

УДК 612.017.1:616-008]-07-085

**КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО ДЕФІЦИТУ ІgE:
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ОПИСАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ***КАЗМІРЧУК В.Є., МАЛЬЦЕВ Д.В., ЦАРИК В.В.*Інститут імунології та алергології Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Ізольований дефіцит ІgE — один з найпоширеніших первинних імунодефіцитів, який досі залишається недооціненою причиною порушення здоров'я сучасної людини. Багато в чому гіподіагностика цієї частої хвороби імунної системи пов'язана з концептуальними помилками, допущеними при відкритті цього ізотипу антитіл і оцінці його біологічної ролі в організмі людини.

ІgE був ідентифікований Kimishige і Teruko Ishizaka в 1967 році, які описали цей клас антитіл як реакіни, що опосередковують atopічні реакції і анафілаксію [43]. Однак питання щодо фізіологічної ролі ІgE в імунному захисті тоді навіть не розглядалося. ІgE був розцінений виключно як шкідлива молекула, яка наділена реакціною активністю і призводить до розвитку небажаних алергічних реакцій [42, 43]. Ті факти, що синтез ІgE здійснюється у всіх представників *Homo sapiens*, є генетично детермінованим і підтриманий природним відбором не стали приводом для пошуку фізіологічних функцій цього ізотипу антитіл. Тільки Cain V.A. (1969) [15] і Polmar S.H. [75] і Stites D.P. зі спів. (1972) [94] незалежно один від одного повідомили про клінічні випадки ізольованого дефіциту ІgE з розвитком рецидивного інфекційного синдрому. Після цього Ishizaka K. переглянув свої погляди [15, 93]. До того моменту селективний дефіцит ІgA був відомий і добре охарактеризований, тому автори провели аналогію між цими двома розповсюдженими імунодефіцитами тим більше, що такі порушення часто поєднуються у одного хворого [76, 94]. Крім того, було відмічено що дефіцит ІgE є типовим компонентом деяких інших первинних імунодефіцитів, зокрема ЗВІ-Ду (загального варіабельного імунодефіциту), дефіциту субкласів ІgG, атаксії-телеангіектазії, атаксії без телеангіектазії і агамаглобулінемії Брутона [2, 38, 74]. Подібне повідомлення було опубліковано Waldman і спів. (1972). Йшлося про порушення продукції ІgE при набутій гіпоімуноглобулінемії, тимомі і гіпоагамаглобулінемії, міотонічній дистрофії і синдромі Віскотта-Олдріча [100]. Перші ґрунтовні повідомлення про ізольований дефіцит ІgE з'явилися в кінці 60-х — на початку 70-х років ХХ століття. Так, Levy D.A. та спів. (1970) [53] і Ammann A.J. зі спів. (1970) [3] незалежно один від одного описали пацієнтів з дефіцитом ІgE, що не призводив до появи

клінічних симптомів [30]. Хоча ці статті згодом були розкритиковані багатьма дослідниками, спочатку ізольований дефіцит ІgE розглядався як такий, що не має клінічного значення. Справа в тому, що в цьому випадку часто розвивається т.з. холодне запалення, яке не супроводжується деякими класичними ознаками запальної реакції, зокрема — лихоманкою, набряком і гіперемією, а переважають прояви альтерації. Така особливість може бути причиною неправильної оцінки тяжкості стану пацієнта терапевтами при звичайному фізикальному огляді [52]. Зокрема, Golebiowska M. з спів. розкритикували результати Levy D.A. та спів. і продемонстрували високу частоту дефіциту ІgE у дітей віком від 13 до 36 місяців так само, як і асоціацію з рекурентними інфекціями респіраторного тракту [33]. Подібні повідомлення зробили Polmar S.H. [75] і Stites D.P. зі спів. [94].

Після цього був період тривалого мовчання на адресу дефіциту ІgE. Однак протягом останнього часу інтерес до даного імунодефіциту відновився. Smith J.L. та спів. (1997) знову повідомили про клінічні прояви дефіциту ІgE. Серед 420 обстежених пацієнтів 44 мали низькі рівні ІgE (<2,5 МО/мл), які були асоційовані з рецидивними респіраторними інфекціями, аутоімуними захворюваннями, синдромом хронічної втоми і персистуючими артралгіями [89]. Hatakeyama H. і спів. (2000) також повідомили про групу пацієнтів з дефіцитом ІgE з аналогічними клінічними проявами [39]. У нещодавній публікації Unsworth D.J. та спів. (2011) виділили дефіцит ІgE в окрему форму хвороби імунної системи, причому за даними їх спостережень рівень сироваткового ІgE був <2 МО/мл у 85 з 2622 (3,2%) обстежених і асоційовався з підвищеною частотою епізодів легеневих інфекцій [96].

За нашими даними наразі не існує ґрунтовних оглядів, присвячених проблемі ізольованого дефіциту ІgE у людей, тому дана робота є першою в цьому напрямці.

Асоціація дефіциту ІgE з бактеріальними інфекціями. Важливим клінічним аспектом дефіциту ІgE є його асоціація з бактеріальними синупульмональними захворюваннями, що свідчить про захисну роль цих антитіл на слизовій оболонці дихальних шляхів. Schoettler J.J. і спів. (1989) описали три покоління родичів з дефіци-

том IgE, який був виявлений у 23 обстежених і не був пов'язаний з дефіцитом імуноглобулінів інших класів. У першому випадку була описана 58-річна біла жінка, яка неодноразово госпіталізувалась з приводу полісегментарної пневмонії. Клінічна картина пневмонії реєструвалась періодично протягом 7 років і зрештою призвела до

формування фіброзу легень і бронхоектазів. На рентгенограмі ідентифіковано ознаки інтерстиційної хвороби легень (рис. 1а), а в біоптатах — ознаки хронічного інтерстиційного запалення і фіброзу (рис. 1б). Рівень IgE в сироватці крові коливався від 0,5 до 0,8 МО/мл.

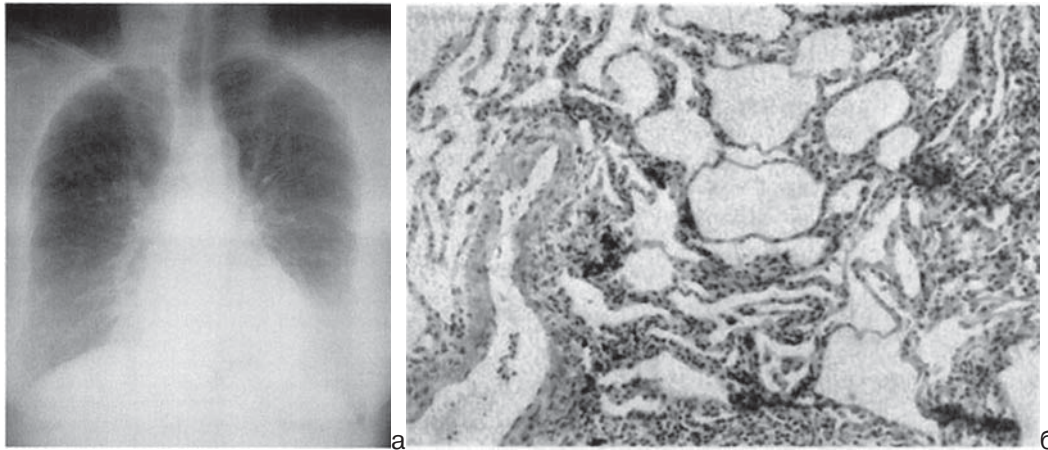


Рис. 1. Ознаки хронічної інтерстиційної хвороби і фіброзу легень у пацієнтки з ізольованим дефіцитом IgE за результатами ретгенологічного обстеження (а) і біопсії (б) (за Schoettler J. J. і спів., 1989).

У другому випадку була описана її сестра-близнюк, яка проживала на іншій території і мала подібну з сестрою клінічну картину захворювання. У неї спостерігалися епізоди хронічного кашлю з кровохарканням. На рентгенограмі спостерігалися фібротичні зміни та інтерстиційні інфільтрати. Рівень IgE був <0,5 МО/мл. У третьому випадку автори описали 38-річну дочку першої сестри, у якої відзначалися часті епізоди пневмонії після переохолодження. За допомогою інструментальних методів було виявлено порушення вентиляції легень за обструктивним

типом, які згодом трансформувалися у змішані розлади за рахунок приєднання рестриктивних змін; при цьому вона ніколи не палила. Рівень її IgE становив <0,5 МО/мл. Серед 14 симптомних пацієнтів з IgE-дефіцитом в цій родині більшість мали сироваткові рівні IgE <5 МО/мл і страждали на середні отити, синусити і пневмонії. Побудувавши генеалогічне дерево цієї родини (рис. 2), автори зробили висновок, що дефіцит IgE успадковується за аутосомно-домінантним типом і асоційований з хронічними синупульмональними захворюваннями бактеріальної природи.

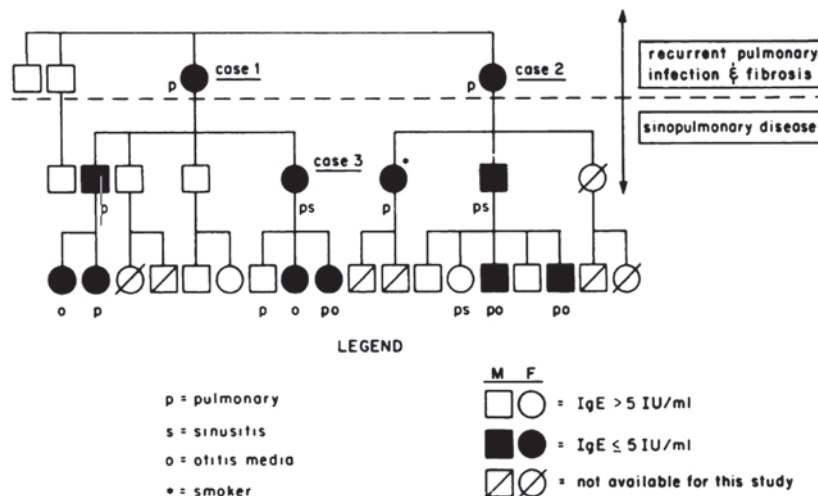


Рис. 2. Родовід сім'ї з ізольованим дефіцитом IgE і синупульмональними інфекціями (Schoettler J.J. і спів., 1989)

Серед збудників синупульмональних інфекцій найбільш часто зустрічалися *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Str. Pneumoniae* [83]. Про аналогічну асоціацію між умовно-патогенною мікрофлорою і дефіцитом IgE повідомили Smith та спів. За даними авторів в 57% випадків цей дефіцит комбінувався з дефіцитом інших антитіл, а в 43% — був ізольованим. У порівнянні з контрольною групою у IgE-дефіцитних осіб частіше зустрічалися аутоімунні ускладнення (46% проти 12%) і неалергічні реактивні хвороби дихальних шляхів (73% проти 20%) [89]. Levin T.A. і спів. (2006) досліджували групу з 626 вагітних жінок, 3,4% з яких мали дефіцит IgE (<2 МО/мл) з проявами у вигляді рецидивного риносинуситу, астми неатопічного характеру, але особливо часто — полінозу [52]. Garcia Pavon Osorio зі спів. (2009) описали 11 пацієнтів (в т.ч. 5 пацієнтів чоловічої статі) у віці від 16 місяців до 10 років з ізольованим дефіцитом IgE (сироваткова концентрація IgE <5 МО/мл). У таких хворих зустрічалися рецидивні респіраторні інфекції, прояви синдрому хронічної втоми і скарги з боку м'язово-скелетної системи (артралгії, міалгії, фіброміалгія). Пацієнти отримували профілактичну антибіотикотерапію та імуноглобуліни з позитивним клінічним ефектом [32]. Pate M.V. та спів. (2010) проаналізували свій досвід діагностики ізольованого дефіциту IgE. Вони зазначили, що у таких пацієнтів зазвичай відзначається алергія, синдром хронічної втоми і симптоми рецидивних інфекцій дихальних шляхів. У 62% випадків спостерігався також дефіцит інших класів або субкласів антитіл, але в 38% відзначався ізольований дефіцит IgE. З часом у таких пацієнтів розвивалась інфекційно-залежна бронхіальна астма або аутоімунні ускладнення. Автори підкреслили, що ці пацієнти потребують проведення імунотерапії з використанням препаратів імуноглобулінів [69]. За даними одного з останніх повідомлень (Famuyiwa A. та спів., 2012) дефіцит IgE також пов'язаний з хронічними бактеріальними синупульмональними інфекціями. У 10 з 17 пацієнтів (59%) з сироватковою концентрацією IgE <0,2 МО/мл були діагностовані хронічні синупульмональні інфекції, у 3 — хронічний риносинусит, у 4 — бронхіальна астма, у 1 — бронхіальна астма/ХОЗЛ, а ще у 2 — ХОЗЛ [69]. Dreskin S.C. і спів. виявили, що пацієнти з синдромом Джебба, у яких визначалася висока концентрація IgE, специфічних до *S. aureus*, мали набагато легші клінічні симптоми піогенної стафілококової інфекції, ніж хворі з аналогічним імунодефіцитом, у яких титр IgE до *S. aureus* був низьким [22]. Це дозволяє вважати, що гіпер-IgE-феномен — не тільки ознака імунної дисрегуляції при синдромі Джебба, а й компенсаторний механізм, спрямований на зменшення тяжкості інфекційного синдрому в умовах дисфункції клітинної ланки

природженого імунітету. Yong A.J. і спів. виявили підвищений титр загального і специфічного IgE у пацієнтів з туберкульозом і лепрою у порівнянні з особами контрольної групи, що свідчить про активацію IgE-опосередкованої гуморальної відповіді при цих внутрішньоклітинних бактеріальних інфекціях [106]. Bluth M.H. і спів. продемонстрували персистенцію специфічних IgE в сироватці крові проти білків p31, p34, p41, p45 і p60 *B. burgdorferi* у дітей з хворобою Лайма. Вони також показали, що CD8+CD60+ Т-клітини можуть грати роль в індукції такої імунної відповіді [10].

Грибкові інфекції при дефіциті IgE.

Існує лише одне повідомлення про розвиток грибкових уражень у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgE. Schwartz R.H. і Hollick G.F. описали дисемінований бронхопульмональний аспергільоз у хворого з нькою концентрацією IgE у сироватці крові, хоча підвищення такої концентрації зазвичай є характерною ознакою цієї грибкової інфекції [84].

Противірусний імунітет. Вперше про роль IgE в противірусному імунітеті стало відомо завдяки дослідженням при інфекційному мононуклеозі EBV-етиології. Спочатку Nordring F. зі спів. [63], а потім Bahna S.L. зі спів. [4] незалежно один від одного повідомили про участь IgE у ранній фазі імунної відповіді проти EBV. В подальшому відбувався синтез специфічних IgM та IgG. Автори дійшли висновку, що біологічне значення IgE-опосередкованої імунної відповіді полягає у зменшенні вірусного навантаження на організм як за рахунок обмеження зони первинного афекту у дихальних шляхах, де реалізується ексудативна реакція, так і усунення віремії шляхом витіснення вірусу у периферійні тканини. Ohno I. та спів. виявили специфічні IgE до EBV у пацієнтів не тільки з інфекційним мононуклеозом і назофарингеальною карциномою, але й з бронхіальною астмою, колагенозами та у здорових носіїв. На думку авторів, ці результати свідчать не тільки про участь IgE у противірусному імунітеті при реактивованій інфекції, а й про протективну роль цих антитіл, що забезпечує формування здорового носійства [65]. В подальшому дослідження щодо противірусних ефектів IgE були продовжені на прикладі інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом. Зокрема, Welliver R.C. та спів. показали, що у більшості обстежених пацієнтів респіраторно-синцитіальна інфекція супроводжується синтезом специфічних IgE, причому у індивідуумів, які мали ці антитіла в мукозальному секреті, клінічна картина захворювання супроводжувалася виразнішою бронхообструкцією, а також сильнішою гістаміноліберациєю і пов'язаним з цим виробленням назофарингеального секрету. Автори дійшли висновку, що за рахунок бронхообструкції до-

сягалося зменшення інфекційної дози, оскільки вірус передається аерозольним шляхом, а завдяки гістаміноліберачії — посилювалось надходження імунних факторів до вогнища інфекції та видалення вірусу шляхом ринореї. Незважаючи на те, IgE-опосередкована імунна відповідь посилювала резистентність до вірусу, у пацієнтів з високою концентрацією специфічних IgE частіше відзначалися ознаки гіпоксії [102]. Smith-Norowitz T.A. і спів. (2009) виявили наявність анти-VZV IgE у дівчинки, в якій розвинувся оперізуючий герпес через 10 років після перенесеної вітрянки. Підвищення концентрації загального IgE за рахунок специфічного IgE до VZV до рівня 168 МО/мл під час загострення корелювало зі зростанням вмісту специфічного IgG і зменшенням кількості CD23+ лімфоцитів. Після завершення епізоду сироваткова концентрація анти-VZV IgE знизилася паралельно з IgG до рівня, що вказував на збереження імунної пам'яті. Дослідники зробили висновок про захисну роль IgE в протівірусному імунітеті, подібну до такої у IgG [91]. Vargas M.A. і спів. повідомили про наявність специфічних анти-CMV IgE у пацієнта з інфекційним ускладненням після трансплантації нирки. Специфічна IgE-опосередкована імунна відповідь проти CMV частіше зустрічалася у пацієнтів з первинною інфекцією (76,9%), ніж у хворих з вторинною (47,1%). Автори зазначили, що виявлення специфічних IgE може бути корисним для діагностики реактивованої CMV-інфекції у реципієнтів органів і тканин. Навпаки, титри специфічних IgE до CMV були нормальними у здорових донорів крові [98]. Також повідомляли про ідентифікацію специфічних IgE до парвовірусу B19 в грудному молоці людини і можливість їх передачі пасивно від матері до дитини як захисного фактору [90]. Bluth M.H. зі спів. продемонстрували, що IgE компенсують імунну недостатність у разі парвовірусної інфекції у хворих з дефіцитом IgA [9]. Подібний компенсаторний ефект IgE описали Blanco A. зі спів. описали при фенітоїн-індукованому дефіциті IgA [8]. Polmar S. H. та спів. доповіли про підвищену сироваткову концентрацію IgE у пацієнтів з вірусним бронхіолітом [73]. Matsumoto T. і спів. (1990) повідомили про аномально знижений сироватковий рівень IgE в осіб, у яких HTLV-1 викликав Т-клітинну лімфому або мієлопатію, а також — у носіїв вірусу. В той самий час, у пацієнтів без HTLV-1 рівень IgE був вірогідно вищим, що непрямо вказує на протективну роль цих антитіл при HTLV-1-інфекції [55]. В нашій практиці зустрічався контагіозний молюск у пацієнта з ізольованим дефіцитом IgE. Подібне повідомлення було здійснено іншими авторами щодо дефіциту IgM [56].

Низкою дослідників повідомлялось про виявлення анти-HIV IgE і обговорювалась його

захисна роль при ВІЛ-інфекції. Так, Park J. H. та спів. визначили у 26 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією підвищені рівні сироваткового IgE (473,5 МО/мл в середньому). При цьому у всіх пацієнтів було виключено наявність гелмінтних інвазій і був необтяженим алергологічний анамнез. Кількість CD4+ Т-клітин в крові корелювала з сироватковим рівнем IgE ($r = -0,429$; $p < 0,05$), однак не з рівнями інших ізотипів антитіл. Автори запропонували використовувати сироваткову концентрацію IgE як маркер прогресування ВІЛ-інфекції [68]. Подібне повідомлення було опубліковано Small C.B. та спів., які визначили підвищені сироваткові рівні IgE у 83 ВІЛ-позитивних пацієнтів, причому цей феномен був характерний як для носіїв ВІЛ, так і для пацієнтів з картиною набутого імунodefіциту. Цікаво, що у жінок відзначалась вірогідно нижча продукція IgE до ВІЛ [87]. Mazza D.S. та спів. ідентифікували підвищені рівні IgE у 26 обстежених пацієнтів з ВІЛ, при цьому специфічних IgE до алергенів у цієї групи хворих не виявлялося [57]. Pellegrino M.G. і спів. виявили високі сироваткові рівні IgE (210-2475 МО/мл) і специфічних анти-HIV-1 IgE у дітей, які були інфіковані ВІЛ вертикальним шляхом, однак протягом тривалого часу не розвивали картину СНІДу, незважаючи на відсутність антиретровірусної терапії. Хоча кількість CD4+ Т-лімфоцитів в їх крові була нижча 500 клітин/мм³, не відзначалося антигенемії, обумовленої ВІЛ. Автори продемонстрували *in vitro* супресивні властивості IgE, отриманих від цих дітей, щодо репродукції ВІЛ в лейкоцитах, що пояснювало тривалий безсимптомний перебіг інфекції [70]. Secord E.A. і спів. повідомляють про підвищений сироватковий титр загального IgE і специфічних анти-HIV IgE у 26% із 30 обстежених дітей з ВІЛ-інфекцією. Ці пацієнти тривалий час були клінічно здоровими і не розвивали картину СНІДу. У 71% таких дітей відзначалась знижена кількість CD4+ Т-клітин в крові, однак не було опортуністичних інфекцій. Навпаки, у пацієнтів з нормальною або низькою концентрацією IgE вірогідно частіше реєструвалися тяжкі опортуністичні інфекції і ознаки затримки розвитку. Більшість дітей з підвищеним вмістом IgE належала до однієї етнічної групи з Пуерто-Ріко. Автори дійшли висновку, що IgE відігравали протективну роль у ВІЛ-інфікованих дітей, запобігаючи розвитку клінічної картини СНІДу, незважаючи на прогресування вірус-індукованого клітинного імунodefіциту [85]. Результати останніх двох досліджень дозволяють переосмислити значення IgE при ВІЛ-інфекції. Підвищення титру специфічних IgE по мірі прогресування хвороби, викликаної ВІЛ, є не простим біомаркером патологічного процесу або результатом ВІЛ-індукованої імунної дисрегуляції, а ефективним компенсаторним актом в умовах прогресуючої

недостатності клітинного імунітету, що безпосередньо впливає на тяжкість клінічної картини і витривалість пацієнтів.

Противіпаразитарний імунітет. IgE — не єдиний і не основний чинник імунітету проти бактерій, грибків і вірусів, тому важко продемонструвати їх роль у протимікробному імунітеті. Однак виявилось, що IgE-залежна імунна відповідь є незамінною при паразитарних інвазіях, тому саме роботи з паразитології створили підґрунтя для перегляду усталених уявлень щодо біологічної ролі IgE в організмі людини. IgE-опосередкований механізм захисту настільки важливий, що при інвазіях, викликаних *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichiurus muris* і *Shistosoma mansoni*, може ефективно реалізовуватися навіть у разі важкого дефіциту мю- і дельта-ланцюгів імуноглобулінів, тобто незалежно від продукції IgM, про що повідомили Perona-Wright G. зі спів. [71].

Про підвищення сироваткової концентрації IgE у пацієнтів з паразитарними інвазіями стало відомо у 1969 році після публікації Hogarth-Scott R.S. зі спів., присвяченій вивченню показників гуморального імунітету у пацієнтів с токсосомозом у вигляді *larva migrans* [41]. З того часу висока концентрація IgE стала розглядатися як маркер гельмінтної або протозойної інвазії [21, 54, 60, 77], однак залишалося незрозумілим біологічне значення цього феномену. Деякі автори розглядали це як ознаку алергії на паразита, інші — як прояв імунної відповіді до патогену. Точилася дискусія щодо ефективності такої імунної відповіді, зокрема — чи є вона протективною, чи лише стримує інвазію, забезпечуючи нестерильний імунітет. Есперименти на тваринах дозволили продемонструвати захисне значення IgE-залежної імунної відповіді при гельмінтозах, однак остаточні дані могли бути отримані лише при дослідженнях за участю людей. Тваринні моделі показували, що введення IgE сприяло видужанню від гельмінтозів і індукції резистентності до реінвазії, а блокада ефектів цих імуноглобулінів, навпаки, сприяла розвитку масивних паразитарних уражень. Чітко продемонстрована захисна роль IgE при таких інвазіях як трихінельоз, бругаріоз, шистосомоз, токсосомоз токсоплазмоз і некатороз у тварин [26, 27, 35, 92]. Згодом виявилось, що аналогічні результати відзначаються і у людей. Varatharajalu зі спів. (2011) продемонстрували, що IgE специфічно розпізнають екскреторний протеїн *Stroglyoides stercoralis*, блокуючи трансміграцію паразиту в кишківнику [97]. Dunne D.W. зі спів. описали IgE-відповідь проти *Shistosoma mansoni* з переважним синтезом антитіл до домінантного антигену масою 22 kDa, який міститься у тегументі шистосомул. У пацієнтів з високою сироватковою концентрацією

специфічних IgE була менша тяжкість наявної інвазії і нижча частота реінвазій [24]. В наступному дослідженні Dunne D.W. зі спів. підтвердили свої попередні висновки, продемонструвавши, що рівень сироваткової концентрації IgE до антигену масою 22 kDa, що міститься у тегументі статевозрілих форм *Shistosoma mansoni*, *jaпонicum*, *haematobium* і *bovis*, негативно корелює з ризиком і тяжкістю реінвазії [25]. Rihet P. зі спів. показали, що у пацієнтів, які перенесли інвазію, викликану *Shistosoma mansoni* і мали високу концентрацію специфічних IgE в сироватці крові у післяінвазивний період (в 5-8 разів вище порогового рівня), відзначалася резистентність до повторного розвитку хвороби в подальшому. Такі ефекти не розповсюджувалися на IgG та IgM [80]. Jiz M. зі спів. встановили, що продукція IgE до параміозину *Shistosoma jaпонicum* є предиктором резистентності до реінвазії у людей, однак захист може бути атенуований IgG₄-опосередкованою відповіддю [45]. Carpon A. зі спів. продемонстрували IgE-опосередковану імунну адгезію людських макрофагів до шистосомул, пояснивши захисний ефект специфічних IgE при цій інвазії їх опсонізуючою активністю [16]. Wilson M.S. зі спів. показали, що посилення Th1-, Th2- і Th17-відповіді з еозинофілією і продукцією специфічних до паразиту IgG₁, IgG_{2b} та IgE при інвазії, викликаній *Shistosoma mansoni*, забезпечує захисний ефект, який може бути послаблений під впливом IL-10 [103]. Nagel I. зі спів. показали, що у дітей, хворих на аскаридоз, відзначалося підвищення концентрації загального IgE і еозинофілія, рівні яких корелювали з санітарно-гігієнічними умовами житла, однак була низькою сироваткова концентрація специфічних IgE до антигенів паразита. У здорових осіб відзначалася протилежна картина. Ці результати свідчать не тільки про захисну роль специфічних IgE при даному гельмінтозі, але й про значення дефіциту цих імуноглобулінів у чутливості людського організму до гельмінтної інвазії [36]. В іншому дослідженні Nagel I. зі спів. повторили попередні результати, продемонструвавши, що індукція поліклональної IgE-відповіді гельмінтом у пацієнтів з дефіцитом специфічних IgE сприяє подальшій імуносупресії і розвитку алергічних ускладнень за типом атопії [37]. Такі дані були підтверджені результатами досліджень Acevedo N. [1], Ripa C. [81] та Winter W.E. зі спів. [104], проведених незалежно один від одного. І, нарешті, є повідомлення, що при застосуванні омалізумабу (моноклональних антитіл до IgE) у хворих з атопією відзначений підвищений ризик розвитку геогельмінтних інвазій [66]. Хоча цей ефект підтверджується не всіма дослідженнями [19], подібні повідомлення мають слугувати підставою для поглибленого вивчення перебігу гельмінтозів у пацієнтів, що

тривало приймають омалізумаб.

Якщо говорити про протозойні інвазії, то Vouldoukis I. зі спів. описали IgE-залежний механізм знищення внутрішньоклітинних *Toxoplasma gondii* людськими макрофагами, що був пов'язаний з експресією CD23 і чутливий до ІЛ-10 [99]. Vereszky S. зі спів. показали, що підвищена концентрація антималярійних IgE в сироватці крові в асимптомних пацієнтів асоційована зі зниженим ризиком розвитку клінічних симптомів малярії. У пацієнтів з низьким вмістом протипаразитарних IgE, навпаки, вірогідно частіше відзначалася клінічна маніфестація хвороби [6]. Duarte J. зі спів. продемонстрували, що рівень загального IgE не корелював з тяжкістю інвазії, викликаной *P. falciparum*, однак у пацієнтів з високою сироватковою концентрацією специфічних IgE до паразиту зазвичай відзначався безсимптомний перебіг хвороби або легкі форми тропічної малярії без неврологічних проявів [23].

Протипухлина резистентність. Як виявилося, IgE є одним із важливих чинників протипухлинного імунітету. Nigro E.A. і співавт. продемонстрували на мишиній моделі вплив вакцини на основі IgE на пухлину, який полягав у специфічному зв'язуванні пухлинних клітин і стимуляції виділення ряду цитокінів ефекторними клітинами [61]. Platzner B. і спів. продемонстрували IgE-залежний механізм активації туморспецифічних цитотоксичних Т-клітин, що був опосередкований активацією опасистих клітин [72]. Fu S.L. і спів. виявили специфічні IgE антитіла до пухлинних клітин підшлункової залози у онкологічних хворих і продемонстрували, що такі антитіла індукують антитілозалежну клітинноопосередковану цитотоксичність проти панкреатичних малігнізованих клітин. При додаванні антитіла проти IgE або видаленні IgE шляхом імунсорбції активність цитотоксичних реакцій різко знижувалася [30]. Нещодавно Nigro E.A. і спів. повідомили про створення антитуморозної вакцини на основі міні-мембранного IgE (tmIgE), що містить модифікований вірус Анкари (MVA), в який генно-інженерним способом вмонтовано tmIgE [62]. Сама ідея створення подібної вакцини належить Reali E. зі спів. [79].

Алергічні ускладнення. Як це не парадоксально, у пацієнтів з дефіцитом IgE підвищений ризик розвитку алергічних реакцій негайного типу, хоча у них відсутній основний компонент atopічної реакції. Як відомо, базофіли у 10-20% людей не здатні здійснювати вивільнення гістаміну при дії алергенів. Kumar P. зі спів. показали, що у цих пацієнтів відзначається або низька концентрація IgE в сироватці крові, або знижена експресія Fcε-рецепторів [49]. Тим не менше, за даними Smith зі спів. алергічні ускладнення відзначаються у 73% хворих з ізольованим де-

фіцитом IgE [89]. Levin T.A. зі спів. описали картину полінозу [52], а Tokura Y. зі спів. — алергічного дерматиту у хворих з цим імунodefіцитом [95]. Famuyiwa A. [29] і Pate M.B. зі спів. [69] незалежно один від одного зосередили увагу на інфекційно-залежній бронхіальній астмі, пов'язаній з персистенцією вірусів у дихальних шляхах і гіперреактивністю бронхів. Fulcher D.A. і Katelaris C.H. описали пацієнта з анафілактоїдною реакцією на анестетики лідокаїн і прокаїн, асоційованою з позитивним інтрадермальним шкірним тестом на ці медикаменти і прілокаїн. У хворого не визначалися IgE при дослідженні сироватки крові і був негативним RAST-тест на прокаїн. Автори дійшли висновку про прямий механізм вивільнення гістаміну в даному випадку [31]. Enzan K. зі спів. повідомили ще про два випадки анафілактоїдних реакцій на медикаменти, зокрема — ранитидін та алпростадил. У цих пацієнтів була низька концентрація IgE в сироватці крові, яка зберігалася через 6 тижнів після перенесеної реакції. Такі ліки раніше хворі не приймали, що виключає фазу сенсibilізації. Також не відзначалося еозинofilії і базофілії [28]. Анафілаксія була відтворена Oettgen H.C. в експерименті у мишей з генетично детермінованим дефіцитом IgE [64]. Kashiwakura J. зі спів. показали, що IgE підвищує витривалість опасистих клітин, стабілізуючи їх мембрани і зменшуючи чутливість до неспецифічних стимулів [46]. Цей антиген-незалежний ефект IgE може пояснити підвищену частоту епізодів неспецифічної гістаміноліберачії у пацієнтів з ізольованим дефіцитом цього ізотипу антитіл. До інших антиген-неспецифічних ефектів, або альтернативних функцій IgE Bryce P.J. і Oettgen H.C. відносять регуляцію експресії рецепторів на поверхні опасистих клітин і контроль вивільнення медіаторів, зокрема — простагландинів та цитокінів [13]. Також показана опосередкована IgE взаємодія опасистих клітин з фібрoneктином [51].

Описані також якісні порушення IgE як причина atopії у людей, зокрема підвищене глікозилювання Fc-фрагментів і аномальна конформація молекули, з чим пов'язана надто сильна фіксація цих імунoglobulinів на поверхні опасистих клітин і, як наслідок, їх надмірна стимуляція при надходженні антигенів. Wan зі спів. (2002) визначили кристалічну структуру повного константного фрагменту IgE розміром 2,6 ангстрема. Дана структура показала, що дисульфід-зв'язана доменна пара Cε2, що заміняла шарнірну ділянку, відкладувалася асиметрично на домени Cε3 і Cε4. Це складання викликало аномальний гострий вигин молекули IgE. Автори дійшли висновку, що ця генетично детермінована конформаційна зміна супроводжується міцним закріпленням на FcεRI опасистої клітини і може пояснити повільну швидкість дисоціації комплексу IgE-

FcεRI і здатність IgE викликати постійну алергічну сенсibiliзацію небезпечних клітин у деяких пацієнтів [101]. При якісному імунодефіциті сироваткова концентрація IgE може бути нормальною або навіть підвищеною, а для верифікації діагнозу слід проводити молекулярний аналіз. Натомість Battey зі спів. описали псевдогени IgE у 9 хромосомі, що опосередковували розвиток atopії шляхом індукції надмірного і неконтрольованого синтезу цих антитіл [5]. Hizawa N. зі спів. встановили значення генетичного поліморфізму FcεR1B і PAI-1 у підвищенні ризику розвитку астми у японській популяції [40]. Таким чином, кількісний дефіцит IgE за винятком аномалій псевдогенів здебільшого призводить до розвитку псевдоалергії за гістамінолібераторним типом, обумовленої втратою важливих альтернативних функцій імуноглобуліну, а якісний — класичної atopії у зв'язку з абераційною взаємодією цих антитіл з небезпечними клітинами.

Автоімунні ускладнення. За даними Smith зі спів. автоімунні ускладнення відзначаються у 46% хворих з ізольованим дефіцитом IgE [89]. Запропоновано багато механізмів, що пояснюють участь IgE в механізмах, які запобігають

автоімунним процесам. Один з таких — перешкоджання надмірної абсорбції антигенів слизовими оболонками (рис. 3). Подібний захисний бар'єр попереджує утворення автореактивних Т-лімфоцитів за механізмом молекулярної мімікрії. В цілому спектр автоімунних ускладнень відповідає такому у дефіциту IgA [69]. Крім того, Tokura Y. і спів. повідомили про розвиток автоімунної універсальної alopecії, яка розвинулася після поширеного екзематозного дерматиту у пацієнта з аномально низькими сироватковими рівнями IgE (< 1,0 МО/мл) і порушеною продукцією ІЛ-4. Автори пояснили розвиток автоімунного ускладнення гіперактивацією цитотоксичних Т-лімфоцитів, які втратили контроль з боку ІЛ-4 [95].

Інші клінічні прояви. Існує два повідомлення про розвиток у пацієнтів з верифікованим дефіцитом IgE персистуючих алгічних феноменів м'язово-скелетної системи [32, 89]. Аналогічні випадки траплялися і в нашій клінічній практиці. Pate M.V. та спів. описали синдром хронічної втоми у ряду таких хворих [69]. Можливо, це пов'язано зі зниженням резистентності до парвовірусу В19 [9].

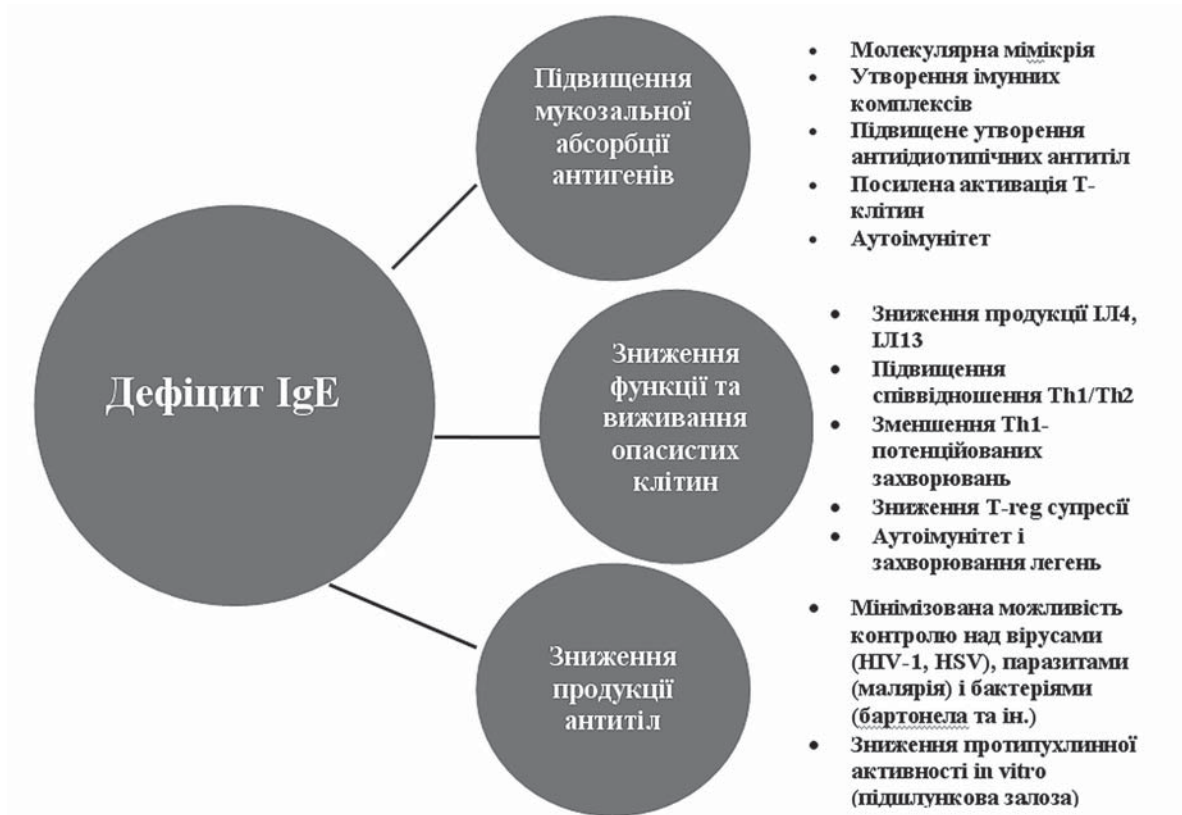


Рис. 3. Схема патогенезу ізольованого дефіциту IgE (за Pate M.V. зі спів., 2010)

Nakane T. зі спів. повідомили про синдром Мелькерсона-Розенталя у 52-річної пацієнтки з ізольованим дефіцитом IgE [58]. Як відомо, для цього синдрому характерна триада: рецидивуючий набряк обличчя, парез лицьового нерву і тріщини язика. Оскільки це єдине повідомлення про один клінічний випадок, важко сказати, чи є ця асоціація закономірною, чи випадковою. Очевидним є тільки одне, що синдром Мелькерсона-Розенталя не пов'язаний з atopією, як вважали деякі дослідники, проводячи аналогії з набряком Квінке.

Byrne E. зі спів. описали 5 сіблінгів з раннім дебютом прогресуючої мультисистемної атрофії з мозочковою атаксією, хореоатетозом і периферійною нейропатією, що була асоційована з ізольованим дефіцитом IgE і ознаками хромосомної нестабільності. Діагноз синдрому Луї-Барр був виключений [14].

Wood G.M. зі спів., вивчаючи біоптати слизової тонкої кишки 30 хворих з целиакією, виявили аномально низьку кількість плазматичних клітин, що продукують IgE. Як відомо, целиакія є характерним проявом дефіцитів інших ізотипів антитіл, що беруть участь у місцевому мукозальному імунітеті, зокрема — IgA [11] та IgM [47]. Більше того, Brown W.R. зі спів. описали целиакію у двох пацієнтів, у яких поєднувалися дефіцити IgA та IgE [12].

García Pavon Osório S. зі спів. зазначили, що у 8 із 11 пацієнтів з дефіцитом IgE відзначався гастроєзофагеальний рефлюкс, що потребував терапії прокінетиками [32].

Kvitash V.I. продемонстрував, що у пацієнтів артистичних професій з розладами особистості і клінічними проявами atopії вірогідно частіше трапляється ізольований дефіцит IgE [50]. Розлади особистості і поведінки також описані при ЗВІДі — первинному імунодефіциті з ширшим порушенням антитілогенезу [18]. Показана також ефективність імуноглобулінотерапії у подібних випадках [34].

Механізм протимікробної та протипаразитарної дії IgE. Хоча описані деякі прямі протимікробні ефекти IgE, такі як нейтралізація і опсонізація [16, 99], здебільшого ці антитіла чинять опосередкований вплив на перебіг запального процесу і імуної відповіді, зважаючи на їх низьку концентрацію в біологічних рідинах людського організму. Продемонстрована також участь IgE в реакціях антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, причому цей механізм є важливим для контролю тканинних форм гелмінтів. Основою біологічних ефектів IgE є активація опастистих клітин в периваскулярно розташованій пухкій сполучній тканині, що призводить до швидкого розитку запалення з виразним ексудативним компонентом, пов'язаним з підвищенням судинної проникності.

Цей механізм важливий в місцевому мукозальному імунітеті. IgE-опосередковане підвищення судинної проникності має два захисних наслідки — сприяє механічному видаленню патогенів разом з ексудативними масами і посилює надходження імунних факторів до вогнища запалення з кровотоку. Хоча клініцисти часто розцінюють ринорею, гіперкринію бронхів і діарею виключно як патологічні феномени, ці процеси мають протективне значення, сприяючи видужанню від інфекції або інвазії і відновленню антигенного гомеостазу організму [59]. Позитивні властивості IgE-опосередкованої активації опастистих клітин вперше продемонстровані Steinberg зі спів. в досліджах на мавпах. Виявилось, що здатність до нейтралізації інтрадермально введеного дифтерійного токсину підвищилася в вісім разів після додавання в вогнище ураження IgE з наступним розвитком місцевого запалення за типом кропив'янки. Цей ефект був опосередкованим інтенсивним надходженням антитоксичних IgG із кровотоку, а також попередженням потрапляння токсину до системної циркуляції. Автори позиціонували IgE як своєрідні чинники контролю вхідних воріт (gatekeepers) [93]. Недарма велика кількість IgE-синтезуючих плазматичних клітин виявлена у мигдаликах. За цими властивостями IgE дещо схожий з IgD, що також секретується в невеликій кількості і здебільшого чинить прозапальні та імунорегуляторні, а не прямі протимікробні ефекти [7]. Навпаки, IgA синтезується інтенсивніше і виконує переважно нейтралізуючу дію щодо антигенів [78].

Критерії діагностики. Дотепер не запропоновано усталених міжнародних критеріїв діагностики ізольованого дефіциту IgE. Загальноприйняті референтні значення сироваткової концентрації цього імуноглобуліну складають 30-100 МО/мл [67]. Klink M. зі спів. обговорили тему складності визначення нормальних меж концентрації IgE, зважаючи на малу кількість публікацій, присвячених дефіциту цього ізотипу антитіл, і можливість безсимптомного перебігу імунодисфункції у деяких хворих [48]. Кожна з дослідницьких груп, яка займалася вивченням дефіциту IgE, застосовувала власні діагностичні критерії, розроблені на підставі досвіду імунодіагностики. Можна виділити тотальний і парціальний дефіцит IgE. Schoettler J.J. і спів. як тотальний дефіцит розглядали рівень IgE менше 5 МО/мл, а як парціальний — від 5 до 10 МО/мл. За їх даними пацієнти з вмістом IgE в сироватці крові від 11 до 30 МО/мл не мали очевидних клінічних симптомів імунодефіциту [83]. Проте інші автори застосовували жорсткіші діагностичні критерії. Так, Smith J.K. зі спів. ідентифікували дефіцит IgE при рівні цього імуноглобуліну менше 2,5 МО/мл [89], Unsworth D.J. зі спів. — менше 2,0 МО/мл [96], а Famuyiwa A. зі спів. —

навіть менше 0,2 МО/мл [29]. Однак Polmar S.H. зі спів. наполягали на діагностиці дефіциту IgE при рівні даного імуноглобуліну нижче 15 МО/мл, тобто при зниженні на 50% від нижньої межі норми [74]. Це співпадає з результатами наших спостережень. Натомість Kvitash V.I. використовував демократичніші критерії діагностики, визначаючи дефіцит IgE при сироватковій концентрації цих антитіл нижче 21 МО/мл [50].

Всі дослідження, так само як і наші спостереження, свідчать про кореляцію між глибиною дефіциту IgE і тяжкістю клінічної картини хвороби. Крім того, комбінація дефіциту IgE з іншими імунодефіцитами, зокрема дефіцитом IgA і субкласів IgG, поглиблює клінічні прояви імунної дисфункції [69].

Походження імунодефіциту. Генетичною основою кількісного дефіциту IgE за даними досліджень Roa S. і співав. (2008) є імунна дисрегуляція, обумовлена 5923A/G і 7888C/T поліморфізмом гену, котрий відповідає за синтез AICDA (activation-induced cytidine deaminase), але жодної мутації в цьому гені, яка б дозволила представити ізолюваний дефіцит IgE як менделівську моногенну хворобу, обумовлену дефектом класового переключення, не було виявлено [82]. Ці дані зближують такий розлад з дефіцитом IgM, який також розглядається як імунорегуляторне, а не моногенне порушення. Натомість дефіцит IgA в багатьох випадках є класичною моногеною хворобою, наприклад, пов'язаною з мутаціями в гені TAC1 [78]. Проте Schoettler J.J. і спів., вивчаючи велику сім'ю, виявили 23 випадки такого імунодефіциту в 3-х поколіннях, продемонструвавши типовий патерн аутосомно-домінантного спадкування з варіабельною пенетрантністю [83]. Слід не виключати можливість, що деякі форми ізолюваного дефіциту IgE можуть бути субпомпенсованим ЗВІДом або гіпер-IgM-синдромом, як справедливо зазначають Polmar S.H. [74] і Unsworth D.J. зі спів. [96]. Цей імунодефіцит іноді пов'язаний з аномальною кількістю псевдогенів IgE, однак в такому випадку патологія проявляється майже виключно у вигляді симптомів атопії [5]. Описано кілька генетично детермінованих якісних порушень молекули IgE, причому у таких хворих відзначається нормальна або навіть підвищена концентрація цих антитіл у сироватці крові [101]. Генетичний поліморфізм Fc R1B і PAI-1 може бути причиною симптомів, що нагадують дефіцит IgE [40]. Слід також пам'ятати, що ця хвороба може бути набутою. Skrede S. і спів. описали рекурентні інфекції респіраторного тракту у 14-річного хлопчика, у якого після спленектомії спостерігався транзиторна недостатність IgA і постійний дефіцит IgE, що зберігався навіть через три роки після виконаної операції [86].

Епідеміологія. Попри невелику кількість публікацій, середня частота ізолюваного дефіциту IgE в популяції може бути встановлена на рівні 1:30 осіб, що дозволяє говорити про цей розлад як найчастішу імунну дисфункцію у людини. Однак у пацієнтів з імунозалежною патологією частота цього імунодефіциту може бути вищою, ніж в загальній популяції. Відмінності у контингентах досліджуваних груп і застосовуваних діагностичних критеріях можуть пояснити різницю у результатах популяційних досліджень, присвячених ізолюваному дефіциту IgE. Levin T.A. і спів. виявили дефіцит IgE у 3,4% випадках при профілактичному обстеженні 626 вагітних жінок [52]. Polmar S.H. і спів. ідентифікували цей імунодефіцит у 7 із 73 госпіталізованих пацієнтів, що склало 9% випадків [74]. Smith J.K. зі спів. діагностували дефіцит IgE у 44 із 420 хворих алергологічної клініки (10,4% випадків) [89]. Пізніше Smith J.K. зі спів. обстежили 500 донорів крові, 974 пацієнти алергологічної клініки і 155 ревматологічних хворих, виявивши ізолюваний дефіцит IgE в 2,6 %, 8,1% і 9,7% випадків відповідно [88]. Unsworth D.J. зі спів. обстежили 2622 особи загальної популяції і виявили таку імунну дисфункцію у 85 обстежених (3,2%), причому у 2/6 хворих мав місце неочікуваний діагноз гуморального імунодефіциту [96]. За нашими даними серед 2650 хворих з імунозалежною патологією, обстежених в Інституті імунології та алергології за останні 1,5 роки, ізолюваний дефіцит IgE виявлено у 545 осіб, що склало 20,4%. Як діагностичний критерій використовувалась сироваткова концентрація IgE нижче 10 МО/мл, хоча клінічні симптоми мали місце у багатьох пацієнтів з рівнями 10-15 МО/мл. Рівень IgE від 10 до 5 МО/мл відзначався у 241 (9%), від 5 до 2,5 МО/мл — у 150 (5,6%), а нижче 2,5 МО/мл — у 154 осіб (5,8% випадків). Для визначення сироваткової концентрації IgE застосовувався імуноферментний аналіз (реактиви фірми Вектор-БЕСТ, РФ).

Рівні IgE вищі у афроамериканців, ніж у вихідців з Європи, що, напевно, слід враховувати при встановленні нормативних величин [69]. В одному із лонгітудінальних досліджень показано, що у жінок з ВІЛ IgE продукуються на нижчому рівні, ніж у чоловіків [87], однак ще треба з'ясувати чи це відображає загальну закономірність, чи було особливостю досліджуваної групи.

Лікування. Існує обмаль публікацій про ефективність лікування ізолюваного дефіциту IgE. García Pavón Osorio S. зі спів. [32] та Pate M.V. та спів. [69] незалежно один від одного повідомили про успішне використання імуноглобулінотерапії з метою редукції респіраторних інфекцій у пацієнтів з цим порушенням. Використовувалися препарати імуноглобулінів для в/в і п/шк введення в дозі 400 мг/кг. В цілому таким чином було проліковано 28 осіб. Це досить не-

велика група, однак вона може бути використана як стартовий майданчик для проведення потужніших досліджень з вивчення ефективності імуноглобулінотерапії у пацієнтів з клінічно маніфестними формами дефіциту IgE. Хоча в/в імуноглобулінотерапія при подібній патології — дефіциті IgA — широко не застосовується, існують окремі повідомлення щодо ефективності такого лікувального підходу [7, 20].

Існує принаймні два повідомлення про позитивні результати антибіотикопротекції у пацієнтів з цим імунодефіцитом, що проявлявся у вигляді рецидивних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів [32, 83]. При алергічних проявах використовувалися стероїди, а при автоімунних ускладненнях — базисна терапія згідно протоколів для кожної нозології [89]. Майже нічого не відомо про те, чи впливає імуноглобулінотерапія на ризик розвитку алергічних і автоімунних ускладнень у пацієнтів з ізольованим дефіцитом IgE, як це продемонстровано у хворих зі ЗВІДом та деякими дисімуноглобулінеміями, а також чи доцільно застосовувати терапію антитілами для купірування автоімунних ускладнень цього імунодефіциту. Лише Fulcher D.A. і Katelaris C.H. повідомили про позитивний досвід застосування імуноглобулінотерапії у пацієнта з рецидивними синупульмональними інфекціями та анафілактоїдними реакціями на медикаменти [28].

Клінічний випадок 1. Пацієнтка 33 років звернулася зі скаргами на головний біль, головокружіння, хиткість при ходьбі і зниження пам'яті на тлі субфебрилітету. МРТ головного мозку продемонструвало ознаки лептоменінгеального фіброзу, склерозу гіпокампів, множинних вогнищ в білій речовині півкуль. ПЛР слини і сироватки крові дозволили виявити ДНК EBV. Рівень IgG до капсидного антигену EBV складав 10,7 у.о. при $N < 0,9$ у.о. На підставі цих даних виставлено діагноз EBV-нейроінфекції у вигляді хронічного менінгоенцефаліту. В імунограмі всі показники були в межах референтних величин, окрім сироваткової концентрації IgE (10,7 МО/мл) і активності мієлопероксидази (42,3% із 100%), однак після курсу протівірусного лікування з використанням валацикловіру і альфа₂-інтерферону активність мієлопероксидази відновилася, проте концентрація IgE в сироватці крові залишалася низькою (9,5 МО/мл). Із анамнезу встановлено, що протягом життя пацієнтка часто хворіла гнійними гайморитами, в зв'язку з чим їй неодноразово здійснювали пункцію гайморових пазух. У дочки пацієнтки сироваткова концентрація IgE складала 39,9 МО/мл, а у її двохрічного сина — 13,1 МО/мл. У матері хворої складав 8,3 МО/мл, у батька — 158,1 МО/мл. Мати страждала на бронхіальну астму. Сестра хворої спостерігалась у неврологів з діа-

гнозом розсіяного склерозу. У неї неодноразово виявлявся EBV в слині, сироватці крові і лікворі. За 3 роки до моменту обстеження перенесла лейоміому матки EBV-етіології, з приводу чого пройшла хірургічне лікування. Під час звернення до інституту імунології та алергології методом кількісної ПЛР виявлена ДНК EBV у сироватці крові на рівні 100 вірусних частинок у пробі, хоча у слині ДНК цього вірусу ідентифікувати не вдалося. Сироваткова концентрація IgE у пацієнтки складала 11,1 МО/мл, а після курсу в/в імуноглобулінотерапії, призначеної з приводу чергового загострення розсіяного склерозу, підвищилась до 50,3 МО/мл. У її дочки сироваткова концентрація IgE складала 12,2 МО/мл, і вона страждала на часті епізоди синупульмональних бактеріальних інфекцій. В цій сім'ї виявлено ізольований парціальний дефіцит IgE. Генеологічне дерево (рис. 4) демонструвало патерн аутосомно-домінантного успадкування з варіабельною пенетрантністю, що відповідало даним повідомлення Schoettler J.J. зі спів. [83]. Наприкладі цієї сім'ї видно клінічний поліморфізм ізольованого дефіциту IgE, оскільки не було пацієнтів з однаковими проявами імунодефіциту. Клінічні симптоми варіювали від інфекційних проявів і алергічних ускладнень до автоімунної патології і неоплазій. Також продемонстрований характерний синдром дисоціації, що полягає у наявності віремії за відсутності вірусу у слині, що пов'язано з втратою функції IgE як контролеру вхідних воріт інфекції. Показана ефективність в/в імуноглобулінотерапії.

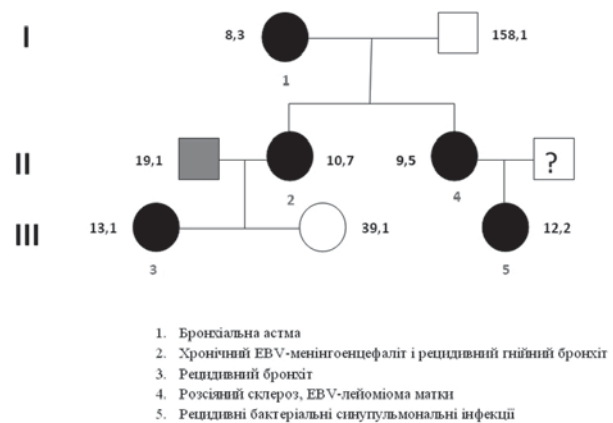


Рис. 4. Генеалогічне дерево сім'ї з дефіцитом IgE

Клінічний випадок 2. У хворого віком 2 роки відзначався дифузний ціаноз, задишка, надсадний малопродуктивний кашель і персистуючий субфебрилітет протягом останніх 3-х місяців. Протягом життя переніс 3 епізоди бронхіту з тяжким перебігом. При огляді відзначалася затримка розвитку, генералізована лімфаденопатія, гепатолієнальний синдром. В легенях мали місце дифузне послаблення везикулярного ди-

ханья і притуплення перкуторного тону, більше виражене в нижніх відділах. В загальному аналізі крові відзначалися персистуючий лімфоцитоз і моноцитоз з урахуванням вікових норм, а також атипові мононуклеари. На рентгенограмі орга-

нів грудної порожнини в прямій проекції ідентифіковано розширення коренів легень і зниження пневматизації за рахунок сітчастих інфільтративних змін і тіней у вигляді матових скелець (рис. 5а).

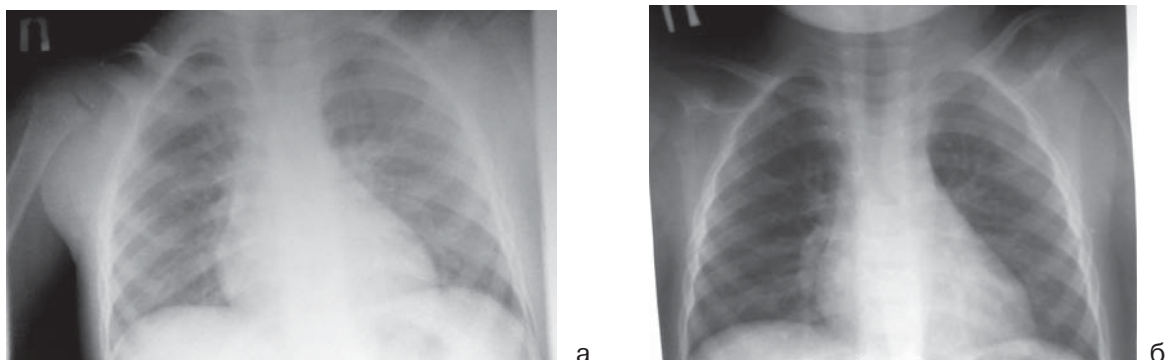


Рис. 5. Рентгенограма органів грудної клітки пацієнта з тотальним дефіцитом IgE і двобічним інтерстиціальним пневмонітом EBV-етіології до (а) і після лікування (б)

За допомогою ПЛР сироватки крові виявлено ДНК EBV на рівні 1000 в.ч. у пробі на підставі чого виставлено діагноз хронічного мононуклеозу з двобічним інтерстиціальним пневмонітом. В імунограмі всі показники відповідали нормі, окрім сироваткової концентрації IgE, яка складала 5,4 МО/мл. Аналогічний показник у матері був на рівні 10,1 МО/мл. При повторних імунологічних обстеженнях ідентифіковано подібні зміни (4,8 МО/мл і 9,6 МО/мл відповідно). Встановлено діагноз ізольованого дефіциту IgE, який був парціальним у матері і тотальним — у сина. За рахунок протівірусної терапії і введення в/в імуноглобуліну в дозі 400 мг/кг вдалося усунути реактивовану EBV-інфекцію і досягти ліквідації інфільтративних змін в легенях (рис. 5б). Результат рентгенологічного дослідження пацієнта був майже ідентичним такому у хворої (рис 1а), описаної Schoettler J.J. зі спів. [83].

Клінічний випадок 3. Хвора 1954 року народження звернулася до Інституту імунології та алергології з приводу склеродермії, якою страждала протягом останніх двадцяти років. На момент огляду мало місце ураження шкіри обличчя і тулуба, слизової оболонки ШКТ (сіаладеніти, езофагіт, гастрит, холецистит, панкреатит). З анамнезу встановлено, що з дитячого віку хворіла на рецидивні ангіни, у зв'язку з чим у 7 років виконано тонзилектомію. Після цього страждала на хронічний риніт, фарингіт, рецидивні бронхіти. Протягом життя двічі перенесла анафілактоїдний шок у відповідь на анестетики лідокаїн та ультракаїн, що застосовувалися під час стоматологічних маніпуляцій. З дитинства відзначає персистуючі артралгії та міалгії, з приводу яких перебувала під диспансерним наглядом з підозрою на ревматизм, одна зрештою діагноз не підтвердився. В 1998 році прооперо-

вана з приводу фіброаденоми молочної залози. Нами методом кількісної ПЛР виявлена ДНК EBV в сироватці крові на рівні 500 вірусних частинок у пробі. Саме з рективованою EBV-інфекцією пов'язали прояви синдрому хронічної втоми, що також відзначалися у пацієнтки. При імунологічному дослідженні всі показники перебували в межах референтних значень, окрім сироваткової концентрації IgE, що складала 4,0 МО/мл. Після успішного курсу протівірусного лікування із застосуванням валацикловіру та рекомбінантного альфа2-інтерферону рівень сироваткової концентрації IgE зріз до 7,5 МО/мл, що ми пояснили зменшенням інтенсивності споживання антитіл, однак все ж таки був в 4 рази менше нижньої межі норми. Цей клінічний випадок демонструє класичну розгорнуту клінічну картину тотальної форми ізольованого дефіциту IgE.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ізольований дефіцит IgE пов'язаний зі стійким зниженням сироваткової концентрації IgE (<15 МО/мл) у пацієнтів, у яких всі інші показники імунного статусу нормальні і виключені первинні і вторинні імунодефіцити, що можуть мати у своєму складі гіпо-IgE-феномен. Результати популяційних досліджень, що ми маємо у своєму розпорядженні, свідчать про високу частоту даного імунодефіциту серед населення. Близько 3-4% людей страждає на цю недугу, хоча у пацієнтів з імунозалежною патологією розповсюдженість імунодефіциту є ще вищою. В сучасних умовах така імунна дисфункція зазвичай не призводить до ранньої летальності, хоча немає досліджень, які б вивчали поширеність дефіциту IgE у дітей, померлих від інфекцій, викликаних умовно-патогенною і опортуністичною мікрофлорою. Імунодефіцит харак-

теризується варіабельністю перебігу, у зв'язку з чим можливі безсимптомні періоди, і виразною клінічною гетерогенністю, що обумовлює значні відмінності у картині хвороби навіть у близьких родичів, хоча рецидивні бактеріальні інфекції респіраторних шляхів є найтипівішим і найчастішим клінічним проявом. Первинний діагноз імунодефіциту може бути встановлено у будь-якому віці. Як показують результати останніх досліджень, IgE задіяний у механізмах протипаразитарного, протівірусного і протипухлинного імунітету, що може внести корективи в уявлення про клінічну картину хвороби в результаті подальших досліджень з цієї проблеми. У багатьох хворих розвиваються псевдоалергічні і аутоімунні ускладнення, причому такі симптоми іноді бувають єдиними проявами наявного імунодефіциту. Можна виділити тотальний (<5 МО/мл) і парціальний (<15 МО/мл) дефіцит IgE, причому тяжкість симптомів корелює з глибиною імунної недостатності. Як демонструють результати досліджень і підтверджують наші спостереження, більшість пацієнтів з рівнями IgE 16-30 МО/мл не мають клінічних ознак імунної дисфункції, що свідчить про компенсацію з боку інших чинників імунітету. В той самий час, IgE може компенсувати імунну недостатність при інших імунодефіцитах, зокрема дефіциті IgA і синдромі Джоба. Описані як кількісні, так і якісні порушення, що складають основу ізольованого дефіциту IgE у людини, причому рутинна діагностика якісного імунодефіциту суттєво ускладнена необхідністю виконання складних молекулярних досліджень. Хоча імунодефіцит широко розповсюджений і з ним, найбільш ймовірно, пов'язані великі економічні затрати сучасного суспільства, дуже мало відомо про шляхи раціональної терапії такої імунної дисфункції, особливо у пацієнтів, у яких розвиваються тяжкі клінічні прояви. Наразі в/в імуноглобулінотерапія в дозі 400 мг/кг і антибіотикопрофілактика видаються найдоцільнішими лікувальними втручаннями при симптомних формах дефіциту IgE. Існує потреба у подальших генетичних і клінічних дослідженнях, присвячених як детальнішій характеристиці симптомів і механізмів їх розвитку, так і ефективності імуноглобулінотерапії і, можливо, інших імунотерапевтичних втручань у хворих з маніфестним ізольованим дефіцитом IgE.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Acevedo N., Caraballo L.* IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma // *Parasite Immunol.* — 2011. — Vol. 33(6). — P. 309–321.
2. *Ammann A.J., Cain W.A., Ishizaka K., et al.* Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia // *N. Engl. J. Med.* — 1969. — Vol. 281(9). — P. 469–472.
3. *Ammann A.J., Hong R., Good R.A.* Healthy IgE-deficient person // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — Vol. 283(10). — P. 542.
4. *Bahna S.L., Heiner D.C., Horowitz C.A.* Sequential changes of the five immunoglobulin classes and other responses in infectious mononucleosis // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1984. — Vol. 74. — P. 1–8.
5. *Batley J., Max E.E., McBride O.W., et al.* A processed human immunoglobulin epsilon gene has moved to chromosome 9 // *Proc. Nat. Acad.* — 1982. — Vol. 79. — P. 5956–5960.
6. *Bereczky S., Montgomery S.M., Troye-Blomberg M., et al.* Elevated anti-malarial IgE in asymptomatic individuals is associated with reduced risk for subsequent clinical malaria // *Int. J. Parasitol.* — 2004. — Vol. 34(8). — P. 935–942.
7. *Björkander J., Oxelius V.A., Söderström R., et al.* Immunoglobulin treatment of patients with selective IgG subclass and IgA deficiency states // *Monogr. Allergy.* — 1988. — Vol. 160–167.
8. *Blanco A., Palencia R., Solis P., et al.* Transient phenytoin-induced IgA deficiency and permanent IgE increase // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* — 1986. — Vol. 14(6). — P. 535–538.
9. *Bluth M.H., Norowitz K.B., Chice S., et al.* IgE, CD8(+)CD60+ T cells and IFN-alpha in human immunity to parvovirus B19 in selective IgA deficiency // *Hum. Immunol.* — 2005. — Vol. 66(10). — P. 1029–1038.
10. *Bluth M.H., Robin J., Ruditsky M., et al.* IgE anti-*Borrelia burgdorferi* components (p18, p31, p34, p41, p45, p60) and increased blood CD8+CD60+ T cells in children with Lyme disease // *Scand. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 65(4). — P. 376–382.
11. *Borrelli M., Maglio M., Agnese M., et al.* High density of intraepithelial gammadelta lymphocytes and deposits of immunoglobulin (Ig)M anti-tissue transglutaminase antibodies in the jejunum of coeliac patients with IgA deficiency // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 160(2). — P. 199–206.
12. *Brown W.R., Lansford C.L.* Serum immunoglobulin E (IgE) concentrations in patients with gastrointestinal disorders // *Am. J. Dig. Dis.* — 1973. — Vol. 18. — P. 641–645.
13. *Bryce P.J., Oettgen H.C.* Antigen-independent effects of immunoglobulin E // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2005. — Vol. 5(3). — P. 186–190.
14. *Byrne E., Hallpike J.F., Manson J.I., et al.* Ataxia-without-telangiectasia. Progressive

- multisystem degeneration with IgE deficiency and chromosomal instability // *J. Neurol. Sci.* — 1984. — Vol. 66(2-3). — P. 307–317.
15. *Cain V.A., Ammann A.J., Hong R., et al.* IgE deficiency associated with chronic sinopulmonary infection // *J. Chin. Invest.* — 1969. — Vol. 48. — P. 12A.
 16. *Capron A., Dessaint J.P., Capron M., Bazin H.* Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* schistosomules // *Nature.* — 1975. — Vol. 6. — P. 474–475.
 17. *Chen K., Xu W., Wilson M., et al.* Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils // *Nature Immunology.* — 2009. — Vol. 10(8). — P. 889–898.
 18. *Chotirmall S.H., Low T.B., Hassan T., et al.* Cystic fibrosis, common variable immunodeficiency and Aspergers syndrome: an immunological and behavioural challenge // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P. 607–609.
 19. *Cooper P.J., Ayre G., Martin C., et al.* Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment // *Allergy.* — 2008. — Vol. 63(4). — P. 409–417.
 20. *Dalmasso F., Guarene M.M., Sirkka M., et al.* [Substitutive therapy with immunoglobulin in total selective IgA deficiency] // *Arch Monaldi.* — 1982. — Vol. 37(3-4). — P. 181–190.
 21. *Dattoli V.C., Freire S.M., Mendonca L.R., et al.* *Toxocara canis* infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre // *Trop. Med. Inter. Health.* — 2011. — Vol. 16(4). — P. 514–517.
 22. *Dreskin S.C., Goldsmith P.K., Gallin J.I.* Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome. Deficiency of anti-*Staphylococcus aureus* immunoglobulin A // *J. Clin. Invest.* — 1985. — Vol. 75(1). — P. 26–34.
 23. *Duarte J., Deshpande P., Guiyedi V., et al.* Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status // *Malar. J.* — 2007. — Vol. 4. — P. 6:1.
 24. *Dunne D.W., Butterworth A.E., Fulford A.J., et al.* Human IgE responses to *Schistosoma mansoni* and resistance to reinfection // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* — 1992. — Vol. 87(4). — P. 99–103.
 25. *Dunne D.W., Webster M., Smith P., et al.* The isolation of a 22 kDa band after SDS-PAGE of *Schistosoma mansoni* adult worms and its use to demonstrate that IgE responses against the antigen(s) it contains are associated with human resistance to reinfection // *Parasite Immunol.* — 1997. — Vol. 19(2). — P. 79–89.
 26. *El R.R., Ozaki T., Kamiya H.* *Schistosoma mansoni* infection in IgE-producing and IgE-deficient mice // *J. Parasitol.* — 1998. — Vol. 84(1). — P. 171–174.
 27. *Elsheikha H.M., El-Beshbishi S.N., El-Shazly A.M., et al.* Kinetics of eosinophilia and IgE production in experimental murine toxocariasis // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* — 2008. — Vol. 38(1). — P. 53–64.
 28. *Enzan K., Matsumoto J., Takahashi H., et al.* [Nonspecific anaphylactoid reaction in low IgE patients] // *Masui.* — 1993. — Vol. 42(12). — P. 1833–1837.
 29. *Famuyiwa F., Rubinstein I.* Chronic Sinopulmonary Inflammatory Diseases in Adults with Undetectable Serum IgE in Inner-City Chicago: A Preliminary Observation // *Lung.* — 2012. — Vol. 190(3). — P. 291–294.
 30. *Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A., et al.* Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 2008. — Vol. 153(3). — P. 401–409.
 31. *Fulcher D.A., Katelaris C.H.* Anaphylactoid reactions to local anaesthetics despite IgE deficiency: a case report // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* — 1990. — Vol. 8(2). — P. 133–136.
 32. *García Pavón Osorio S., López Tiro J.J., Gómez Vera J.* [IgE deficiency: a forgotten disease?] // *Rev. Alerg. Mex.* — 2009. — Vol. 56(6). — P. 192–197.
 33. *Gołębiewska M., Lewandowska-Rogozińska D., Kobińska I., et al.* [Immunoglobulin A and E level in children aged 13–36 months with recurrent respiratory tract infections] // *Pol. Tyg. Lek.* — 1979. — Vol. 34(51). — P. 1997–1999.
 34. *Gupta S., Aggarwal S., Heads C.* Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics // *J. Autism. Dev. Disord.* — 1996. — Vol. 26(4). — P. 439–452.
 35. *Gurish M.F., Bryce P.J., Tao H., et al.* IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis* // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172(2). — P. 1139–1145.
 36. *Hagel I., Lynch N.R., Di Prisco M.C., et al.* *Ascaris* reinfection of slum children: relation with the IgE response // *Clin. Exp. Immunol.* — 1993. — Vol. 94(1). — P. 80–83.
 37. *Hagel I., Lynch N.R., Pérez M., et al.* Relationship

- between the degree of poverty and the IgE response to *Ascaris* infection in slum children // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1993. — Vol. 87(1). — P. 16–18.
38. *Hammarström L., Holm G., Palmblad J., et al.* Lack of IgG in a healthy adult — a rare case of dysgammaglobulinemia with undetectable serum IgG, IgA2, and IgE // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1984. — Vol. 30(1). — P. 1–10.
 39. *Hayakawa H.* [Isolated IgE deficiency] // *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.* — 2000. — Vol. 32. — P. 94–95.
 40. *Hizawa N., Maeda Y., Konno S., et al.* Genetic polymorphisms at FCER1B and PAI-1 and asthma susceptibility // *Clin. Exp. Allergy.* — 2006. — Vol. 36(7). — P. 872–876.
 41. *Hogarth-Scott R.S., Johansson S.G., Bennich H.* Antibodies to *Toxocara* in the sera of visceral larva migrans patients: the significance of raised levels of IgE // *Clin. Exp. Immunol.* — 1969. — Vol. 5(6). — P. 619–625.
 42. *Ishizaka K., Ishizaka T.* Biological function of gamma E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity // *Clin. Exp. Immunol.* — 1970. — Vol. 6(1). — P. 25–42.
 43. *Ishizaka K., Ishizaka T.* Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity // *J. Immunol.* — 1967. — Vol. 99(6). — P. 1187–1198.
 44. *Ishizaka K., Ishizaka T., Terry W.D.* Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody // *J. Immunol.* — 1967. — Vol. 99(5). — P. 849–858.
 45. *Jiz M., Friedman J.F., Leenstra T., et al.* Immunoglobulin E (IgE) responses to paramyosin predict resistance to reinfection with *Schistosoma japonicum* and are attenuated by IgG4 // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 77(5). — P. 2051–2058.
 46. *Kashiwakura J., Kawakami Y., Yuki K., et al.* Polyclonal IgE induce mast cell survival and cytokine production // *Allergol. Int.* — 2009. — Vol. 58(3). — P. 411–419.
 47. *Kenrick K.G., Walker-Smith J.A.* Immunoglobulins and dietary protein antibodies in childhood coeliac disease // *Gut.* — 1970. — Vol. 11(8). — P. 635–640.
 48. *Klink M., Cline M.G., Halonen M., et al.* Problems in defining normal limits for serum IgE // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 85(2). — P. 440–444.
 49. *Kumar P., Singh B., Lal R., et al.* Association between reduced levels of total serum IgE and Fc epsilon RI expression in non-releaser basophils. // *Immunobiology.* — 2009. — Vol. 214(5). — P. 377–383.
 50. *Kvitash V.I.* New role of IgE // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 123.
 51. *Lam V., Kalesnikoff J., Lee C.W., et al.* IgE alone stimulates mast cell adhesion to fibronectin via pathways similar to those used by IgE + antigen but distinct from those used by Steel factor // *Blood.* — 2003. — Vol. 102(4). — P. 1405.
 52. *Levin T.A., Ownby D.R., Smith P.H., et al.* Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97(5). — P. 650–652.
 53. *Levy D.A., Chen J.* Healthy IgE-deficient person // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — Vol. 283(10). — P. 541–542.
 54. *Marinova I., Nikolov G., Michova A., et al.* Quantitative assessment of serum specific IgE in the diagnosis of human cystic echinococcosis // *Parasite Immunol.* — 2011. — Vol. 33(7). — P. 371–376.
 55. *Matsumoto T., Miike T., Mizoguchi K., et al.* Decreased serum levels of IgE and IgE-binding factors in individuals infected with HTLV-I // *Clin. Exp. Immunol.* — 1990. — Vol. 81(2). — P. 207–211.
 56. *Mayumi M., Yamaoka K., Tsutsui T., et al.* Selective immunoglobulin M deficiency associated with disseminated molluscum contagiosum // *Eur. J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 145(1-2). — P. 99–103.
 57. *Mazza D.S., Grieco M.H., Reddy M.M., et al.* Serum IgE in patients with human immunodeficiency virus infection // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — Vol. 74(5). — P. 411–414.
 58. *Nakane T., Hatakeyama K., Nakamura K., et al.* Melkersson-Rosenthal syndrome with isolated immunoglobulin E hypogammaglobulinaemia // *J. Int. Med. Res.* — 2007. — Vol. 35(6). — P. 922–925.
 59. *Negr o-Corr aD.* Importance of immunoglobulin E (IgE) in the protective mechanism against gastrointestinal nematode infection: looking at the intestinal mucosae // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* — 2001. — Vol. 43(5). — P. 291–299.
 60. *Niedworok M., Sordyl B., Borecka A., et al.* [Estimation of eosinophilia, immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein concentration during the treatment of toxocariasis] // *Wiad. Parazytol.* — 2008. — Vol. 54(3). — P. 225–230.
 61. *Nigro E.A., Brini A.T., Soprana E., et al.* Antitumor IgE adjuvanticity: key role of Fc epsilon RI // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183(7). — P. 4530–4536. Epub 2009 Sep 11.

62. Nigro E.A., Soprana E., Brini A.T., et al. An antitumor cellular vaccine based on a mini-membrane IgE // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188(1). — P.103–110.
63. Nordbring F., Johansson S.G.O., Espmark A. Raised serum levels of IgE in infectious mononucleosis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1972. — Vol. 4. — P. 114–24.
64. Oettgen, Hans C.; Martin, Thomas R. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice // *Nature.* — 1997. — Vol. 370. — P. 367–370.
65. Ohno I., Tanno Y., Takishima T., et al. [Detection of Epstein-Barr virus specific IgE antibody] // *Alerugi.* — 1990. — Vol. 39(1). — P. 42–47.
66. Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects // *Prescrire Int.* — 2011. — Vol. 20(115). — P. 90–92.
67. Orgel H.A., Hamburger R.N. Indications for measuring serum IgE levels // *West J. Med.* — 1974. — Vol. 121(1). — P. 58.
68. Park J.H., Shin B.C., Do B.H., et al. Serum IgE levels in Korean patients with human immunodeficiency virus infection // *Korean J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 17(2). — P. 88–93.
69. Pate M.B., Smith J.K., Chi D.S., Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective // *Clin. Mol. Allergy.* — 2010. — Vol. 8:3.
70. Pellegrino M.G., Bluth M.H., Smith-Norowitz T., et al. HIV type 1-specific IgE in serum of long term surviving children inhibits HIV type 1 production in vitro // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2002. — Vol. 18(5). — P. 363–372.
71. Perona-Wright G., Mohrs K., Taylor J., et al. Cutting edge: Helminth infection induces IgE in the absence of mu- or delta-chain expression. // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181(10). — P. 6697–6701.
72. Platzer B., Dehlink E., Turley S.J., et al. How to connect an IgE-driven response with CTL activity? // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2011. — [Epub ahead of print].
73. Polmar S.H., Robinson L.D., Minnefor AB. Immunoglobulin E in bronchiolitis // *Pediatrics.* — 1972. — Vol. 50(2). — P. 279–284.
74. Polmar S.H., Waldmann T.A., Balestra S.T., et al. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia telangiectasia // *J. Clin. Invest.* — 1972. — Vol. 51(2). — P. 326–330.
75. Polmar S.H., Waldmann T.A., Terry W.D. IgE in immunodeficiency // *Am. J. Pathol.* — 1972. — Vol. 69(3). — P. 499–512.
76. Polmar S.H., Waldmann T.A., Terry W.D. The relationship of IgA and IgE deficiency // *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* — 1975. — Vol. 11(1). — P. 147–150.
77. Pritchard D.I., Walsh E.A. The specificity of the human IgE response to *Necator americanus* // *Parasite Immunol.* — 1995. — Vol. 17(11). — P. 605–607.
78. Rachid R., Castigli E., Geha R.S., et al. TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2006. — Vol. 6(5). — P. 357–362.
79. Reali E., Greiner J.W., Corti A., et al. IgEs targeted on tumor cells: therapeutic activity and potential in the design of tumor vaccines // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61(14). — P. 5517–5522.
80. Rihet P., Demeure C.E., Bourgois A., et al. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels // *Eur. J. Immunol.* — 1991. — Vol. 21(11). — P. 2679–2686.
81. Ripa C., Bohnea R.G., Cojocaru J., et al. [Sensitization to ascaris lumbricoides and asthma severity in children] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Last.* — 2011. — Vol. 115(2). — P. 387–391.
82. Roa S., Isidoro-Garcia M., Davila I., et al. Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients // *Clin. Dev. Immunol.* — 2008. — 146715. — Epub 2009 Feb 25.
83. Schoettler J.J., Schleissner L.A., Heiner D.C. Familial IgE deficiency associated with sinopulmonary disease // *Chest.* — 1989. — Vol. 96(3). — P. 516–521.
84. Schwartz R.H., Hollick G.E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum immunoglobulin E // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1981. — Vol. 68(4). — P. 290–294.
85. Secord E.A., Kleiner G.I., Auci D.L., et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98(5Pt1). — P. 979–984.
86. Skrede S., Winther F.O., Munthe E., et al. Transitory IgA-deficiency, persistent IgE deficiency and recurrent respiratory tract infectious disease after splenectomy // *Arch. Otorhinolaryngol.* — 1977. — Vol. 217(4). — P. 423–428.
87. Small C.B., McGowan J.P., Klein R.S., et al. Serum IgE levels in patients with human immunodeficiency virus infection // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 81(1). — P. 75–80.

88. Smith J.K., Krishnaswamy G. Selective IgE deficiency // <http://www.uptodate.com/contents/selective-ige-deficiency>.
89. Smith J.K., Krishnaswamy G.H., Dykes R., et al. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 78(3). — P. 313–318.
90. Smith-Norowitz T.A., Drew H., Norowitz H.M., et al. Detection of IgE anti-parvovirus antibodies in human breast milk. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2008. — Vol. 38(2). — P. 168–173.
91. Smith-Norowitz T.A., Josekutty J., Lev-Tov H., et al. IgE anti-varicella zoster virus and other immune responses before, during, and after shingles // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2009. — Vol. 39(1). — P. 43–50.
92. Spencer L.A., Porte P., Zetoff C., et al. Mice genetically deficient in immunoglobulin E are more permissive hosts than wild-type mice to a primary, but not secondary, infection with the filarial nematode *Brugia malayi* // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71(5). — P. 2462–2467.
93. Steiberg P., Ishizaka K., Norman P.S. Possible role of IgE-mediated reaction in immunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1974. — Vol. 54. — P. 359–66.
94. Stites D.P., Ishizaka K., Fudenberg H.H. Serum IgE concentrations in hypogammaglobulinemia and selective IgA deficiency. Studies on patients and family members // *Clin. Exp. Immunol.* — 1972. — Vol. 10(3). — P. 391–397.
95. Tokura Y., Sugita K., Kabashima K., et al. Alopecia universalis associated with impaired interleukin-4 production and low serum IgE level // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2007. — Vol. 57(2). — P. 22–25.
96. Unsworth D.J., Virgo P.F., Lock R.J. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? // *Ann. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 48(Pt5). — P. 459–461.
97. Varatharajulu R., Parandaman V., Ndao M., et al. *Strongyloides stercoralis* excretory/secretory protein strongylastacin specifically recognized by IgE antibodies in infected human sera. // *Microbiol. Immunol.* — 2011. — Vol. 55(2). — P. 115–122.
98. Vargas M.A., Bertrand F., Mulongo K.N., et al. Specific IgE detected by ELISA and immunoblot after human cytomegalovirus infection (HCMV) in renal transplant (RT) recipients // *Clin. Diagn. Virol.* — 1996. — Vol. 6(1). — P. 1–9.
99. Vouldoukis I., Mazier D., Moynet D., et al. IgE mediates killing of intracellular *Toxoplasma gondii* by human macrophages through CD23-dependent, interleukin-10 sensitive pathway. // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6(4). — P. 18289.
100. Waldmann T.A., Polmar S.H., Balestra S.T., et al. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome. // *J. Immunol.* — 1972. — Vol. 109(2). — P. 304–310.
101. Wan T., Beavil R.L., Fabiane S.M., et al. The crystal structure of IgE Fc reveals an asymmetrically bent conformation. // *Nature Immun.* — 2002. — Vol. 3. — P. 681–686.
102. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M., et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — Vol. 305(15). — P. 841–846.
103. Wilson M.S., Cheever A.W., White S.D., et al. IL-10 blocks the development of resistance to re-infection with *Schistosoma mansoni* // *PLoS Pathog.* — 2011. — Vol. 7(8). — e.1002171.
104. Winter W.E., Hardt N.S., Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 124(9). — P. 1382–1385.
105. Wood G.M., Howdle P.D., Trejdosiewicz L.K., et al. Jejunal plasma cells and in vitro immunoglobulin production in adult coeliac disease // *Clin. Exp. Immunol.* — 1987. — Vol. 69(1). — P. 123–132.
106. Yong A.J., Grange J.M., Tee R.D., et al. Total and anti-mycobacterial IgE levels in serum from patients with tuberculosis and leprosy // *Tubercle.* — 1989. — Vol. 70(4). — P. 273–279.

УДК 612.017.1:616-008] - 07-085

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА IGE:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ
КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**

Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., Царик В.В.

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

Изолированный дефицит IgE — один из самых распространенных первичных иммунодефицитов, который до сих пор остается недооцененной причиной нарушения здоровья современного человека. Как показывают популяционные исследования, около 3-4% людей общей популяции страдает этой иммунной дисфункцией. По нашим данным среди 2650

больных с иммунозависимой патологией, обследованных в Институте иммунологии и аллергологии за последние 1,5 года, изолированный дефицит IgE выявлен в 545 человек, что составило 20,4%. Как диагностический критерий использовалась сывороточная концентрация IgE ниже 10 МЕ/мл. Уровень IgE от 10 до 5 МЕ/мл отмечался у 241 (9%), от 5 до 2,5 МЕ/мл — у 150 (5,6%), а ниже 2,5 МЕ/мл — у 154 человек (5,8% случаев). Для определения сывороточной концентрации IgE применялся иммуноферментный анализ (реактивы фирмы Вектор-БЕСТ, РФ).

Можно выделить тотальный (<5 МЕ/мл) и частичный (<15 МЕ/мл) дефицит IgE, причем тяжесть симптомов коррелирует с глубиной иммунной недостаточности. В клинике преобладают рецидивирующие бактериальные сингульмональные инфекции, а также псевдоаллергические и аутоиммунные осложнения. Среди дополнительных проявлений следует выделить персистирующие артралгии и синдром хронической усталости. В последнее время показано, что IgE задействован в механизмах противопаразитарного, противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

В этой публикации проведен исчерпывающий обзор литературы по проблеме изолированного дефицита IgE и описан ряд случаев из собственной практики, демонстрирующих клинический полиморфизм этой иммунной дисфункции. В частности, приведены данные истории болезни большой семьи в трех поколениях с изолированным частичным дефицитом IgE, который проявлялся в виде рецидивирующих респираторных инфекций, синуситов, хронического менингоэнцефалита EBV-этиологии, рассеянного склероза, лейомиомы матки. Также описан ребенок в возрасте 2-х лет с семейным тотальным дефицитом IgE, у которого развилась EBV-индуцированная интерстициальная лимфопролиферативная болезнь легких.

Продемонстрировано пользу от в/в иммуноглобулинотерапии в дозе 400 мг/кг.

Ключевые слова: изолированный дефицит IgE, иммунодиагностика, иммунотерапия.

Allergy over the last 1.5 years, the isolated IgE deficiency was identified in 545 individuals, which made 20.4%. As a diagnostic criterion, IgE serum concentration, lower than 10 IU/ml, was used. The IgE level from 10 to 5 IU/ml was noted in 241 individuals (9%), from 5 to 2.5 IU/ml — in 150 individuals (5.6%), and that, lower than 2.5 IU/ml, was noted in 154 individuals (5.8% of cases). To determine IgE serum concentration, enzymeimmunoassay was applied (reagents, manufactured by Vektor-BEST company, RF).

One can single out a total (<5 IU/ml) and a partial (<15 IU/ml) IgE deficiency with the severity of symptoms correlating with profoundness of the immune insufficiency. In clinical picture prevailing are recurrent bacterial sinopulmonary infections as well as pseudoallergic and autoimmune complications. Among the additional manifestations, one can point out the persistent arthralgias and chronic fatigue syndrome. It was recently shown that IgE is involved in the mechanisms of antiparasitic, antiviral and antitumor immunity.

The present publication makes a comprehensive literature review on the problem of the isolated IgE deficiency and describes a number of cases from our own practice, which demonstrate clinical polymorphism of this immune dysfunction. It shows, in particular, the data of past medical histories of a big family for 3 generations, having the isolated partial IgE deficiency that was manifested in the form of recurrent respiratory infections, sinusitis, chronic meningoencephalitis of EBV-etiology, multiple sclerosis and uterine leiomyoma. It also describes a 2-year-old child with total IgE deficiency, who developed EBV-induced interstitial lymphoproliferative pulmonary disease. The benefit of i.v. immunoglobulin therapy is demonstrated in a dose of 400 mg/kg.

Keywords: isolated IgE deficiency, immunodiagnosis, immunotherapy.

UDC 612.017.1:616-008]-07-085

ABSTRACT

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE ISOLATED IGE DEFICIENCY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE STUDY

Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V., Tsaryk V.V.

Institute of Immunology and Allergology at the National O.O. Bogomolet's Medical University

Isolated IgE deficiency is one of the most common primary immunodeficiencies that still remains an underestimated cause of health disorders in contemporary man. As is shown in population studies, about 3 to 4% of people suffer from this immune dysfunction. According to our data, among 2650 patients with immunodependent pathology, examined at the Institute of Immunology and