

Д.Ш. Мачарадзе

## СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ УРОВНЕЙ ОБЩЕГО И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE

Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

Иммуноглобулин Е (IgE) играет исключительно важную роль в патогенезе большинства аллергических заболеваний (АЗ). Как известно, по современной классификации различают 3 типа АЗ: IgE-опосредованные, неIgE-опосредованные и смешанные формы заболеваний. Однако повышение уровня общего IgE (oIgE) в сыворотке крови наблюдается при многих других заболеваниях, кроме аллергии. При этом, как показывает анализ публикаций, ранее принятые референсные значения oIgE в крови у детей необходимо уточнить в дальнейших исследованиях. В статье приведены основные причины, при которых имеет место повышение или снижение уровня oIgE в крови у детей и взрослых. Указаны также заболевания, при которых у больных обнаруживают экстремально высокие концентрации oIgE.

*Ключевые слова:* общий IgE, локальный IgE, высокий уровень общего IgE, низкий уровень общего IgE, дети, аллергические и неаллергические заболевания.

*Цит.:* Д.Ш. Мачарадзе. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. Педиатрия. 2017; 96 (2): 121–127.

D.S. Macharadze

## MODERN CLINICAL ASPECTS OF TOTAL AND SPECIFIC IgE EVALUATION

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Контактная информация:**

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., проф. каф. аллергологии и клинической иммунологии РУДН  
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,  
ул. Миклухо-Маклая, 10а  
Тел.: (916) 811-51-72, E-mail: dalim\_a@mail.ru  
Статья поступила 13.01.17,  
принята к печати 20.03.17.

**Contact Information:**

Macharadze Dali Shotaevna – MD., prof. of Allergology and Clinical Immunology Department, People's Friendship University of Russia  
Address: Russia, 117198, Moscow,  
Mikluho-Maklaya str., 10a  
Tel.: (916) 811-51-72, E-mail: dalim\_a@mail.ru  
Received on Jan. 13, 2017,  
submitted for publication on Mar. 20, 2017.

**Immunoglobulin E (IgE) plays a critical role in majority of allergic diseases (AD) pathogenesis. As it is known, there are 3 types of AD in modern classification: IgE-mediated, non-IgE-mediated and mixed forms. However, increasing of total IgE (tIgE) in serum is observed in many other diseases besides allergy. Thus, as publications analysis shows, previously accepted tIgE reference levels in children's blood should be specified in further studies. The article describes main reasons for tIgE levels increase or decrease in blood of children and adults. It also lists diseases that cause extremely high tIgE concentrations.**

**Keywords:** total IgE, local IgE, high level of total IgE, low level of total IgE, children, allergic and non-allergic diseases.

**Quote:** D.S. Macharadze. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 121–127.

Иммуноглобулин E (IgE) имеет исключительно важное значение в развитии патогенеза аллергических заболеваний (АЗ). Ровно 50 лет назад японские ученые, супруги К. Ishizaka и Т. Ishizaka, представили доказательства об открытии нового изотипа, который они назвали gamma-E-globulin [1]. За это время стало возможным не только уточнить роль IgE в молекулярных механизмах развития аллергии, но и успешно использовать моноклональные античеловеческие IgE-антитела в лечении тяжелой бронхиальной астмы (БА) и других АЗ [2–5].

При этом уровень общего IgE (oIgE) у здорового человека составляет всего лишь около 0,001% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови.

Во время первого контакта с аллергеном в ответ на аллергены (антигены) В-лимфоциты организма продуцируют специфические антитела класса IgE (cIgE). При повторном контакте с аллергеном концентрация IgE в сыворотке крови резко возрастает, Fc-фрагмент IgE соединяется с Fc-рецепторами – высокоаффинным FcR 1-го типа (FcεRI) на поверхности циркулирующих базофилов, дендритных клеток и клеток Лангерганса, в меньшей плотности и более низкой аффинностью – с рецептором FcεR 2-го типа (FcεRII) на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. Формирование комплекса антиген–IgE и активация FcεRI на эффекторных клетках способствуют секреции IL4 и/или IL13, что приводит к локальной продукции IgE. В результате антиген-активированные тучные клетки высвобождают биоактивные медиаторы аллергии (гистамин, фактор некроза опухоли, простагландин D<sub>2</sub> и др.), которые способствуют созреванию, функциональной активации и миграции дендритных клеток, развитию сенсibilизации к дополнительным антигенам и формированию патологического процесса. При этом образовавшиеся cIgE-антитела считаются ключевыми медиаторами патогенеза IgE-опосредованных АЗ. Сенсibilизация организма происходит в основном в лимфоидной ткани, однако IgE-продуцирующие В-клетки вырабатываются также в слизистой оболочке дыхательных путей; продукция IgE (в дополнение к IgA) имеет место в желудочно-кишечном тракте, в дыхательных путях и слизистой оболочке носа. Назофарингеальная миндалина и лимфоузлы

дыхательных путей также секретируют IgE [2]. Неклассический путь продукции IgE описан у CD4-дефицитных мышей. Аналогичный процесс наблюдается у больных первичным иммунодефицитом (синдром Вискотт–Олдрича, синдром Оменна), когда повышение уровня oIgE имеет место в отсутствие CD4 Т-хелперов. Еще один путь продукции IgE может включать связывание IgD (секретируется локально в слизистой оболочке верхних дыхательных путей человека) с базофилами и тучными клетками [2].

В последнее время было высказано мнение, что аллерген может не потребоваться для некоторых IgE-опосредованных аллергических реакций (например, имеет место конформация домена Fv на тучных клетках или прямой контакт комплекса IgE–FcRI друг с другом).

Точные механизмы регуляции уровня IgE неясны. В этих сложных процессах наиболее важную роль отводят транскрипционным факторам, которые активируют или ингибируют ген IgE, а также цитокинам Th1- и Th2-лимфоцитов [1–5].

В норме IgE циркулирует в крови (сосудистое русло), попадает в лимфоидную ткань и интерстициальное пространство (внесосудистое русло), а также связывается с тканевыми тучными клетками, которые сами способны активно захватывать IgE непосредственно из крови [2].

Общепризнано, что период полувыведения IgE в сыворотке крови очень короткий (2–3 дня), тогда как период полувыведения IgG значительно больше (23 дня) (возможно, из-за связывания IgG с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), что защищает его от катаболизма) [3–5]. Принято считать, что IgE не проникает через плацентарный барьер, однако, по последним данным, FcRn может стать посредником переноса IgE-антител через плаценту и их попадания в грудное молоко [4]. Существует несколько возможных объяснений короткого периода полувыведения IgE в сыворотке крови: быстрое удаление свободного IgE из циркуляции путем связывания с тканевыми тучными клетками и циркулирующими базофилами; расщепление IgE внесосудистыми и мембранносвязанными протеазами; связывание гликанов IgE мембранными лектинами, что ведет к его снижению; рецептор-опосредованный эндоцитоз; переваривание IgE в эндосомах

эндотелиальных клеток сосудов из-за отсутствия их защиты с помощью FcRn [2–6].

Очень низкая сывороточная концентрация IgE и короткий период полувыведения являются следствием малого количества В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, и быстрой фиксации самого IgE через FcεRI с тучными и другими клетками в тканях [2, 3].

В последнее время появились две интересные научные гипотезы об IgE: в частности, способности мономерного IgE активировать клетки без связывания аллергена с FcεRI, что приводит к индукции потенциальных факторов – аутореактивных IgG анти-IgE или анти-FcεRI, анти-IgE-аутоантител или других активирующих факторов, которых считают причиной аутоиммунной природы хронической спонтанной крапивницы [6, 7]. Так, у 54% пациентов с хронической спонтанной крапивницей обнаружено повышенное содержание анти-IgE к тиреопероксидазе и IgE-аутоантител, что коррелировало с тяжестью крапивницы [6]. Как известно, у 50% детей хроническую крапивницу определяют как идиопатическую.

Другое предположение связано с локальным синтезом IgE в слизистой оболочке дыхательных путей, что объясняет патогенез неаллергической формы бронхиальной астмы (БА) и так называемого локального ринита [8–11]. В частности, у некоторых пациентов БА развивается во взрослом возрасте; наследственность атопией не отягощена; результаты кожных проб и/или уровень сIgE к ингаляционным аллергенам – отрицательны, однако у них часто обнаруживают увеличение оIgE в сыворотке крови [8]. Кроме того, у неатопиков повышена экспрессия тяжелых цепей IgE epsilon и FcεRI в слизистой оболочке бронхов, по сравнению с контролем [11]. Такие пациенты нередко страдают от сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей (риносинусит) и более тяжелой БА [9, 12]. Хронический полипозный риносинусит также связывают с локальной продукцией IgE (сIgE) в слизистой оболочке носа [12].

Еще один пример – локальный аллергический ринит (АР) – заболевание с типичными симптомами АР, характеризующееся локальной (в слизистой оболочке носа) гиперпродукцией сIgE к ингаляционным аллергенам, Th2-профилем воспаления в слизистой оболочке носа в ответ на назальный провокационный тест, но отрицательными результатами кожных проб с аллергенами и отсутствием сIgE в сыворотке крови [9, 12]. Отмечают, что в таких случаях назальная концентрация IgE в 100 раз больше, чем необходимо для насыщения всех рецепторов IgE на тучных клетках и его попадания в общую циркуляцию [2, 12].

Однако по недавнему заключению группы ученых на самом деле продукция в назальной полости IgE и аллергенспецифических IgE-антител – форма спонтанного иммунного ответа,

поскольку они могут быть обнаружены также у больных АР и даже здоровых людей [13].

Между тем С. Rondón и соавт. в журнале *Allergy* за 2017 г. представили обзорную работу, в которой, напротив, призвали расширить изучение локальной продукции IgE в органах-мишенях (локальный АР и ассоциированное с ним заболевание нижних дыхательных путей), что должно помочь разобраться в этом сложном фенотипе аллергического воспаления [11].

Роль оIgE в патогенезе атопического дерматита (АтД) также является спорной. Хотя большинство таких пациентов имеет высокий уровень оIgE, он не коррелирует с тяжестью заболевания [12].

#### Уровни общего IgE в сыворотке крови

Определение уровня оIgE проводят только количественно, в т.ч. методом иммуноферментного анализа (ИФА), и выражают в международных единицах на литр (мЕ/л) или кило Единиц на литр (кЕ/л) (kilo international units per liter (kIU/L), согласно стандартам 75/502 IgE ВОЗ. Для пересчета на массу тела используют коэффициент 2,4 (1 kIU/L=2,4 мкг/л).

По сравнению с постановкой кожных проб измерение уровня оIgE является привлекательной альтернативой, поскольку на анализ не влияют никакие факторы (прием препаратов, дермографизм, активность заболевания и др.), однако диагностическая ценность сIgE достоверно выше [14–16]. Это связано с тем, что прогностические значения оIgE являются спорными в диагностике АЗ, поскольку, по данным литературы, в 65% случаев причиной его повышения были неIgE-опосредованные заболевания. Так, по оценке М. Chang и соавт., при использовании оIgE в качестве критерия диагностики АЗ в 53,4% случаев диагноз был неверным (т.е. причиной повышения уровня оIgE были неаллергические заболевания) [17].

Как прогностический фактор риска развития атопии и/или БА не рассматривается также уровень оIgE в пуповинной крови, на продукцию которого влияют генетические (наследственная отягощенность атопией), экологические факторы (пассивное воздействие табачного дыма, сезон рождения), образ жизни матери (потребление алкоголя/кофеина/табака) и др. [18].

IgE можно обнаружить в организме человека уже на 11-й неделе внутриутробного развития. У детей первых 7 дней жизни в плазме крови и слюне оIgE определяется в очень низких количествах или даже вовсе отсутствует [19].

В дальнейшем у здоровых детей средний уровень сывороточного оIgE постепенно увеличивается к возрасту от 6–10 до 15 лет (максимальная концентрация – до 200 мЕ/л), а после 20 лет и до 40 лет начинает снижаться, достигая минимума к 60–75 годам жизни [2, 14, 15, 20].

Хотя современные системы иммуноанализа для количественного определения уровня оIgE

должны быть откалиброваны (согласно World Health Organization International Reference Preparation), последние исследования демонстрируют сильно выраженные отличия референсных значений [15–21]. Это особенно хорошо видно при сравнении общепринятых данных (например, после 14-летнего возраста уровень oIgE 333 кЕ/л прочно ассоциируется с атопией) и одного из последних исследований здоровой когорты населения США (1376 детей и 128 взрослых), что указывает на настоятельную потребность в обновлении эталонных интервалов (табл. 1) [20, 21].

В то же время, по данным мультицентрового европейского исследования (ECRHS), за последние 20 лет содержание сывороточного oIgE с возрастом снизилось в каждой возрастной группе по сравнению с 1986 г. [22]. Ученые объясняют такую зависимость продукции IgE инволюцией иммунной системы, включая тимус.

По современным представлениям определение уровня oIgE наиболее информативно в трех случаях:

- 1) для исключения первичных иммунодефицитов (хотя не при всех видах первичных иммунодефицитов изменяется уровень oIgE);
- 2) для диагностики и оценки течения аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА);
- 3) для подбора дозы омализумаба при лечении больных с тяжелой БА [14–16, 23, 24].

Для первых двух состояний, как правило, характерно существенное изменение уровней oIgE (чаще в сторону повышения), о котором будет сказано ниже.

Увеличение уровня oIgE (от 400 до ~4000 мЕ/мл) является ключевым маркером диагностики и обострений АБЛА. Наличие симптомов БА у такого пациента не может быть отнесено к АБЛА при нормальном уровне oIgE (при условии, что пациент не находится на системной глюкокортикоидной терапии) [23]. Уровень oIgE 8900–10 900 кЕ/мл указывает на обострение АБЛА. В последнем согласительном Руководстве по

АБЛА эксперты рекомендуют использовать показатель oIgE 1000 мЕ/мл для диагностики заболевания и его дифференциации с тяжелой БА при грибковой сенсибилизации [23].

Омализумаб – моноклональные анти-IgE-антитела используют для улучшения контроля течения тяжелой персистирующей аллергической БА, хронической спонтанной крапивницы и других видов аллергии [24]. Лечение омализумабом приводит к быстрому уменьшению уровня свободного IgE в сыворотке крови и снижает регуляцию FcεRI на базофилах, дендритных клетках и моноцитах, но повышает уровень oIgE. Дозирование омализумаба проводят по формуле: масса пациента × IgE × 0,016 мг/кг/(мЕ/мл) каждые 4 недели для оптимального уменьшения концентрации сывороточного IgE. Омализумаб может быть эффективен даже за пределами диапазона IgE <30 мЕ/мл или >700 мЕ/мл. Объединенный анализ данных IgE-квартелей (мЕ/мл: 0–75, 76–147, 148–273, ≥274) 7 клинических исследований продемонстрировал меньший эффект омализумаба у пациентов с низким уровнем oIgE по сравнению с пациентами с более высоким базальным значением oIgE [25]. В то же время омализумаб был эффективен также у пациентов с тяжелой неатопической БА, что связывают с локальной продукцией IgE в дыхательных путях [25].

В заключение напомним о «золотом» правиле, о котором неустанно говорят врачам ведущие эксперты в области аллергологии и клинической иммунологии: наличие повышенного уровня общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови являются лишь одним из многих факторов риска и показателем сенсибилизации к определенному аллергену, а при установлении диагноза учитывают их клиническую значимость в сочетании, прежде всего, с данными истории болезни [14–16, 26, 27].

Кроме того, при анализе полученных результатов врачу следует иметь в виду и другие лабораторные особенности. Так, уровень oIgE в сыворотке крови может быть нормальным, несмотря на клиническую картину АЗ (например, вскоре после укуса перепончатокрылого насекомого); содержание oIgE не равноценно концентрации sIgE в крови, и потому эти два параметра не заменяют друг друга каждый по отдельности; при повышении oIgE результаты sIgE могут быть положительными или нормальными; обычно увеличение концентрации sIgE может привести к увеличению oIgE, однако oIgE может быть нормальным при достаточно высоких показателях sIgE [14–16, 26].

#### Повышение уровня oIgE

Практически при всех заболеваниях (в т.ч. кожи, почек, печени и др.) может наблюдаться высокий уровень oIgE в крови. Однако одна из главных причин повышения oIgE – АЗ, хотя примерно у 1/3 таких больных этот показатель

Таблица 1

Референсные значения oIgE в сыворотке крови у детей, по данным разных авторов [20, 21]

IgE, мЕ/л			
Возраст, годы	Kjellman N-I., et al. (1976)	Возраст	Martins T., et al. (2014)
<1	<15	6–12 мес	2–34
		1–2 года	2–97
1–6	<60	3 года	2–199
		4–6 лет	2–307
		7–8 лет	2–403
6–10	<90	9–12 лет	2–696
		13–15 лет	2–629
10–16	<200	16–17 лет	2–537
		18 лет и старше	2–214
>16	<100		

не превышает принятых норм. При АтД уровень оIgE может достигать >10 000 мЕ/мл, но при одновременном наличии у таких пациентов тяжелых инфекций следует прежде всего исключить первичные иммунодефициты (табл. 2) [14–16, 24, 27]. Кроме того, содержание оIgE в сыворотке крови не снижается во время лечения АтД, в связи с чем он не подходит в качестве биомаркера для мониторинга степени тяжести заболевания [12].

М. Yasharpour и соавт. описали пациента с АтД и делецией гена 18q, у которого отмечались диффузные экзематозные высыпания на коже, дисморфические черты лица, одна ладонная складка, умственная отсталость и уровень оIgE 32161 кЕ/л (ранее он составлял даже 90 000 кЕ/л) [28].

Другая распространенная причина высокого содержания оIgE в крови – паразитарные заболевания, при которых обычно оно повышается до 1000 кЕ/мл, хотя при шистосомозе может достигать 3000 кЕ/мл [26, 28]. У детей, проживающих в тропическом климате, средние значения оIgE составляют более 400 мЕ/мл и приближаются к 1000 мЕ/мл [30]. Повышенный уровень оIgE с эозинофилией очень характерны для аскаридоза и стронгилоидоза. Поскольку исследование кала на яйца паразитов не всегда информативно, целесообразнее направить такого больного на лабораторные анализы, а при отрицательных результатах провести эмпирическое лечение противопаразитарными препаратами (например, мебендазолом) [16, 26]. В случаях, когда врачам не удается найти причину повышения уровня оIgE, эксперты рекомендуют назначить противогельминтную терапию и/или наблюдение в динамике, по показаниям – КТ грудной клетки, живота/таза, пазух носа, определение содержания антинуклеарных антител [26].

У детей в возрасте 0–14 лет, которым был установлен диагноз эозинофильного эзофагита, уровень оIgE составлял 4–4119 кЕ/л [31].

По последним данным, АЗ влияют на синтез витамина D или, напротив, низкий уровень витамина D может повысить концентрацию биомаркеров аллергии. В исследовании А. Paradorulu уровень оIgE был обратно пропорционально связан с уровнем 25(ОН) витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови (p=0,001). Такая связь была постоянной при оIgE>60 мЕ/мл и не зависела от сезона, пола и возраста больных детей [32].

Известно, что вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ), коклюшная бактерия и др. способны напрямую запускать синтез IgE В-клетками. Потребление большого количества алкоголя приводит к повышению уровня оIgE, но не является достоверным фактором риска развития АЗ в целом [33].

В исследовании Е. Vara и соавт. высокий уровень оIgE (но неатопическая сенсibilизация) был достоверным предиктором гастроинтестинальных симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника [34].

Уровни сывороточного IgE>1000 мЕ/мл у пациентов с гиперэозинофильным синдромом могут быть полезным предиктором в выявлении лиц, подверженных риску развития клинических проявлений и исхода заболевания [35].

Наконец, новая нозология – так называемые IgG<sub>4</sub>-сопутствующие заболевания, помимо общеклинических проявлений (дакроаденит, воспаление слюнных желез, лимфаденопатия, аутоиммунный панкреатит и забрюшинный фиброз), в 40% случаев сопровождаются высоким уровнем оIgE, БА или другой атопией и эозинофилией крови [36].

Экстремально высокий уровень оIgE может иметь несколько причин (табл. 3) [28].

Таблица 2

Некоторые причины высокого уровня оIgE в сыворотке крови

Причины	Комментарии
Атопический дерматит	Наиболее частая причина повышения уровня оIgE у детей, у которых оIgE >1000 кЕ/л, в редких случаях – >10 000 кЕ/л
Другие аллергические состояния	Аллергическая БА, аллергический ринит, лекарственная аллергия, АБЛА
Паразитарные инфекции	Цестоды (например, эхинококкоз), трематоды (например, шистосомоз), нематоды (например, аскаридоз, токсокароз), анизакидоз
Синдром гиперIgE (редко)	Аутосомно-доминантная (мутация гена <i>STAT3</i> ) и рецессивная (мутации генов <i>TYK2</i> и <i>DOCK8</i> ) формы. Для аутосомно-доминантной формы характерны дерматит, легочные инфекции, бронхоэктатическая болезнь и пневматоцеле, аномалии зубов, переломы; ключевые особенности аутосомно-рецессивной формы – вирусные инфекции кожи, в т.ч. герпетическая экзема, контактный моллюск, бактериальные инфекции легких и синусов, импетиго, дерматит и пищевая аллергия
Другие Т-клеточные иммунодефициты (редко)	Синдром Вискотт–Олдрича (мутация гена <i>WASP</i> ) в сочетании с тромбоцитопенией и кровотечением, синолегочные инфекции, аутоиммунные заболевания, связанные с ВЭБ-инфекцией; синдром Оменна, протекающий в виде тяжелого комбинированного иммунодефицита, сопровождается эритродермией и связан с летальностью от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций
Аутоиммунные или опухолевые заболевания	Узелковый полиартериит; IgE-моноклональная гаммапатия

Основные заболевания, сопровождающиеся экстремально высоким уровнем oIgE (>5000 мЕ/мл) [28]

Другие характеристики	Фенотип	Уровень IgE	Болезнь
Азиатские мужчины в возрасте 30 лет; периферическая эозинофилия	Региональная лимфаденопатия, аденит	Может быть >5000 мЕ/мл	Болезнь Кимура
Периферическая эозинофилия	Болезнь Вегенера, эозинофильный васкулит (мелких и средних сосудов)	До 5000 мЕ/мл	Синдром Чардж-Стросса
Реакция на широкий спектр пищевых и ингаляционных аллергенов	Экзематозная кожа	Может быть >10 000 мЕ/мл	Атопический дерматит
Экзема, слизисто-кожный кандидоз, сохранение молочных зубов, грубые черты лица, остеопения, эластичность суставов	Рецидивирующие абсцессы, пневмонии или бронхоэктатическая болезнь	2000–50 000 мЕ/мл	ГиперIgE синдром
X-хромосомный дефект, повышение уровня IgM, нарушение зрения	Микроцитарная тромбоцитопения, экзема, рецидивирующие инфекции	До 5000 мЕ/мл	Синдром Вискотт-Олдрича
Эозинофилия, снижение уровня IgG	Бамбуковые волосы, ихтиоз, атопия, рецидивирующие инфекции	100–>10 000 мЕ/мл	Синдром Нетертона
Эозинофилия и гипогаммаглобулинемия	Экссудативная эритродермия с шелушением, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, тяжелые инфекции дыхательных путей, профузная диарея, отставание в массе тела	>45 000 мЕ/мл	Синдром Оменна
Кожная анергия на кожные пробы и отсутствие лимфоцитарного ответа на митогены	Атопический дерматит, рецидивирующие инфекции, кожный или оральный кандидоз, диарея	5–7000 мЕ/мл	Синдром Незелофа

### Низкий уровень oIgE

Требует внимания врача и обнаружение низкого уровня oIgE в сыворотке крови больного. Очень низкое содержание oIgE может быть маркером других иммунодефицитов, что следует подтвердить соответствующими методами иммуноанализа (количественное определение иммуноглобулинов, электрофорез сыворотки).

Дефицит IgE в настоящее время определяется как значительное снижение сывороточного уровня oIgE (<2,5 мЕ/мл) у больных с нормальной концентрацией других иммуноглобулинов (селективный дефицит IgE) или его уменьшение на фоне низких значений других иммуноглобулинов (смешанный дефицит IgE).

Низкий уровень oIgE в сыворотке крови характерен для первичных иммунодефицитов, включая общий вариабельный иммунодефицит, X-связанный гиперIgM-синдром, дефицит подклассов IgG, атаксию-телеангиэктазию, гипогаммаглобулинемию Брутона [37–39].

Есть отдельные сообщения о снижении уровня oIgE при синдроме хронической усталости, артралгии, аутоиммунных заболеваниях.

Нередко низкий уровень oIgE представляет собой лабораторную находку, что не обязательно равнозначно клиническим проявлениям. M. Pate и соавт. измеряли уровень oIgE у 500 доноров крови, 974 пациентов отделения аллергологии и 155 пациентов ревматологии и обнаружили, что у 2,6, 8,1 и 9,7% соответственно уровень IgE не

подавался детекции [37]. Причем селективный дефицит IgE был выявлен у 0,8% доноров, 3,1 и 1,3% пациентов аллергологического и ревматологического отделений. По данным F. Fumuyiwa и соавт., при изучении спектра заболеваний у пациентов в возрасте 18 лет, имеющих уровень oIgE <2 и ≥2000 кЕ/л, 59% с уровнем oIgE <2 кЕ/л имели диагноз хронического риносинусита в сочетании с БА и даже хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [39].

В другом исследовании из 626 беременных женщин у 3,4% обнаружен низкий уровень oIgE (<2 кЕ/л), что не было связано с хроническим риносинуситом [39].

Таким образом, определение уровня oIgE в сыворотке крови не имеет высокого диагностического значения из-за широкой вариации данного показателя среди больных с различной патологией. Кроме того, помимо аллергенсенситизации, на синтез IgE влияют очень многие факторы (например, вирусы, гельминты, поллютанты и др.). Как показывает анализ литературы, сывороточный уровень oIgE не всегда коррелирует с активностью АЗ или эозинофилией в крови. Существует довольно широкий спектр других заболеваний, при которых может изменяться концентрация oIgE в крови (чаще в сторону повышения) [12, 26, 28, 40].

**Конфликт интересов:** автор статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

## Литература

1. *Ishizaka K, Ishizaka T.* Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1967; 99: 1187–1198.
2. *Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, et al.* The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 635–645.
3. *Kubo S, Nakayama T, Matsuoka K, et al.* Long term maintenance of IgE-mediated memory in mast cells in the absence of detectable serum IgE. *J. Immunol.* 2003; 170: 775–780.
4. *Bundhoo A, Paveglio S, Rafti E, et al.* Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45: 1085–1098.
5. *Finkelman F.* Identification of IgE as the Allergy-Associated Ig Isotype. *J. Immunol.* 2017; 198: 3–4.
6. *Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 202–209.
7. *Maurer M, Rosen K, Hsieh H, et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 924–935.
8. *Beeh K, Ksoll M, Buhl R.* Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 609–614.
9. *Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel S.* Immunoglobulin (Ig)E Expression Pattern in Lung: Relation to Systemic IgE and Asthma Phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 855–862.
10. *Rondon C, Campo P, Toghias A, et al.* Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *Ibid.* 2012; 129: 1460–1467.
11. *Rondón C, Bogas G, Barrionuevo E, et al.* Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy.* 2017; 72: 24–34.
12. *Thijs J, Knipping K, Bruijnzeel-Koomen C, et al.* Immunoglobulin free light chains in adult atopic dermatitis patients do not correlate with disease severity. *Clin. Transl. Allergy.* 2016; 6: 44.
13. *Gelardi M, Guglielmi A, Iannuzzi L, et al.* Local allergic rhinitis: entopy or spontaneous response? *World Allergy Organ J.* 2016; 9 (1): 39.
14. *Hamilton R.* Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2) (Suppl. 2): S284–96.
15. *Adkinson N, Hamilton R.* Clinical History-Driven Diagnosis of Allergic Diseases: Utilizing in vitro IgE Testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3: 871–876.
16. *Hamilton R.* To the Editor: Allergen-specific IgE serologic assays define sensitization, not disease. *CCJM.* 2016; 83: 326–327.
17. *Chang M, Cui C, Liu Y, et al.* Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease. *Biomed. Rep.* 2015; 3: 573–577.
18. *Platts-Mills T, Erwin E, Allison A, et al.* The relevance of maternal immune responses to inhalant allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant, and development of antibodies in the first 2 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 123–130.
19. *Pineda-Martínez S, Hernández-Islas J, Escobedo-Torres M, et al.* Immunoglobulin Concentrations in Plasma and Saliva During the Neonatal Period. *Pediatr. Neonatol.* 2016; 57: 213–218.
20. *Kjellman N-I, Johansson S, Roth A.* Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin. Allergy.* 1976; 6: 51–59.
21. *Martins T, Bandhauer M, Bunker A, et al.* New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 589–591.
22. *Amaral A, Newson R, Abramson M, et al.* Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1788–1795.
23. *Dhooria S, Agarwal R.* Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Case-Based Approach. *Future Microbiol.* 2014; 9: 1195–1208.
24. *Steiss J, Schmidt A, Rudloff S.* Monitoring of omalizumab therapy by measuring free IgE using a bedside immunoassay. *Clin. Lab.* 2015; 61: 31–37.
25. *Wahn U, Martin C, Freeman P, et al.* Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy.* 2009; 64: 1780–1787.
26. *Hamilton R.* Allergic sensitization is a key risk factor for but not synonymous with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 360–361.
27. *Arkwright P, Stafford J, Sharma V.* Atopic Dermatitis in Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 388–395.
28. *Yasharpour M, Agarwal S, Jerome D, Yel L.* Is It Hyper IgE Syndrome Or Something Else? *MOJ Immunol.* 2014; 1: 00010.
29. *Hemida M, Mahmoud N, El M, et al.* Interleukin (IL)-12, IL-5 and total IgE in hepatosplenic schistosomiasis with or without asthma. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2010; 40: 367–376.
30. *Caraballo L, Zakzuk J.* Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 20.
31. *Weiler T, Mikhail I, Singal A, Sharma H.* Racial differences in the clinical presentation of pediatric eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 320–325.
32. *Papadopulu A.* An Inverse relationship between serum 25(OH) of vitamin D3 and total IgE in children and adolescents. *Clin. Transl. Allergy.* 2016; 6 (Suppl. 1): PP04.
33. *Lomholt F, Nielsen S, Nordestgaard B.* High alcohol consumption causes high IgE levels but not high risk of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 1404–1413.
34. *Vara E, Valeur J, Hausken T, Lied G.* Extra-intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: related to high total IgE levels and atopic sensitization? *Scand. J. Gastroenterol.* 2016; 51: 908–913.
35. *Chen Y-Y, Khoury P, Ware J, et al.* Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1195–1202.
36. *Carruthers M, Park S, Slack G.* IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur. J. Haematol.* 2017; 00: 1–10. doi: 10.1111/ejh.12842.
37. *Pate M, Smith J, Chi D, Krishnaswamy H.* Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin. Mol. Allergy.* 2010; 8: 3.
38. *Famuyiwa F, Rubinstein I.* Chronic sinopulmonary inflammatory diseases in adults with undetectable serum IgE in inner-city Chicago: a preliminary observation. *Lung.* 2012; 190: 291–294.
39. *Levin T, Ownby D, Smith P, et al.* Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 650–652.
40. *Hamilton R, Matsson P, Chan S, et al.* Analytical Performance Characteristics, Quality Assurance and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE) Antibodies of Defined Allergen Specificities; Approved Guideline—Third Ed. CLSI document I/LA20-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.