



Синдром гипериммуноглобулинемии E

Э.Х. Анаев

Синдром гипериммуноглобулинемии E (гипер-IgE-синдром, синдром Джоба) включает ряд первичных иммунодефицитных синдромов, сопровождающихся повышением уровня иммуноглобулина E (IgE) сыворотки, типичными рецидивирующими стафилококковыми абсцессами кожи, экземой и легочными инфекциями. Гипер-IgE-синдром имеет аутосомно-доминантную и рецессивную формы. Было выявлено, что аутосомно-доминантная форма гипер-IgE-синдрома связана с мутацией STAT3 и приводит к аномалиям соединительной ткани, скелета, сосудов и зубов. В данной обзорной статье рассматриваются общие клинические признаки, иммунологические, нейммунологические и инфекционные проявления заболевания, а также используемые в настоящее время методы лечения.

Ключевые слова: гипер-IgE-синдром, синдром Джоба, аутосомно-доминантная форма, клинические проявления, лечение.

Синдром гипериммуноглобулинемии E (гипер-IgE-синдром, синдром Джоба), впервые описанный в 1966 г., характеризуется триадой: экзематозный дерматит, рецидивирующие инфекции кожи и легочные инфекции [1]. В 1972 г. R.H. Buckley et al. признали повышение уровня иммуноглобулина E (IgE) частью клинического спектра, впоследствии приводящего к развитию гипер-IgE-синдрома [2]. В последующие десятилетия был описан мультисистемный характер заболевания, а в 2007 г. определены доминантно-негативные мутации в STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции 3) в качестве связующего звена между рецидивирующими инфекциями и патологией соединительной ткани [3–6]. STAT3 является неотъемлемой частью трансдукции сигнала для нескольких цитокинов и широко экспрессируется во всех типах тканей [5, 7].

Результаты исследований последнего 10-летия обеспечили более глубокое понимание клинического фенотипа и патогенеза аутосомно-доминантной формы гипер-IgE-синдрома [8]. Совсем недавно были генетически охарактеризованы аутосомно-рецессивные синдромы с повышением уровня IgE [9]. В настоящей статье основное внимание уделено гипер-IgE-синдрому, обусловленному мутацией STAT3, который является наиболее распространенным и хорошо описанным заболеванием.

Патогенез

После идентификации в 2007 г. мутаций STAT3 при гипер-IgE-синдроме были достигнуты большие успехи в понимании патогенеза болезни. Гипер-IgE-синдром является тяжелым воспалительным заболеванием, так как при пневмонии отмечается обильное образование гнойного секрета и последующее формирование пневматоцеле, но может проявляться и вялотекущим воспалением, на что указывает наличие холодных абсцессов. STAT3 представляет неотъемлемую часть трансдукции сигнала для нескольких цитокинов, в том числе интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, фактора, ингибирующего лейкемию, онкостатина M, кардиотропина-1, кардиотропинподобного цитокина и цилиарного нейротрофического фактора через сигналпередающие молекулы gp130. Этот путь контролируют провоспалительные (например, ИЛ-6) и противовоспалительные (например, ИЛ-10 и белки-супрессоры цитокиновых сигналов) цитокины.

Мутации STAT3 приводят к нарушению дифференцировки Th17-клеток (Th – Т-хелперы) и последующему сбою продукции ИЛ-17 (рис. 1). Секретция ИЛ-1 и ИЛ-6 дендритными клетками вызывает дифференцировку Th17-клеток. Интерлейкин-6 является STAT3-зависимым цитокином, который активирует ROR γ t (retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor gamma t). Th17-клетки секретируют ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22. Интерлейкин-17A и ИЛ-17F стимулируют продукцию эпителиальными клетками хемокинов, направляющих полиморфно-ядерные лейкоциты на уничтожение патогенов путем

Эльдар Хусеевич Анаев – докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.
Контактная информация: dissovet-pulmo@mail.ru

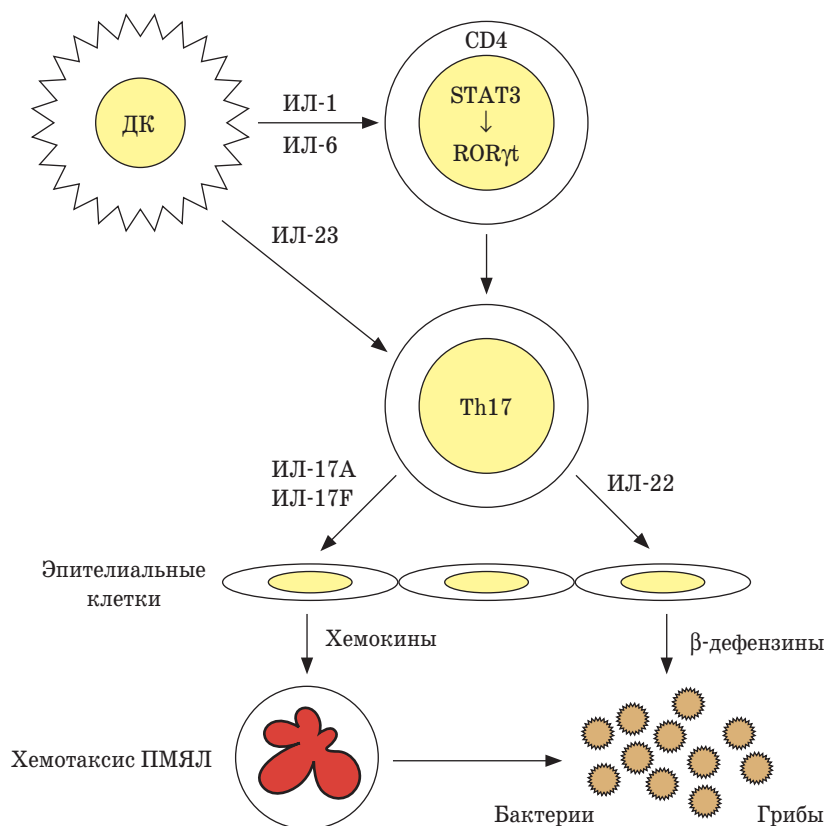


Рис. 1. Роль STAT3 в дифференцировке Th17-клеток и защите от инфекции (по [10]). ДК – дендритные клетки, ПМЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты.

фагоцитоза. Секреция ИЛ-22 запускает продукцию эпителиальными клетками дефензинов для дальнейшей защиты от внеклеточных патогенов. Мутации в STAT3 приводят к нарушению дифференцировки Th17, что, в свою очередь, обуславливает развитие повышенной восприимчивости к грибам и внеклеточным бактериям [10].

Дифференцировка CD4-клеток является STAT3-зависимой, что объясняет восприимчивость к инфекции при гипер-IgE-синдроме [7]. Так, выявлена ассоциация между нарушенной функцией ИЛ-17 и кожно-слизистым кандидозом у человека. Это было подтверждено обнаружением аутоантител к ИЛ-17 у пациентов с кожно-слизистым кандидозом и мутациями в ИЛ-17F или ИЛ-17R [11]. Считается, что ИЛ-22 и ИЛ-17 играют определенную роль в защите хозяина посредством повышенной регуляции секреции антимикробных пептидов, таких как человеческий β-дефензин 2 и СС-хемокин лиганд 20. Человеческий β-дефензин 2 играет важную роль в развитии атопического дерматита, который обычно ассоциируется с золотистым стафилококком [12].

Слюна больных гипер-IgE-синдромом имеет низкие уровни пептидов, которые индуцируются ИЛ-17, и обогащена β-дефензинами и гистаминами, характеризующимися высокой анти-

кандидозной активностью. Интерлейкин-17 непосредственно активирует промоторы для β-дефензина 3 мышей и человеческого β-дефензина 2. Интерлейкин-17А, но не ИЛ-22, оказывает прямое воздействие на слюнные железы человека, чем могут объясняться отсутствие гистатинов в слюне пациентов с гипер-IgE-синдромом и их восприимчивость к кандидозу через слизистую оболочку [13, 14].

Кожные и легочные инфекции при гипер-IgE-синдроме также могут быть связаны с нарушением дифференцировки Th17-клеток и передачи сигналов, повышением восприимчивости эпителия к инфекциям. Кератиноциты и бронхиальные эпителиальные клетки по сравнению с другими клетками оказывают более сильное влияние на Th17-цитокины, стимулирующие продукцию хемокинов и антибактериальных пептидов. Кожа и эпителиальные клетки легких эффективно секретируют антимикробные пептиды только при стимуляции комбинации Th17-цитокinov и классических провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли α, ИЛ-1β, интерферона-γ (ИФН-γ)). Для неэпителиальных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги, антибактериальные факторы активно секретируются при стимуляции



Клинические проявления гипер-IgE-синдрома

Проявления	Частота, %
Иммунологические	
Экзема	100
IgE более 2000 МЕ/мл	97
Эозинофилия	93
Фурункулы	87
Повторные пневмонии	87
Кожно-слизистый кандидоз	83
Сыпь новорожденных	81
Неиммунологические	
Повреждения слизистой оболочки полости рта	93
Характерное лицо	83
Минимальные травматические повреждения	71
Дилатация или извитость коронарных артерий	70
Гиперинтенсивные очаги в головном мозге	70
Гиперрастяжимость	68
Сколиоз	63
Задержка выпадения молочных зубов	>60
Гипертензия	54
Аневризма коронарной артерии	37
Мальформация Киари I типа	18
Остеоартроз	Нет данных
Краниосиностоз	Нет данных

провоспалительными не-STAT3-зависимыми цитокинами, такими как ИЛ-1 β [15].

Другие неиммунологические аспекты гипер-IgE-синдрома, скорее всего, связаны с нарушениями ремоделирования тканей. Поскольку матриксные металлопротеиназы (ММП) регулируют ремоделирование тканей, было проведено исследование их содержания в плазме крови больных гипер-IgE-синдромом. В группе из 37 пациентов с гипер-IgE-синдромом частота мутаций STAT3, ММП-8 и ММП-9 была примерно в 3 раза выше, чем у здоровых лиц в контрольной группе, в то время как концентрация ММП-3 была значимо ниже. Было установлено, что ММП-8 проявляет высокую ферментативную активность в отношении коллагена 1-го типа, более выраженную, чем другие интерстициальные коллагеназы, и участвует в остром воспалении легких [16]. Матриксная металлопротеиназа-3 задействована в фибринолизе и ангиогенезе, а также имеет важное значение при ремоделировании сосудов.

Патогенез сосудистых нарушений при гипер-IgE-синдроме может быть связан с дисрегуляцией ММП и трансформирующим фактором роста β (TGF- β) [17]. Другие заболевания, при которых выявляется дисрегуляция TGF- β , включают синдром Марфана и синдром Лойса-Дитца. При этих состояниях наблюдаются аналогичные сосудистые нарушения, сколиоз и повышенная растяжимость суставов [18].

Иммунологические и инфекционные проявления болезни

Аутосомно-доминантная форма гипер-IgE-синдрома характеризуется экземоподобными вы-

сыпаниями, абсцессами кожи, рецидивирующими синуситами и легочными инфекциями, кожно-слизистым кандидозом и злокачественными новообразованиями [3, 8, 19–21]. Частота иммунологических и неиммунологических проявлений гипер-IgE-синдрома приведена в таблице.

Высыпания обычно возникают на коже головы и лица в первые недели жизни, как правило, в виде гнойничковых или экземоподобных элементов [22]. При биопсии кожи может быть выявлен эозинофильный инфильтрат. Высыпания могут разрешиться или персистировать в виде экзематозного дерматита, ассоциированного с золотистым стафилококком. Антистафилококковая терапия и применение топических антисептиков обычно весьма эффективны в борьбе с ними [23].

Исходное описание синдрома Джоба включало инфекции кожи, отличающиеся отсутствием покраснения и повышения местной температуры, так называемые холодные абсцессы, которые являются универсальной особенностью заболевания [1]. Сопутствующих признаков хронического воспаления может не быть. Повторное появление фурункулов можно предотвратить при помощи тщательного ухода за кожей и проведения поддерживающей антистафилококковой терапии (например, триметоприм + сульфаметоксазол), но они могут возникать в проблемных областях кожи, например подмышками или в паху.

Рецидивирующие синусно-пульмональные инфекции при гипер-IgE-синдроме преимущественно бывают вызваны золотистым стафилококком, реже ассоциированы с пневмококком и гемофильной палочкой [3, 24]. Повреждение паренхимы легких напоминает изменения при муковисцидозе. Гнойный процесс в легких часто осложняется бронхоэктазами и пневматоцеле (рис. 2). Синегнойная палочка встречается часто и трудно поддается эрадикации, а нетуберкулезные микобактериозы легких встречаются с той же частотой, что и при муковисцидозе [25].

Пневматоцеле могут заселять нитевидные плесневые грибы, такие как аспергиллы и сцистоспории [26]. Вторичные инфекции трудно поддаются лечению и служат основной причиной заболеваемости и смертности у таких больных, в том числе вследствие легочного кровотечения [27]. Хотя удаление части легкого при пневматоцеле снижает риск развития вторичной инфекции и кровохарканья, хирургическая резекция часто осложняется бронхоплевральными свищами и ателектазами. Это, в свою очередь, приводит к инфицированию плевральной полости и хронической инфекции.



При гипер-IgE-синдроме также повышена восприимчивость к немикелиальным формам инфекции, в том числе к пневмоцистной пневмонии, кожно-слизистому кандидозу и эндемичным диморфным грибам. Подобно Т-клеточным иммунодефицитам (например, синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита или врожденная ВИЧ-инфекция), пневмоцистная пневмония может проявляться в младенческом возрасте, что должно вызывать беспокойство при иммунологической оценке [24]. Однако пневмоцистная пневмония при гипер-IgE-синдроме встречается нечасто, особенно у взрослых [13].

Для контроля кожно-слизистого кандидоза может потребоваться постоянный прием антифунгальных препаратов (рис. 3). Гистоплазма, кокцидиум и криптококк могут вызывать изолированное заболевание желудочно-кишечного тракта, а также кокцидиальный и криптококковый менингит [28–32].

Аутосомно-доминантная форма гипер-IgE-синдрома связана с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно неходжкинской лимфомы, происходящей из В-клеток и характеризующейся агрессивной гистологией, также могут возникать лимфома Ходжкина, лейкоз, рак вульвы, печени и легкого [9, 21, 33].

Неиммунологические проявления

При гипер-IgE-синдроме плеiotропное действие STAT3 обуславливает множество изменений, к которым относятся не только иммунологические, но и краниофациальные, сосудистые нарушения, изменения опорно-двигательного аппарата и зубов [3, 20, 21, 34]. Характерные черты лица (широкие крылья носа, выступающие лоб и подбородок, грубая кожа и асимметрия лица) становятся очевидными в позднем детском и раннем подростковом возрасте [3, 13]. Хотя эти изменения внешне очевидны, характерные черты лица трудно определить, за исключением размеров крыльев носа. Краниосиностозы и пороки развития Киари I типа, как правило, не требуют хирургической коррекции [34, 35].

Нарушения опорно-двигательного аппарата включают гиперрастяжимость, сколиоз, остеопению и переломы при легких травмах [3, 20]. Сколиоз может быть значительно выраженным и требовать хирургического вмешательства. У половины пациентов с гипер-IgE-синдромом отмечаются переломы при легких травмах, у большинства из них имеется остеопения, хотя не обнаружено тесной корреляционной связи между

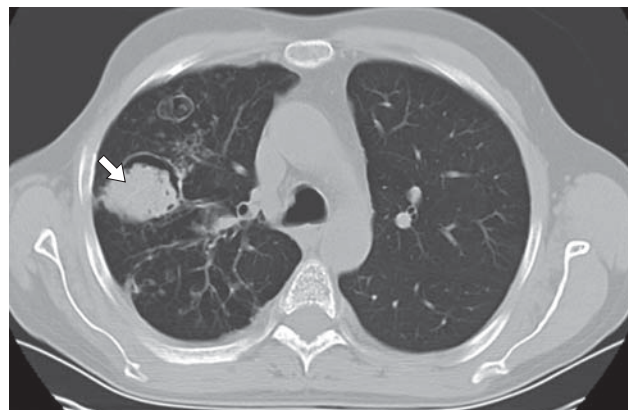


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с аутосомно-доминантной формой гипер-IgE-синдрома: бронхоэктазы и пневматоцеле с аспергилломой (стрелка).



Рис. 3. Хроническая грибковая инфекция ногтя (стрелка) у пациента с аутосомно-доминантной формой гипер-IgE-синдрома.

минеральной плотностью костной ткани и частотой переломов. Гиперрастяжимость суставов может служить причиной дегенеративных заболеваний суставов в молодом возрасте. Патология шейного отдела позвоночника встречается в возрасте 40–50 лет и может потребовать хирургического лечения.

У пациентов с гипер-IgE-синдромом часто наблюдается задержка выпадения молочных зубов с необходимостью хирургического их удаления [36]. Почти у всех пациентов имеются отклонения в ротовой полости, в том числе высокое куполообразное небо, фиброзное утолщение срединной линии твердого неба, множественные трещины на языке и слизистой рта [37]. Было отмечено, что дефект в сигнализации ИЛ-11 в случае изолированного краниосиностоза и задержки выпадения молочных зубов служит подтверждением того, что при гипер-IgE-синдроме происходит нарушение STAT3-опосредованного пути [38].



В последние годы также была выявлена связь гипер-IgE-синдрома с сосудистыми аномалиями, которые включают аневризмы, расширение и извитость артерий среднего калибра, лакунарные инфаркты [27, 35, 39, 40]. У одного пациента с гипер-IgE-синдромом был описан инфаркт миокарда в результате аневризмы коронарной артерии. Также имеются сообщения об единичных случаях двусторонних мешотчатых аневризм сонной артерии и средней мозговой артерии у таких больных. Эти наблюдения послужили основой для дальнейших исследований сосудов у пациентов с гипер-IgE-синдромом [35, 40]. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных с гипер-IgE-синдромом было установлено, что аневризмы и извитость коронарных артерий являются частым признаком болезни. Примерно у 70% пациентов с гипер-IgE-синдромом имела дилатация или извитость коронарных артерий. Также у больных с гипер-IgE-синдромом отмечается высокая заболеваемость артериальной гипертонией, но атеросклероз обнаруживается реже, что указывает на участие STAT3 в ремоделировании сосудов [39, 41].

При МРТ головного мозга у большинства пациентов с гипер-IgE-синдромом выявляется локальная гиперинтенсивность, которая увеличивается с возрастом. Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Они, как правило, не связаны с неврологическими расстройствами, могут быть представлены локальными участками демиелинизации [35]. Однако их связь с ишемией или инфекцией до сих пор не ясна.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Лабораторные отклонения при гипер-IgE-синдроме включают эозинофилию и повышение уровня IgE более 2000 МЕ/мл. Уровень IgE с возрастом может снижаться и в зрелом возрасте иногда достигает нормальных значений, несмотря на сохраняющиеся симптомы. Нет четкой корреляционной связи между уровнем сывороточного IgE, эозинофилией и тяжестью заболевания [3, 20]. Интересно, что у пациентов с гипер-IgE-синдромом очень редко встречается аллергия на пищевые продукты, что позволяет отличить его от дефицита DOCK8.

Содержание IgG и IgM в сыворотке, как правило, нормальное, а IgA – нормальное или низкое. Однако у некоторых пациентов с гипер-IgE-синдромом наблюдается низкое содержание специфических антител. У небольшой части больных обнаруживается нейтропения. Содер-

жание лимфоцитов обычно нормальное. При фенотипировании лимфоцитов выявляется уменьшение содержания субпопуляций Т-клеток (CD45RO⁺) и В-клеток памяти [4, 13]. Причем значительно снижается уровень Т-клеток памяти, которые продуцируют ИЛ-17 (Th17-клетки). Гипер-IgE-синдром также связан со снижением CD27⁺ В-клеток [20].

Лечение

Методов лечения основного дефекта при гипер-IgE-синдроме в настоящее время не существует. Терапия гипер-IgE-синдрома заключается в надлежащем уходе за кожей, профилактике и интенсивном лечении бактериальных и грибковых инфекций, дренировании абсцессов. Поскольку у пациентов с гипер-IgE-синдромом могут отсутствовать классические признаки и симптомы инфекции, такие как лихорадка и озноб, для выявления инфекции важное значение имеют тщательный сбор анамнеза и объективный осмотр, а также рентгенорадиологические исследования.

Профилактическое назначение антибиотиков против золотистого стафилококка (например, триметоприм + сульфаметоксазол) способствует значимому снижению частоты пневмоний и ее осложнений (сепсис, респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Эмпирическая антибактериальная терапия пневмонии должна охватывать *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Прекращение антибактериальной терапии часто приводит к рецидиву заболевания [7].

Уход за кожей, как правило, включает профилактическое назначение антистафилококковых антибиотиков и санацию хлоргексидином, которые уменьшают проявления экзематозного дерматита и предотвращают развитие холодных абсцессов. Применение антисептиков, в том числе купание в хлорированных бассейнах, эффективно уменьшает колонизацию золотистого стафилококка.

Противогрибковая профилактика обычно не показана, но может быть полезной у пациентов с рецидивирующими или хроническими кандидозными инфекциями (например, онихомикозом, вагинальным кандидозом). Наиболее эффективными являются пероральные триазольные противогрибковые препараты. Противогрибковые средства (итраконазол, вориконазол и позаконазол) следует применять у больных с грибковыми инфекциями легких или колонизацией. Профилактика аспергиллеза может быть полезной у пациентов с гипер-IgE-синдромом и пневматоцеле, так как в таких случаях имеет



место более высокий риск развития аспергиллезной инфекции.

Отмечено, что прием циклоспорина А в дозе 3–5 мг/кг/сут приводит к значительному улучшению клинического состояния больных, снижению уровня IgE сыворотки и улучшению хемотаксической функции нейтрофилов [7]. Однако циклоспорин А не следует использовать в качестве препарата терапии первой линии или поддерживающего лечения, его назначают лишь на короткое время пациентам с рефрактерной формой заболевания.

Внутривенный иммуноглобулин в высокой дозе обладает иммунорегуляторными и противовоспалительными свойствами, снижает повышенный под влиянием ИЛ-4 уровень IgE и увеличивает его катаболизм и, следовательно, может сокращать частоту инфекций и уменьшать проявления дерматита. Ежемесячное введение низких доз иммуноглобулина использовалось у пациентов, у которых не было ответа на стандартные методы лечения. Отмечено, что дефект продукции антител при гипер-IgE-синдроме варьирует, что мешало назначению иммуноглобулинов [42]. Некоторые авторы утверждают, что у пациентов, получавших иммуноглобулины, частота инфекционных осложнений значимо снижалась. Следует отметить, что антистафилококковая профилактика показана всем пациентам с гипер-IgE-синдромом [43].

Ряд авторов сообщали об эффективности плазмафереза у больных с дерматитом и инфекциями. Также выявлено, что подкожное введение ИФН- γ в дозе 0,05 мг/м² 3 раза в неделю приводило к снижению продукции IgE и улучшению хемотаксиса нейтрофилов. Дефицит ИФН- γ считается одной из иммунных дисфункций при гипер-IgE-синдроме. Лечение с применением ИФН- γ следует проводить с особой осторожностью, так как оно может способствовать развитию аутоиммунной тромбоцитопении [7].

Роль трансплантации костного мозга (ТКМ) при гипер-IgE-синдроме не ясна. Первая ТКМ была выполнена у 7-летней девочки, состояние которой после операции значительно улучшилось. Однако через несколько лет после ТКМ, несмотря на приживление трансплантата, симптомы болезни рецидивировали. В других работах также отмечалось усугубление восприимчивости к инфекциям и повышение уровня IgE после ТКМ [20, 44]. Вместе с тем есть предположение, что своевременное проведение ТКМ может предотвратить прогрессирование болезней легких и других заболеваний.

Причины вариабельности клинического течения гипер-IgE-синдрома могут быть разнообраз-

ными, поэтому какой-либо один терапевтический подход может помочь одному конкретному пациенту, но не всем. В последнее время было установлено, что моноклональные антитела к IgE (омализумаб) приводят к снижению уровня IgE сыворотки с уменьшением проявлений атопии. Следует надеяться, что омализумаб окажется эффективным средством при лечении гипер-IgE-синдрома.

Заключение

Гипер-IgE-синдром – редкое первичное иммунодефицитное заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся дефектами иммунной системы, соединительной ткани, скелета, головного мозга и сосудистыми нарушениями вследствие генетической мутации в STAT3 и дисрегуляции цитокинов иммунной системы. Изучение патогенеза гипер-IgE-синдрома позволит получить представление о роли Th17 и дисрегуляции ИЛ-17, ИЛ-21 при хроническом кожно-слизистом кандидозе, а также поможет в выявлении патогенетических механизмов развития других, более распространенных заболеваний, таких как сколиоз, экзема, стафилококковые инфекции, атеросклероз и аневризмы сосудов, остеопороз.

Список литературы

1. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966 May; 1(7445):1013-5.
2. Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. Extreme hyperimmunoglobulinemia-E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972 Jan;49(1):59-70.
3. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, O'Connell AC, Puck JM. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *The New England Journal of Medicine* 1999 Mar;340(9):692-702.
4. Buckley RH. The hyper-IgE syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2001 Feb;20(1):139-54.
5. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, Freeman AF, Demidowich A, Davis J, Turner ML, Anderson VL, Darnell DN, Welch PA, Kuhns DB, Frucht DM, Malech HL, Gallin JI, Kobayashi SD, Whitney AR, Voyich JM, Musser JM, Woellner C, Schäffer AA, Puck JM, Grimbacher B. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2007 Oct;357(16):1608-19.
6. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 Aug;448(7157):1058-62.
7. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, Jahanbani-Ardakani H, Abtahi SH. Hyperimmunoglobulin E syndrome: genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *Journal of Research in Medical Sciences* 2017 Apr;22:53.
8. Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *International Reviews of Immunology* 2016;35(1): 39-56.



9. Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE syndromes and the lung. *Clinics in Chest Medicine* 2016 Sep;37(3):557-67.
10. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Research and Therapy* 2012 Nov;14(6):228.
11. Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, Cobat A, Ouachée-Chardin M, Toulon A, Bustamante J, Al-Muhsen S, Al-Owain M, Arkwright PD, Costigan C, McConnell V, Cant AJ, Abinun M, Polak M, Bougnères PF, Kumararatne D, Marodi L, Nahum A, Roifman C, Blanche S, Fischer A, Bodemer C, Abel L, Lilic D, Casanova JL. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *The Journal of Experimental Medicine* 2010 Feb;207(2):291-7.
12. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine* 2002 Oct;347(15):1151-60.
13. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Annals of New York Academy of Sciences* 2012 Feb;1250:25-32.
14. Conti HR, Baker O, Freeman AF, Jang WS, Holland SM, Li RA, Edgerton M, Gaffen SL. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome. *Mucosal Immunol* 2011 Jul;4(4):448-55.
15. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Karasuyama H. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *Journal of Experimental Medicine* 2009 Jun;206(6):1291-301.
16. Sekhsaria V, Dodd LE, Hsu AP, Heimall JR, Freeman AF, Ding L, Holland SM, Uzel G. Plasma metalloproteinase levels are dysregulated in signal transducer and activator of transcription 3 mutated hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011 Nov;128(5):1124-7.
17. Smola S, Schroer N, Pahne J, Wickenhauser C, Smola S. Molecular pathobiology of human cervical high-grade lesions: paracrine STAT3 activation in tumor-instructed myeloid cells drives local MMP-9 expression. *Cancer Research* 2011 Jan;71(1):87-97.
18. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *The New England Journal of Medicine* 2006 Aug;355(8):788-98.
19. Odio CD, Milligan KL, McGowan K, Rudman Spergel AK, Bishop R, Boris L, Urban A, Welch P, Heller T, Kleiner D, Jackson MA, Holland SM, Freeman AF. Endemic mycoses in patients with STAT3-mutated hyper-IgE (Job) syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015 Nov;136(5):1411-3.
20. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Disease Markers* 2010;29(3-4):123-30.
21. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, Anderson VL, Jaffe ES, Holland SM, Wilson WH. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leukemia & Lymphoma* 2004 Dec;45(12):2521-5.
22. Eberting CL, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Archives of Dermatology* 2004 Sep;140(9):1119-25.
23. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009 May;123(5):e808-14.
24. Freeman AF, Davis J, Anderson VL, Barson W, Darnell DN, Puck JM, Holland SM. *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):E1271-5.
25. Melia E, Freeman AF, Shea YR, Hsu AP, Holland SM, Olivier KN. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009 Sep;124(3):617-8.
26. Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP, Freeman AF, Holland SM. Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 Jun;125(6):1389-90.
27. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezado M, Anderson V, Puck JM, Holland SM. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007 May;119(5):1234-40.
28. Hutto JO, Bryan CS, Greene FL, White CJ, Gallin JI. Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulinemia E-recurrent infection (Job's) syndrome. *Gastroenterology* 1988 Mar;94(3):808-12.
29. Steiner SJ, Kleiman MB, Corkins MR, Christenson JC, Wheat LJ. Ileocecal histoplasmosis simulating Crohn disease in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009 Aug;28(8):744-6.
30. Desai K, Huston DP, Harriman GR. Previously undiagnosed hyper-IgE syndrome in an adult with multiple systemic fungal infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996 Dec;98(6 Pt 1):1123-4.
31. Powers AE, Bender JM, Kumánovics A, Ampofo K, Augustine N, Pavia AT, Hill HR. *Coccidioides immitis* meningitis in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome due to a novel mutation in signal transducer and activator of transcription. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009 Jul;28(7):664-6.
32. Garty BZ, Wolach B, Ashkenazi S, Weismart Y, Rachmel A, Nitzan M. Cryptococcal meningitis in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology* 1995 Aug;6(3):175-7.
33. Oztup I, Demirkan B, Tarhan O, Kayahan H, Yilmaz U, Kargi A, Alakavuklar M. The development of pulmonary adenocarcinoma in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficiency condition. *Tumori* 2004 Jan-Feb;90(1):132-5.
34. Hoger PH, Boltshauser E, Hitzig WH. Craniosynostosis in hyper-IgE syndrome. *European Journal of Pediatrics* 1985 Nov;144(4):414-7.
35. Freeman AF, Collura-Burke CJ, Patronas NJ, Ilcus LS, Darnell D, Davis J, Puck JM, Holland SM. Brain abnormalities in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* 2007 May;119(5):e1121-5.
36. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2000 Feb;89(2):177-85.
37. Domingo DL, Freeman AF, Davis J, Puck JM, Tianxia W, Holland SM, Hart TC. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin-E syndrome. *Oral Diseases* 2008 Jan;14(1):73-81.
38. Nieminen P, Morgan NV, Fenwick AL, Parmanen S, Veistinen L, Mikkola ML, van der Spek PJ, Giraud A, Judd L, Arte S, Brueton LA, Wall SA, Mathijssen IM, Maher ER, Wilkie AO, Kreiborg S, Thesleff I. Inactivation of IL 11 signaling causes craniosynostosis, delayed tooth eruption, and supernumerary teeth. *The American Journal of Human Genetics* 2011 Jul;89(1):67-81.
39. Abd-Elmoniem KZ, Ramos N, Yazdani SK, Ghanem AM, Holland SM, Freeman AF, Gharib AM. Coronary atherosclerosis and dilation in hyper IgE syndrome patients: depiction by magnetic resonance vessel wall imaging and pathological correlation. *Atherosclerosis* 2017 Mar;258:20-5.
40. Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, Arai AE, Lederman RJ, Rosing DR, Holland SM. Coronary artery aneurysms in pa-



tients with hyper-IgE recurrent infection syndrome. Clinical Immunology 2007 Mar;122(3):255-8.

41. Freeman AF, Avila EM, Shaw PA, Davis J, Hsu AP, Welch P, Matta JR, Hadigan C, Pettigrew RI, Holland SM, Gharib AM. Coronary artery abnormalities in hyper-IgE syndrome. Journal of Clinical Immunology 2011 Jun;31(3):338-45.
42. Sheerin KA, Buckley RH. Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1991 Apr;87(4):803-11.

43. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 1998 Aug;81(2):153-8.

44. Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, Spitzer G, Kjeldsberg CR, Hill HR. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. The American Journal of Medicine 1998 Aug;105(2):162-4.

Hyperimmunoglobulin E Syndrome

E.Kh. Anaev

Hyperimmunoglobulin E syndrome (hyper IgE syndrome, Job syndrome) includes a number of primary immunodeficiency syndromes accompanied by increased levels of serum immunoglobulin E (IgE), typical recurrent staphylococcal skin abscesses, eczema and pulmonary infections. Hyper IgE syndrome has autosomal dominant and recessive forms. Autosomal dominant form is associated with STAT3 mutation and results in connective tissue, skeletal, vascular and dental abnormalities. The article reviews general clinical features, immunological, non-immunological and infectious manifestations of the disease, as well as current methods of treatment.

Key words: hyper IgE syndrome, Job syndrome, autosomal dominant form, clinical manifestations, treatment.

Серия Российского респираторного общества



Интенсивная терапия в пульмонологии: Монография Под ред. С.Н. Авдеева (Серия Российского респираторного общества; гл. ред. серии А.Г. Чучалин)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных

диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохарканье и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил. Т. 2. 312 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51