

## ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕР-IgE-СИНДРОМА

Давыдова Н.В.<sup>1</sup>, Зиновьева Н.В.<sup>1</sup>, Сударикова Е.В.<sup>1</sup>,  
Севостьянова Ю.Н.<sup>1</sup>, Петрова Ю.В.<sup>1</sup>, Борисова Т.А.<sup>1</sup>, Галеева Е.В.<sup>1</sup>,  
Гильдеева Г.Н.<sup>2</sup>, Козлов И.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента  
здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Резюме.** Для пациентов с гипер-IgE-синдромом характерны эозинофилия, низкие уровни маркеров воспаления, тяжелые деструктивные пневмонии, хронический кандидоз слизистых, тяжелый атопический дерматит, поражения скелета: остеопения и патологические переломы, сколиоз, поздняя смена молочных зубов. В основе патогенеза данного синдрома лежат дефекты трансдукции сигнала с цитокиновых рецепторов, которые могут быть вызваны мутациями в гене *STAT3* (аутосомно-доминантная форма), *ZNF341*, *DOCK8*, *PGM3* и *CARD11* (аутосомно-рецессивная форма) и в генах, кодирующих субъединицы цитокиновых рецепторов (*IL6ST* и др.). Цель исследования заключалась в анализе субпопуляций лимфоцитов у пациентов с разными формами гипер-IgE-синдрома. В исследование были включены 9 пациентов с диагнозом «гипер-IgE-синдром». Субпопуляции лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии, IgE общий – иммунотурбидиметрии, секвенирование ДНК – NGS. У пациентов были обнаружены мутации в разных экзонах гена *STAT3* и в гене *IL6ST*. Не было обнаружено статистически значимых различий между субпопуляциями CD3 Т-лимфоцитов: CD4 Т-хелперами наивными и памяти, CD8 Т-цитотоксическими наивными и памяти, ранними тимическими эмигрантами, Т-регуляторными клетками, Т-хелперами 1-го и 2-го типа по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Однако субпопуляция Т-хелперов 17 была значительно снижена, как по относительному ( $p < 0,001$ ), так и по абсолютному количеству ( $p = 0,003$ ) только у пациентов с мутациями в гене *STAT3*. У пациентов с гипер-IgE-синдромом было снижено как относительное ( $p < 0,001$ ), так и абсолютное количество непереключенных ( $p = 0,001$ ) и переключенных В-клеток памяти ( $p = 0,007$ ). Также наблюдалось снижение относительного количества плазмбластов ( $p = 0,022$ ) и активированных В-лимфоцитов ( $p = 0,001$ ). Количество Т-хелперов 17 отличалось у пациентов с

### Адрес для переписки:

Давыдова Наталья Владимировна  
ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9  
имени Г.Н. Сперанского» Департамента  
здравоохранения г. Москвы  
123317, Россия, г. Москва, Шмитовский проезд, 29.  
Тел.: 8 (916) 447-82-03.  
E-mail: nata1902@yandex.ru

### Address for correspondence:

Natalia V. Davydova  
G. Speransky City Children's Hospital No. 9  
29 Schmitovskiy Pass  
Moscow  
123317 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 447-82-03.  
E-mail: nata1902@yandex.ru

### Образец цитирования:

Н.В. Давыдова, Н.В. Зиновьева, Е.В. Сударикова,  
Ю.Н. Севостьянова, Ю.В. Петрова, Т.А. Борисова,  
Е.В. Галеева, Г.Н. Гильдеева, И.Г. Козлов «Особенности  
субпопуляций лимфоцитов у пациентов с разными  
формами гипер-IgE-синдрома» // Российский  
иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 631-638.  
doi: 10.46235/1028-7221-17168-FOL

© Давыдова Н.В. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

N.V. Davydova, N.V. Zinovieva, E.V. Sudarikova,  
Yu.N. Sevostyanova, Yu.V. Petrova, T.A. Borisova,  
E.V. Galeeva, G.N. Gildeeva, I.G. Kozlov "Features  
of lymphocyte subpopulations in patients with different forms  
of hyper-IgE syndrome", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3,  
pp. 631-638.  
doi: 10.46235/1028-7221-17168-FOL

© Davydova N.V. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17168-FOL

разными формами гипер-IgE-синдрома. Снижение В-клеток памяти было характерно для всех типов мутаций. Используемый нами метод оценки Т-хелперов 17 показал свою диагностическую эффективность. Наблюдались отличия в клинической картине и тяжести течения заболевания в зависимости от домена белка STAT3, в котором произошла мутация. Однако для того, чтобы сделать окончательные выводы по данному предположению, необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов.

*Ключевые слова:* гипер-IgE-синдром, STAT3, IL6ST, Т-хелперы 17, В-лимфоциты памяти непереключенные, В-лимфоциты памяти переключенные

## FEATURES OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF HYPER-IgE SYNDROME

Davydova N.V.<sup>a</sup>, Zinovieva N.V.<sup>a</sup>, Sudarikova E.V.<sup>a</sup>, Sevostyanova Yu.N.<sup>a</sup>, Petrova Yu.V.<sup>a</sup>, Borisova T.A.<sup>a</sup>, Galeeva E.V.<sup>a</sup>, Gildeeva G.N.<sup>b</sup>, Kozlov I.G.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Patients with hyper-IgE syndrome are characterized by eosinophilia, low levels of inflammatory markers, severe destructive pneumonia, chronic mucosal candidiasis, severe atopic dermatitis, skeletal lesions: osteopenia and pathological fractures, scoliosis, delayed change of primary teeth. The pathogenesis of this syndrome is based on defects in signal transduction from cytokine receptors, caused by mutations in the *STAT3* gene (autosomal dominant form), *ZNF341*, *DOCK8*, *PGM3* and *CARD11* (autosomal recessive form) and in genes encoding cytokine receptor subunits (*IL6ST*, etc.). The aim of our study was to analyze lymphocyte subpopulations in patients with different forms of hyper-IgE syndrome. The study included 9 patients with hyper-IgE syndrome. Lymphocyte subpopulations were assessed by flow cytometry; total IgE, by immunoturbidimetry; DNA sequencing, by means of NGS methodology. Mutations in different exons of the *STAT3* gene and in the *IL6ST* gene were detected in patients. No statistically significant differences were found between patients and control group of CD3 T cell subpopulations, i.e., CD4 T helpers (naive and memory cells), CD8 T cytotoxic (naive and memory cells), early thymic emigrants, Treg cells, T helpers (type 1 and 2) ( $p > 0.05$ ). However, the subpopulation of T helpers 17 was significantly reduced, both in relative ( $p < 0.001$ ) and absolute numbers ( $p = 0.003$ ) only in patients with mutations in the *STAT3* gene. In patients with hyper-IgE syndrome, we have found a reduction of both relative ( $p < 0.001$ ) and absolute numbers of unswitched ( $p = 0.001$ ) and switched memory B cells ( $p = 0.007$ ). A decreased relative number of plasmablasts ( $p = 0.022$ ) and activated B lymphocytes ( $p = 0.001$ ) was also observed. The number of T helpers 17 depended on the type of hyper-IgE syndrome. Memory B cells were reduced in all mutation types. The method of assessing T helper 17 demonstrated its diagnostic efficiency. The differences were observed in clinical pattern and severity of the disease depending on the STAT3 protein domain mutation. However, further studies with a larger number of patients are required.

*Keywords:* hyper-IgE syndrome, STAT3, IL6ST, T helper 17, unswitched memory B lymphocytes, switched memory B lymphocytes

### Введение

Синдром Джоба был впервые описан в 1966 году у пациентов с рецидивирующими холодными стафилококковыми абсцессами и респираторными инфекциями [3]. В 1972 году пациентов с этими клиническими проявлениями и высоким уровнем IgE стали относить к гипер-IgE-синдрому (HIES) [2]. Для этих пациентов также характерны эозинофилия, низкие уровни маркеров воспаления, хронический кандидоз слизистых,

а также поражение кожи (тяжелый атопический дерматит), скелета (osteopenia, сколиоз, поздняя смена молочных зубов) [14].

HIES-синдром обычно наследуется как аутомно-доминантный (AD гипер IgE). В 2007 году впервые у пациентов с полным фенотипом HIES были описаны моноаллельные доминантно-негативные миссенс-мутации в гене, кодирующем белок STAT3 (трансдуктор сигнала и активатор транскрипции-3). Частота встречаемости таких мутаций – менее 1 случая на 1 000 000 [5, 9].

В некоторых случаях при типичных клинических признаках HIES были обнаружены аутомно-рецессивные мутации (AR HIES). Часть пациентов с AR HIES имеют мутации в гене *ZNF341*, кодирующем транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию *STAT3*, а также мутации в генах *DOCK8*, *PGM3* и *CARD11* [15].

Также характерные фенотипические особенности HIES обнаруживают у пациентов с мутациями в генах цитокинов и их рецепторов, связанных сигнальными путями со *STAT3*. Так, например, для пациентов с полным дефектом *IL-6R* характерны рецидивирующие инфекции кожи и легких, экзема, высокий уровень IgE, аномальный острофазный ответ и эозинофилия [6, 12]. А пациенты с мутацией в гене *IL6ST*, который отвечает за экспрессию GP130 (сигнальной субъединицы, входящей в состав рецепторов семейства цитокинов *IL-6*, к которому относятся также *IL-11*, *IL-27*, *LIF*, *IL-35* и др.), демонстрируют рецидивирующие инфекции легких, экзему, эозинофилию, высокий уровень IgE, измененный острофазный ответ, краниосиностоз, сколиоз, сохранение молочных зубов [1, 10, 11].

Сниженный сигнал с цитокиновых рецепторов, вследствие мутаций в GP130 и *STAT3*, приводит к нарушениям в субпопуляциях лимфоцитов. Существует мнение, что стафилококковые абсцессы связаны с дефектом Th17-лимфоцитов, которые продуцируют *IL-17*, вырабатываемый в ответ на золотистый стафилококк, кандиды и грамотрицательные бактерии. Их дифференцировка зависит от *STAT3*. Такие же стафилококковые инфекции характерны при других дефектах *IL-17*, включая дефицит *IL-17RA* [8, 13, 14].

Пациенты с мутациями в *STAT3* демонстрируют нарушения в формировании Т- и В-лимфоцитов памяти. Созревание В-лимфоцитов также зависит от *STAT3*, тесно связано с *IL-21* и субпопуляцией фолликулярных Т-лимфоцитов, дефекты в которых приводят к ослабленному специфическому гуморальному ответу на антиген при нормальном уровне иммуноглобулинов [4, 13].

**Целью настоящего исследования** являлся анализ субпопуляций лимфоцитов у пациентов с разными формами HIES.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В исследование были включены 9 пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет с диагнозом «HIES». Письменное разрешение родителей было получено на все проводимые исследования.

### Проточная цитометрия

Субпопуляции лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACSCantoII (FACS Diva 7.0,

Becton Dickinson, США). Пробоподготовку проводили по стандартной методике. Т-лимфоциты, Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты определяли с помощью комбинации антител CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCp/CD4 APC. Клетки центральной, эффекторной памяти и наивные Т-клетки – CD3 Amcyan/CD4 FITC/CD8 PerCp/CD62L PE/CD45RA PE-Cy7/CD45RO APC. Ранние тимические мигранты (RTE) – CD3 Amcyan/CD4 FITC/CD8 PerCp/CD45RA PE-Cy7/CD31 PE. Т-регуляторные клетки – CD4 FITC/CD25 PE-Cy7/CD127 APC. Субпопуляции Т-хелперов Th1, Th2, Th17, Th17.1 – CD3 PerCp/CD4 FITC/CD196 BV421/CD183 PE. Все используемые антитела были от компании Becton Dickinson, США.

В-лимфоциты памяти и наивные определяли с помощью комбинации антител CD19 PC5 (Beckman Coulter, Франция)/CD27 PE (Becton Dickinson, США)/IgD FITC (Thermo Fisher, США)/IgM APC (Thermo Fisher, США). В-лимфоциты транзиторные, плазмбласты и активированные – CD19 PC5 (Beckman Coulter)/CD38 PE (Beckman Coulter)/CD21 FITC (Beckman Coulter)/IgM APC (Thermo Fisher, США). В1-лимфоциты – CD19 FITC (Beckman Coulter, Франция)/CD5 PE (Becton Dickinson, США).

Анализ общего IgE выполняли методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Архитект С8000 (Abbot, США).

Секвенирование ДНК проводили в лаборатории молекулярной иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева на платформе NextSeq Illumina и в лаборатории Genetics.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics, версия 22 (IBM, США). Использовали U-критерий Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Объекты исследования

В исследовании принимали участие 9 пациентов (Р), средний возраст которых  $10,13 \pm 1,57$ , и в качестве сравнения группа из 71 условно здорового контроля (К) в возрасте  $10,26 \pm 0,49$ .

### Результаты секвенирования ДНК

У 4 пациентов (Р5, Р6, Р7 и Р8) были обнаружены гетерозиготные миссенс-мутации в гене *STAT3*, при которых наблюдается замена одной аминокислоты на другую в SH2-домене белка *STAT3*. У пациента Р9 миссенс-мутация в гене *STAT3* затрагивает трансактивационный домен белка (TRA). У пациента Р4 обнаружена мутация сразу в двух экзонах гена *STAT3*. В 20-м экзоне это дупликация 6 нуклеотидов, затрагивающая

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ  
TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Пациенты Patients	Возраст (годы) Age (years)	Пол М/Ж Sex (M/F)	Мутации Mutations	Домен Domen	Абсцесс Abscess	Пневмония Pneumonia	АД/экзема AD/eczema	Поражение костей Bone damage	Ст./канд. St./Cand.	Другие Other
P1	13	М М	Нет в STAT3 No in STAT3	-	+	+	-	+	+	ЛПС LPS ЛД FD
P2	8	М М	н. д. n. d.	-	+	+	+	-	+	-
P3	15	М М	IL6ST c.456dup c.260C>T	-	-	-	-	+	+	Lichtheimia ram/cor
P4	2	М М	STAT3 c.1781_ 1786dup c.2177T>C	SH2 TRA	+	-	+	+	+	Отиты Otitis
P5	0,5	Ж F	STAT3 c.1909G>A	SH2	+	+	+	-	+	-
P6	8	М М	STAT3 c.1954G>A	SH2	+	+	+	-	+	-
P7	12	Ж F	STAT3 c.1954G>A	SH2	+	+	+	-	+	ЛД FD
P8	14	Ж F	STAT3 c.1907C>T	SH2	+	+	-	-	+	Отиты Otitis
P9	17	М М	STAT3 c.2132T>C	TRA	+	-	+	+	+	Отиты Otitis Панариции Paranarrium
P10	35	Ж F	STAT3 c.1954G>A	SH2 (25%)	-	-	-	-	-	-

Примечание. АД – атопический дерматит, Ст./канд. – стафилококковая и кандидозная инфекции, ЛПС – лимфолипролиферативный синдром, ЛД – лицевые дисморфизмы, н. д. – нет данных.

Note. AD, atopic dermatitis; St./Cand., staphylococcus and candida infections; LPS, lymphoproliferative syndrome; FD, facial dysmorphism; n. d., no data.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

TABLE 2. IMMUNOLOGICAL INDICATORS

Пациенты Patients	IgE общий, МЕ/мл IgE total, UI/mL	Th17, %	Неперекл. В памяти, % Non sw B memory, %	Перекл. В памяти, % Sw B memory, %	Плазма- бласты, % Plasmablasts, %	В активир., % B activated %
P1	2523 ↑	5,6	0,6 ↓	2,5 ↓	0,3 ↓	4,3
P2	17409 ↑	3,1 ↓	2,0 ↓	3,4 ↓	0,3 ↓	0,9 ↓
P3	175 ↑	10,7	1,8 ↓	3,8 ↓	0,2 ↓	0,8 ↓
P4	291 ↑	1,1 ↓	1,4 ↓	1,4 ↓	0,3 ↓	0,5 ↓
P5	740 ↑	н. д. n. d.	0,8 ↓	0,4 ↓	0,1 ↓	0,4
P6	40034 ↑	3,0 ↓	2,8 ↓	5,4 ↓	1,1	1,7 ↓
P7	27620 ↑	2,2 ↓	2,4 ↓	4,6 ↓	1,0	2,6 ↓
P8	9130 ↑	1,2 ↓	3,4 ↓	8,8	0,5 ↓	1,8 ↓
P9	3480 ↑	н. д. n. d.	4,3 ↓	6,9 ↓	0,1 ↓	2,3
P10	800 ↑	7,4	5,2 ↓	15,1	0,8	2,3

Примечание. ↑ ↓ – выше или ниже возрастной нормы, н. д. – нет данных.

Note. ↑ ↓, above or below age norm; n. d., no data.

домен SH2, тогда как в 23-м экзоне – миссенс-мутация в TRA-домене.

У двух пациентов мутации в гене *STAT3* не обнаружены. Пациенту P1 сделали только секвенирование по Сенгеру гена *STAT3*, и дальнейшие поиски аутосомно-рецессивных мутаций не проводились, а у пациента P3 обнаружены инсерция, приводящая к сдвигу рамки считывания, и миссенс-мутация в гене *IL6ST*.

Пациенту P2, к сожалению, секвенирование не было проведено в результате отказа родителей, но по всем клиническим и лабораторным признакам он очень близок к пациентам с миссенс-мутацией в гене *STAT3*.

P10 – мать пациентов P6 и P7. У нее та же миссенс-мутация затрагивает только 25% аллеля гена *STAT3*, и при этом нет никаких клинических проявлений (табл. 1).

#### Субпопуляции Т-лимфоцитов

Не было выявлено статистически значимых различий по субпопуляциям Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Однако относительное и абсолютное количество Th17 Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD196<sup>+</sup>CD183<sup>-</sup>) было снижено у пациентов с мутациями в гене *STAT3*: P 2,2%; K 5,9%, p < 0,001 и P 26,3 кл/мкл; K 54,0 кл/мкл, p = 0,003, соответственно. У пациентов без мутаций в гене *STAT3* показатели Th17 не выходили за рамки диапазона нормальных значений (табл. 2).

У пациентки P10 при нормальном уровне Th17 и Th17.1, наблюдали повышение Th1: 39,9% (11,6-27,8) и снижение Th2: 41,1% (50,2-78,3).

#### Субпопуляции В-лимфоцитов

Не было получено статистически значимых различий для В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов. В-клетки памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), В-клетки памяти непереключенные (non sw) (CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), В-клетки памяти переключенные (sw) (CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>) были значительно снижены как по относительному (non sw: P 2,4%; K 10,9%, p < 0,001, sw: P 4,6%; K 12,8%, p < 0,001), так и по абсолютному количеству (non sw: P 22,0 кл/мкл; K 50,0 кл/мкл, p = 0,001, sw: P 22,0 кл/мкл; K 59,0 кл/мкл, p = 0,007) в группе пациентов с мутацией в *STAT3*. Статистически значимое снижение было характерно также для относительного количества активированных В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD21<sup>low</sup>CD38<sup>low</sup>) (P 1,7%; K 3,7%, p = 0,001) и плазмбластов (CD19<sup>+</sup>IgM<sup>-</sup>CD38<sup>hi</sup>) (P 0,5%; K 0,9, p = 0,022). Транзиторные (CD19<sup>+</sup>IgM<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>) и IgM only В-лимфоциты не отличались от показателей контрольной группы.

У пациентов без мутаций в *STAT3* В-клетки памяти и плазмбласты также были снижены (табл. 2).

В данном исследовании мы сфокусировались на оценке состояния субпопуляций лимфоцитов у пациентов с HIES, разделив их в зависимости от типа мутаций.

Большинство пациентов с НIES имеют мутацию в разных доменах гена *STAT3* (около 75%). Наши данные подтверждают эту тенденцию. Среди небольшой выборки наших пациентов точно подтверждена мутация в гене *STAT3* у 6 из 9 (66%).

Оценка Т-лимфоцитов (наивных и памяти) не показала значимых различий этих показателей по сравнению с контрольной группой. По данным других авторов, наблюдалось повышение наивных и соответствующее снижение Т-клеток центральной памяти, эффекторной памяти и TEMRA у CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов [7]. Исследование субпопуляций Т-хелперов выявило значительное снижение Th17-лимфоцитов, которое соответствовало данным других авторов. В нашем исследовании хорошо проявил себя упрощенный метод фенотипирования субпопуляций Т-хелперов с использованием комбинации двух антител к хемокиновым рецепторам CD196 (CCR6) и CD183 (CXCR3) по сравнению с классическим вариантом [7].

Оценка В-лимфоцитов также продемонстрировала резкий контраст по сравнению со здоровыми донорами. Несмотря на нормальное количество В-лимфоцитов, для них характерен менее зрелый фенотип. Повышены наивные В-лимфоциты и снижены non sw (Т-независимые) и sw (Т-зависимые) В-клетки памяти. Кроме того, были снижены плазмбласты и активированные В-лимфоциты.

Данные особенности иммунного статуса лежат в основе клинической симптоматики у наших пациентов с мутацией в *STAT3*. Снижение Th17 объясняет их экстремальную чувствительность к *Candida albicans* и золотистому стафилококку. Кроме того, редукция В-клеток памяти и плазмбластов отражается на долго живущем гуморальном иммунитете.

Полученные нами данные отражают критическую роль *STAT3* в поддержании функций различных субпопуляций лимфоцитов. Изучение мутаций специфических цитокинов и их рецепторов, сигналы с которых проходят через *STAT3* выявило, что IL-21/IL-21R/*STAT3* ключевые для созревания В-клеток памяти, а IL-23R/IL-12Rβ1/*STAT3* и IL-21/IL-21R/*STAT3* — для Th17-клеток [8, 13, 14].

Четверо наших пациентов (P5, P6, P7, P8) имели мутацию в SH2-домене *STAT3*. Можно отметить, что у них в клинической картине преобладают двусторонняя деструктивная пневмония, абсцессы мягких тканей и атопический дерматит. У пациента с мутацией в TRA-домене (P9) превалируют рецидивирующие гнойные отиты и панариции. У пациента с комбинированной мутацией в доменах SH2 и TRA (P4) на первом месте абсцессы мягких тканей и суставов.

Среди наших пациентов двое не имели мутации в гене *STAT3*. Один из них P1 до конца не изучен. Его клиническая картина, с одной стороны, очень похожа на ту, которая наблюдается у пациентов с мутацией *STAT3* (пневмонии), а, с другой стороны, особняком стоит его склонность к лимфолиферации. Важным лабораторным признаком этого пациента является нормальный уровень Th17. У второго пациента P3 были выявлены две гетерозиготные мутации в 4-м и 5-м экзонах гена *IL6ST*. Пациент разительно отличался как по клиническим, так и по лабораторным признакам от пациентов с мутацией *STAT3*. Среди клинических проявлений преобладали поражения костной ткани, такие как остеомиелит (в биоптате грибок *Lichteimia*), артрит, патологические переломы. Для него совершенно не были характерны деструктивная пневмония и абсцессы мягких тканей. Однако при сниженном количестве В-клеток памяти уровень Th17 был выше медианного значения. Возможно, нормальный уровень Th17 связан с тем, что gp130 не входит в состав рецепторов IL-21R/IL-23R/IL-12Rβ1, которые задействованы в дифференцировке этих клеток. Однако остается вопрос о причине снижения В-клеток памяти. Скорее всего в нем принимают участие какие-то другие цитокины семейства IL-6, оказывающие влияния на созревание В-лимфоцитов и несущие в составе своих рецепторов мутантную субъединицу gp130.

## Выводы

Наши результаты подтверждают ранее полученные данные на больших когортах пациентов о ключевой роли Th17 в диагностике НIES. Уровень Th17 отличался у пациентов с разными формами гипер-IgE-синдрома. Тогда как снижение В-клеток памяти было характерно для всех типов мутаций.

Используемая нами комбинация антител для определения Th17 показала свою диагностическую эффективность.

Были обнаружены отличия в клинической картине и тяжести течения заболевания в зависимости от домена *STAT3*, в котором произошла мутация. В связи с маленькой выборкой пациентов сложно делать далеко идущие выводы о связи мутаций в различных доменах с преобладанием определенных клинических проявлений. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов.

## Благодарности

Выражаем благодарность компании ООО «Биолайн», которая любезно предоставила антитела CD196 BV421 и CD183 PE для выполнения данного исследования.

## Список литературы / References

1. Béziat V., Tavernier S.J., Chen Y.H., Ma C.S., Materna M., Laurence A., Staal J., Aschenbrenner D., Roels L., Worley L., Claes K., Gartner L., Kohn L.A., De Bruyne M., Schmitz-Abe K., Charbonnier L.-M., Keles S., Nammour J., Vladikine N., Renkilaraj M.R.L.M., Seeleuthner Y., Migaud M., Rosain J., Jeljeli M., Boisson B., Van Braeckel E., Rosenfeld J.A., Dai H., Burrage L.C., Murdock D.R., Lambrecht B.N., Avettand-Fenoel V., Vogel T.P.; Undiagnosed Diseases Network; Esther C.R., Haskologlu S., Dogu F., Ciznar P., Boutboul D., Ouachée-Chardin M., Amourette J., Lebras M.-N., Gauvain C., Tcherakian C., Ikinciogullari A., Beyaert R., Abel L., Milner J.D., Grimbacher B., Couderc L.-J., Butte M.J., Freeman A.F., Catherinot É., Fieschi C., Chatila T.A., Tangye S.G., Uhlig H.H., Haerynck F., Casanova J.-L., Puel A. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 6, e20191804. doi: 10.1084/jem.20191804.
2. Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972, Vol. 49, no. 1, pp. 59-70.
3. Davis S.D., Schaller J., Wedgwood R.J. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*, 1966, Vol. 1, no. 7445, pp. 1013-1015.
4. Deenick E.K., Avery D.T., Chan A., Berglund L.J., Ives M.L., Moens L., Stoddard J.L., Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Tsumura M., Kobayashi M., Arkwright P.D., Averbuch D., Engelhard D., Roesler J., Peake J., Wong M., Adelstein S., Choo S., Smart J.M., French M.A., Fulcher D.A., Cook M.C., Picard C., Durandy A., Klein C., Holland S.M., Uzel G., Casanova J.-L., Ma C.S., Tangye S.G. Naive and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no. 12, pp. 2739-2753.
5. Kane A., Deenick E.K., Ma C.S., Cook M.C., Uzel G., Tangye S.G. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 28, pp. 49-57.
6. Kotlarz D., Zietara N., Milner J.D., Klein C. Human IL-21 and IL-21R deficiencies: two novel entities of primary immunodeficiency. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2014, Vol. 26, no. 6, pp. 704-712.
7. Ma C.S., Tangye S.G. Flow cytometric-based analysis of defects in lymphocyte differentiation and function due to inborn errors of immunity. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2108. doi: 10.3389/fimmu.2019.02108.
8. Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M., Takada H., Hara T., Tsuchiya S., Agematsu K., Yamada M., Kawamura N., Ariga T., Tsuge I., Karasuyama H. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 6, pp. 1291-1301.
9. Minegishi Y., Saito M., Tsuchiya S., Tsuge I., Takada H., Hara T., Kawamura N., Ariga T., Pasic S., Stojkovic O., Metin A., Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007, Vol. 448, no. 7157, pp. 1058-1062.
10. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 2, a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
11. Schwerd T., Twigg S.R.F., Aschenbrenner D., Manrique S., Miller K.A., Taylor I.B., Capitani M., McGowan S.J., Sweeney E., Weber A., Chen L., Bowness P., Riordan A., Cant A., Freeman A.F., Milner J.D., Holland S.M., Frede N., Müller M., Schmidt-Arras D., Grimbacher B., Wall S.A., Jones E.Y., Wilkie A.O.M., Uhlig H.H. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J. Exp. Med.*, 2017, Vol. 214, no. 9, pp. 2547-2562.
12. Spencer S., Köstel Bal S., Egner W., Allen H.L., Raza S.I., Ma C.A., Gürel M., Zhang Y., Sun G., Sabroe R.A., Greene D., Rae W., Shahin T., Kania K., Ardy R.C., Thian M., Staples E., Pecchia-Bekcum A., Worrall W.P.M., Stephens J., Brown M., Tuna S., York M., Shackley F., Kerrin D., Sargur R., Condliffe A., Tipu H.N., Kuehn H.S., Rosenzweig S.D., Turro E., Tavaré S., Thrasher A.J., Jodrell D.I., Smith K.G.C., Boztug K., Milner J.D., Thaventhiran J.E.D. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *J. Exp. Med.*, 2019, Vol. 216, no. 9, pp. 1986-1998.
13. Tangye S.G., Pelham S.J., Deenick E.K., Ma C.S. Cytokine-mediated regulation of human lymphocyte development and function: insights from primary immunodeficiencies. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199 (6), pp. 1949-1958.
14. Tsilifis C., Freeman A.F., Gennery A.R. STAT3 Hyper-IgE Syndrome – an Update and Unanswered Questions. *J. Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 41, no. 5, pp. 864-880.
15. Zhang Q., Boisson B., Béziat V., Puel A., Casanova J.-L. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm. Genome*, 2018, Vol. 29, no. 7-8, pp. 603-617.

### Авторы:

**Давыдова Н.В.** – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лабораторно-диагностического отделения ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Зиновьева Н.В.** – к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Authors:

**Davydova N.V.**, PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory Diagnostic Department, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Zinovieva N.V.**, PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Head, Department of Allergology and Immunology No. 1, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Сударикова Е.В.** — врач — аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Севостьянова Ю.Н.** — врач — аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Петрова Ю.В.** — врач-педиатр отделения аллергологии и иммунологии № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Борисова Т.А.** — врач — аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Галеева Е.В.** — биолог, заведующая лабораторно-диагностическим отделением ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

**Гильдеева Г.Н.** — д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Козлов И.Г.** — д.м.н., профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Sudarikova E.V.**, Allergist-Immunologist, Department of Allergology and Immunology No. 1, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Sevostyanova Yu.N.**, Allergist-Immunologist, Department of Allergology and Immunology No. 1, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Petrova Yu.V.**, Pediatrician, Department of Allergology and Immunology No. 1, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Borisova T.A.**, Allergist-Immunologist, Department of Allergology and Immunology No. 1, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Galeeva E.V.**, Biologist, Head, Laboratory Diagnostic Department, G. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

**Gildeeva G.N.**, PhD, MD (Pharmacy), Professor, Head, Department of Management and Organization of Drug Supply, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Kozlov I.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Management and Organization of Drug Supply, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 29.03.2025  
Отправлена на доработку 08.04.2025  
Принята к печати 25.05.2025

Received 29.03.2025  
Revision received 08.04.2025  
Accepted 25.05.2025