

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И.

### ДИСРЕГУЛЯТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

*Общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – вариант первичного иммунодефицита, при котором угнетение антителопродукции формируется вследствие нарушений межклеточного взаимодействия, затрагивающего клеточные элементы и врожденного, и адаптивного иммунного ответа. Особенностью ОВИН является поздний старт и вариативность клинической манифестации. Перечисленные аргументы определяют цель исследования: выявить динамику изменений клеточных параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа в зависимости от длительности и тяжести инфекционной манифестации ОВИН. В этой связи проведен ретроспективный анализ историй болезни и динамическое наблюдение за пятнадцатью пациентами с ОВИН. Выбор конкретных параметров клеточных показателей факторов врожденной резистентности и приобретенного иммунитета осуществляли исходя из системно-функционального подхода иммунодиагностики. Показано, что у пациентов с опосредованной ОВИН гипогаммаглобулинемией и инфекционным фенотипом клинической манифестации регистрируется усиление количественных и функциональных потенциалов эффекторных клеток Т-звена адаптивного иммунитета на фоне снижения числа регуляторных Т-лимфоцитов. При более тяжелом клиническом течении заболевания количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR, ниже, чем при более благоприятном варианте, прослеживается тенденция к снижению числа этих клеток, также как и количества периферических Treg при увеличении стажа заболевания. Для клеточных компонентов врожденного иммунитета характерно снижение активности нейтрофилов, угнетение антигенпредставляющей активности моноцитов, численности и цитотоксичности натуральных киллеров. При этом зарегистрирована тенденция к снижению цитолитического потенциала НК при увеличении стажа болезни и статистически значимые отличия в зависимости от тяжести манифестации инфекционного фенотипа ОВИН. Полученные результаты определяют важность оценки клеточного звена иммунной системы у пациентов с ОВИН, в том числе в качестве прогностического критерия тяжести течения.*

**Ключевые слова:** ОВИН; Т-лимфоциты; врожденный иммунитет.

**Для цитирования:** Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И. Дисрегуляторные процессы клеточного звена иммунной системы в динамике общевариабельной иммунной недостаточности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (3): 160-165. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-160-165>

*Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Danilova D.I.*

#### DYSREGULATORY PROCESSES OF THE CELLULAR LINK OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE DYNAMICS OF COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Rostov State Medical University, 344022, 29 Nakhichevan, Rostov-on-Don, Russia

*Common variable immunodeficiency (CVID) is a variant of primary immunodeficiency in which inhibition of antibody production is formed due to disorders of intercellular interaction affecting cellular elements of both innate and adaptive immune responses. A feature of CVID is the late start and variability of clinical manifestation. These arguments determine the purpose of the study: to identify the dynamics of changes in the cellular parameters of the adaptive and innate immune response depending on the duration and severity of the infectious manifestation of CVID. In this regard, a retrospective analysis of medical histories and dynamic observation of fifteen patients with CVID were carried out. Selection of specific parameters of cellular indices of factors of innate resistance and adaptive immunity was carried out on the basis of systemic-functional approach of immunodiagnosics. It is shown that in patients with CVID-mediated hypogammaglobulinemia and infectious phenotype of clinical manifestation, enhancement of quantitative and functional potentials of T-link effector cells of adaptive immunity is recorded against the background of reduction of number of regulatory T-helpers. With a more severe clinical course of the disease, the number of CD3+HLA DR + lymphocytes is lower than with a more favorable version, there is a tendency to decrease the number of these cells, as well as the number of peripheral Treg with an increase in the length of the disease. Cellular components of innate immunity are characterized by a decrease in neutrophil activity, inhibition of antigen-presenting monocyte activity, the number and cytotoxicity of natural killers. At the same time, the tendency to decrease the cytolytic potential of NK with an increase in the length of illness and statistically significant differences depending on the severity of the manifestation of the infectious phenotype of CVID was recorded. The obtained results determine the importance of evaluating the cellular link of the immune system in patients with CVID, including as a prognostic criterion for the severity of the course.*

**Key words:** CVID; T-lymphocytes; innate immunity.

**For citation:** Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Danilova D.I. Dysregulatory processes of the cellular link of the immune system in the dynamics of common variable immunodeficiency. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (3): 160-165 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-3-160-165>

**For correspondence:** *Andreeva I.I.*, PhD, professor of the department of clinical immunology and allergology;  
e-mail: [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru)

**Information about authors:**

Sizyakina L.P., <http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>;

Andreeva I.I., <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>;

Danilova D.I., <https://orcid.org/0000-0002-9521-1403>.

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The work was performed under state task, state registration number AAAA-A18-118013090213-5.*

Received 01.02.2021  
Accepted 01.03.2021

**Введение.** Настоящее время отличает существенный рост формата возможностей клинической иммунологии, что достаточно зримо находит свое отражение в проблеме первичных иммунодефицитов (ПИД). Данный диагноз не только перестал рассматриваться с позиции фатальности, но и прочно вышел за рамки компетенции исключительно педиатров, уже сейчас существует поколение больных ПИД старше 18 лет [1, 2] Увеличение числа пациентов с ПИД связано как с успехами терапии, так и с улучшением выявляемости тех клинических форм, для которых характерно нарастание симптоматики с максимальной манифестацией именно во взрослом возрасте. В этом преломлении наиболее ярким примером является ОВИН [3].

Общий вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — первичный дефицит, характеризующийся гипогаммаглобулинемией, нарушением выработки специфических антител после иммунизации и повышенной восприимчивостью к инфекциям [4, 5]. ОВИН показывает значительную фенотипическую и генетическую гетерогенность. Современные технологии секвенирования способствовали описанию мутаций в нескольких генах, приводящих к развитию ОВИН, при этом, в отличие от многих других первичных иммунодефицитов, моногенные дефекты выявляются лишь у 2-10% пациентов [6]. Установленные генетические поломки способствуют дефекту таких молекул, как ICOS, CD81, CD27, CTLA4, NFKB1, NFKB2 и целого ряда других, имеющих важное значение в кооперации между В и Т-клетками в зародышевом центре, в проведении внутренних сигнальных путей разных типов клеток иммунной системы [7 – 9]. Эти данные предоставили возможное объяснение патогенеза ОВИН: нарушение антителопродукции есть результат дефекта межклеточного взаимодействия, затрагивающего элементы и врожденного, и адаптивного иммунного ответа. Становится понятным также и то, что многообразие генетических вариантов, связанных с дефектом того или иного компонента, как уже известных, так и пока неустановленных, обеспечивают и фенотипическую вариативность ОВИН [10–12]. Как уже отмечалось, клиническая манифестация заболевания возможна в подростковом и во взрослом возрасте, заболевание может проявляться у лиц как мужского, так и женского пола, не всегда ведущим клиническим симптомом является тяжелая инфекция, спектр неинфекционной манифестации разнообразен, возможны аутоиммунные, лимфопролиферативные заболевания, высока предрасположенность к злокачественным новообразованиям, выделяют энтеропатический и смешанный варианты [13, 14]. Известны исследования, в которых авторы пытаются выявить особенности фенотипической характеристики клеток иммунной системы, ассоциированные

с различными клиническими фенотипами [15]. Следует отметить, что большая часть этих работ относится к изучению В-лимфоцитов, значительно меньше исследований, дающих комплексную характеристику клеточного компонента адаптивной и врожденной иммунной защиты [16, 17]. Между тем, характер взаимосвязи клинической вариативности у пациентов с ОВИН с изменениями реагирования Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов, нейтрофилов представляет безусловный интерес ввиду возможного выявления тех количественных либо функциональных параметров, которые могут быть использованы в качестве прогноза вариативности течения.

Цель исследования: выявить динамику изменений клеточных параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа в зависимости от длительности и тяжести инфекционной манифестации общевариабельной иммунной недостаточности.

**Материал и методы.** При реализации цели данного наблюдения проведены ретроспективный анализ историй болезни и динамическое наблюдение за 15 пациентами с ОВИН, женщин – 11, мужчин – 4. Средний возраст 39,7±11,7 лет, возраст возникновения первых клинических проявлений 25±10 лет, возраст, в котором был верифицирован диагноз 32,6±12,4 лет, задержка в постановке диагноза составила 15±4 лет. Выбор конкретных методов оценки клеточных показателей факторов врожденной резистентности и приобретенного иммунитета основан на использовании системно-функционального подхода иммунодиагностики иммуноопосредованных заболеваний [18]. Для исследования фенотипа Т-лимфоцитов в связи с одновременным определением количества клеток и их активационного потенциала, использованы антитела с двухцветной и трехцветной меткой: CD45-FITC/CD4-PE/CD3-PC; CD45-FITC/CD8-PE/CD3-PC; CD45-FITC/CD25-PE/CD3-PC; CD45-FITC/HLADR-PE/CD3-PC (Beckman Coulter, США). Для исследования внутриклеточных маркеров Foxp3 и Granzyme B использовали моноклональные антитела к Foxp3-PC5, (eBioscience, США) и Granzyme B (Serotec, США) в соответствии с методиками производителя. Количественное определение В-лимфоцитов проводили с использованием CD45-FITC/CD20-PE-МкАТ (Beckman Coulter, США). Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводили методом простой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием наборов производства ФГУП НПО «Микроген». Определение образования активных форм кислорода нейтрофилов проводили с помощью НСТ-теста в модификации, основанной на спектрофотометрическом варианте учета и определения НСТ сп., НСТ ст. и Кст [19]. Количество НК оценивали с использованием CD45-FITC/CD16-

PE-МкАТ (Beckman Coulter, США). Функциональную активность НК определяли по внутриклеточному содержанию Granzyme B с использованием соответствующих моноклональных антител (Serotec, США) в соответствии с методиками производителя. Для характеристики клеток моноцитарного ряда использовали МкАТ (Beckman Coulter, США) с двойной меткой и в каждый образец добавляли CD14-FITC/HLADR-PE; CD14-FITC/CD282-PE, CD14-FITC/CD284-PE. Фенотип клеток изучали на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Результаты представлены в виде процента позитивных клеток (Mean  $\pm$  SD). Для количественной характеристики циркулирующих иммунных комплексов использовали метод преципитации сыворотки в ПЭГ (Haskova et al., 1978) в модификации Гриневич Ю. А., Алфёрова А. Н. [20]. Группу контроля составили практически здоровые доноры крови, 30 человек: 20 мужчин (средний возраст 24,3 $\pm$ 5,1 года) и 10 женщин (средний возраст 25,8 $\pm$ 6,2 года). Частота эпизодов ОРВИ в течение года в среднем составляла 1,76 $\pm$ 0,54 раз в год. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета STATISTICA 10 и R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Анализ соответствия вида распределения признака проводили по критерию Шапиро-Уилка. Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 перцентили), в тексте представлено как Me[LQ;UQ]. При анализе использованы непараметрические методы Манна-Уитни, Вилкоксона, Неменьи, теста Фридмана. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Ретроспективная клиническая характеристика пациентов показала, что в анамнезе у всех регистрировались обострения бронхитов с варибельной частотой рецидивов в течение года, у каждого третьего острый бронхит приводил к осложнениям в виде повторных эпизодов пневмоний, в одном случае развился адгезивный плеврит. У трети пациентов диагностировали синуситы с потребностью в проведении пункций и применением антибиотиков с продолжительностью курсов выше стандартных схем, у каждого пятого проводилось лечение гнойного отита, у одного из пациентов диагностировано снижение слуха. Помимо рецидивов бактериальных инфекций у пятой части больных отмечались рецидивы (до 5–7 эпизодов в год) герпетических высыпаний. Неинфекционные проявления заболевания в нашей группе по большей части представлены патологией желудочно-кишечного тракта, а именно: гистологически, инструментально и анамнестически подтвержденной болезнью Крона, энтероколитом неуточненной этиологии, гепатитом неинфекционной этиологии и фиброзом печени. Также из неинфекционных клинических проявлений зафиксированы транзиторные цитопении, суставной синдром, васкулитоподобные поражения голени. Выявленная гетерогенность клинических проявлений стала основанием для выделения из общего числа находящихся под наблюдением пациентов группы из 10 человек с преимущественно инфекционной манифестацией ОВИН. Особенностью этих больных стало то, что клинические симптомы, которые должны были быть расценены как настораживающие признаки иммунодефицита, развились в возрасте 15 лет, но при сборе анамнеза выяснилось, что еще в раннем детстве у всех пациентов из этой группы отмечены ОРВИ затяжного характера

с последующим развитием осложнений и необходимостью продолжительного применения антибиотиков. К вариантам таких осложнений в основном относились отиты и гаймориты, реже – острые бронхиты, частота отмеченных обострений составляла 2–3 раза в год. После 15 лет, в течение последующих 5 лет жизни частота рецидивов инфекционных заболеваний среди пациентов этой группы значительно возросла и в среднем составила 6–8 раз в течение года, у троих человек развилась бронхоэктатическая болезнь на фоне ежегодных эпизодов пневмонии в течение нескольких лет. В возрастном промежутке от 20 до 30 лет этим больным проведено хирургическое лечение (билобэктомия и пульмонэктомия). У одного пациента диагностирован адгезивный плеврит на фоне двух рецидивов пневмоний в течение года. У двух пациенток зарегистрированы частые рецидивы бактериальных инфекций придаточных пазух носа, приведшие к развитию менингита. У двух других больных со стартом заболевания, характеризовавшимся патологией ЛОР-органов без развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций, диагностированы синуситы (до 2 в год) с потребностью в проведении пункций, гнойные отиты. Средний возраст больных этой группы наблюдения 41,6 $\pm$ 11,7, клиническая манифестация стартовала в среднем в возрасте 15 $\pm$ 2 лет, средний возраст, когда был выявлен ПИД, составил 35,6 $\pm$ 10,2 лет.

При верификации диагноза все пациенты прошли полное обследование. Микробиологические исследования мокроты, бронхолегочного лаважа и отделяемого из пазух показали преобладание стрептококковой флоры. При рентгенологических исследованиях значительные отклонения от нормы были верифицированы у пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам в рамках лечения бронхоэктатической болезни. В остальных случаях отклонений от нормы по данным рентгенографического исследования выявлено не было. Однако по данным СКТ у всех пациентов определялись признаки усиления легочного рисунка, корни легких расширены, в 5 случаях выявлены участки легочной ткани с признаками фиброзирование. В 2-х других случаях легочные поля повышенной пневматизации, без видимых очагово-инфильтративных изменений, легочной рисунок обеднен, умеренный линейный склероз стенок, структурность корней легких снижена. Еще у 3-х пациентов легочная тень эмфизематозна, у одного, перенесшего билобэктомию определялись танталовы швы, корни расширены, легочной рисунок усилен. При оценке состояния сердечно-сосудистой системы, исследования брюшной полости и мочеполовой системы структурных изменений не выявлено. Таким образом, в группе пациентов с ведущим инфекционным синдромом преобладающие патологические изменения затрагивают бронхолегочную систему.

Анализ параметров иммунной системы пациентов с инфекционной манифестацией ОВИН, обследованных до назначения патогенетического лечения либо после значительного (не менее трех месяцев) перерыва иммуноглобулинотерапии, показал, что на фоне угнетения антителообразования выявляются статистически значимые изменения и в показателях клеточного звена адаптивного и врожденного иммунитета (табл. 1). Так, при сравнении с результатами контрольной группы практически здоровых доноров выявляется повышение числа Т-лимфоцитов за счет Т-клеток эффекторной субпопуляции при снижении количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Верифицированы

и функциональные изменения, проявляющиеся повышением количества Т-клеток, экспрессирующих маркеры ранней активации, увеличением числа содержащих Гранзим В CD8<sup>+</sup>-Т-эффекторов, снижением количества CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> -Т-регуляторных клеток. В клеточном звене врожденного иммунитета по отношению к контрольным значениям выявлено угнетение активности внутриклеточных кислородзависимых антимикробных систем нейтрофилов, снижение численности и подавление цитолитической активности натуральных киллеров. В моноцитарном сегменте фиксируется повышение числа моноцитов, экспрессирующих TLR 4 и уменьшении количества HLA DR<sup>+</sup>-моноцитов (табл. 1).

При детальном изучении анамнеза заболевания была определена неоднородность группы по средней частоте обострений эпизодов хронических бактериальных инфекций в течение года. Для определения возможных

причин этих различий вся группа была разделена на 2 подгруппы. Первую составили пациенты с частотой эпизодов острых инфекций не больше 3-х раз в течение года (4 человека), во вторую вошли пациенты, уровень заболеваемости которых острыми инфекциями был выше среднего популяционного, то есть, более 4-х раз в течение года (6 человек). Сопоставление данных оценки параметров иммунного статуса двух групп, представленное в табл. 2, свидетельствует, что меньшая частота эпизодов острых инфекций ассоциирована с такими различиями иммунного реагирования, как большее количество Т-клеток, экспрессирующих маркер поздней активации HLA DR, большее число циркулирующих В-лимфоцитов, увеличение доли функционально активных Гранзим-содержащих натуральных киллеров, более выраженная кислородпродуцирующая активность нейтрофилов, меньшее количество TLR4<sup>+</sup>-моноцитов.

Таблица 1

Показатели клеточного звена адаптивного и врожденного иммунного ответа

Показатели, %	ОВИН	Контроль	<i>p</i>
CD3 <sup>+</sup>	82 [78; 86] *	68 [66; 72]	0.01
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	3.1 [2.8; 4] *	2.2 [2; 2.3]	0.01
CD4 <sup>+</sup>	24.8 [20; 30] *	41 [39; 43]	0.004
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>	0.7 [0.4; 1.1] *	1.3 [1.0; 1.5]	0.001
CD8 <sup>+</sup>	53 [38; 59] *	21 [18; 23]	<0.0001
CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup>	43 [33; 50] *	9.38 [7.5; 12.2]	<0.0001
НСТсп., у.е.	79 [72; 82] *	90 [89; 92]	0.004
CD16 <sup>+</sup>	5 [2; 8] *	12 [10; 13]	0.002
CD16 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup>	2.6 [1; 5] *	10 [8; 11]	<0.0001
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup>	37 [30; 48] *	20 [15; 23]	0.01
CD14 <sup>+</sup> HLA DR <sup>+</sup>	60 [54; 66] *	85 [80; 92]	0.001

Примечание. Здесь и в табл.2: \* – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контролем (*p*<0,05). Средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]. Сравнение по тесту Манна-Уитни.

Таблица 2

Показатели адаптивного и врожденного иммунного ответа у пациентов с ОВИН в зависимости от частоты обострений хронических бактериальных инфекций

Показатели	Частота обострений		<i>p</i>
	≤ 3 раз в год	> 4 раз в год	
CD3 <sup>+</sup> , %	80 [75; 84]	82 [80; 88]	0.2
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	5.4 [3.8; 6.7]	4.7 [2.2; 7.3]	0.1
CD3 <sup>+</sup> HLA DR <sup>+</sup> , %	25.1 [13; 30]	8.5 [2; 12] *	<0.0001
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	34 [29; 44]	33 [20; 36]	0.2
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> , %	1.2 [0.8; 1.5]	1.3 [0.6; 1.5]	0.7
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	45 [38; 50]	49 [40; 56]	0.08
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> , %	33 [25; 40]	38.1 [31; 45]	0.07
CD20 <sup>+</sup> , %	8.3 [4.4; 11]	5.5 [3.4; 8] *	0.04
IgA, г/л	0.48 [0.21; 0.66]	0.55 [0.15; 0.91]	0.9
IgM, г/л	0.59 [0.33; 0.85]	0.53 [0.32; 0.61]	1
IgG, г/л	3.5 [1.8; 4.6]	2.9 [0.8; 3.9]	0.8
НСТсп., у.е.	95.2 [92; 105]	80.6 [78; 90] *	0.0002
Кст. НСТ	1.5 [1.4; 1.6]	1.1 [1; 1.5]	0.9
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	6.6 [2; 10]	7.4 [4; 11]	0.8
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> , %	5.6 [4; 6]	3.3 [1; 5] *	0.01
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> , %	60.4 [55; 68]	57.5 [49; 66]	0.6
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> , %	25.3 [18; 30]	39.3 [34; 46] *	0.002
CD14 <sup>+</sup> HLA DR <sup>+</sup> , %	71.2 [64; 80]	63 [56; 78]	0.1



Длительное наблюдение за пациентами с ОВИН и наличие данных, позволяющих провести ретроспективную оценку анамнеза заболевания, обеспечило возможность деления пациентов на группы по давности течения болезни. В нашей группе наблюдения 6 пациентов имели клинически выраженную манифестацию ОВИН, превышающую 10 лет, тогда как 4 пациента считали себя больными менее 10 лет. Сопоставительный анализ результатов иммунологического тестирования при разделении пациентов в зависимости от стажа клинической манифестации ОВИН показал, что срок заболевания более 10 лет ассоциирован с повышением относительного количества моноцитов, экспрессирующих TLR4 (%), 48[45;56] и 37[31;43],  $p=0,002$ ), что является единственным статистически значимым отличительным признаком. В то же время следует отметить ряд тенденций, не подтвержденных статистической обработкой данных, но четко прослеживающихся при сопоставительном анализе: в группе с продолжительностью течения заболевания более 10 лет, относительное число Т-клеток, экспрессирующих поздние активационные маркеры, меньше ( $CD3^+HLA\ DR^+$ , % 9.7 [7; 14] и 14.1 [10; 21] соответственно при  $p=0.07$ ), меньше и количество Т-регуляторных клеток ( $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ , % (0.96 [0.5; 1.2] и 1.24 [0.9; 1.7],  $p=0.08$ ), выявляется тенденция к угнетению суммарного цитолитического потенциала Т-эффекторов ( $CD8^+Gr^+$ ,  $10^9/л$  0.4[0.27; 0.6] и 0.62 [0.39; 0.7],  $p=0.09$ ) и относительного количества функционально активных натуральных киллеров ( $CD16^+Gr^+$ , % 2.4 [1; 3] и 3.4 [2; 6],  $p=0.06$ ).

**Обсуждение.** Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что у пациентов с опосредованной ОВИН гипогаммаглобулинемией и инфекционным фенотипом клинической манифестации изменения затрагивают и клеточное звено иммунной системы. При этом клеточное звено адаптивного иммунного ответа характеризует усиление количественных и функциональных потенциалов. Так, повышение общего числа Т-лимфоцитов обусловлено эффекторной субпопуляцией, более того, медианы, отражающие относительное и абсолютное число Т-индукторов меньше контрольных показателей почти вдвое. Следует отметить, что цитотоксические клетки адаптивного иммунного ответа характеризуются увеличением не только количества, но и усилением функциональных свойств, а для всей популяции Т-лимфоцитов характерно повышение экспрессии ранних активационных маркеров. Следует подчеркнуть важность оценки и числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA II класса. Нами установлено, что при более тяжелом клиническом течении заболевания количество  $CD3^+HLA\ DR^+$  -лимфоцитов существенно ниже, чем при более благоприятном течении, кроме того, прослеживается тенденция к снижению числа этих клеток в периферической циркуляции при увеличении стажа заболевания. Весьма интересна взаимосвязь между значительным увеличением функциональных потенциалов Т-звена и снижением количества регуляторных Т-хелперов. Факт снижения количества Treg, обеспечивающих интраиммунную супрессию, при ОВИН отмечен в ряде публикаций других исследователей [21;22], нами, помимо этого, зарегистрирована и тенденция к обратной корреляции количества периферических Treg и длительности ОВИН. Еще одна тенденция, обусловленная различием функций Т-лимфоцитов в динамике течения заболевания, прослеживается и в отношении функ-

циональных резервов Т-эффекторов, а именно, сниженные количества Гранзим-позитивных Т-эффекторов, что наводит на вывод о формирующемся со временем истощении адапционных ресурсов цитолитических Т-лимфоцитов. Без сомнений, данное заключение нуждается в дальнейшем подтверждении на большем числе пациентов.

Безусловный интерес вызывают данные об особенностях клеточных реакций врожденной системы защиты при ОВИН, где, в отличие от адаптивного иммунного ответа, регистрируется угнетение количественных и качественных характеристик. Этот факт подтвержден при характеристике свойств нейтрофильного звена: при инфекционном фенотипе ОВИН снижена спонтанная кислородпродуцирующая функция нейтрофилов, а менее благоприятный вариант течения сопряжен с большим угнетением способности спонтанной продукции активных метаболитов кислорода. Изменению подвержено и моноцитарное звено, что верифицируется снижением числа  $HLA\ DR^+$ -моноцитов при ОВИН, в сравнении с показателями группы здоровых. Этот факт интересен с позиции значимости данного критерия для оценки способности клеток моноцитарно-макрофагального ряда к презентации антигена. По-видимому, одним из факторов, определяющих угнетение антителлопродукции при ОВИН, может служить и нарушение этого свойства. Анализ способности числа моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы показал, что выявленные особенности могут быть применены при клинической характеристике пациентов с ОВИН. Так, нами показано увеличение числа  $CD14^+CD284^+$  моноцитов как в общей группе пациентов с инфекционной манифестацией, так и выявлена статистически более значимая активация распознавания паттернов посредством TLR 4 при более выраженной клинической манифестации и при увеличении продолжительности течения ОВИН. Весьма убедительны данные, характеризующие киллерную популяцию врожденного иммунитета. Нами показано не только уменьшение общего числа натуральных киллеров при ОВИН, но и уменьшение их цитолитических свойств, тенденция к снижению этого показателя при увеличении стажа болезни и статистически значимые отличия в зависимости от тяжести манифестации инфекционного фенотипа ОВИН. Следует отметить, что выявленные отличия стали основой выбора критерия для прогноза эффективности заместительной терапии [23].

**Заключение.** У пациентов с инфекционным фенотипом общевариабельной иммунной недостаточности интенсифицировано созревание Т-лимфоцитов при активации Т-эффекторов, уменьшении количества Т-индукторов, ослаблении иммуносупрессии, снижении активности нейтрофилов, численности и цитотоксичности натуральных киллеров, угнетении антигенпредставляющей активности моноцитов при усилении ими первичного распознавания посредством TLR 4. Как сами показатели, отражающие перечисленные особенности иммунного ответа, так и связь степени их изменений с длительностью и тяжестью инфекционной манифестацией ОВИН, определяют важность оценки клеточного звена иммунной системы у пациентов с ОВИН, в том числе в качестве прогностического критерия тяжести течения и эффективности патогенетической терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания на выполнение прикладных научных исследований, № госрегистрации: АААА-А18-118013090213-5.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2 – 17, 21, 22 см. REFERENCES)

1. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия*. 2018; 7-8 (25-26): 119-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
19. Пинегин Б.В., Бурая Т.Л., Бутаков А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови здоровых людей *in vitro*. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 1994; 3: 79-82.
20. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов. *Лабораторное дело*. 1981; 8: 493.
23. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Способ оценки эффективности лечения больных с общевариабельной иммунной недостаточностью. Патент РФ № 2683242; 2019.

REFERENCES

1. Latysheva E.A. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. *Terapiya*. 2018; 7-8 (25-26): 119-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>. (in Russian)
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2020; 40: 24-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-01900737-x>.
3. Rider N.L., Kutac C., Hajjar J., Scalchunes C., Seeborg F.O., Boyle M. et al. Health-related quality of life in adult patients with common variable immunodeficiency disorders and impact of treatment. *J. Clin. Immunol.* 2017; 37(5):461–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0404-8>.
4. Salzer U., Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Semin Immunol.* 2006;18(6):337-346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.07.004>.
5. Abbott J.K., Gelfand E.W. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. *Immunol. Allergy Clin.* 2015; 35 (4): 637-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>.
6. Bogaert D.J.A., Dullaers M., Lambrecht B.N., Vermaelen K.Y., de Baere E., Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J. Med. Genet.* 2016; 53:575–90. DOI: [10.1136/jmedgenet-2015-103690](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103690).
7. Bergbreiter A., Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009;5 (2):167-80. doi:10.1586/1744666X.5.2.167.
8. Berrón-Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable [Immunological alterations in common variable immunodeficiency]. *Rev. Alerg. Mex.* 2017; 64(1):87-108. doi:10.29262/ram.v64i1.227.
9. Quinn J., Modell V., Holle J., Truty R., Aradhya S., Johnson B., Orange J. Jeffrey's insights: Jeffrey Modell Foundation's global genetic

- sequencing pilot program to identify specific primary immunodeficiency defects to optimize disease management and treatment. *Immunol. Res.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09131-x>.
10. Bousfiha A J.L., Jeddane L., Al-Herz W. A.F., Ailal F., Casanova J.L., Chatila T. et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35:727–38. doi: [10.1007/s10875-015-0198-5](https://doi.org/10.1007/s10875-015-0198-5).
11. Farmer J.R., Ong M.S., Barmettler S., Yonker L.M., Fuleihan R., Sullivan K. E. Common Variable Immunodeficiency Non-Infectious Disease Endotypes Redefined Using Unbiased Network Clustering in Large Electronic Datasets. *Front Immunol.* 2018;8:1740. doi:10.3389/fimmu.2017.01740.
12. Li R., Zheng Y., Li Y., Zhang R., Wang F., Yang D. et al. Common variable immunodeficiency with genetic defects identified by whole exome sequencing – Electronic text. *Hindawi. BioMed Research International.* 2018; Article ID 3724630: 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/3724630>.
13. Chapel H., Lucas M., Patel S., Lee M., Cunningham-Rundles C., Resnick E. et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1197-8. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.046.
14. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Gaspar H.B., Al-Herz W. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38(1):129-43. doi: [10.1007/s10875-017-0465-8](https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8).
15. Ameratunga R., Woon S.-T., Gillis D., Koopmans W., Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014;10(2): 183-6. doi: [10.1586/1744666X.2014.875274](https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.875274). PMID: 24410535.
16. Warnatz K., Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry. Part B (Clinical Cytometry)*. 2008; 74B: 261–71. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20432>.
17. Suchanek O., Sadler R., Bateman E. A., Patel S. Y., Ferry B. L. Immunophenotyping of putative human B 1 B cells in healthy controls and common variable immunodeficiency (CVID) patients. *Clinical and Experimental Immunology.* 2012; 170: 333–41. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04656.x.
18. Khaïtov R.M., Pinegin B.V., Yarin A.A. Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
19. Pinegin B.V., Buraya T.L., Butakov A.A. The influence of some immunomodulators on the functional activity of polymorphonuclear leukocytes in the peripheral blood of healthy people *in vitro*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 1994; 3: 79-82. (in Russian)
20. Grinevich Yu.A., Alferov A.N. Determination of the concentration of circulating immune complexes. *Laboratornoe delo.* 1981; 8: 493. (in Russian)
21. Yu G.P., Chiang D., Song S.J., Hoyte E.G., Huang J., Vanisharn C. et al. Regulatory T cell dysfunction in subjects with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune disease. *Clin. Immunol.* 2009; 131 (2): 240–53. DOI: [10.1016/j.clim.2008.12.006](https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.12.006).
22. Horn J., Manguiat A., Berglund L.J., Knerr V., Tahami F., Grimbacher B. et al. Decrease in phenotypic regulatory T cells in subsets of patients with common variable immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 156 (3): 446–54. doi: [10.1111/j.1365-2249.2009.03913.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03913.x).
23. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I. A method of evaluating treatment efficacy in patients with common variable immune deficiency. Patent Russian Federation No. 2683242; 2019. (in Russian)

Поступила 01.02.21

Принята к печати 01.03.21