



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕР-IgE-СИНДРОМА (СИНДРОМ ИОВА) И ГИПЕР-IgE-СОСТОЯНИЙ

К.А. БОЧАРОВА¹
А.Ю. ЩЕРБИНА²

¹*Белгородский государственный
национальный
исследовательский университет*

²*Федеральный научно-клинический
центр детской
гематологии, онкологии и
иммунологии, г.Москва*

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – один из сложных разделов иммунологии. В последние годы отмечается увеличение частоты ПИДС, что сопряжено с рядом серьезных терапевтических и социальных проблем, поскольку данная группа заболеваний является причиной инвалидности больных. В статье представлены данные об одном из ПИДС – гиперIgE-синдром (синдром Иова), а также данные о гипер-IgE-состояниях.

Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние, гипер-IgE-синдром, атопия, гипер-IgE-состояние.

Гипер-IgE-синдром впервые был описан в 1966 году Davis, Wedgewood, Schaller, и обозначался как синдром Иова. Были описаны два клинических случая пациентов с экземой (дерматитом), рецидивирующим фурункулезом, гипермобильностью суставов, переломами в результате незначительных травм и наличием характерных черт лица (глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий массивный подбородок и широкий нос). А в 1972 году Buckley дополнил клиническую картину заболевания, описав клинические случаи двух мальчиков со схожими внешними признаками и экстремально высокими уровнями IgE, установив ассоциацию синдрома Иова с повышенным содержанием IgE [1].

В настоящее время гипер-IgE-синдром определяется как первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся рецидивирующими кожными абсцессами, повторными пневмониями с образованием пневмоцеле, экзематозным дерматитом и повышенным содержанием в сыворотке крови IgE.

Разнообразные клинические симптомы у пациентов с гипер-IgE-синдромом были объяснены после обнаружения мутации STAT3-гена, как причины аутосомно-доминантного варианта гипер-IgE-синдрома. В первоначальном сообщении о STAT3-мутации у пациентов с гипер-IgE-синдромом описывалась доминантно-негативная мутация в ДНК-связывающем домене STAT3 [2]. В более поздних исследованиях сообщается о наличии двух видов мутаций: ДНК-связывающий и SH2-домен [3]. Несколько позже были обнаружены и другие мутации STAT3-гена у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома [4]. STAT3-ген – это ген, включенный в сигнальную трансдукцию множества семейств цитокинов, включая ИЛ-2/общее семейство цепочки G (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21), ИЛ-6/gp130 семейство (ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, цилиарный нейротрофический фактор, онкостатин М, ингибирующие лейкоз факторы), интерфероны, и семейство ИЛ-10 (ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26). STAT3-ген также вовлечен в сигнальные пути ИЛ-12, ИЛ-23, Flt3-лиганда, макрофагального колониестимулирующего фактора, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, лептина и гормонов роста [5]. Было показано на примере человека и STAT3-нокаутных мышей, что STAT3-мутация имеет ключевую роль в сигнальных путях множества цитокинов и затрагивает многие системы органов.

Нарушения STAT3-передачи приводят к следующим изменениям:

CD4+ Т-лимфоциты: нарушения STAT3-передачи обуславливают дефицит Th17-лимфоцитов и снижение продукции ИЛ-10 [6]. Th17-лимфоциты – это субпопуляция Т-лимфоцитов, характеризующаяся продукцией ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-26 и CCL20. Эти цитокины играют главную иммунологическую роль в защите против внеклеточных патогенов, таких как микобактерии и грибы. У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеются нарушения дифференцировки Th17-лимфоцитов [7, 8] Они объясняются нарушением процесса работы STAT3-гена, зависящим от ИЛ-6 – ключевого фактора дифференцировки для Th17-лимфоцитов. Нарушения работы STAT3-гена снижают возможность ИЛ-6 и ИЛ-27 индуцировать продукцию ИЛ-10 CD4+Т-лимфоцитами, что приводит к нарушению синтеза ИЛ-10.

В-лимфоциты: в линии STAT3-нокаутных мышей было обнаружено, что эти мыши имеют нарушенный антителогенез против Т-зависимых антигенов. У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеются функциональные нарушения строения антител. В тоже время, у этих пациентов отмечается сниженное количество изотип-переключенных В-клеток памяти, и это не ассоциируется с функциональными нарушениями синтеза антител или инфекционной заболеваемостью пациентов [9].

Миелоидные клетки: у пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеет-ся активация продукции провоспалительных цитокинов. Одним из контррегуляторных механизмов влияния провоспалительных цитокинов является аутокринная продукция ИЛ-10 миелоидными клетками – макрофагами и моноцитами. Поскольку в передаче сигнала с рецептора ИЛ-10 участвует STAT3-ген, эта ИЛ-10 опосредованная передача отсутствует у STAT3-нокаутных мышей, также, как и у пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом, имеющих STAT3-мутацию. Этот дефект вероятнее всего описывает гипертрофические изменения, характерные для гипер-IgE-синдрома. Нарушение сигнальных путей с участием Flt3-лиганда приводит к нарушению развития дендритических клеток, что приводит в результате к снижению количества дендритических клеток у STAT3-нокаутных мышей [10].

Остеокласты: цитокины семейства ИЛ-6 играют роль в развитии и поддержании основного гомеостаза костной ткани, и их действие опосредуется через сигнальные пути передачи STAT3-гена. Поэтому нарушение STAT3-передачи приводит к повышенной костной резорбции остеокластами. Эти нарушения могут объяснять клинические симптомы, связанные с нарушением состояния скелета у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома.

Открытие DOCK8-мутации, являющейся причиной аутосомно-рецессивного варианта гипер-IgE-синдрома, оказало существенную помощь в понимании причины клинических проявлений у пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома, имеющих данную мутацию [11, 12]. Аутосомно-рецессивный вариант гипер-IgE-синдрома клинически характеризуется рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и лёгких, тяжёлыми кожными вирусными инфекциями, часто обусловленными герпесвирусом, вирусом папилломы человека, герпесом зостер и контактиозным моллюском в сочетании с повышенными сывороточными уровнями IgE и аномалиями строения и развития костной системы. Также у таких пациентов повышен риск малигнизации, чаще всего у них развивается плоскоклеточный рак, Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта в детском (школьном) и подростковом возрасте [13].

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома отмечаются симптомы поражения ЦНС, обусловленные васкулитом и инфекциями, включающими JC-вирус, ассоциированные с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией. DOCK8 является частью DOCK180-суперсемейства белков, которые играют роль в гуанин-нуклеотидной передаче для Rho-семейства гуанинтрифосфатазы. Отмечено, что DOCK180-опосредованные гуаниновые нуклеотидные факторы передачи играют роль в цитоскелетной перестройке с участием актина, клеточной миграции, клеточной адгезии, опосредованной интегринами, фагоцитозе, клеточной фузии, клеточной поляризации и формировании синапсов. Также у этих пациентов имеется нарушение дифференцировки Th17-лимфоцитов [14].

Частота гипер-IgE-синдрома неизвестна. Имеются описания клинических случаев пациентов в США и Европе, в том числе внесённые в реестр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. В имеющихся немногочисленных исследованиях отмечается, что частота всех первичных иммунодефицитных заболеваний возросла в период с 1976 по 2006 г.г. [15].

Самому старшему из описанных пациентов с гипер-IgE-синдромом было около 60 лет. Смертность пациентов с гипер-IgE-синдромом во второй и третьей декадах жизни связана с тяжёлыми заболеваниями лёгких и инфицированием пневмоцеле грибами *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa* или другими микроорганизмами [16]. Инфекции являются главной причиной заболеваемости, у 80% пациентов в качестве осложнений рецидивирующих пневмоний развиваются пневмоцеле, практически такое же количество пациентов имеют хронический кожно-слизистый и ногтевой кандидоз. Также заболеваемость пациентов связана с развитием переломов в результате малых травм – такие переломы встречаются примерно у 60% пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома.

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома заболеваемость и смертность тесно ассоциируется с осложнениями со стороны ЦНС, развитием аутоиммунных заболеваний и онкозаболеваний. Пациенты с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома в раннем детском возрасте часто имеют осложнения в виде тяжело протекающих кожных вирусных инфекций, связанных с герпесом зостер, вирусом герпеса, папилломавирусом, контактиозным моллюском. Довольна высока частота развития у таких пациентов тяжёлой инфекции контактиозным моллюском, рефрактерной к проводимой терапии.

Случаи гипер-IgE-синдрома в США описаны среди всех расовых групп населения, но в связи с редкостью данного заболевания точная частота его не может быть установлена. Наличие данного заболевания в разных этнических группах является значимым моментом, поскольку свидетельствует о том, что различные мутации имеются в одних и тех же генах.

Данное заболевание с одинаковой частотой встречается у лиц мужского и женского пола, преобладающий по полу не наблюдается. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты наследуются с различной степенью пенетрации.

Пациенты с гипер-IgE-синдромом принадлежат к разным возрастным группам (от 0 до 60 лет). Учитывая тот факт, что в зависимости от возраста спектр проявления клинических



симптомов различен (рецидивирующие инфекции, аномалии строения и развития лица, костей и др.), некоторым пациентам с гипер-IgE-синдромом своевременно не выставляется диагноз, а заболевание диагностируется тогда, когда уже развились необратимые осложнения заболевания. Большинству пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом диагноз выставляется в возрасте до 20 лет по наличию характерных клинических симптомов: тяжелых вирусных инфекций, рецидивирующих инфекций респираторного тракта и лёгких, повышения сывороточных уровней IgE.

В анамнезе пациентов с гипер-IgE-синдромом имеются случаи тяжелой экземы на первых неделях (месяцах) жизни, иногда осложненные кожно-слизистым кандидозом, с поражением полости рта и паховой области (пеленочный дерматит). Также в анамнезе могут быть указания на наличие лихенификаций на коже, рецидивирующих средних отитов в более старшем возрасте. Развитие эпизодов свистящего дыхания не является характерным для пациентов с гипер-IgE-синдромом. Чаще встречается персистирующий кашель, который начинается в детском возрасте. У пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом описаны случаи хронической обезображивающей инфекции контагиозным моллюском.

При проведении рутинных аллерготестов у пациентов могут быть выявлены пищевые и респираторные специфические IgE, однако, отсутствие данных о наличии таковых аллергенов может иметь минимальное влияние на течение дерматита или других проявлений атопии у пациентов.

У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом случаются переломы в результате малых травм. Наиболее часто случаются переломы длинных трубчатых костей, рёбер, позвонков и костей таза.

Пневмоцеле, как исход рецидивирующих пневмоний, развиваются исподволь, особенно у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома. Развитию пневмоцеле способствует длительный хронический кашель с отделяемой гнойной мокротой. При аутосомно-рецессивном варианте гипер-IgE-синдрома пневмоцеле развиваются редко.

Склонность к малигнизации характеризуется развитием плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта. Все эти заболевания встречаются у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома [17].

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома часто имеются неврологические симптомы, связанные с сосудистой патологией: стенозы, окклюзии, аневризмы. Этиология сосудистой патологии связана с развитием васкулита ЦНС на фоне хронических инфекций.

Дифференциальный диагноз гипер-IgE-синдрома проводится с такими заболеваниями, как аспергиллёз, атопический дерматит, хроническая гранулематозная болезнь, общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Омен, синдром Вискотт-Олдрича.

Среди тестов лабораторной диагностики исследуются сывороточные уровни IgE. Максимальное увеличение сывороточных уровней IgE свыше десяти стандартных отклонений от верхней границы нормы, характерной для данного возраста является достаточным для постановки диагноза при наличии характерных клинических симптомов. Зачастую уровни IgE повышаются в сто раз и более верхней границы возрастных норм. Однако, клиницисты должны быть внимательными и исключать пациентов с тяжелыми случаями атопического дерматита, у которых уровни IgE могут повышаться до подобных цифр. Уровни сывороточного IgE могут быть ложно низкими у детей младше 6-ти месяцев и у пожилых, у которых наблюдается физиологическое снижение уровней IgE.

Учитывая такие факты, как поражение множества органов и систем при аутосомно-доминантном варианте гипер-IgE-синдрома, изменчивость клинических симптомов в зависимости от возраста пациента, большие трудности в адекватной и своевременной диагностике данного заболевания, приводящие при несвоевременной постановке диагноза к развитию необратимых поражений органов и тканей и инвалидизации пациентов, Национальным институтом здоровья (США) была разработана и внедрена в использование бальная система диагностики гипер-IgE-синдрома. Согласно которой, количество баллов, превышающее 40, может указывать на высокую вероятность наличия гипер-IgE-синдрома [18]. Клинические симптомы, входящие в оценочную систему, включают в себя следующие показатели: максимальные уровни сывороточного IgE, зафиксированные у данного больного, наличие кожных абсцессов, пневмоний, паренхиматозных поражений лёгких, нарушение (задержка) смены молочных зубов, сколиоз (максимальный угол отклонения), переломы костей в результате малых травм, наивысшее содержание уровня эозинофилов, аномалии строения лица, характерные изменения лица, сыпь в период новорожденности, экзема (степень тяжести), частые инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, другие серьезные инфекции, фатальные инфекции, гипермобильность суставов, лимфомы, широкая переносица, высокое небо. Полученное общее количество баллов корректируется с учетом возраста. Однако, существуют работы, в которых указывается на то, что количество баллов более 15 может свидетельствовать о высокой вероятности наличия гипер-IgE-синдрома.

Все пациенты с гипер-IgE-синдромом должны обязательно наблюдаться иммунологами и врачами смежных специальностей (дерматологом, инфекционистом, пульмонологом, неврологом,

хирургом, торакальным хирургом, ортопедом и др.), вести здоровый образ жизни, получать обогащенное микронутриентами и витаминами питание, иметь активные социальные контакты.

Основу лечения пациентов с гипер-IgE-синдромом составляют профилактическая анти-микробная терапия, топическая терапия экзематозного дерматита, антимикробная внутривенная терапия развивающихся инфекций, хирургическое лечение (торакальные, ортопедические вмешательства, дренирование абсцессов). Для выявления пораженных членов семьи может потребоваться консультация генетика.

Некоторым пациентам с первичными иммунодефицитными заболеваниями требуется трансплантация костного мозга. Однако, на данный момент имеются сведения только об одном случае трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациенту с гипер-IgE-синдромом, которая прошла успешно. Позже можно будет оценить эффективность данного вмешательства.

Учитывая вышеописанное, с целью исключения гипер-IgE-синдрома нами были проанализированы клинические случаи пациентов, имеющих сывороточные уровни IgE выше 1000 МЕ (десятикратное превышение верхней границы нормы), рекомендуемое некоторыми авторами как критерий постановки диагноза гипер-IgE-синдром. В данное исследование были включены 54 человека с зафиксированными уровнями IgE более 1000 МЕ, направленными для дообследования с диагнозом «Гипер-IgE-синдром» из различных поликлиник. Возраст пациентов составил от 5 месяцев до 18 лет. Средний возраст обследованных больных составил $9,2 \pm 1,4$ года. Исследование проводилось по единому плану, включающему анализ данных анамнеза (дебют клинических проявлений, частота, характер заболеваний); анализ клинических симптомов на момент обследования и в динамике, анализ получаемой терапии; стандартное (комплексное) инструментальное и лабораторное обследование пациентов, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, иммунологическое обследование, включающее оценку гуморального и клеточного иммунитета, риноцитоскопия, бактериологические исследования отделяемого зева, носа, по показаниям: УЗИ внутренних органов, рентгенография лёгких и придаточных пазух. Всем пациентам проводилось комплексное иммунологическое обследование. Содержание иммуноглобулинов А, G, М, Е в сыворотке определялось методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием набора Dade Behring согласно инструкции производителя. Содержание субклассов IgG в сыворотке определялось методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием наборов и согласно инструкции производителя. Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на приборе FacsScan (Becton Dickinson, США) с использованием флуоресцентно-меченных моноклональных антител. Следует отметить, что у всех обследованных детей не было отмечено отклонений от возрастных норм показателей клеточного иммунитета, сывороточные концентрации иммуноглобулинов А, М, G также были в пределах возрастных норм. Из патологических изменений у обследованных больных были зафиксированы следующие:

- повышение уровня IgE выше 1000 МЕ;
- содержание эозинофилов более 700 кл в мкл;
- наличие сыпи в период новорожденности;
- наличие и степень тяжести дерматита;
- частота острых респираторных инфекций свыше 3 раз в год.

Наивысшие уровни IgE, зафиксированные у всех обследованных пациентов, составили от 1011 МЕ до 7510 МЕ. То есть, клинические симптомы, составляющие диагностические критерии гипер-IgE-синдрома, у всех обследованных детей с повышением уровня IgE были немногочисленны. Все клинические и лабораторные изменения корректировались в зависимости от возраста. В зависимости от степени выраженности симптома по таблице подсчета клинических и лабораторных изменений у пациентов с гипер-IgE-синдромом получалось определенное количество баллов, которые суммировались. Несмотря на высокие сывороточные концентрации IgE свыше 1000 МЕ, оказалось, что максимальное количество баллов, соответствующее 30 баллам, было зафиксировано только у одного ребенка. В основном, количество баллов составляло от 8 до 15. Ни у одного из пациентов не было отмечено таких симптомов, как нарушения строения скелета, гипермобильность суставов, лицевые аномалии, пороки развития лёгких, задержка выпадения молочных зубов, переломы, сколиоз, кандидоз, рецидивирующие инфекции, тяжелые инфекции, лимфома – т.е. тех изменений, которые рекомендуются к учёту при подсчёте наличия вероятного гипер-IgE-синдрома.

Таким образом, данное исследование показало, что одного лишь десятикратного повышения сывороточного уровня IgE (и выше) недостаточно для направления пациента для генетического обследования с целью постановки диагноза гипер-IgE-синдром.

Литература

1. Buckley, RH. Disorders of the IgE system / RH Buckley // Steigm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. – 1996. – Vol. 4. – P. 413-422.



2. Engelhardt, K.R. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome / K.R. Engelhardt, S. McGhee, S. Winkler, A. Sassi, C. Woellner, G. Lopez-Herrera // *J Allergy Clin Immunol.* – Dec., 2009. – Vol. 124(6). – P. 1289-1302.
3. Freeman, A.F. Causes of death in hyper-IgE syndrome / A.F. Freeman, D.E. Kleiner, H. Nadiminti, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – May, 2007. – Vol. – 119(5). – P. 1234-1240.
4. Holland, S.M. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome / S.M. Holland, F.R. DeLeo, H.Z. Elloumi, A.P. Hsu, G. Uzel, N. Brodsky, et al // *N Engl J Med.* – Oct 18, 2007. – Vol. 357(16). – P. 1608-1619.
5. Joshi, A.Y. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study / A.Y. Joshi, V.N. Iyer, J.B. Hagan, J.L. St Sauver, T.G. Boyce // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84(1). – P. 16-22.
6. Minegishi, Y Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome / Y. Minegishi, M. Saito, S. Tsuchiya, et al. // *Nature.* – Aug 30, 2007. – Vol. 448(7157). – P. 1058-1062.
7. Minegishi, Y. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency / Y. Minegishi, H. Karasuyama // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – Dec., 2007. – Vol. 7(6). – P. 506-509.
8. Milner, J.D. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome / J.D. Milner, J.M. Brenchley, A. Laurence, et al. // *Nature.* – Apr 10, 2008. – Vol. 452(7188). – P. 773-776.
9. Milner, J.D. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome / J.D. Milner, J.M. Brenchley, A. Laurence, et al. // *Nature.* – Apr 10, 2008. – Vol. 452(7188). – P. 773-776.
10. Renner, E.D. 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 / E.D. Renner, S. Rylaarsdam, S. Anover-Sombke, et al // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P.181-187.
11. Rezaei, N. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / N. Rezaei, M. Hedayat, A. Aghamohammadi, K.E. Nichols // *J Allergy Clin Immunol.* – Jun, 2011. – Vol. 127(6). – P. 1329-1341.
12. Rezaei, N. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / N. Rezaei, M. Hedayat, A. Aghamohammadi, K.E. Nichols // *J Allergy Clin Immunol.* – Jun, 2011. – Vol. 127(6). – P. 1329-1341.e2; quiz 1342-3.
13. Schimke, L.F. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis / L.F. Schimke, J. Sawalle-Belohradsky, J. Roesler, A. Woltenberg, A. Rack, M. Borte // *J Allergy Clin Immunol.* – Sep., 2010. – Vol. 126(3). – P. 611-617.
14. Speckmann, C. Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome / C. Speckmann, F. Enders, C. Woellner, et al. // *Clin Immunol.* – Dec 2008. – Vol. 129(3). – P. 448-454.
15. Stepkowski, S.M. STAT3: an important regulator of multiple cytokine functions / S.M. Stepkowski, W. Chen, J.A. Ross, Z.S. Nagy, R.A. Kirken // *Transplantation.* – May 27, 2008. – Vol. 85(10). – P. 1372-1377.
16. Tangye, S.G. Insights into the role of STAT3 in human lymphocyte differentiation as revealed by the hyper-IgE syndrome / S.G. Tangye, M.C. Cook, D.A. Fulcher // *J Immunol.* – Jan 1, 2009. – Vol. 182(1). – P. 21-28.
17. Tangye, S.G. Insights into the role of STAT3 in human lymphocyte differentiation as revealed by the hyper-IgE syndrome / S.G. Tangye, M.C. Cook, D.A. Fulcher // *J Immunol.* – Jan 1, 2009. – Vol. 182(1). – P. 21-28.
18. Zhang, Q. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations / Q. Zhang, J.C. Davis, I.T. Lamborn, A.F. Freeman, H. Jing, A.J. Favreau // *N Engl J Med.* – Nov 19, 2009. – Vol. 361(21). – P. 2046-2055.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HYPER-IGE-SYNDROME (JOB`S- SYNDROME) AND HYPER-IGE-CONDITIONS

K.A. BOCHAROVA¹

A.Y. SHERBINA²

¹*Belgorod National
Reserch University*

²*Federal Scientific Research
Center of Chidlren Hematology,
Oncology and Immunology*

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

Primary immunodeficiency diseases (PIDS) are caused by inherited genetic mutations. Now days the detecting frequency of PIDS is growing up and causes a lot of medical and social problems. This paper describes the one type of PIDS – hyper-IgE-syndrome (Job`s-syndrome) and it`s difference from hyper-IgE-conditions.

Key words: primary immunodeficiency diseases, hyper-IgE-syndrome, atopic, hyper-IgE-conditions.