

24. Карсанов А. М., Кульчиев А. А., Караев Т. Р., Кокаев И. П., Вахоцкий В. В. Роль современных методов лучевой визуализации при внутрибрюшных гнойно-воспалительных осложнениях толстокишечного генеза // Хирургия. 2015. №5. С. 75–79.
25. Кубышкин В. А. Безопасная хирургия и клинические рекомендации // Хирургия. 2014. №5. С. 4–6.
26. Маскин С. С., Гольбрайх В. А., Дербенцева Т. В., Карсанов А. М., Ермолаева Н. К., Лопастейский Д. С. Программные и экстренные релапаротомии в лечении распространенного перитонита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. №4. С. 105–107.
27. Дедов И. И., Ситкин И. И., Белая Ж. Е., Марова Е. И., Пржиялковская Е. Г., Ремизов О. В., Рожинская Л. Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменных синусов в России (Клиническое наблюдение) // Проблемы эндокринологии. 2009. №6. С. 11–16.
28. Маскин С. С., Карсанов А. М., Дербенцева Т. В., Матюхин В. В., Карсанова З. О. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции // Московский хирургический журнал. 2015. №1. С. 36–40.
29. Карпов О. Э., Ветшев П. С., Даминов В. Д., Епифанов С. А., Зуев А. А., Кузьмин П. Д., Махнев Д. А. Цифровые технологии в клинической хирургии и реабилитации // Хирургия. 2017. №1. С. 4–14.
30. Климович И. Н., Маскин С. С., Дубровин И. А., Карсанов А. М., Дербенцева Т. В. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2015. №4. С. 113–116.
31. Затевахин И. И., Пасечник И. Н., Губайдуллин Р. Р., Решетников Е. А., Березенко М. Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема (Часть 1) // Хирургия. 2015. №9. С. 4–8.
32. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б., Басин Е. Е., Елисеева Е. В., Ковеленов С. В., Портнягина У. С., Рог А. А., Руднов В. А., Барканова О. Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. 2016. №5–6. С. 32–42.
33. Ройтберг Г. Е., Кондратова Н. В. Медицинская организация по международным стандартам качества: практическое руководство по внедрению. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 150 с.
34. Карсанов А. М., Полунина Н. В., Гогичаев Т. К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 1: концептуальные основы проблемы // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. №4. С. 47–55.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ВолгГМУ), г. Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru.  
 Маскин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ВолгГМУ; e-mail: maskins@bk.ru.  
 Гольбрайх Вячеслав Аркадьевич — доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии ВолгГМУ.  
 Климович Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии ВолгГМУ.  
 Дербенцева Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ.  
 Пароваткин Михаил Иванович — кандидат медицинских наук, доцент, кафедра госпитальной хирургии ВолгГМУ.

## ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИЯ E: ПРИЧИНЫ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ПОКАЗАНИЯ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Р. А. Беловолова, Л. В. Маврина, Е. В. Беловолова, М. Ю. Овсянникова

**Аннотация.** Повышение уровня общего IgE встречается при аллергических заболеваниях, патогенез которых связан с формированием гиперчувствительности немедленного типа, при первичном иммунодефиците — болезни Иова (Джоба), глистной инвазии и некоторых других патологических состояниях. В работе показано, что у некоторых детей с нефротическим синдромом без признаков аллергии формируется гипериммуноглобулинемия класса E, которая ассоциирована с иммунологическими нарушениями и стадией нефротиче-

ского синдрома. Дополнение к базовой терапии десенсибилизирующих и антилейкотриеновых препаратов повышает эффективность лечения, что сопровождается улучшением самочувствия, уменьшением выраженности воспалительной реакции и в катамнезе — увеличением продолжительности сроков ремиссии.

**Ключевые слова:** гипер-IgE синдром, нефротический синдром, атопия, болезнь Иова, глистная инвазия, иммунный статус, лейкотриены.

### HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA E: CAUSES, IMMUNOLOGICAL MECHANISMS, DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE, INDICATIONS FOR OPTIMIZING THERAPY

R. A. Belovolova, L. V. Mavrina, E. V. Belovolova, M. Yu. Ovsyannikova

**Annotation.** An increase in the level of total IgE occurs in allergic diseases, the pathogenesis of which is associated with the formation of immediate hypersensitivity, in primary immunodeficiency — Job's disease, helminthic invasion and some other pathological conditions. The work shows that some children with nephrotic syndrome without signs of allergy develop class E hyperimmunoglobulinemia, which is

associated with immunological disorders and the stage of nephrotic syndrome. An addition to the basic therapy of desensitizing and antileukotriene drugs increases the effectiveness of treatment, which is accompanied by an improvement in well-being, a decrease in the severity of the inflammatory reaction and, in the follow-up, an increase in the duration of remission.

**Keywords:** hyper-IgE syndrome, nephrotic syndrome, atopy, Job's disease, helminthic invasion, immune status, leukotrienes.

Строение и функции иммунной системы чрезвычайно сложны и еще не до конца раскрыты, но она, как регулирующая система, бесспорно, принимает участие в развитии всех адаптивных реакций организма, направленных

на сохранение белкового гомеостаза. К основным феноменам нарушения функционирования иммунной системы (иммунопатология) относят иммунодефицитные, аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные

заболевания. По классификации P. Gell и R. Coombs (1969) в основе аллергических реакций немедленного типа лежат гуморальные (IgE-опосредованные) механизмы.

Классическими, наиболее хорошо изученными заболеваниями с проявлением гипер-IgE синдрома являются аллергические реакции гиперчувствительности немедленного типа (атопия), к которым относятся атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия, поллинозы, анафилактический шок, некоторые виды крапивницы, отек Квинке. Установлено, что иммунологические механизмы повышенного синтеза IgE (сенсibilизации) формируются при воздействии экзогенных, преимущественно растворимых, аллергенов и затрагивают всю цепочку клеточно-гуморальных факторов, с ключевым звеном переключения иммуногенеза на Th-2 тип и, соответственно, образования цитокинов IL-4,5,13, обеспечивающих синтез IgE. Патохимическая стадия гиперчувствительности реагинового типа обеспечивает клинические проявления этих заболеваний, обусловленные воздействием биологически активных веществ, образующихся при взаимодействии IgE с рецепторами тучных клеток, базофилов, клеток слизистых, кожи, крови. Неуклонный рост числа аллергических заболеваний, достижения в области диагностики и лечения, возможность привлечения молекулярно-клеточных и генно-инженерных технологий определяют пристальный теоретический и практический интерес аллергологов-иммунологов к этой проблеме, чему посвящены многочисленные обзоры, постоянно обновляющиеся методические рекомендации, монографии [1, 2, 3, 4, 5]. Показано также, что острые респираторные вирусные инфекции (респираторно-синтициальная, риновирусная, парагрипп, грипп) обладают способностью индуцировать синтез IgE, что вызывает определенные трудности при дифференциальном диагнозе острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [6]. Бактериально-вирусные ассоциации могут выступать как в роли триггерных факторов, так и становиться причиной инфекционной сенсibilизации.

Нередкой причиной гипер-IgE синдрома является глистная инвазия, при которой IgE и эозинофилия считаются патогномоничными маркерами. Антигены гельминтов являются наиболее мощными естественными стимуляторами синтеза IgE. Установлено, что кишечные гельминты способствуют продукции Th2-цитокинов, оппозитно реагирующих с цитокинами Th1-типа, что обуславливает развитие атопических реакций. Считается, что физиологическая роль IgE состоит в создании эффективной кооперации гуморальных и клеточных факторов, необходимых для элиминации гельминта и формирования антигельминтного иммунитета. IgE, проникая через мембрану слизистой оболочки кишечника, способствует дегрануляции тучных клеток и выходу гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления, которые повышают проницаемость капилляров и слизистых оболочек, в результате чего IgG и лейкоциты выходят из кровотока и фиксируются на гельминтах. К гельминтам, покрытым IgG-антителами, присоединяются эозинофилы, которые выбрасывают содержимое

своих гранул и уничтожают гельминтов. Следовательно, IgE в данном случае выполняет вспомогательную роль, обеспечивая основной механизм иммунной защиты человека от гельминтов, которым является перекрестное связывание между специфическими IgG-антителами и антигенами гельминтов [7].

Гипер-IgE синдром как проявление первичного иммунодефицитного состояния регистрируется при болезни Иова. Это заболевание генетически обусловлено [8] и характеризуется наличием дефекта гена *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*) при развитии аутосомно-доминантного гипер-IgE синдрома и мутаций в гене *DOCK8* (*dedicator of cytokinesis 8*) при аутосомно-рецессивном варианте болезни. Установлено, что белок *STAT3* отвечает за передачу провоспалительных (IL-6) и противовоспалительных сигналов (IL-10). В норме через *STAT3* происходит регуляция миелопоэза, генерация Th17-го типа, играющих важную роль в защите организма от внеклеточных бактерий и патогенных грибов и подавление активности остеокластов. Описано более 30 мутаций, которые приводят к экспрессии белка, малопригодного для выполнения своих функций, в результате чего развивается неадекватный иммунный ответ. Аномально высокая продукция IgE, вероятно, опосредуется через усиление влияния IL-4 на В-клетки в отсутствие регулирующего действия IL-10. Поскольку белок *DOCK8* участвует в клеточной миграции, клеточной адгезии, фагоцитозе, развитии и функционировании Т- и В-клеток, то недостаточность *DOCK8* приводит к снижению резистентности к грибковому, бактериальному и, в особенности, вирусному инфицированию, а также обеспечивает один из путей активации *STAT3* в В-клетках. Видимо, нарушение синтеза IgE происходит за счет дефекта функционирования *STAT3* [9, 10, 11, 12]. Клинически синдром гипер-IgE при болезни Иова характеризуется развитием инфекционной патологии, что проявляется высокой подверженностью тяжелым стафилококковым инфекциям с хроническими кожными поражениями, похожими на экзему, и развитием холодных абсцессов. Обычно тяжелые бактериальные инфекции развиваются уже в первые месяцы жизни, особенно тяжело протекают заболевания легких. При микробиологическом исследовании наиболее часто высеваются *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, при рецидивирующем течении легочных кист также определяют *Pseudomonas aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus albicans*. У больных с синдромом Иова имеется предрасположенность к герпетической инфекции, в том числе генерализованной. Инфекционные поражения кожи у детей с синдромом гипер-IgE появляются с первых дней жизни. Рецидивирующие фурункулы, глубокие абсцессы описаны у всех больных. Для некоторых больных характерны холодные абсцессы с большим объемом поражения, но без выраженных общих проявлений и интоксикации. У большинства больных имеют место рецидивирующие отиты, иногда осложненные мастоидитами, хронические синуситы, бактериальные артриты, стафилококковый остеомиелит. Частыми клиническими проявлениями являются кандидоз слизистых оболочек, онихомикоз. Характерны инвазивные грибковые инфекции: легочный

аспергиллез, висцеральный кандидоз. В типичных случаях у больных с синдромом Иова имеется выраженный дисбактериоз кишечника, связанный со стафилококком и дрожжевыми грибами. Повреждение тонкого кишечника, связанное с дисбактериозом, приводит к нарушению его функций, что утяжеляет течение заболевания [13]. Характерным клиническим проявлением является экземоподобный дерматит, который также появляется в раннем возрасте. Тяжесть клинических проявлений при внешнем сходстве с atopическим дерматитом не зависит от диеты и времени года. Для синдрома Иова не характерны симптомы респираторной аллергии. Кроме инфекционной патологии, у большинства больных встречаются аномалии развития зубов. Течение ауто-сомно-рецессивного гипер-IgE синдрома имеет свои особенности. При нем не образуются пневматоцеле, не бывает аномалий скелета (в том числе лицевого) и зубов, однако отмечается большая предрасположенность и упорное течение инфекций. Встречаются выраженные неврологические нарушения, вплоть до гемиплегии [9, 10, 11]. У пациентов с гипер-IgE синдромом повышен риск развития онкологических, особенно лимфопролиферативных, заболеваний.

Для проведения дифференциального диагноза используют оценочный лист, предложенный иммунологом Бодо Гримбахером с коллегами в 1999 году и принятый Национальным институтом здоровья США. Он содержит 20 лабораторных и клинических признаков, степень выраженности каждого оценивается по 10-балльной шкале. Диагностическим является значение в 40 баллов и выше [11]. При аллергологическом обследовании больных atopические реакции на пищевые, ингаляционные, бактериальные и грибковые аллергены, как правило, не выявляются. Методами лабораторной и иммунологической диагностики [14] у всех пациентов с болезнью Иова обнаруживался высокий уровень IgE (более 2000 МЕ/мл, при норме у взрослых до 120 МЕ/мл). Содержание IgG, IgA, IgM, как правило, в пределах возрастной нормы. На фоне нормального или повышенного содержания лейкоцитов выявлялась эозинофилия периферической крови, у некоторых пациентов возможно развитие анемии. У всех больных присутствуют антитела к золотистому стафилококку и/или дрожжам рода *Candida*. Содержание CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов — в пределах возрастной нормы, снижено количество CD3+ клеток, Т-лимфоцитов с фенотипом CD45RO+ (фенотип клеток иммунной памяти). Отмечается нарушение продукции IgE *in vitro* при активации IL-4. При обследовании фагоцитарной системы у части больных выявлялись нарушения хемотаксиса нейтрофилов [14]. Такая широкая палитра клинико-иммунологических проявлений при болезни Иова свидетельствует о том, что генетические нарушения в *STAT3* и *DOCK8* оказывают влияние не только на синтез IgE, но и на другие системы организма.

Таким образом, отдельные клинические и лабораторные проявления синдрома гипер-IgE глобулинемии достаточно часто встречаются при широком круге патологических состояний, связанных с генетическими дефектами при первичных иммунодефицитных состоя-

ниях [8], с экзогенными и/или эндогенными воздействиями на иммунную систему аллергенов при аллергических заболеваниях. Кроме того, существует еще мало разработанная область патологических состояний (соматические заболевания), которые сопровождаются повышенным синтезом IgE, такие как гломерулонефрит, патология желудочно-кишечного тракта, легочный аспергиллез, IgE-миелома, реакция «трансплантат против хозяина» и другие. Надо полагать, что вне зависимости от причины гипериммуноглобулинемии IgE, в силу присущим им биологическим эффектам действия, IgE могут так или иначе участвовать в патогенезе этих заболеваний.

**Цель исследования:** выявить наличие гипериммуноглобулинемии E у пациентов с патологией почек, определить возможное участие IgE в патогенезе соматических заболеваний и обосновать показания к оптимизации терапии у пациентов с нефротическим синдромом с использованием десенсибилизирующих и антилейкотриеновых препаратов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 43 ребенка с диагнозом: «хронический гломерулонефрит, нефротическая форма». Дети находились на стационарном лечении в детском нефрологическом отделении МБУЗ «Городская больница №20» г. Ростова-на-Дону. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми родителями пациентов. Проводилось однократное иммунологическое исследование в группах детей с дебютом или рецидивом нефротического синдрома (НС) при их поступлении в стационар. Клинико-anamnestически НС рассматривался как нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ). У 17 детей был диагностирован дебют, у 26 детей — рецидив нефротического синдрома. В возрасте 2–7 лет дебют заболевания регистрировался у 17 детей, рецидив заболевания — у 12 детей. В возрасте 8–16 лет рецидив НС диагностировался у 14 детей. Диагноз НС устанавливался на основании анамнестических данных, комплексного клинико-лабораторного обследования и УЗИ. Проведенная клинико-anamнестическая верификация диагноза не выявила в обследуемой группе детей других заболеваний с гипер-IgE синдромом (аллергия, первичные иммунодефицитные состояния, глистная инвазия). Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей. Показатели иммунного статуса контрольной группы не выходили за рамки референтных значений и соответствовали прилагаемым к тест-системам значениям. Оценку активности воспалительного процесса проводили по клиническим симптомам и результатам лабораторного обследования, включающим общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели: уровень общего белка, альбумина, холестерина, бета-липопротеидов ( $\beta$ -ЛП), креатинина, определяемые стандартными методиками. Уровень общего IgE в крови определяли ИФА-методом. Иммунный статус оценивали

по состоянию клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+, CD3–CD19+) определяли с помощью моноклональных антител и регистрацией их на проточном цитометре; уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (M, G, A) — методом радиальной иммунодиффузии; содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови — в реакции преципитации в 4,16%-ном р-ре полиэтиленгликоля; метаболическую активность фагоцитов — по NBT-тесту. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10 (Statsoft, США). Статистически значимые различия двух выборок определяли с помощью критерия Стьюдента, поскольку выборки подчинялись нормальному закону распределения. Тест на нормальность распределения выборок проводили по Колмогорову — Смирнову. Дисперсии двух выборок статистически значимо не различались. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При лабораторном обследовании детей с дебютом НСМИ в общем анализе крови регистрировалось увеличение количества лейкоцитов до  $10,3 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , умень-

шение лимфоцитов до 31,25% у детей до 5 лет и содержание лимфоцитов до 36% у детей старше 5 лет, ускорение СОЭ до  $47,5 \pm 12,3$  мм/час. Биохимическое исследование крови выявило снижение уровня общего белка до  $50,2 \pm 5,0$  г/л, альбумина — до  $28,14 \pm 3,5$  г/л; увеличение содержания холестерина до  $9,31 \pm 1,5$  ммоль/л;  $\beta$ -ЛП до  $9,75 \pm 1,3$  г/л. Содержание креатинина составляло  $48,8 \pm 3,8$  мкмоль/л. В общем анализе мочи регистрировалась протеинурия до  $6,69 \pm 2,7$  г/л. У 2% детей наблюдалась гематурия. При иммунологическом обследовании (табл. 1) содержание общего IgE у детей до 5 лет с дебютом заболевания составило  $36,19 \pm 3,4$  МЕ/мл. У двух детей 6 и 7 лет в дебюте без видимых клинических проявлений аллергии уровень общего IgE был увеличен соответственно до 547,5 и 582,9 МЕ/мл. Было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов, а также иммунорегуляторного индекса за счет дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, вследствие уменьшения количества Т-хелперов с маркерами CD3+CD4+ и относительно-го увеличения Т-лимфоцитов с маркерами CD3+CD8+. Количество В-лимфоцитов было увеличено и сопровождалось дисиммуноглобулинемией за счет значительного увеличения концентрации IgM в сыворотке крови. У всех пациентов с дебютом НС был повышен уровень

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у детей с НС в зависимости от стадии болезни

Исследуемые показатели иммунного статуса	Показатели контрольной группы детей	Результаты определения показателей в группах больных детей, М±m		
		с дебютом НС	с рецидивом НС	
Субпопуляции лимфоцитов, %	CD3+	76,8±6,2	62±1,5*	56±5,0*,**
	CD3+CD4+	49,5±3,8	38,3±2,0*	28±5,0*,**
	CD3+CD8+	21,7±1,4	27,1±2,0*	22±2,0**
	CD3-CD16+ (НК)	6,1±0,8	7,9±1,2*	3,5±0,9**
	CD3-CD19+	21,2±1,3	33,0±3,2*	24,2±3,1
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	1,9±0,2	1,55±0,3	1,30±0,16*
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л	IgA	0,7±0,21	0,70±0,2	0,54±0,2*
	IgM	0,8±0,18	2,30±0,2*	1,15±0,2**
	IgG	9,17±1,8	5,75±1,1	6,79±1,1
	IgE МЕ/мл	до 25,3	36,19±3,4*	256,5±12,7*,**
Уровень ЦИК, у.е.	До 50,0	90,5±10,0*	70,0±9,0*	
Метаболическая активность фагоцитов	NBT спонт.	92,5±4,7	118,0±2,3	90,7±1,2**
	NBT стим.	190,4±3,7	198,6±3,5	162,4±2,7*,**
	К стим	1,8±0,1	1,7±0,2	1,3±0,1*,**

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , отклонения в сравнении с возрастной нормой, \*\* —  $p < 0,05$ , отклонения в сравнении групп с дебютом и рецидивом.



ЦИК. Содержание в крови больных CD16-позитивных клеток (натуральных киллеров) составляло 7,9%. Метаболическая активность фагоцитов была повышена как в спонтанном, так и в индуцированном тесте, коэффициент стимуляции составлял 1,7.

У детей с рецидивом НСМИ изменения в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимических показателях крови были однонаправленными, но менее выраженными. Количество лейкоцитов составляло  $10,44 \pm 2,3 \times 10^9$ /л. Изменений в лейкоцитарной формуле практически не отмечалось (у детей до 5 лет содержание лимфоцитов было  $41,77 \pm 2,3\%$ ; у детей старше 5 лет —  $34,82 \pm 1,8\%$ ); СОЭ —  $17,3 \pm 12$  мм/час. Уровень общего белка составлял  $60,06 \pm 4,3$  г/л; альбумина —  $36,29 \pm 2,7$  г/л; холестерина —  $6,26 \pm 0,98$  ммоль/л;  $\beta$ -ЛП —  $7,60 \pm 1,1$  г/л; креатинина —  $47,4 \pm 7,6$  мкмоль/л. В моче регистрировалась протеинурия до  $3,66 \pm 1,0$  г/л, что считалось патогномичным признаком рецидива НС. Со стороны иммунной системы в группе детей с рецидивом НС концентрация общего IgE составляла  $265,5 \pm 12,7$  МЕ/мл (см. табл. 1). Снижалось общее количество Т-лимфоцитов и значение иммунорегуляторного индекса вследствие дисбаланса их основных субпопуляций, более выраженных по сравнению с показателями для больных с дебютом НС. Количество натуральных киллеров (3,5%) и В-лимфоцитов (24,0%) было сниженным. Концентрация IgM лишь незначительно превышала референтные значения. При исследовании активности фагоцитоза в NBT-тесте отмечено значительное снижение коэффициента стимуляции фагоцитов до 1,3, что свидетельствовало об уменьшении резервного потенциала фагоцитов. Уровень ЦИК у детей с рецидивом НС, как и у детей при дебюте заболевания, был высоким.

Полученные результаты по увеличению уровня общего IgE предполагают, что развитие НСМИ у детей может сопровождаться формированием IgE-опосредованного механизма воспаления. IgE-зависимая активация клеток-мишеней приводит к высвобождению внутриклеточных медиаторов воспаления, в том числе продуктов арахидоновой кислоты, лейкотриенов, простагландинов. Метаболические нарушения (гиперлипидемия, холестеринемия), зафиксированные у пациентов с НСМИ, становятся источником повышенного образования эйкозаноидов, лейкотриенов, которые могут оказывать влияние на развитие воспалительных и аллергических реакций [15], что необходимо учитывать при лечении таких больных.

Все дети в дебюте и при рецидиве НС получали обязательную стандартную базовую терапию глюкокортикостероидами. Преднизолон назначался в дозе 2 мг/кг/сут., преимущественно в первой половине дня по общепринятой схеме до 4–6 недель с последующим снижением дозы препарата до 5 мг в неделю. В ряде случаев больных переводили на альтернирующую схему приема преднизолона, то есть через день. Все дети, у которых был выявлен повышенный уровень общего IgE, получали антигистаминные препараты (лоратадин) и ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (сингуляр) в возрастной дозировке, до стихания выраженности обострения. Дополнение к базисной стандартной терапии десенсибили-

зирующих препаратов у больных с повышенным уровнем IgE обосновано блокированием действия биологически активных веществ, преимущественно гистамина [16]. Гомоцитотропные антитела IgE имеют три домена Fc-фрагмента, что позволяет им фиксироваться на наружной мембране клеток, имеющих рецепторы к IgE [17]. Известно, что гистаминлиберация происходит при взаимодействии IgE с высокоаффинными рецепторами к IgE (FcεR1), расположенными на тучных клетках, базофилах, моноцитах, клетках Лангерганса [18]. Наличие низкоаффинных рецепторов к IgE (FcεR2), обнаруженных на некоторых Т-, В-лимфоцитах, тромбоцитах, моноцитах, дендритных клетках, врожденных лимфоидных клетках 2-го типа LC-2, макрофагах [19], увеличивают плацдарм клеток, реагирующих с IgE, и расширяют спектр биологически активных веществ за счет дополнительных клеточных медиаторов, в частности, простагландинов, лейкотриенов, простоциклинов, тромбоксанов и др., что, вероятно, объясняет IgE-зависимый механизм воспаления не только при atopических заболеваниях. Лейкотриены оказывают сильное фармакологическое действие на множество физиологических функций организма, регулируя гемодинамику почек, сократительную функцию гладкой мускулатуры и пр. Известно, что лейкотриены выполняют функции медиаторов воспалительных реакций и аллергических реакций немедленного типа [15]. Антилейкотриеновые препараты (ингибиторы лейкотриеновых рецепторов — монтелукаст, сингуляр) нашли свою нишу в лечении аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит, в том числе у детей. Антилейкотриеновые лекарственные препараты, ингибируя эффекты цистеиниловых лейкотриенов C4, D4 и E4, устраняют или предотвращают развитие воспалительной реакции, подавляя клеточные и внеклеточные компоненты воспаления, ослабляют как раннюю, обусловленную продукцией IgE, так и позднюю фазы аллергической реакции [2]. Выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие антилейкотриеновых препаратов позволило нам использовать их и при НСМИ у пациентов с повышенным уровнем IgE и признаками активности воспалительного процесса. У всех детей, дополнительно к стандартной терапии получавших десенсибилизирующие и антилейкотриеновые препараты, отмечался положительный терапевтический эффект, что проявлялось более ранним улучшением самочувствия, сокращением сроков воспалительной реакции со стороны показателей крови, сроков госпитализации, в анамнезе — удлинением периодов ремиссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность повреждения клеток нефрона по гиперчувствительности немедленного типа при НС подтверждается в наших исследованиях обнаружением у части больных высокого титра общего IgE в периферической крови. Механизм и причины усиленного образования IgE при неаллергических и непаразитарных инфекциях и в настоящее время до конца не выяснены. Существует мнение, что уровень сывороточного IgE является маркером генетически обусловленного

типа иммунной реактивности, отражает ее особенности и может быть связан с тяжестью клинических проявлений, в частности, при вирусных инфекциях [17]. Роль повышенного уровня IgE в развитии иммунопатологических реакций при НС за счет активации клеток-мишеней и выделения ими медиаторов воспаления вероятна. Гипериммуноглобулинемия E — это не изолированный процесс, который поддерживается клеточными механизмами. Выявленное нами повышение уровня общего IgE у больных с НС ассоциировано с иммунологическими сдвигами и тяжестью обострения НС. Анализ данных литературы и полученных результатов подтверждает сложность, неоднозначность, многокомпонентность иммунопатогенеза НС, включающего иммунокомплексные, аутоиммунные [20, 21], IgE-опосредованные механизмы повреждения базальной мембраны нефрона. Сопоставление гипер-IgE синдрома при заболеваниях с разными клиническими проявлениями позволяет предполагать, что механизмы гипериммуноглобулинемии E-класса могут быть разными, следовательно, диагностическая интерпретация результатов повышенного уровня IgE должна проводиться с обязательным учетом клинической картины, определения иммунного статуса, общелабораторного обследования и, при необходимо-

сти, дополнительных методов обследования. Иммунологическое обследование детей с НСМИ и определение уровня общего IgE, в сочетании с клинико-лабораторным обследованием, дополняет верификацию диагноза и целесообразно для определения активности воспалительного процесса, его фенотипа (аутоиммунный, иммунокомплексный, IgE-зависимый) при НСМИ, что имеет не только диагностическую, прогностическую значимость, но и необходимо для оптимизации терапии НСМИ. Бесспорно, что для решения этих вопросов целесообразно проведение дальнейших наблюдений и углубленных иммунологических исследований.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с НС проведение иммунологического обследования и определение уровня общего IgE необходимо для определения активности воспалительного процесса и наличия IgE-опосредованного механизма иммунного воспаления.

2. При обнаружении высокого уровня общего IgE целесообразно дополнительное включение в комплексную терапию десенсибилизирующих и антилейкотриеновых препаратов, что повышает эффективность базисной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колхир П. В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 528 с. ISBN 978-5-98811-169-6.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 634 с. ISBN 978-5-9704-2101-7.
3. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден. Пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с. ISBN 978-5-9704-0645-8 (рус.).
4. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2015. 92 с. ISBN 987-5-906259-07-3.
5. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Москва, 1999. 606 с.
6. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Пульмонология. 2007. №4. С. 106—111.
7. Маяндина Г. И., Тарасенко Е. В. Медицинская паразитология. Учебное пособие. М.: Практическая медицина, 2013. 280 с.
8. Fernandes J. Обзор иммунодефицитных состояний (Overview of Immunodeficiency Disorders) / Справочник MSD. Профессиональная версия. <https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/иммунология-аллергические-расстройства/иммунодефицитные-состояния/обзор-иммунодефицитных-состояний-overview-of-immunodeficiency-disorders>.
9. Ярцев М. Н., Плахтиенко М. В. Гипер-IgE синдром. История болезни (от синдрома Иова до дефекта STAT3 гена) // Российский аллергологический журнал. 2009. №4. С. 46—52.
10. Freeman A. F., Holland S. M. Clinical Manifestations, Etiology, and Pathogenesis of the Hyper IgE Syndromes // *Pediatr. Res.* 2009. 65 (5). Pt. 2.
11. Баторов Е. О. О синдроме гиперпродукции IgE // Онлайн-журнал Катрен Стиль. 2012. [http://www.katrenstyle.ru/articles/dlya\\_vrachey/immenniy-sindrom/sindrom\\_ivoa](http://www.katrenstyle.ru/articles/dlya_vrachey/immenniy-sindrom/sindrom_ivoa) (просмотр 15.04.2016).
12. Mutations in the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and diagnostic guidelines for the Hyper-IgE Syndrome / C. Woellner, E. M. Gertz, A. A. Schaffer et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122 (1). P. 181—187.
13. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections an autosomal dominant multisystem disorder / B. Grimbacher, S. M. Holland, J. I. Gallin et al. // *N. Engl. J. Med.* 1999. 341 (5). P. 376—377.
14. Зайцева О. В. Синдром гипер-IgE // Педиатрия. 2016. Т. 95. №4. С. 106—111.
15. Лейкотриены / Справочник химика 21. Химия и химическая технология. С. 30, 289, 759. <https://www.chem21.info/info/1097/>.
16. Гуцин И. С. Ключевые звенья аллергических процессов, уязвимых для фармакологического воздействия // Физиология и патология иммунной системы. 2004. №1. С. 36—45.
17. Железникова Г. Ф. Иммуноглобулин E: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4. №4—5. С. 515—534.
18. The high-affinity IgE receptor (Fce R1) blocks apoptosis in normal human monocytes / N. Katon, S. Kraft, J. H. Wessederf, T. Bielber // *J. Clin. Inves.* 2002. V. 105. P. 183—190.
19. The low affinity receptor for IgE / G. Delespesse, M. Sarfati, C. Y. Wu, S. Formier, M. Letellier // *Immunol. Rev.* 1992. V. 125. P. 77—97.
20. Клинические рекомендации. Нефротический синдром у детей. МКБ 10: №04 / Союз педиатров России. 2016. 30 с.
21. Игнатова М. С., Длин В. В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее, будущее // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. №6. С. 29—64.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Беловолова Розалия Александровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-консультант иммунолог-аллерголог МБУЗ «Городская больница №20» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону; e-mail: rb2010@mail.ru.  
 Маврина Лариса Валерьевна — врач-ординатор МБУЗ «Городская больница №20» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.  
 Беловолова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.  
 Овсянникова Мария Юрьевна — врач-нефролог отделения детской нефрологии МБУЗ «Городская больница №20» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.