

Шилкина Н.П.¹, Дряженкова И.В.², Масина И.В.¹, Виноградов А.А.¹, Юнонин И.Е.¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ E

¹ ФГБОУ Во «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль» ОАО «РЖД», 150030, Ярославль, Россия

В настоящее время выявлена гетерогенность патогенеза иммуновоспалительных заболеваний с повышением при некоторых нозологических формах содержания иммуноглобулина E (IgE), что требует дальнейшего изучения. Цель исследования — проанализировать данные литературы, представить ретроспективный анализ и собственные наблюдения больных с повышенным содержанием IgE в крови. Материал и методы. У 7 пациентов с возможным генезом заболевания и 130 больных ревматического профиля, обследованных ранее, проведен анализ содержания IgE радиоиммунным методом или методом иммуноферментного анализа. Результаты. Представлены клинические наблюдения больных с гипериммуноглобулинемией E. Обсуждаются возможности генетического анализа и связь повышения содержания IgE с сосудистыми поражениями при ревматических заболеваниях. Заключение. При сложностях в постановке диагноза у больных с лихорадочным синдромом неясной этиологии при повышении IgE следует иметь в виду аутовоспалительный генез процесса. Требуется дальнейшее изучение роли гипериммуноглобулинемии E в патогенезе указанных состояний.

Ключевые слова: гипериммуноглобулинемия E; аутовоспаление; облитерирующий тромбангиит.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Масина И.В., Виноградов А.А., Юнонин И.Е. Клиническое значение гипериммуноглобулинемии E. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):419–423. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-419-423

Для корреспонденции: Шилкина Наталия Петровна — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней; e-mail: shilkin39@mail.ru

Shilkina N.P.¹, Dryazhenkova I.V.², Masina I.V.¹, Vinogradov A.A.¹, Yunonin I.E.¹

CLINICAL RELEVANCE OF DERATED IMMUNOGLOBULIN E SYNDROME

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia

²Railway Clinical Hospital at the Yaroslavl Station, ОАО «РЗhd», 150030, Yaroslavl, Russia

Heterogeneity of immuno-inflammatory diseases pathogenesis has been revealed with high concentration of immunoglobulin E in some nosological forms, which requires further study.

Aim. To analyze literature data, to present retrospective analysis and personal observations of patients with high concentration of IgE in the blood. **Material and methods.** In 7 patients with autoinflammatory diseases and 130 rheumatic patients, examined earlier, the analysis of IgE concentration has been carried out by radio-immune method or by immune-enzyme analysis. **Results.** Clinical observations of patients with derated immunoglobulin E syndrome are represented. The possibilities of genetic analysis and the connection of the derated IgE syndrome with vascular dysfunctions in rheumatic diseases are discussed. **Conclusion.** When making diagnosis is complicated in patients with inflammatory syndrome of unclear etiology and high IgE concentration in the blood, it is necessary to keep in mind the autoinflammatory genesis of this process. Further study of the role of the derated immunoglobulin E syndrome in pathogenesis is required.

Key words: high immunoglobulin E concentration, autoinflammation, Buerger's disease.

For citation: Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Masina I.V., Vinogradov A.A., Yunonin I.E. Clinical significance hyperimmunoglobulin E syndrome. *Klinicheskya meditsina.* 2020;98(6):419–423. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-419-423>

For correspondence: Nataliya P. Shilkina — MD, PhD, DSc, prof. head of the Department of propaedeutics of internal diseases; e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.02.20

Практические врачи, и прежде всего аллергологи, хорошо осведомлены о диагностической ценности определения иммуноглобулина E (IgE) при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым.

На консультацию к ревматологам часто направляют больных с диагнозами «системное заболевание», «аутоиммунное заболевание» или «ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы для исключения инфекционных, гематологических, опухолевых и других процессов, но диагноз остается неясным, так как сохраняются ли-

хорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, центральной нервной системы и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и С-реактивный белок, а также IgE резко повышаются.

Клинические проявления, этиология и патогенез гипер-IgE-синдромов представлены в статье A.F. Freeman, S.M. Holland [1]. Указано, что в 1966 г. был описан синдром Иова (синдром Джоба, Job syndrome), названный по имени библейского Иова, на долю которого выпали все жизненные трудности: потеря имущества, гибель потомства, злая жена, сомневающиеся друзья и тяжелое генерализованное поражение кожи

неясной этиологии. Кожа Иова была «охвачена» язвами, «болячками», фурункулами, болезненными нарывами. Позднее педиатры R.H. Buckley и соавт. [2] дали характеристику синдрома с чрезвычайно высокими показателями IgE в сочетании с характерными чертами лица, экземой, рецидивирующими фурункулами и пневмониями. Этот синдром был назван в честь исследовательницы — синдром Бакли (Buckley syndrome). Повышенные уровни IgE, а также дефект хемотаксиса нейтрофилов подтвердили тождественность синдромов Иова и Бакли. В специальной литературе используются следующие термины: синдром гипериммуноглобулинемии E, гипер-IgE-синдром, синдром гиперпродукции IgE, синдром Бакли, синдром Джоба (Job syndrome) [3].

В развитии аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома выявлена ключевая роль дефекта гена *STAT3*. Доказана связь мутаций в гене *DOCK8* с аутосомно-рецессивным вариантом болезни [4–7].

В гене *STAT3* выявлены также и ранее неизвестные мутации типа 1067C→G (p.P356R) [8]. В диагнозе болезни обычно указывают тип наследования.

Белок *STAT3* отвечает за передачу провоспалительных (от IL-6) и противовоспалительных сигналов (от IL-10). В норме через *STAT3* происходит регуляция миелопоэза, генерация Т-хелперов 17-го типа, играющих важную роль в защите организма от внеклеточных бактерий и патогенных грибов, а также в подавлении активности остеокластов. Описано более 30 мутаций *STAT3*. Аномально высокая продукция IgE, вероятно, опосредуется через усиление влияния IL-4 на В-клетки в отсутствие регулирующего действия IL-10. Белок *DOCK8* участвует в клеточной миграции, клеточной адгезии, фагоцитозе, развитии и функционировании Т- и В-клеток. Недостаточность *DOCK8* обуславливает снижение резистентности к грибковому, бактериальному и в особенности к вирусному инфицированию. *DOCK8* также обеспечивает один из путей активации *STAT3* в В-клетках. Видимо, увеличение уровня IgE происходит по описанному выше механизму, только за счет дефекта функционирования *STAT3* [3].

В литературе дается определение синдрома гипериммуноглобулинемии E (IgE) (по МКБ-10: класс III. D82.4) — это мультисистемное, аутосомное заболевание, характеризующееся первичным иммунодефицитным состоянием, повторными стафилококковыми абсцессами кожи и мягких тканей с «холодным» течением, пневмониями с исходом в пневматоцеле (легочные буллы), чрезвычайно высокими показателями IgE (более 1000 ЕД/мл; в норме менее 130 ЕД/мл), эозинофилией, специфическими аномалиями соединительной ткани, скелета и зубной эмали [4, 6, 7].

Пневматоцеле и гематологические осложнения чаще встречались у больных с *STAT3*-генной мутацией, так же как и более высокие титры IgE в сыворотке крови. В то же время количество эозинофилов было выше у больных с *DOCK8*-дефицитом [7].

У больных с мутацией в *STAT3* имеет место предрасположенность к слизисто-кожным кандидозам и стафилококковым кожным и легочным инфекциям. Были изучены функции нейтрофилов и влияние эозинофилии. Ускоренная гибель нейтрофилов, связанная с их повышенным лизисом под влиянием *Staphylococcus aureus* у больных с *STAT3*-дефицитными состояниями, приводит к деструкции тканей [9].

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно с низким уровнем CD4, могут иметь гипер-IgE и эозинофилию. Приведено клиническое наблюдение с развитием в подобных случаях эозинофильного миокардита с положительным эффектом от стероидной терапии [10].

При IgE-синдроме имеет место патология церебральных сосудов с формированием аневризм, что требует постоянного наблюдения больных данного профиля [11].

В работе Katarzyna Jończyk-Potoczna и соавт. [12] представлены 3 больных с гипер-IgE синдромом. В одном случае имела место аспергиллома на фоне поствоспалительной кисты, во втором — пневмония с плевральным выпотом, циррозом легкого с последующей лобэктомией и в третьем — сформировался стафилококковый абсцесс. Среди осложнений описаны бронхоэктазы, параназальные синуситы, отит.

В настоящее время из группы иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) выделены аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — генетически детерминированные процессы, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена, к которым относится целый ряд заболеваний, прежде всего моногенных периодических лихорадок, включая семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), или периодическую болезнь, криопирин-ассоциированные синдромы (КАПС) типа семейной холодовой крапивницы, а также немонагенных (мультифакторальных) заболеваний [13, 14].

Материал и методы

Приводим описание 7 случаев больных с гипериммуноглобулинемией E и ретроспективный анализ 130 больных ревматического профиля, у которых был определен IgE. Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом (верхняя граница нормы составила 100,0 кЕД/л) или методом иммуноферментного анализа (норма < 100 МЕ/мл).

Результаты

Ранее нами был опубликован случай редкого заболевания, постановка диагноза которого вызвала значительные трудности [15].

При поступлении в стационар больной предъявлял жалобы на лихорадку с периодическими подъемами до 38,5–39,0 °С, похудание за 2 мес. на 5 кг, снижение аппетита, потливость в ночное время, общую слабость.

Болен около 6 мес. Был направлен в стационар для обследования с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

Этапы диагностического поиска включали исключение инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, туберкулеза, инфекционного эндокардита — результаты были отрицательными. Затем предполагалось наличие септического состояния в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа и наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге. Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, и последующие трехкратные посева крови, а также толстая капля наличия возбудителя не выявили. Первичный очаг также не был определен. Анализ крови на прокальцитонин был отрицательным.

Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом всеми доступными клиническими, функциональными и лучевыми методами исследования с негативным результатом. Выраженные изменения при 3 повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни, но полученные данные позволили трактовать изменения только как реактивные. Повторно в гематологическом центре рассмотрены мазки 3 стерильных пунктатов. Заключение: лейкомоидная реакция по нейтрофильному типу, синдром ускоренной СОЭ (повышалась до 75 мм/ч), нормохромная анемия легкой степени тяжести.

Выполнено иммунологическое исследование крови, в котором получены высокие значения IgE — 1014,5 МЕ/мл (при норме < 100 МЕ/мл), незначительное повышение IgA до 4,97 г/л (норма до 4,0 г/л) и ревматоидный фактор до 21,5 ЕД/л (при норме < 15 ЕД/л). Антиядерные антитела (АНА) отрицательные. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АТ) к миелопероксидазе IgG — 13,42 отн. ЕД/мл (норма < 20), АТ к протеиназе-3 IgG — 0,37 отн. ЕД/мл (норма < 20), СРБ — 133 мг/л (норма 0–5 мг/л).

Антибиотикотерапия была неэффективной. Только после вовлечения в процесс хрящей ушных раковин и носа был поставлен диагноз «рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа». По МКБ-10 относится к классу XIII.M.94.1. Получен эффект от назначения глюкокортикостероидов.

Было рекомендовано исследование цитокинового профиля, в частности интерлейкина-1 и интерлейкина-17, антител к коллагену II типа и проведение молекулярно-генетического анализа в лаборатории г. Москвы. Диагноз был подтвержден.

Обследованы 6 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения аутоиммунного заболевания с диагнозом «холодовая крапивница». Больны с детства. Двое из них заболели после переезда из теплого климата в более холодный. Рецидивировали высыпания на коже уртикарного характера в холод-

ное время года, в связи с чем в течение нескольких лет четыре человека не ходили в школу, занимались дома. Трое больных не могли употреблять холодную пищу. Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE — от 1015 до 2138 МЕ/мл. Эффекта от широкого спектра антиаллергических препаратов не было. Глюкокортикостероиды не назначали.

Двое больных направлены на консультацию в Москву для проведения молекулярно-генетического анализа и назначения терапии, если будут выявлены показания, биологически активными препаратами.

Следует отметить, что во всех представленных наблюдениях не было выявлено эозинофилии.

В настоящее время предлагают относить эти случаи к группе АВЗ типа криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейная холодовая крапивница криопирин-ассоциированная – FCU (Familial Cold Urticaria) [14, 16].

Выявленный в настоящее время аутовоспалительный генез некоторых иммуновоспалительных заболеваний определяет новые подходы к их диагностике и лечению. В настоящем сообщении авторы хотели привлечь внимание к трудностям постановки диагноза у больных со значительным повышением уровня IgE. Безусловно, эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина Е (IgE) (по МКБ-10: класс III.D82.4). Только в одном из приведенных наблюдений было осуществлено генетическое исследование, подтвердившее диагноз, так как ранее отсутствовала реальная возможность проведения подобных исследований в клинической практике. При ретроспективной оценке этих случаев гипериммуноглобулинемия Е вызывает значительный интерес.

Были ретроспективно проанализированы данные, опубликованные ранее, о содержании IgE у 130 ревматических больных: 67 — системными васкулитами (СВ), 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями. IgE определяли радиоиммунным методом [17].

У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите — соответственно в 33, 33 и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите (УП) — в 18%. При неспецифическом аортоартериите повышение IgE выявлено только у 1 из 12 (8%) больных. В то же время при облитерирующем тромбангиите (ОТ) увеличение IgE имело место у 46% больных. Повышение IgE при ОТ чаще наблюдалось у пациентов молодого возраста, при прогрессировании заболевания, сочетанном поражении верхних и нижних конечностей, кожи (мраморность рисунка, язвы, некрозы), тромботических осложнениях. Увеличение concentra-

ции IgE при УП отмечалось у больных с бронхоспастическим синдромом и язвами кожи. Гиперпродукция IgE при СКВ ассоциировалась с наличием капилляритов, сетчатого ливедо, вазоспастического синдрома, а при РА — с ревматоидными узлами, полинейропатией, сетчатым ливедо, синдромами Рейно и Шегрена. Гиперпродукция IgE чаще наблюдалась у мужчин. Не выявлено взаимосвязи между повышением IgE и аллергическими реакциями у больных. Эозинофилия отсутствовала.

Вероятно, IgE-обусловленные реакции играют определенную роль прежде всего при сосудистых нарушениях у больных ревматического профиля.

Обсуждение

В настоящем сообщении авторы хотели привлечь внимание к трудностям постановки диагноза у больных со значительным повышением уровня IgE, притом что аллергические реакции отсутствовали. Эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина E (IgE) (по МКБ-10: класс III. D82.4). Только в 3 из приведенных наблюдений было осуществлено генетическое исследование, подтвердившее диагноз, так как ранее отсутствовала возможность их проведения в клинической практике. При ретроспективной оценке этих случаев выявленная ранее гипериммуноглобулинемия E вызовет значительный интерес в аспекте новых взглядов на гетерогенность патогенеза ИВЗ [13, 14].

Заболевания, сопровождающиеся повышением IgE, в основном диагностируют педиатры, хотя ревматологи могут встречать эти болезни и в более старших возрастных группах. В литературе активно обсуждается роль аутовоспаления в их патогенезе. АВЗ характеризуются наличием периодических приступов лихорадки и клинической симптоматики, напоминающей инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для аутоиммунных заболеваний (АИЗ), не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса помимо лихорадки проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [14, 18, 19].

АВЗ определяются как гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически обусловленных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией интерлейкина-1 β (IL-1 β) [13, 20, 21].

Представлены обзорные статьи о роли аутовоспаления в патогенезе болезни Бехчета [22–24], геморрагического васкулита [25], идиопатического лобулярного панникулита [26].

Выявленный в настоящее время аутовоспалительный генез некоторых иммуновоспалительных заболеваний, связанный с антиген-индуцированным синте-

зом антител или активацией Т-лимфоцитов, определяет новые подходы к их диагностике и лечению [16, 27].

Заключение

Полученные данные подтверждают гетерогенность патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Настоящее сообщение имеет цель привлечь внимание ревматологов к гипериммуноглобулинемии E, ее возможной связи с аутовоспалением и подчеркнуть необходимость дальнейшего исследования этой проблемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res.* 2009;65:32–37. DOI:10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5.
- Buckley R.H., Wray B.B., Belmaer E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics.* 1972;49:59–70.
- Баторов Е. Синдром Иова. *Кампен-стиль.* 2013;124:27–30.
- Chaimowitz N.S., Branch J., Reyes A., Vargas-Hernández A., Orange J.S., Forbes L.R., Ehlayel M., Purayil S.C., Al-Nesf M.A., Vogel T.P. A Novel STAT3 Mutation in a Qatari Patient With Hyper-IgE Syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:130. DOI: 10.3389/fped.2019.00130.
- Deng Y., Li T., Xie X., Xia D., Ding L., Xiang H., Ma J.J., Li W. Hyper IgE syndrome associated with novel and recurrent STAT3 mutations: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14003. DOI: 10.1097/MD.00000000000014003.
- Hakim A., Bazan I.S., Sanogo M.L., Manning E.P., Pollak J.S., Chupp G.L. Pulmonary artery pseudoaneurysm causing massive hemoptysis in hyperimmunoglobulin E syndrome: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12890-019-0797-7.
- Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdolrahim Poor Heravi S. et al. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043.
- Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil PV., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr. Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053.
- Farmand S., Kremer B., Häfner M., Pütsep K., Bergman P., Sundin M., Ritterbusch H., Seidl M., Follo M., Henneke P., Henriques-Normark B. Eosinophilia and reduced STAT3 signaling affect neutrophil cell death in autosomal-dominant Hyper-IgE syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(12):1975–1988. DOI: 10.1002/eji.201847650.
- Thawabi M., Habib M., Shaaban H., Shamoof F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A Case Report. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6(7):338–41. DOI: 10.4103/1947-2714.136918.
- Nussbaum E.S., Torok C.M., Carroll J., Gunderman A.M. Delayed development of a de novo contralateral middle cerebral artery aneurysm in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome: A case report. *Interv. Neuroradiol.* 2019;25;25(4):442–446. DOI: 10.1177/1591019919828657.
- Katarzyna Jończyk-Potoczna, Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Małgorzata Warzywoda, Anna Bręborowicz, and Bogdan Pawlak. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) — radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol. J. Radiol.* 2012;77(2):69–72. PMC3403805; PMID: 22844313.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):271–280. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280.
- Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):253–256. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256.

16. Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
17. Шилкина Н.П., Баранов А.А., Насонов Е.Л., Саморядова О.Б. Иммуноглобулин E и поражение сосудов при ревматических заболеваниях. *Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов*. Минск, 1991:193–194.
18. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49–63. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63.
19. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;1:48–54. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.
20. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4–20. DOI: 10.14412/terarkh20178964-20.
21. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–101.
22. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244–246. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246.
23. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров Е.А., Зыкова А.С., Кузнецова Е.И., Бородин О.О., Никифорова Н.В., Новиков П.И. Современные представления о болезни Бехчета. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):58–66.
24. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri L., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheumatic Dis.* 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
25. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив*. 2018;10:109–114. DOI: 10.26442/terakh201890104-114.
26. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339–345. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345.
27. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуноспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86

REFERENCES

1. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res.* 2009;65:32–37. DOI:10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5.
2. Buckley R.H., Wray B.V., Belmaer E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49:59–70.
3. Batorov Y. Job's syndrome. *Katren-style*. 2013;124:27–30 (in Russian).
4. Chaimowitz N.S., Branch J., Reyes A., Vargas-Hernández A., Orange J.S., Forbes L.R., Ehlayel M., Purayil S.C., Al-Nesf M.A., Vogel T.P. A Novel STAT3 Mutation in a Qatari Patient With Hyper-IgE Syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:130. DOI: 10.3389/fped.2019.00130.
5. Deng Y., Li T., Xie X., Xia D., Ding L., Xiang H., Ma J.J., Li W. Hyper IgE syndrome associated with novel and recurrent STAT3 mutations: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14003. DOI:10.1097/MD.00000000000014003.
6. Hakim A., Bazan I.S., Sanogo M.L., Manning E.P., Pollak J.S., Chupp G.L. Pulmonary artery pseudoaneurysm causing massive hemoptysis in hyperimmunoglobulin E syndrome: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12890-019-0797-7.
7. Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdollahim Poor Heravi S. et al. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043.
8. Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil P.V., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr. Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053.
9. Farmand S., Kremer B., Häffner M., Pütsep K., Bergman P., Sundin M., Ritterbusch H., Seidl M., Follo M., Henneke P., Henriques-Normark B. Eosinophilia and reduced STAT3 signaling affect neutrophil cell death in autosomal-dominant Hyper-IgE syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(12):1975–1988. DOI: 10.1002/eji.201847650.
10. Thawabi M., Habib M., Shaaban H., Shamon F. Acute Eosinophilic Myocarditis and Hyper IgE in HIV Infection: A Case Report. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014;6(7):338–41. DOI: 10.4103/1947-2714.136918.
11. Nussbaum E.S., Torok C.M., Carroll J., Gunderman A.M. Delayed development of a de novo contralateral middle cerebral artery aneurysm in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome: A case report. *Interv. Neuroradiol.* 2019;25;25(4):442–446. DOI: 10.1177/1591019919828657.
12. Katarzyna Jończyk-Potoczna, Aleksandra Szczawińska-Popłonyk, Małgorzata Warzywoda, Anna Bręborowicz, and Bogdan Pawlak. Hyper Ig E syndrome (Job syndrome, HIES) — radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol. J. Radiol.* 2012;77(2):69–72. PMC3403805; PMID: 22844313.
13. Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
14. Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271–280 (in Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280.
15. Shilkin N.P., Masina I.V., Osipova S.Y., Klokov A.V. Relapsing polyarthritides in rheumatology practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):253–256. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256.
16. Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132.
17. Shilkin N.P., Baranov A.A., Nasonov E.L., Samoryadova O.B. Immunoglobulin E and defeat of vessels in rheumatic diseases. *Theses of the reports IV Union rheumatologic congress. Minsk*. 1991:193–194. (in Russian)
18. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49–63. (in Russian) DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63.
19. Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya/Modern Rheumatology J.* 2015;1:48–54. (in Russian) DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.
20. Mukhin N.A., Bogdanova M.V., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therap. arch.* 2017;89(6):4–20. (in Russian) DOI: 10.14412/terarkh20178964-20.
21. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–101.
22. Alekberova Z.S. Behçet's disease: ethnoses and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244–246. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246.
23. Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A., Nosova N.R., Makarov E.A., Zykova A.C., Kuznetsova E.I., Borodin O.O., Nikiforova N.V., Novikov P.I. Contemporary concepts about the Behçet's syndrome. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27(3):58–66. (in Russian)
24. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri L., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheumatic Dis.* 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
25. Guliaev S.V., Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. From Schönlein-Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Therapevticheskii. archiv*. 2018;10:109–114. (in Russian) DOI: 10.26442/terakh201890104-114.
26. Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339–345. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345.
27. Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus of inhibitors of interleukin 17. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86.