

# Подходы к лечению аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома: клинический случай

А.К. Кантулаева, Н.Б. Кузьменко, Е.В. Дерипапа, Д.В. Юхачева, Е.А. Викторова, В.И. Бурлаков, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Гипер-IgE-синдром с аутосомно-доминантным дефектом в гене *STAT3* – это комбинированный первичный иммунодефицит, характеризующийся тяжелыми бактериальными инфекциями (кожи, подкожной клетчатки, легких с формированием пневматоцеле), специфическим фенотипом, а также увеличением сывороточного IgE, эозинофилией, аномалиями костей и соединительной ткани. Кроме того, у пациентов имеется повышенный риск онкологических заболеваний. *STAT3* – активатор транскрипции, играющий важную роль в сигнальном пути JAK/STAT – ключевом пути синтеза цитокинов, гормонов, биологически активных веществ. Лечение данного синдрома включает профилактическую противомикробную терапию, заместительную терапию иммуноглобулином, использование бисфосфонатов. К альтернативным методам терапии относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В статье представлен клинический случай тяжелого течения аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома с мутацией в гене *STAT3*. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** гипер-IgE-синдром, аутосомно-доминантное наследование, *STAT3*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гиперэозинофилия

## Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна, канд. мед. наук, заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: plunge@list.ru

Кантулаева А.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 75–81.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-75-81

## Treatment approaches to Hyper-IgE syndrome: a clinical case report

A.K. Kantulaeva, N.B. Kuzmenko, E.V. Deripapa, D.V. Yuhacheva, E.A. Victorova, V.I. Burlakov, A.Y. Shcherbina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The hyper-IgE syndrome with dominant-negative mutations in signal transducer and activator of transcription 3 (*STAT3*) gene is a combined primary immunodeficiency characterized by severe bacterial infections (skin and lungs with bullae formation), characteristic phenotype, serum IgE elevation, eosinophilia, as well as connective tissue, and bone anomalies. Patients also have high risk of cancer. *STAT3* is a transcription factor important for the JAK/STAT signaling pathway, which plays the key role in the synthesis of cytokines, hormones, and bioactive agents. Hyper-IgE syndrome therapy includes antimicrobial prophylaxis, immunoglobulin replacement, and use of bisphosphonates. Hematopoietic stem cell transplantation is an alternative way for the disease treatment. Here we describe a patient with severe autosomal dominant hyper-IgE-syndrome with the loss-of-function mutation in the *STAT3* gene. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

**Key words:** hyper-IgE syndrome (HIES), autosomal dominant inheritance, *STAT3*, hematopoietic stem cell transplantation, hypereosinophilia

Kantulaeva A.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 75–81.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-75-81

© 2018 by NMRC PHOI

## Correspondence:

Natalia B. Kuzmenko, MD, Chief of the Department of Epidemiology and PIDS monitoring Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: plunge@list.ru

Повышение концентрации IgE характерно для многих первичных иммунодефицитов (ПИД) (синдром Нетертона, синдром Омена, IPEx-синдром, синдром Вискотта–Олдрича) [1]. Однако термин «гипер-IgE-синдром» (HIES – *hyper-IgE syndrome*) относится к конкретному ПИД, для которого характерно мультисистемное поражение в виде частых, жизнеугрожающих бактериальных и грибковых инфекций, повышения сывороточного IgE, специфического хабитуса, а также аномалий развития костной и соединительной тканей [2–5].

В 1966 году *S.D. Davis* и соавт. впервые описали данное заболевание у двух рыжеволосых девочек, в клинической картине у которых наблюдались частые синуситы, пневмонии, тяжелые дерматиты и стафилококковые холодные абсцессы (без признаков эритемы и локальной гипертермии) [6]. В публикациях заболевание нередко можно встретить под названием «синдром Иова» (по имени библейского персонажа, тело которого было покрыто струпами).

В течение многих лет генетическая основа гипер-IgE-синдрома оставалась неизвестной. Нако-

нец, в 2007 году у группы пациентов с HIES выявили гетерозиготные доминантно-негативные мутации в гене *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) [7]. Интересно, что вскоре, в 2009 году, была описана аутосомно-рецессивная форма HIES с мутацией в гене *DOCK8* [8]. Однако у пациентов с аутосомно-рецессивной формой HIES редко встречаются характерные для классического гипер-IgE-синдрома фенотипические особенности, переломы и поражение соединительной ткани. А инфекции, напротив, разнообразны и носят тяжелый характер: помимо бактериальных и грибковых, у пациентов с дефектом в гене *DOCK8* часто встречаются генерализованные вирусные инфекции [9]. Таким образом, HIES с дефектом *STAT3* – наиболее классическая и частая форма гипер-IgE-синдрома.

Белок *STAT3* – участник сигнального пути JAK/STAT, необходимого для экспрессии множества цитокинов, Flt3-лиганда, макрофагального и гранулоцитарного колониестимулирующих факторов, лептина и гормонов роста (рисунки 1) [10]. Множество цитокинов, включая IL-6, IL-10, IL-21, IL-22 и IL-23, способны активировать фосфорилирование *STAT3*. Димеризированный белок *STAT3* поступает в ядро с целью воздействия на транскрипцию различных генов. В норме активация *STAT3* пути приводит к повышению или снижению концентрации соответствующих цитокинов. Подавлять активность *STAT3*

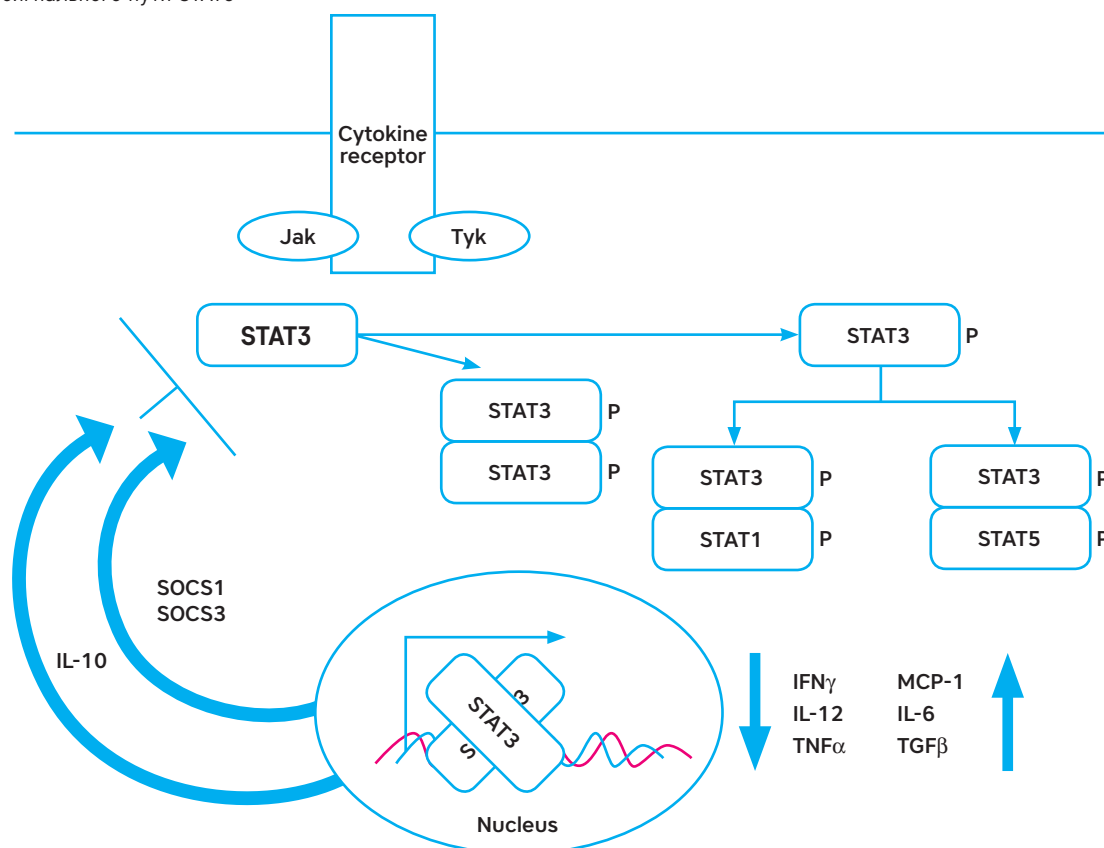
могут IL-10 и SOCS (*suppressors of cytokine signaling* – ингибиторы передачи сигналов цитокинов) [2].

Клиническая картина классического HIES характеризуется повышением концентрации сывороточного IgE, гиперэозинофилией, частыми инфекционными поражениями без лихорадки (стафилококковые абсцессы, пневмонии с образованием пневматоцеле, отиты, атипичные инфекции, кандидозы), которые нередко дебютируют в первые месяцы жизни, патологическими переломами, специфическим лицевым фенотипом, а также аномалиями развития соединительной ткани (гипермобильность суставов). В анамнезе пациентов отмечается асимметрия лица, глубоко посаженные глаза, широкий нос, выступающий лоб и нижняя губа, готическое небо (рисунки 2) [11].

В основе инфекционных поражений лежит нарушение функции CD4+ Т-лимфоцитов: нарушения передачи сигнала через *STAT3*-путь обуславливают дефицит Th17-лимфоцитов, а также снижение продукции IL-10 [7]. Цитокины, продуцируемые Th17-лимфоцитами, играют важную роль в защите поверхностного эпителия кожи и слизистых против бактерий и грибов, способствуя привлечению нейтрофилов и макрофагов к очагу инфекции путем продукции хемокина CXCL8. Кроме того, Th17-лимфоциты продуцируют IL-22, который активирует синтез бета-дефензинов кератиноцитами, что обуславливает защитную функцию кожного покрова [12, 13].

### Рисунок 1

Схема сигнального пути *STAT3*



Для диагностики HIES и оценки тяжести состояния больных используют шкалу, разработанную в 1999 году группой исследователей в США (таблица 1) [14]. В соответствии с этой шкалой наличие гипер-IgE-синдрома при 20 баллах маловероятно; при 20–40 баллах – возможно; при 40 и более баллах – вероятно.

Лечение пациентов с гипер-IgE-синдромом представляет собой комбинацию профилактической противобактериальной и противогрибковой терапии, заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, а также лечения различных осложнений [15]. Так, для предотвращения переломов используют терапию бисфосфонатами с целью увеличения костной плотности [16]. При развитии аутоиммунных и онкологических осложнений лечение проводят по соответствующим протоколам.

Несмотря на небольшое количество сообщений, обнадеживающий результат получен при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с аутосомно-доминантным HIES [17]. Во многом низкая трансплантационная активность при дефекте STAT3 обусловлена тем фактом, что ТГСК эффективна по отношению к иммунологическим и онкогематологическим симптомам заболевания, в то время как поражение неиммунных тканей (соединительной, костной) сохраняется после ТГСК.

Представляем клиническое наблюдение тяжело-го течения гипер-IgE-синдрома у мальчика 5 лет.

#### Описание клинического случая

Мальчик К. рожден от 1-й беременности, первых самостоятельных срочных родов. Течение беременности и родов – без патологии. С рождения у ре-

Таблица 1

#### Скрининговая система клинических и лабораторных признаков при гипер-IgE-синдроме [14]

Показатель	Баллы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (IU/ml)	< 200	200–500			501–1000				1001–2000	> 2000
Абсцессы кожи	Нет				3–4				> 4	
Пневмония (эпизоды)	Нет				2		3		> 3	
Паренхиматозные аномалии легких	Нет							Бронхо-экстазы		Пневматоцеле
Задержка выпадения молочных зубов	Нет		2		3				> 3	
Сколиоз (градусы)	< 10		10–14						> 20	
Переломы костей	Нет		2						> 2	
Эозинофилы (кл/мкл)	< 700			700–800			> 800			
Характерные черты лица	Нет		+/-			Есть				
Срединные аномалии	Нет					Есть				
Сыпь у новорожденного	Нет				Есть					
Экзема	Нет	Легкая	Средне-тяжелая		Тяжелая					
Частота респираторных инфекций в год	1–2	3	4–6		> 6					
Кандидоз	Нет	Оральный	Ногтевой		Системный					
Другие тяжелые инфекции	Нет				Тяжелые					
Фатальные инфекции	Нет				Есть					
Гипермобильность	Нет				Есть					
Лимфома	Нет				Есть					
Увеличение ширины носа	< 1 SD	1–2 SD		> 2SD						
Высокое небо	Нет		Есть							
Возрастная коррекция	> 5 лет			2–5 лет			1–2 года	< 1 года		

*Примечание:* наличие гипер-IgE-синдрома при 20 баллах – маловероятно; при 20–40 баллах – возможно; более 40 баллов – вероятно.

бенка отмечали рецидивирующий везикулопустулез с поражением кожи всей поверхности тела, в связи с чем ребенок получал повторные курсы антибактериальной терапии с положительным эффектом. Атопический дерматит у ребенка отмечали с 1 мес. жизни (рисунок 2). В возрасте 12 мес. впервые возникли холодные абсцессы стафилококкового генеза, производили их хирургическое вскрытие.

В возрасте 1 год 2 мес. у ребенка впервые было отмечено повышение концентрации сывороточного IgE до нескольких норм. В 1 год 9 мес. мальчик поступил в стационар с течением ротавирусного гастроэнтерита, ОРВИ; был консультирован иммунологом. По данным проведенного обследования, содержание TREC и KREC – в пределах нормы. Даны рекомендации по соблюдению гипоаллергенной диеты.

В возрасте 2 лет у мальчика произошел перелом локтевой кости правой руки при минимальной травме (рисунок 3). В 2 года 2 мес. он был повторно госпитализирован в стационар с течением лихорадки, фурункулеза, с последующим развитием сепсиса, разрешившегося на фоне антибиотикотерапии. При обследовании выявлено повышение IgE до 1310 МЕ/мл (норма – 0–100 МЕ/мл).

В 2 года 4 мес. ребенок консультирован иммунологом в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; заподозрен ПИДС – гипер-IgE-синдром, который в дальнейшем был подтвержден при проведении молекулярно-генетического исследования: выявлена миссенс-мутация в гене *STAT3* с.1144 C > T (p.Arg382Trp). Рекомендованы профилактическая антимикробная и противогрибковая терапии, заместительная терапия ВВИГ.

В возрасте 2 года 6 мес. мальчик перенес ОРВИ, перелом нижней трети малоберцовой кости справа, нижней трети большеберцовой кости справа; в 3 года – обструктивный бронхит; в 3 года 2 мес. – эпизод кишечной инфекции.

При госпитализации в отделение иммунологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 3 года 4 мес. концентрация сывороточного IgE – 18 800 МЕ/мл (таблица 2). Мальчик был консультирован отоларингологом, выявлен правосторонний наружный отит грибковой этиологии; по данным бронхоскопии, двусторонний поверхностный эндобронхит. Продолжена профилактическая терапия ципрофлоксацином, ко-тримоксазолом, интраконазолом, заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела, 1 раз в 4 недели.

Несмотря на проводимую комбинированную терапию, в возрасте 4 года 5 мес. пациент перенес периостит нижней челюсти справа с хирургическим удалением гнойного содержимого. В дальнейшем периодически отмечались гнойничковые высыпания в области пальцев.

## Рисунок 2

Фото пациента К. с типичными чертами лица: широкая переносица, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, плоская верхняя губа, выступающая нижняя губа, гипермобильность суставов; имеются признаки дерматита (родители пациента К. дали согласие на использование информации о нем, в том числе этой фотографии, в научных публикациях)



## Рисунок 3

Рентгенограмма костей предплечья пациента К. в двух проекциях: имеют место перелом правой локтевой кости без смещения, признаки снижения плотности костной ткани



Таблица 2

### Показатели сывороточных иммуноглобулинов крови при поступлении пациента в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Иммуноглобулин	Значение	Единицы измерения	Референтные значения
Иммуноглобулин А	2,57	г/л	0,3–1,5
Иммуноглобулин М	2,4	г/л	0,8–1,6
Иммуноглобулин G	10,6	г/л	6,8–15,4
Иммуноглобулин E	18 800	МЕ/мл	0–100

Рисунок 4

Схема течения заболевания у ребенка с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом

Симптом		1 год			2 года	3 года	4 года	5 лет
Инфекционные поражения	кожный покров	Везикулез	Атопический дерматит	Холодные абсцессы	Гнойничковые высыпания			
	система дыхания			ОРВИ	Обструктивный бронхит	ОРВИ, двусторонний бронхит		
	другие инфекции				Гнойный отит	Периостит нижней челюсти справа	Артрит коленных суставов	
Костная система				Задержка роста (SDS = -2.10)	Перелом костей правого предплечья	Перелом костей голени		Перелом лучевой кости справа
IgE				3800		18800		
Лечение		Антибактер. терапия		Хирургическое лечение	Противомикробная терапия: • интраконазол • ципрофлоксацин • ко-тримоксазол • иммуноглобулин		Бисфосфонаты, кальций	

По совокупности симптомов заболевание у пациента К. классифицировано как тяжелое; сумма баллов по шкале *B. Grimbacher* и *соавт.* – 72 (рисунок 4). Учитывая тяжелое течение HIES, после обсуждения с родителями было принято решение о проведении аллогенной ТГСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали случай аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома с выявленной мутацией в гене *STAT3 c.1144 C > T* (p.Arg382Trp) и типичной клинической картиной заболевания. Несмотря на относительно раннее начало противомикробной и заместительной терапии, у ребенка сохранялись тяжелые инфекционные эпизоды, которые послужили основанием для принятия решения о неродственной ТГСК.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**Д.Н. Балашов, д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

Гетерозиготная мутация с доминантно-негативным эффектом в гене *STAT3* лежит в основе классического аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома [7, 18]. В связи с тем что ген *STAT3* вклю-

чен в сигнальную трансдукцию большого семейства цитокинов, нарушения *STAT3*-передачи приводят к ряду проблем, связанных с дефицитом Th17-лимфоцитов и редукцией синтеза IL-10. Нарушение продукции Th17-клеток снижает выработку ряда цитокинов, в том числе IL-17, IL-22, IL-26 и CCL209, играющих важную роль в защите от внеклеточных бактерий и грибов [19–21]. В свою очередь, недостаток IL-10 приводит к высвобождению IL-1, IL-6 и анти-TNF-*alpha*, обладающих провоспалительной активностью [22, 23]. Таким образом, один из значимых результатов мутации в гене *STAT3* – нарушение «настройки» и корректной работы воспалительного ответа.

Немаловажную роль играет также появление дефекта специфического антителообразования, связанного с блоком дифференцировки В-клеток в IgG-секретирующие плазматические клетки по причине снижения синтеза IL-21. Типичная для данного заболевания гиперпродукция IgE – это результат снижения продукции IL-10 и IL-21 [24–26]. Именно в связи с нарушением специфического антителообразования, несмотря на нормальную концентрацию IgG, пациенты с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом нуждаются в заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Изменение состояния костей и резорбтивные изменения также относятся к числу характерных клинических проявлений аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома [27]. Это объясняется нарушением гомеостаза костной ткани, в поддержании которого принимают участие цитокины семейства IL-6, так как

их действие опосредуется через сигнальные пути гена *STAT3*.

При тяжелом течении первичных иммунодефицитов единственный куративный метод лечения – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, то есть технология, направленная на радикальную коррекцию иммунологического дефицита, и, соответственно, контроль ассоциированных осложнений [28]. Существует достаточно большой опыт ТГСК у пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом с дефектом *DOCK8*, представляющим по сути тяжелый комбинированный иммунодефицит [29]. Следует отметить, что еще не так давно при аутосомно-доминантном гипер-IgE-синдроме предпочтение отдавали исключительно поддерживающему медикаментозному лечению с помощью пролонгированных схем применения антибиотиков и антимикотиков, бисфосфонатов и заместительных трансфузий препаратов поликлональных IgG. Во многом это было обусловлено синдромальным характером данного заболевания. К сожалению, даже исчерпывающая профилактика осложнений недостаточно эффективна, учитывая вероятность развития резистентности инфекционных патогенов к противомикробным препаратам, риски онкологических заболеваний и другие проблемы, драматично снижающие вероятность эффективного контроля заболевания.

В данной работе вниманию читателей представлен клинический случай с яркими классическими проявлениями гипер-IgE-синдрома. Учитывая высокое содержание IgE, наличие тяжелого генерализованного бактериального поражения кожи, а также атопический дерматит и патологические переломы костей, гипер-IgE-синдром был заподозрен еще до получения данных генетического исследования. Позднее диагноз подтвержден на основании выявленной мутации в гене *STAT3*. Несмотря на проводимую противомикробную терапию, контроль инфекционных

осложнений оказался недостаточным, что реализовалось в прогрессию инфекционных осложнений с формированием новых бактериальных и грибковых очагов инфекции.

В связи с тяжестью клинических проявлений и очевидным отсутствием благоприятных перспектив контроля заболевания посредством консервативного лечения запланировано проведение ребенку трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на различные исходы первых ТГСК при дефекте *STAT3*, оптимизм в отношении этой технологии существенно вырос в последние годы [30–33]. Это обусловлено как значительным прогрессом возможностей сопроводительной терапии, так и развитием методов клеточного инжиниринга трансплантата, повышающими эффективность и безопасность технологии даже при использовании парциально совместимых доноров [34].

Таким образом, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в современном исполнении при тяжелых формах гипер-IgE-синдрома обоснована, это перспективный способ сохранения жизни пациентов даже с учетом неиммунных проявлений заболевания после ТГСК.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Kantulaeva A.K.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5962-1264>

**Kuzmenko N.B.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

**Deripapa E.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

**Yukhacheva D.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

**Victorova E.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>

**Burlakov V.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

**Shcherbina A.Y.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

## Литература

- Grimbacher B., Belohradsky B.H., Holland S.M. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy* 2002; 57: 995–1007.
- Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *DisMarkers* 2010; 29: 123–30.
- Szczawinska-Poplonyk A., Kycler Z., Pietrucha B., Heropolitanska-Pliszka E., Breborowicz A., Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 15(6): 76.
- Yong P.F., Freeman A.F., Engelhardt K.R., Holland S., Puck J.M., Grimbacher B., et al. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (6): 228.
- Бологов А.А., Сметанина Н.С., Кондратенко И.В. Молекулярно-генетические механизмы синдрома гипериммуноглобулинемии E. Технологии живых систем 2008; 5 (2, 3): 73–81.
- Davis S.D., Schaller J., Wedgwood R.J. Job's syndrome: recurrent, cold, staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1 (7445): 1013–5.
- Minegishi Y., Saito M., Tsuchiya S., Tsuge I., Takada H., Hara T., et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448 (7157): 1058–62.
- Zhang Q., Davis J.C., Lamborn I.T., Freeman A.F., Jing H., Favreau A.J., et al. Combined immunodeficiency associated with *DOCK8* mutations. *N Engl J Med* 2009; 361 (21): 2046–55.

9. Alsum Z., Hawwari A., Alsmadi O., Al-Hissi S., Borrero E., Abu-Staitieh A., et al. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: single center experience of twenty-five patients. *J Clin Immunol* 2013; 33 (1): 55–67.
10. Murray P.J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007; 178 (5): 2623–9.
11. Grimbacher B., Holland S.M., Gallin J.I., Greenberg F., Hill S.C., Malech H.L., et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692–702.
12. Minegishi Y., Karasuyama H. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7 (6): 506–9.
13. Milner J.D., Brenchley J.M., Laurence A., Freeman A.F., Hill B.J., Elias K.M., et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008; 452 (7188): 773–6.
14. Grimbacher B., Schäffer A.A., Holland S.M., Davis J., Gallin J.I., Malech H.L., et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 735–44.
15. Ochs H.D., Petroni D. From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders. *Am J Med Genet A* 2018; 176 (4): 784–803.
16. Sowerwine K.J., Shaw P.A., Gu W., Ling J.C., Collins M.T., Darnell D.N., et al. Bone density and fractures in autosomal dominant hyper IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34 (2): 260–4.
17. Yanagimachi M., Ohya T., Yokosuka T., Kajiwara R., Tanaka F., Goto H., et al. The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome. *J Clin Immunol* 2016; 36 (5): 511–6.
18. Holland S.M., DeLeo F.R., Elloumi H.Z., Hsu A.P., Uzel G., Brodsky N., et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357 (16): 1608–19.
19. Liang S.C., Tan X.Y., Luxenberg D.P., Karim R., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M., et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203 (10): 2271–9.
20. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., Hu Y., Sa S.M., Gong Q., et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; 14 (3): 282–9.
21. Puel A., Döffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barcenas-Morales G., Picard C., Cobat A., et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010; 207 (2): 291–7.
22. Wang P., Wu P., Siegel M.I., Egan R.W., Billah M.M. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995; 270: 9558–63.
23. Taylor A., Verhagen J., Blaser K., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ : the role of T regulatory cells. *Immunology* 2006; 117: 433–42.
24. Kuchen S., Robbins R., Sims G.P., Sheng C., Phillips T.M., Lipsky P.E., Ettinger R. Essential role of IL-21 in B cell activation, expansion, and plasma cell generation during CD4+ T cell-B cell collaboration. *J Immunol* 2007; 179 (9): 5886–96.
25. Avery D.T., Ma C.S., Bryant V.L., Santner-Nanan B., Nanan R., Wong M., et al. STAT3 is required for IL-21-induced secretion of IgE from human naive B cells. *Blood* 2008; 112 (5): 1784–93.
26. Pyo R., Lee J.K., Shipley J.M., Curci J.A., Mao D., Ziporin S.J., et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2000; 105 (11): 1641–9.
27. Al-Shaikhly T., Ochs H.D. Hyper IgE Syndromes, Clinical and Molecular Characteristics. *Immunol Cell Biol* 2018 Sep 28.
28. Worth A.J., Booth C., Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013; 20 (6): 501–8.
29. Aydin S., Freeman A.F., Su H., Hickstein D., Pai S.-Y., Geha R., Albert M.H. HSCT for DOCK8 Deficiency – an International Study on 74 Patients. *Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22 (3): S103–S104.
30. Patel N.C., Gallagher J.L., Torger-son T.R., Gilman A.L. Successful haploidentical donor hematopoietic stem cell transplant and restoration of STAT3 function in an adolescent with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2015; 35: 479.
31. Gennery A.R., Flood T.J., Abinun M., Cant A.J. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1303.
32. Goussetis E., Peristeri I., Kitra V., Traeger-Synodinos J., Theodosaki M., Psarra K., et al. Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 392.
33. Nester T.A., Wagnon A.H., Reilly W.F., Spitzer G., Kjeldsberg C.R., Hill H.R. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Med* 1998; 105: 162.
34. Лаберко А.Л., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В., Шипицына И.П., Гутовская Е.И. и др. Опыт применения TCR $\alpha\beta$ + и CD19+ деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 72–80.