутосомно-доминантным типом наследования могут иметь высокую частоту неидентифицированных UBOs T2 гиперинтенсивностей в головном мозге (Unidentified bright objects T2 hyperintensities) (66%) и повышенную частоту лакунарных инфарктов (15%). Цит. по В. Grimbacher с соавт. [13].

ков, специфичность которых > 85%: абсцессы внутренних органов, другие тяжелые инфекции, пневматоцеле, кандидоз кожи и ногтей, переломы костей без адекватной травмы и положительный семейный анамнез.

В. Grimbacher с соавт. [11] при изучении 30 пациентов с гипер-IgE-синдромом и 70 их родственников нашли, что заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется не только нарушением иммунного гомеостаза, но и изменениями зубочелюстного аппарата, костного скелета, соединительно-тканых структур.

В 2004 г. E. D. Renner с соавт. [12] установили аутосомно-рецессивный тип наследования гипер-IgE-синдрома, при котором имеются общие и ряд отличительных признаков от аутосомно-доминантного варианта заболевания. Наиболее типичные клинические и лабораторные признаки обоих вариантов наследования гипер-IgE-синдрома представлены в табл. 3.

Характеристика клинических проявлений гипер-IgE-синдрома не исчерпывается симптомами, приведенными в табл. 2. Пациенты с классическим вариантом патологии (аутосомно-доминантным типом наследования) имеют повышенный риск аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [14], дерматомиозит [15]; у них чаще развиваются лимфопролиферативные заболевания [16, 17], сосудистые нарушения [18].

Аутосомно-рецессивный вариант болезни в отличие от аутосомно-доминантного характеризуется предрасположенностью к тяжелым грибковым и вирусным поражениям кожного покрова (вирусы простого герпеса, опоясывающего герпеса, контагиозного моллюска и вирус папилломы человека) [19, 20]. При этом варианте заболевания отмечается более высокая смертность в юном возрасте от сепсиса [21].

Нарушения иммунной системы при гипер-IgE-синдроме отличаются вариабельностью. Выявлялись нарушения синтеза Т лимфоцитами интерферона (IFN) γ , дисбаланс Th1/Th2 субпопуляций лимфоцитов [22], нарушения синтеза антител [23], снижение популяции мемориальных Т лимфоцитов, снижение гиперчувствительности замедленного типа [24], нарушения хемотаксиса нейтрофилов [7, 25], снижение продукции или нарушение реагирования клеток на интерлейкин (IL) 4 и IFN γ [26, 27] и др.

Все эти изменения иммунной системы не раскрывали причины высокой восприимчивости к инфекциям у пациентов с гипер-IgE-синдромом. Известно, что уровень сывороточного IgE у больных атопическими заболеваниями, при глистных инвазиях в ряде случаев может быть сопоставим с уровнями при гипер-IgE-синдроме, однако, при этих заболеваниях не наблюдается столь ярких инфекционных осложнений. Более того, эти нарушения в иммунной системе не объясняли тропность кожного покрова и респираторного тракта к инфекциям, равно как и вовлечение в патологический процесс зубочелюстного аппарата, костной системы и других соединительнотканых структур. В. Grimbacher [11] высказал предположение, что при гипер-IgE-синдроме имеет место нарушение регуляторных механизмов в клетках и молекулах общих для всех этих тканей — в моноцитах и их дериватах или в эндотелиальных клетках.

В последние годы было установлено, что гипер-IgE-синдром обусловлен мутацией *STAT3*, *DOCK8*, и *Tyk2* [28].

При аутосомно-доминантном и спорадическом вариантах гипер-IgE-синдрома иммунные нарушения обусловлены гетерозиготной миссенс-мутацией, или делецией внутри рамки считывания (in-frame deletions) *STAT3*

[29–31]. Показано, что *STAT3* играет важнейшую роль для IL 6-опосредованной регуляции Th17 лимфоцитов. Эта субпопуляция лимфоцитов продуцирует провоспалительные цитокины (IL 17), которые обеспечивают антистафилококковую и антифунгальную защиту организма хозяина [32, 33]. Гипоморфная мутация *STAT3* у пациентов с гипер-IgE-синдромом сопровождается нарушенной дифференцировкой Th17 лимфоцитов и низким уровнем синтеза их цитокинов — IL 17A и IL 17F. Эти цитокины играют важную роль в привлечении нейтрофилов [34], тогда как IL 22 индуцирует синтез кератиноцитами антимикробных белков — β -2 и -3 дефензинов через взаимодействие со *STAT3* [35].

STAT3 играет важную роль в передаче сигнала для многих цитокинов, факторов роста и гормонов, что определяет многообразие клинических проявлений гипер-IgE-синдрома, включая атопический дерматит с высоким уровнем сывороточного IgE, аномалии костного скелета, зубов и других соединительнотканых структур [13, 36–38].

Каким же образом системное нарушение дифференцировки Th17 лимфоцитов у пациентов с гипер-IgE-синдромом обуславливает бактериальное поражение преимущественно респираторного тракта и кожного покрова? Согласно гипотезе Y. Minegishi [39], кератиноциты и эпителиальные клетки бронхов постоянно подвергаются воздействию окружающей среды. Очевидно, что они должны отличать инфекционные и неинфекционные факторы, чтобы избежать ненужного воспаления. Кератиноциты и эпителиальные клетки бронхов эволюционно выработали механизм: слабо отвечать на первый сигнал, идущий от сигнальных молекул врожденного иммунитета. Для синтеза антистафилококковых факторов, нейтрофильных хемоаттрактантов и антимикробных белков (дефензины) им необходимо синергичное действие классических цитокинов и цитокинов Th17 лимфоцитов. При гипер-IgE-синдроме синергичность отсутствует из-за нарушения дифференцировки Th17 лимфоцитов [40].

Установлено, что TLR2 кератиноцитов и эпителиальных клеток бронхов у больных с гипер-IgE-синдромом в ответ на лиганды способны синтезировать антибактериальные факторы, но их количество меньше 10% уровня тех клеток, которые получали двойной стимул: от цитокинов Th17 лимфоцитов и цитокинов классического каскада [41, 42].

У большинства больных с аутосомно-рецессивным типом наследования гипер-IgE-синдрома выявлена гомозиготная точечная мутация *DOCK8* (dedicator of cytokinesis gene 8), что ведет к нарушению синтеза белков, регулирующих актиновый цитоскелет [43]. Отличительной и наиболее характерной чертой этого варианта заболе-

вания (в сравнении с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом) являются рецидивирующие, интенсивные и трудно контролируемые вирусные инфекции кожи — вирусы простого герпеса, герпес зостер, папилломы человека и контагиозного моллюска [20, 44]. У пациентов с недостаточностью *DOCK8* часто наблюдаются воспалительные заболевания респираторного тракта, острые средние отиты, мастоидиты и синуситы. В отличие от больных с мутацией *STAT3* пневмонии у них имеют более широкий этиологический спектр (стрептококки, гемофильная палочка, гистоплазмы и др.), но без образования пневматоцеле [20]. Недостаточность *DOCK8* нередко ведет к развитию злокачественных новообразований в детском и юношеском возрасте: плоскоклеточный рак на местах рецидивирующих вирусных инфекций, лимфома Беркитта и др. [45].

Лишь у одного пациента с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом была обнаружена нулевая мутация в гене тирозинкиназы 2 (*TYK2*), что сопровождается недостаточностью врожденного и адаптивного иммунитета из-за нарушений в цитокиновых сигнальных путях, от которых зависит синтез IFN α , IL 6, IL 10, IL 12 и IL 23 [46].

Таким образом, при аутосомно-доминантном, спорадическом и аутосомно-рецессивном типах наследования гипер-IgE-синдрома передача сигнала для множества цитокинов, включая IL 6 и IL 23, нарушена из-за нарушения функции Th17 лимфоцитов. В свою очередь, нарушение сигнальных цитокиновых путей определяет развитие иммунологических и неиммунологических симптомов заболевания [47].

Диагностику гипер-IgE-синдрома большинство клиницистов осуществляют, ориентируясь на ключевые клинические признаки, высокий уровень IgE, эозинофилию и семейный анамнез. В сомнительных случаях необходимо искать мутацию *STAT3* и/или *DOCK8* [48].

Лечение гипер-IgE-синдрома представляет трудную и не до конца решенную проблему. Длительное использование системных антибиотиков и, по показаниям, антифунгальных препаратов позволяет уменьшить кожные и респираторные инфекции [13]. Более того, на фоне антибиотикотерапии наблюдается положительная динамика кожных изменений [49].

Применение внутривенных иммуноглобулинов получило неоднозначную оценку [50–52]. В последние годы обнадеживающий результат получен при трансплантации стволовых клеток. Эта процедура оказалась эффективной и при аутосомно-доминантной [53] и аутосомно-рецессивной форме гипер-IgE-синдрома [54]. По мнению S. A. Gatz с соавт. [54], при аутосомно-рецессивном варианте заболевания трансплантация костного мозга позволяет предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, в том числе злокачественных новообразований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Steihm E. R., Chin T. W., Haas A., Peerles A. G. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1986; 40: 69–86.
2. Ohman S., Johansson S. G. Allergenspecific IgE in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1974; 54: 283–290.
3. Schimke L. F., Sawalle-Belohradsky J., Roesler J. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key

- findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J of Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 611–617.
4. Grimbacher B., Belohradsky B. H., Holland S. M. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy.* 2002; 57: 995–1007.
5. Davis S. D., Schaller J., Wedgwood R. J. Job's Syndrome. Recurrent, «cold» staphylococcal abscesses. *Lancet.* 1966; 1: 1013–1015.

6. Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972; 49: 59–70.
7. Hill H.R., Ochs H.D., Quie P.G. et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent «cold» staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1974; 2: 617–619.
8. Buckley R.H., Becker W.G. Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. *Immunol Rev*. 1978; 41: 288–314.
9. Hill H.R., Quie P.G. Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet*. 1974; 1: 183–197.
10. Shirafuji Y., Matsuura H., Sato A. Hyperimmunoglobulin E syndrome: a sign of TH1/TH2 imbalance? *Eur J Dermatol*. 1999; 9: 129–131.
11. Grimbacher B., Holland S.M., Gallin J.I. et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: 735–744.
12. Renner E.D., Puck J.M., Holland S.M. et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr*. 2004; 144: 93–99.
13. Grimbacher B., Holland S.M., Puck J.M. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev*. 2005; 203: 244–250.
14. Brugnani D., Franceschini F., Airo P., Cattaneo R. Discordance for systemic lupus erythematosus and hyper IgE syndrome in a pair of monozygotic twins. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 807–808.
15. Min J.K., Cho M.L., Kim S.C. et al. Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome in a patient with juvenile dermatomyositis. *Korean J Intern Med*. 1999; 14: 95–98.
16. Chang S.E., Huh J., Choi J.H. et al. A case of hyper-IgE syndrome complicated by cutaneous, nodal, and liver peripheral T cell lymphomas. *J Dermatol*. 2002; 29: 320–322.
17. Onal I.K., Kurt M., Altundag K. et al. Peripheric T-cell lymphoma and Job's syndrome: a rare association. *Med Oncol*. 2006; 23: 141–144.
18. Yavuz H., Chee R. A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2010; 159: 238–244.
19. Renner E.D., Rylaarsdam S., Anover-Sombke S. et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T (H) 17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (1): 181–187.
20. Helen H.C. DOCK8 (Dedicator of cytokinesis 8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10 (6): 515–520.
21. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009; 65: 32–37.
22. Buckley R.H., Schiff S., Sampson H. Reduced frequency of CD45RO+ T lymphocytes in blood of hyper IgE-syndrome patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87: 313.
23. Dreskin S.C., Goldsmith P.K., Strober W. et al. Metabolism of immunoglobulin E in patients with markedly elevated serum immunoglobulin E levels. *J Clin Invest*. 1987; 79: 1764–1772.
24. Buckley R.H. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001, 20: 139–154.
25. Van Scoy R.E., Hill H.R., Ritts R.E., Quie P.G. Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann Intern Med*. 1975; 82: 766–771.
26. Vercelli D., Jabara H., Cunningham-Rundles C. et al. Regulation of immunoglobulin (Ig) E synthesis in the hyper-IgE syndrome. *J Clin Invest*. 1990; 85: 1666–1671.
27. Paganelli R., Scala E., Capobianchi M.R. et al. Selective deficiency of interferon-gamma production in the hyper-IgE syndrome. Relationship to in vitro IgE synthesis. *Clin Exp Immunol*. 1991; 84: 28–33.
28. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers*. 2010; 29 (3–4): 123–30.
29. Minegishi Y., Saito M., Tsuchiya S. et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448: 1058–1062.
30. Holland S.M., DeLeo F.R., Elloumi H.Z. et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1608–1619.
31. Renner E.D., Torgerson T.R., Rylaarsdam S. et al. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1667–1668.
32. Levy D.E., Lee CK. What does Stat3 do? *J Clin Invest*. 2002; 109: 1143–1148.
33. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol*. 2008; 5: 337–348.
34. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004; 21: 467–476.
35. Kolls J.K., McCray P.B. Jr., Chan Y.R. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 829–835.
36. Minegishi Y., Karasuyama H. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 7: 506–509.
37. Minegishi Y., Karasuyama H. Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8: 386–391.
38. Minegishi Y., Karasuyama H. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol*. 2009; 21: 105–112. *Exp Med*. 2009 June 8; 206 (6): 1291–1301.
39. Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*. 2009; 206 (6): 1291–1301.
40. Milner J.D., Brenchley J.M., Laurence A., Freeman A.F. et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008; 452: 773–776.
41. Hawn T.R., Ozinsky A., Williams L.M. et al. Hyper-IgE syndrome is not associated with defects in several candidate toll-like receptor pathway genes. *Hum Immunol*. 2005; 66: 842–847.
42. Renner E.D., Pawlita I., Hoffmann F. et al. No indication for a defect in toll-like receptor signaling in patients with hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol*. 2005. P. 321–328.
43. Engelhardt K.R., McGhee S., Winkler S. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1289–1302.
44. Renner E.D., Rylaarsdam S., Anover-Sombke S. et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T (H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (1): 181–7.
45. Lei J.Y., Wang Y., Jaffe E.S. et al. Microcystic adnexal carcinoma associated with primary immunodeficiency, recurrent diffuse herpes simplex virus infection, and cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2000; 22 (6): 524–9.
46. Minegishi Y., Saito M., Morio T. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*. 2006; 25: 745–755.
47. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21 (5): 487–92.
48. Woellner C., Gertz E.M., Schaeffer A.A. et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 424–432.
49. Hochreutener H., Wuthrich B., Huwiler T. et al. Variant of hyper-IgE syndrome: the differentiation from atopic dermatitis is important because of treatment and prognosis. *Dermatologica*. 1991; 182: 7–11.
50. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95: 771–774.
51. Wakim M., Alazard M., Yajima A. et al. High-dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81: 153–158.
52. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению / под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 228 с.
53. Goussetis E., Peristeri I., Kitra V. et al. Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 392–394.
54. Gatz S.A., Benninghoff U., Schutz C. et al. Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 552–556.



Синфлорикс

Вакцина пневмококковая полисахаридная,
конъюгированная (адсорбированная)

Защита Нового Поколения

ИНСТРУКЦИЯ (В СОКРАЩЕНИИ). Регистрационный номер: ЛП-001412 от 11.01.2012. **СИНФЛОРИКС / SYNFLORIX** (Вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная). **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ.** Активная иммунизация детей в возрасте от 6 недель до 5 лет с целью профилактики инвазивных заболеваний (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактериемию) и острого отита среднего уха, вызываемых серотипами 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18 C, 19 F и 23F *Streptococcus pneumoniae*. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ.** Гиперчувствительность к любому компоненту вакцины. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Способ введения: вакцину следует вводить только внутримышечно! Запрещено вводить вакцину внутрисосудисто или внутрикожно. Схемы вакцинации.** Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. **Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев (включительно).** Первичная иммунизация 3 дозами вакцин: оптимальный возраст начала вакцинации — 2 месяца жизни, а последующие прививки — с интервалом не менее 1 месяца между ними. Ревакцинацию рекомендуется проводить не ранее чем через 6 месяцев после последней прививки курса первичной вакцинации. **Первичная иммунизация 2 дозами вакцины:** в том случае, когда Синфлорикс назначается в рамках массовой иммунизации, схема вакцинации может состоять из 2 прививок с последующей ревакцинацией. **Дети, родившиеся преждевременно (не менее 27 недель гестации):** рекомендованная схема иммунизации состоит из 3 прививок с последующей ревакцинацией. **Дети, не прошедшие курс вакцинации в течение первых 6 месяцев жизни:** Дети в возрасте 7–11 месяцев: схема иммунизации состоит из двух прививок с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Ревакцинирующую дозу рекомендовано вводить на втором году жизни не ранее, чем через 2 месяца от даты последней прививки. **Дети в возрасте 12 месяцев – 5 лет:** схема вакцинации состоит из двух прививок с интервалом не менее 2 месяцев между дозами. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Нежелательные явления, приведенные ниже, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости для всех возрастных групп. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$). **Со стороны нервной системы:** *очень часто* - сонливость, *редко* - фебрильные и афебрильные судороги. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** *нечасто* - апноэ у сильно недоношенных (≤ 28 недель гестации) детей (см. раздел «Особые указания»). **Со стороны обмена веществ и питания:** *очень часто* - потеря аппетита. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** *нечасто* - диарея, рвота. **Со стороны иммунной системы:** *редко* - аллергические реакции. **Со стороны психики:** *очень часто* - раздражительность, *нечасто* - патологический плач. **Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:** *редко* - сыпь, крапивница. **Общие и местные реакции:** *очень часто* - боль, покраснение, припухлость в месте инъекции, лихорадка (ректально $\geq 38^\circ\text{C}$, возраст < 2 лет), *часто* - уплотнение в месте инъекции, лихорадка (ректально $> 39^\circ\text{C}$, возраст < 2 лет; $\geq 38^\circ\text{C}$, возраст 2–5 лет), *нечасто* - гематома в месте инъекции, геморрагия и уплотнение в месте инъекции, лихорадка (ректально $> 40^\circ\text{C}$ (отмечалась при ревакцинации), возраст < 2 лет; $> 39^\circ\text{C}$, возраст 2–5 лет). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ.** Перед вакцинацией необходимо выяснить анамнез, обращая особое внимание на предыдущие вакцинации и возникновение возможных нежелательных явлений. Учитывая возможность крайне редкого развития анафилактических реакций, пациент должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин. Необходимо учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48–72 ч при первичной вакцинации детей, родившихся преждевременно (≤ 28 недель гестации). **ФОРМА ВЫПУСКА.** Суспензия для внутримышечного введения по 0,5 мл (1 доза) в шприце.