

## СОСТОЯНИЕ КИЛЛЕРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Прокопович С.С., Новикова И.А.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**Резюме.** Проанализированы особенности субпопуляционного состава лимфоцитов киллерного кластера периферической крови методом проточной цитофлуориметрии в комплексе с клиническими проявлениями у 30 взрослых пациентов (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $37,5 \pm 12,3$  года) с установленным диагнозом общая переменная иммунологическая недостаточность. Все пациенты наблюдались в отделении иммунопатологии и аллергологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь). Диагноз верифицирован на основании клинико-лабораторных критериев, разработанных Европейским обществом по иммунодефицитам (European Society for Immunodeficiencies, Common Variable Immunodeficiency diagnostic criteria, 2020). Обследование пациентов проводилось в период очевидного отсутствия инфекционно-воспалительных заболеваний перед ежемесячным введением препаратов иммуноглобулинов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с когортой пациентов и не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности. Установлено, что у пациентов с общей переменной иммунологической недостаточностью снижено содержание в периферической крови НК-клеток ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) и  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов ( $p_{\%} = 0,009$ ,  $p_{abs} = 0,03$  и  $p_{\%, abs} < 0,001$  соответственно) с одновременным повышением количества Т-цитотоксических клеток и НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ;  $p_{\%} = 0,02$ ,  $p_{abs} = 0,009$  и  $CD3^+CD16^+CD56^+$ ;  $p_{\%} < 0,001$ ,  $p_{abs} = 0,004$  соответственно). Выраженная лимфопения НК-клеток обратно взаимосвязана с количеством Т-киллеров ( $r_{s\%} = -0,545$ ,  $p = 0,03$ ), активированных Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+CD38^+$ ;  $r_{s\%} = -0,38$ ,  $p = 0,04$ ) и прямо коррелирует с численностью  $CD3^+CD8^+$  клеток ( $r_{s\%} = 0,481$ ,  $p = 0,008$ ). Также нами установлена взаимосвязь параметров киллерного кластера лимфоцитов ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) с тяжестью клинических проявлений общей переменной иммунологической недостаточности. Максимально выраженные изменения киллерных субпопуляций отмечены у пациентов с сочетанным клиническим фенотипом «инфекционный синдром + аутоиммунный синдром» и «инфекционный синдром + аутоиммунный синдром + энтеропатия». Таким образом, выраженные изменения субпопуляций киллерных клеток в виде лимфопении НК-клеток и  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов на фоне повышения количества НКТ-лимфоцитов и Т-киллеров связаны с более тяжелыми клиническими фенотипами общей переменной иммунологической недостаточности и прежде всего с развитием аутоиммунных процессов.

**Ключевые слова:** общая переменная иммунологическая недостаточность, лимфоциты, иммунофенотипический анализ, иммуноглобулин, клинический фенотип, взрослые пациенты

### Адрес для переписки:

Прокопович Светлана Сергеевна  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
246038, Республика Беларусь, г. Гомель,  
ул. Свиридова, 61, кв. 29.  
Тел.: +375 29 112 48 43.  
Факс: +375 (232) 35 9838.  
E-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

### Address for correspondence:

Prokopovich Svetlana S.  
Gomel State Medical University  
246038, Republic of Belarus, Gomel, Sviridov str., 61, apt 29.  
Phone: +375 29 112 48 43.  
Fax: +375 (232) 35 9838.  
E-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

### Образец цитирования:

С.С. Прокопович, И.А. Новикова «Состояние киллерного звена иммунитета у взрослых пациентов с общей переменной иммунологической недостаточностью» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 1. С. 93-98.  
doi: 10.46235/1028-7221-1097-KCC  
© Прокопович С.С., Новикова И.А., 2022

### For citation:

S.S. Prokopovich, I.A. Novikova "Killer cell cluster immunity state in adult patients with common variable immunodeficiency", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 93-98.  
doi: 10.46235/1028-7221-1097-KCC  
DOI: 10.46235/1028-7221-1097-KCC

# KILLER CELL CLUSTER IMMUNITY STATE IN ADULT PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Prokopovich S.S., Novikova I.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Abstract.** The subpopulation spectrum of killer cluster lymphocytes in peripheral blood was assessed by flow cytometry in combination, along with analysis of clinical manifestations in 30 adult patients (12 males and 18 females, mean age  $37.5 \pm 12.3$  years) diagnosed with common variable immunodeficiency (CVID). All the patients were observed at the Department of Immunopathology and Allergology at the State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology” (Gomel, Republic of Belarus). The diagnosis was based on clinical and laboratory criteria developed by the European Society for Immunodeficiencies, using Common Variable Immunodeficiency Diagnostic Criteria, 2020. The patients were examined in the apparent absence of infectious inflammatory disease, prior to monthly immunoglobulin injections. The control group consisted of 30 healthy subjects, comparable in age and sex with the patients’ cohort, free of clinical and laboratory signs of immunological insufficiency. The patients with CVID had a reduced content of NK cells ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ) and  $CD3^-CD8^+$  lymphocytes in peripheral blood ( $p_{\%} = 0.009$ ,  $r_{abs} = 0.03$  and  $p_{\%, abs} < 0.001$  respectively), along with increase of T cytotoxic cells and NKT lymphocytes ( $CD3^+CD8^+$ ;  $p_{\%} = 0.02$ ,  $r_{abs} = 0.009$  and  $CD3^+CD16^+CD56^+$ ;  $p_{\%} < 0.001$ ,  $r_{abs} = 0.004$ , respectively). Severe NK cell lymphopenia showed inverse correlation with the numbers of T cyclers ( $r_{s\%} = -0.545$ ,  $p = 0.03$ ), activated T cytotoxic lymphocytes ( $CD3^+CD8^+CD38^+$ ;  $r_{s\%} = -0.38$ ,  $p = 0.04$ ), and directly correlated with  $CD3^-CD8^+$  cell counts ( $r_{s\%} = 0.481$ ,  $p = 0.008$ ). We also revealed a correlation between the parameters of killer lymphocyte cluster ( $CD3^-CD16^+CD56^+$ ,  $CD3^-CD8^+$ ,  $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) and severity of clinical manifestations in CVID patients. The most pronounced changes in the killer cell subpopulations were observed in patients with a combined clinical phenotype “infection syndrome + autoimmune syndrome” and “infection syndrome + autoimmune syndrome + enteropathy”. Thus, the marked changes of killer cell subpopulations manifesting as decreased counts of NK cells and  $CD3^-CD8^+$  lymphocytes, along with increased NKT lymphocytes and T killer numbers are associated with more severe clinical phenotypes of CVID and, above all, with development of autoimmune disorders.

*Keywords:* common variable immunodeficiency, lymphocytes, immunophenotypic analysis, immunoglobulin, clinical phenotype, adult patients

Исследование было выполнено на следующих базах: кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (ректор — д.м.н., доцент И.О. Стома); лаборатория клеточных технологий (заведующий лабораторией Н.И. Шевченко) и отделение иммунопатологии и аллергологии (заведующий отделением — к.б.н. А.П. Саливончик) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (директор — д.м.н., доцент А.В. Рожко).

## Введение

Общая переменная иммунологическая недостаточность (ОВИН) является наиболее частым первичным иммунодефицитом у взрослых [2, 6, 7]. Заболевание сопряжено с многочисленными изменениями параметров гуморального и клеточного иммунитета, включая, кроме нару-

шения дифференцировки В-лимфоцитов, различные количественные и функциональные дефекты Т-клеток и естественных киллеров. Так, продемонстрировано увеличение количества Т-цитотоксических лимфоцитов в крови пациентов на фоне снижения содержания Т-хелперов, Т-лимфоцитов памяти и регуляторных Т-клеток (Treg), повышение экспрессии молекул ранней и поздней активации на Т-лимфоцитах [1, 3, 10].

Известно, что клетки киллерного кластера, помимо непосредственного цитолитического действия, играют важную роль в регуляции механизмов естественной и специфической реактивности иммунной системы, которая осуществляется через рецепторные взаимодействия, секрецию цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-10, IL-3, IL-8), хемокинов (MIP-1 $\alpha/\beta$ , RANTES, CCL22, XCL1, CXCL8), ростовых факторов (GM-CSF, G-CSF) [6, 8, 9]. Участие цитотоксических субпопуляций лимфоцитов в противои инфекционном и противоопухолевом иммунитете, а также в фор-

мировании хронического воспаления предполагает их важную роль в развитии таких серьезных осложнений первичных гуморальных иммунодефицитов, как аутоиммунный синдром и опухолевые заболевания.

**Цель работы** — охарактеризовать состояние киллерного звена лимфоцитов и установить взаимосвязь с клиническими фенотипами у пациентов с общей переменной иммунологической недостаточностью.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-иммунологических параметров 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) с установленным диагнозом ОВИН. Средний возраст пациентов составил  $37,5 \pm 12,3$  года. Все пациенты наблюдались в отделении иммунопатологии и аллергологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь). Диагноз верифицирован на основании клинико-лабораторных критериев, разработанных Европейским обществом по иммунодефицитам (European Society for Immunodeficiencies, Common Variable Immunodeficiency diagnostic criteria, 2020) [6].

У всех пациентов имелись в анамнезе инфекционные проявления вирусной и бактериальной природы: рецидивирующие инфекции ЛОР-органов — 30 человек (100%), пневмонии — 18 пациентов (60%), причем у 7 человек в сочетании с бронхоэктатической болезнью. Поражения кожи в виде пиодермии, дерматита, опоясывающего лишая наблюдались в 10 случаях (33,3%). У 11 пациентов (36,7%) инфекционный синдром (ИС) сочетался с аутоиммунным синдромом (АИС) в виде наличия таких проявлений, как аутоиммунная цитопения, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, алопеция. В 6 (20%) случаях наблюдались проявления лимфопролиферативного синдрома (ЛПС): увеличение периферических лимфатических узлов, лимфоидная гиперплазия кишечника, спленомегалия. Различные формы поражения желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника, хронический энтероколит, илеит) были выявлены в 16 случаях (53,3%). У 4 пациентов имелись злокачественные новообразования: аденокарцинома желудка (1 случай), лимфома (3 случая). Обследование пациентов с ОВИН проводилось в период очевидного отсутствия инфекционно-воспалительных заболеваний. Образцы крови забирались перед ежемесячным введением препаратов иммуноглобулинов.

Субпопуляции лимфоцитов периферической крови идентифицировали на проточном ци-

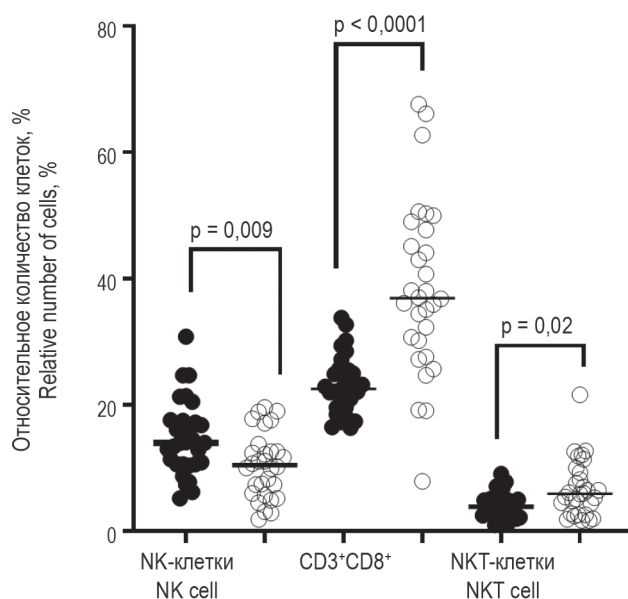
тофлуориметре BD FACS Canto II (США) с использованием наборов моноклональных антител линии IOTest фирм Beckman Coulter (France) и Becton Dickinson and Company (США), конъюгированных с флюорохромами. Содержание клеток киллерного кластера идентифицировали по экспрессии антигенов  $CD3^+CD8^+$  (Т-киллеры),  $CD3^+CD16^+CD56^+$  (NK-клетки),  $CD3^+CD16^+CD56^+$  (NKT-лимфоциты),  $CD3^+CD8^+CD45RO^+$  (Т-киллеры памяти),  $CD3^+CD8^+CD38^+$  (активированные цитотоксические Т-лимфоциты). Дополнительно определяли субпопуляцию лимфоцитов  $CD19^+IgD^+CD27^+$  (IgD-переключенные В-лимфоциты памяти), которая, как известно, используется как дополнительный диагностически значимый лабораторный критерий ОВИН [1, 2, 3, 7]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G оценивали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Architect С8000.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с когортой пациентов и не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности. Клиническое исследование выполнено в соответствии этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 13.0 (Trial-версия) и GraphPad Prism версии 9. Нормальность распределения числовых признаков проводилась с использованием критерия Shapiro-Wilk test. Принимая во внимание, что распределение числовых значений отличалось от закона нормального распределения, результаты исследования представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Проверка достоверности различий непараметрически распределенных величин производилась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовался критерий Спирмена (r: коэффициент корреляции). Критический уровень нулевой гипотезы принимался при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Выявлено, что медианные значения содержания в крови пациентов с ОВИН лимфоцитов с киллерными функциями изменялись неоднородно. Так, количество NK-лимфоцитов ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) снижалось ( $p_{\%} = 0,009$ ,  $p_{abc} = 0,03$ ), тогда как содержание Т-киллеров и NKT-клеток, напротив, было повышенным в сравнении с контрольной группой ( $p_{\%} < 0,001$ ,  $p_{abc} = 0,004$  и  $p_{\%} = 0,02$ ,  $p_{abc} = 0,009$  соответственно) (рис. 1).



**Рисунок 1. Содержание субпопуляций киллерных клеток у пациентов с ОВИН**

Примечание. ● – контрольная группа, n = 30. ○ – пациенты с ОВИН, n = 30.

Figure 1. Contents of killer cell subpopulations in patients with COVID-19

Note. ●, control group, n = 30. ○, patients with COVID-19, n = 30.

Относительное количество циркулирующих NK-клеток было сопряжено с содержанием Т-цитотоксических лимфоцитов ( $r_{s\%} = -0,545$ ,  $p = 0,03$ ), но не NKT-лимфоцитов. В то же время у здоровых лиц с содержанием Т-киллеров достоверно коррелировали именно NKT ( $r_{s\%} = 0,517$ ,  $p = 0,003$ ), а не NK-лимфоциты.

Дефицит NK-лимфоцитов описан рядом авторов у пациентов с ОВИН и рассматривается как возможная причина их повышенной чувствительности к онкологическим заболеваниям [4, 5]. Тем не менее при индивидуальном анализе содержания NK-клеток в крови обследованных нами пациентов истощение пула NK (ниже нижней границы референтного диапазона) отмечалось только у 13 пациентов (43%; медианные значения 5,7% (4,5-7,4)). У остальных 17 человек (57%) содержание  $CD3^+CD16^+CD56^+$  лимфоцитов находилось в пределах референтного диапазона здоровых лиц, хотя и тяготело к нижней границе нормы (медианные значения 12,6 % (11,4-17,7)).

Аналогичная неоднородность обнаруживалась и при анализе изменений количества Т-киллеров ( $CD3^+CD8^+$ ). Увеличение относительного и абсолютного содержания  $CD8^+$  Т-лимфоцитов в сравнении с контрольной группой обнаруживалось в 76,7% случаев ( $n = 23$ ), что приводило к повышенным медианным значениям этих показателей у пациентов (36,8 % (30,2-47,7) vs 22,6% (19,6-25,5);  $0,62 \times 10^9$  (0,43-0,88) vs  $0,43 \times 10^9$  (0,35-0,56) (рис. 1). Только в данной подгруппе пациентов количество Т-киллеров было сопряжено

с содержанием NK-клеток ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) и  $CD3^+CD8^+CD45RO^+$  (Т-киллеры памяти) ( $r_{s\%} = -0,545$ ,  $p = 0,03$ ;  $r_{s\%} = 0,612$ ,  $p = 0,009$  соответственно). У 7 пациентов (23,3%) количество Т-киллеров в крови не выходило за пределы референтных значений, и описанные корреляции становились статистически не значимыми.

Повышение содержания  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов в периферической крови пациентов с ОВИН описано и другими исследователями [2, 3, 10]. Увеличение цитотоксического потенциала Т-лимфоцитов может быть связано с повышением количества терминально дифференцированных стареющих Т-клеток ( $CD45RO^+$ ) на фоне истощения наивных Т-лимфоцитов ( $CD45RA^+$ ,  $CCR7^+$ ) в условиях длительной антигенной стимуляции, что в некоторой степени подтверждается и нашими исследованиями. Эффекторные Т-клетки памяти, как известно, имеют повышенную экспрессию  $IFN\gamma$ , перфорина и гранзима А и обладают высоким цитотоксическим потенциалом, что может способствовать формированию аутоиммунного воспаления.

Медианные значения содержания NKT-клеток ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) у пациентов с ОВИН оказались выше значений здоровых лиц (5,9% (2,8-9,3) vs 3,9% (2,6-5,1)). Известно, что NKT-клетки – это минорная субпопуляция лимфоцитов, одновременно экспрессирующих маркеры Т-лимфоцитов ( $CD3$ ,  $TCR\alpha\beta$ ), и естественных киллеров ( $CD16$ ,  $CD56$ ). По современным данным,  $CD3^+CD16^+CD56^+$  лимфоциты повышают

активность иммунокомпетентных клеток при поражении организма вирусами и бактериями путем быстрого высвобождения смешанного профиля цитокинов Th1/Th2 (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и, следовательно, иммунореактивность в целом. С другой стороны, при длительной хронической антигенной стимуляции (например аутоиммунных реакциях и опухолях) НКТ-клетки проявляют преимущественно иммуносупрессивные свойства, индуцируя анергию Т-лимфоцитов и предотвращая чрезмерное повреждение тканей [8, 9, 10]. В наших исследованиях у пациентов с максимальными значениями CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> лимфоцитов выявлены отрицательные корреляции с содержанием Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>;  $r_{s\%} = -0,684$ ,  $p = 0,007$ ) и количеством активированных Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>;  $r_{s\%} = -0,853$ ,  $p < 0,001$ ). Это может свидетельствовать, что при ОВИН преобладающей является именно супрессорная активность данной субпопуляции клеток.

Интерес исследователей в настоящее время вызывает субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>. Предполагается, что это активированные НК с более высоким сродством к клеткам-мишеням [5]. У пациентов с ОВИН наблюдалось снижение количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови относительно контрольной группы (1,7% (1,2-2,5) vs 6,4% (5,2-8,3)). При этом следует отметить, что, в отличие от классических НК-лимфоцитов и Т-киллеров, лимфопения по CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеткам наблюдалась практически у всех пациентов (в 93,3% случаев). Количество CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток коррелировало с содержанием НК-клеток ( $r_{s\%} = 0,481$ ,  $p = 0,008$ ), НКТ-лимфоцитов ( $r_{s\%} = 0,427$ ,  $p = 0,02$ ), активированных Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>;  $r_{s\%} = -0,376$ ,  $p = 0,04$ ) и содержанием изотип-переключенных В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>,  $r_{s\%} = 0,39$ ,  $p = 0,02$ ). Известно, что сокращение пула CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> лимфоцитов рассматривается как один из патогенетически значимых признаков ОВИН и является отражением нарушения антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов на этапе их превращения в плазматические клетки [1, 2, 3, 7]. Возможно, минорная субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> также участвует в регуляции процессов переключения В-клеток.

Таким образом, у пациентов с ОВИН продемонстрированы выраженные изменения количественного состава субпопуляций лимфоцитов киллерного кластера. При их сопоставлении с клиническими особенностями заболевания выявлено, что максимальные сдвиги параметров наблюдались у пациентов с сочетанным клиническим фенотипом «ИС+АИС+энтеропатия»

( $n = 6$ ). В сравнении с пациентами с фенотипом «ИС+АИС» в этой группе отмечалась максимальная степень снижения количества НК-лимфоцитов и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток ( $p = 0,02$  и  $p = 0,04$  соответственно) на фоне повышения содержания НКТ-клеток ( $p = 0,001$ ) и значительно-го увеличения числа активированных Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>;  $p = 0,009$ ). У пациентов с клиническим фенотипом «ИС+АИС» в отличие от пациентов только с инфекционным синдромом также наблюдалось более выраженное снижение НК-клеток ( $p = 0,007$ ), тогда как по другим изученным киллерным субпопуляциям различий не выявлялось.

Также нами установлено, что у пациентов с ОВИН и ЛПС (6 человек) по сравнению с пациентами, не имеющими симптомов лимфопролиферации (24 пациента) содержание НК-клеток оказалось более низким (6,7% (4,9-10,2) vs 11,7% (7,4-17,1),  $p = 0,04$ ).

Полученные результаты свидетельствуют, что выраженные изменения субпопуляций киллерных клеток в виде лимфопении НК-клеток и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне повышения количества НКТ-лимфоцитов и Т-цитотоксических клеток связаны с более тяжелыми фенотипами ОВИН и прежде всего с развитием аутоиммунных процессов.

## Выводы

1. У пациентов с ОВИН снижено содержание в периферической крови НК-клеток и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов ( $p_{\%} = 0,009$ ,  $p_{abc} = 0,03$  и  $p_{\%, abc} < 0,001$ ) с одновременным повышением количества Т-киллеров и НКТ-лимфоцитов ( $p_{\%} = 0,02$ ,  $p_{abc} = 0,009$  и  $p_{\%, abc} < 0,001$ ,  $p_{abc} = 0,004$  соответственно).

2. Выраженная лимфопения НК-клеток обратнo взаимосвязана с количеством Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>;  $r_{s\%} = -0,545$ ,  $p = 0,03$ ), активированных Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>;  $r_{s\%} = -0,38$ ,  $p = 0,04$ ) и прямо коррелирует с численностью CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток ( $r_{s\%} = 0,481$ ,  $p = 0,008$ ).

3. Установлена взаимосвязь параметров киллерного кластера лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) с тяжестью клинических проявлений ОВИН. Максимально выраженные изменения киллерных субпопуляций отмечены у пациентов с сочетанным клиническим фенотипом «инфекционный синдром + аутоиммунный синдром» и «инфекционный синдром + аутоиммунный синдром + энтеропатия».

## Список литературы / References

1. Новикова И.А., Прокопович С.С., Саливончик А.П., Романива О.А. Клинико-иммунофенотипические аспекты общего переменного иммунодефицита у взрослых // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 195-200. [Novikova I.A., Prokopovich S.S., Salivonchik A.P., Romaniva O.A. Clinical and immunophenotypic aspects of common variable immunodeficiency in adults. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 195-200. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-CAI-2185.
2. Ameratunga R., Woon S. Perspective: evolving concepts in the diagnosis and understanding of Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID). *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 59, no. 1, pp. 109-121.
3. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: dissection of the variable. *Immunol. Rev.*, 2019, Vol. 287, no. 1, pp. 145-161.
4. Ebbo M., Gerard L., Carpentier S., Vely F., Cypowyj S., Farnarier C., Vince N., Malphettes M., Fieschi C., Oksenhendler E., Schleinitz N., Vivier E. Low circulating natural killer cell counts are associated with severe disease in patients with common variable immunodeficiency. *EBioMedicine*, 2016, Vol. 6, pp. 222-230
5. Linsen L., Somers V., Stinissen P. Immunoregulation of autoimmunity by natural killer T cells. *Hum. Immunol.*, 2005, Vol. 66, no. 12, pp. 1193-1202.
6. Mormile I., Punziano A., Riolo C.A., Granata F., Williams M., Paulis A., Spadaro G., Rossi F.W. Common variable immunodeficiency and autoimmune diseases: a retrospective study of 95 adult patients in a single tertiary care center. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 652487. doi: 10.3389/fimmu.2021.652487.
7. Tam J., Rautes J. Common variable immunodeficiency. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2013, Vol. 27, no. 4, pp. 260-265.
8. Vankaer L. NKT cells: T lymphocytes with innate effector functions. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 3, pp. 354-364.
9. Wehr C. Trying to understand NK cell function *in vivo* points towards a Severity Score for CVID Patients. *EBioMedicine*, 2016, Vol. 6, pp. 18-19.
10. Wong G., Huissoon A. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency: the hidden defect. *J. Clin. Pathol.*, 2016, Vol. 69, no. 8, pp. 672-676.

---

### Авторы:

**Прокопович С.С.** — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**Новикова И.А.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### Authors:

**Prokopovich S.S.**, Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Novikova I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

---

Поступила 12.01.2022  
Принята к печати 13.02.2022

---

Received 12.01.2022  
Accepted 13.02.2022