

**ПАРАДИГМА ВОЗМОЖНОСТЕЙ, ВЕДУЩИХ К ФОРМИРОВАНИЮ
АУТОИММУННОГО И ИНФЕКЦИОННОГО ФЕНОТИПОВ
ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Сизякина Л. П.¹,
Андреева И. И.¹,
Данилова Д. И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г.
Ростов-на-Дону.

**THE PARADIGM OF POSSIBILITIES LEADING TO THE FORMATION
OF AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS PHENOTYPES OF COMMON
VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY**

Sizyakina L. P. ^a,
Andreeva I. I. ^a,
Danilova D. I. ^a

^a Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Резюме

Термин вариабельный в определении общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) связан с гетерогенностью генетической природы и клинической манифестации этого варианта первичного иммунодефицита. Снижение функции В-лимфоцитов развивается в результате дисрегуляции иммунных процессов, природа которых различна в зависимости от генетической поломки. Расшифровка механизмов или выявление биомаркеров клинической гетерогенности может иметь значение в своевременной диагностике и прогнозе течения ОВИН. Цель проведенного исследования – выявить отличительные признаки в параметрах врожденного и адаптивного иммунного ответа пациентов с инфекционной и аутоиммунной манифестацией ОВИН в условиях ремиссии и при клинической манифестации. Обследовано 15 пациентов, 11 женщин и 4 мужчины, средний возраст $39,7 \pm 11,7$ лет, разделенные на две подгруппы в зависимости от клинической верификации: инфекционный фенотип (10 человек, средний возраст $41,6 \pm 11,71$ лет) и аутоиммунный фенотип (5 человек, средний возраст $35,8 \pm 9,8$ лет). В условиях отсутствия клинических признаков активации аутоиммунной патологии либо обострения хронических инфекционных процессов точкой приложения отличительных значений стали моноциты периферической крови. Было показано увеличение количества моноцитов, экспрессирующих TLR9, у пациентов с аутоиммунной клинической верификацией ОВИН. Отличия параметров иммунного статуса больных, проведенного в период обострения/ активации клинической манифестации, состояли в снижении относительного содержания и абсолютного количества Т-регуляторных лимфоцитов, повышении количества моноцитов, содержащих TLR9, TLR2 и HLA DR у пациентов с аутоиммунным фенотипом по отношению к подгруппе с инфекционной манифестацией. Полученные данные отражают вовлеченность иммунорегуляторного потенциала иммунной системы в клиническую манифестацию первичного иммунодефицита даже в условиях проводимой патогенетической заместительной терапии. Доказательством изложенного положения служит снижение иммуносупрессии при аутоиммунной манифестации за счет уменьшения количества периферических Т-регуляторных клеток и меньшей доли клеток моноцитарного ряда, относящихся к M2 супрессивной категории. Также обращает на себя внимание усиление потенциала первичного реагирования на паттерны различной природы при аутоиммунной манифестации за счет увеличения количества моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы различной специфичности. Представленные результаты не только отражает патогенетическую роль указанных факторов в клинической манифестации аутоиммунной патологии, но и могут быть предложены в качестве диагностического и прогностического показателя различия клинических фенотипов ОВИН.

Ключевые слова: ОВИН; аутоиммунный фенотип; инфекционный фенотип; иммунная дисрегуляция.

Abstract

The term variable in the definition of CVID is associated with the heterogeneity of the genetic nature and clinical manifestation of this variant of PI. Deciphering of the mechanisms or identifying biomarkers of clinical heterogeneity may be important in the timely diagnosis and prognosis of the course of CVID. The purpose of the study was to identify distinctive features in the parameters of the innate and adaptive immune response of the patients with infectious and autoimmune manifestations of CVID in remission and clinical manifestation. 15 patients, 11 women and 4 men with an average age 39.7 ± 11.7 years were examined, and they were divided into two subgroups depending on clinical verification: infectious phenotype (10 people) and autoimmune phenotype (5 people). In the absence of clinical signs of activation of autoimmune pathology or exacerbation of chronic infectious processes, peripheral blood monocytes became the application point of distinctive values. An increase in the number of TLR9-expressing monocytes has been shown in patients with autoimmune clinical verification of CVID. The differences in the parameters of the immune status of patients conducted during the period of clinical manifestation consisted in a decrease in the relative content and absolute number of T-regulatory lymphocytes, and an increase in the number of monocytes containing TLR9, TLR2 and HLA DR in patients with an autoimmune phenotype relative to the subgroup with infectious manifestation. The data obtained reflect the involvement of the immunoregulatory potential of the immune system in the clinical manifestation of primary immunodeficiency, even under the conditions of pathogenetic substitution therapy. The evidence of the stated position is a decrease in immunosuppression in autoimmune manifestation due to a decrease in the number of peripheral T-regulatory cells and a smaller proportion of monocyte cells belonging to the M2 suppressive category. An attention is also drawn to the increased potential of primary response to patterns of various nature in autoimmune manifestation due to an increase in the number of monocytes expressing Toll-like receptors of various specificity. The presented results can be proposed as a diagnostic and prognostic indicator of the difference in clinical phenotypes of CVID.

Keywords: CVID; autoimmune phenotype; infectious phenotype; immune dysregulation.

1 Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой совокупность синдромов гипогаммаглобулинемии, возникающих в результате различных генетических дефектов [6;15]. ОВИН встречается с частотой от двух до четырех человек на каждые 100 000 населения, нет предрасположенности к какой-либо этнической принадлежности или полу, отсутствует четкая привязка к конкретному генетическому дефекту, нет единого клинического или лабораторного признака, патогномоничного для ОВИН. Термин переменный в определении этого вида ПИД связан с гетерогенностью генетической природы и клинической манифестации. Клиническая картина включает не только повышенную восприимчивость к инфекциям дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, но аутоиммунные, лимфопролиферативные заболевания, повышенный риск некоторых злокачественных новообразований [4;11]. Применяемые в настоящее время критерии постановки диагноза, к которым относят стойкую гипогаммаглобулинемию, отсутствие изогемагглютининов и антительного ответа на вакцинацию не служат предикторами эффективности патогенетической терапии, не связаны с возможностью прогноза развития осложнений и варианта клинического течения [3]. В научной литературе накапливаются данные, подтверждающие, что снижение функции В-лимфоцитов, приводящие к основному лабораторному критерию ОВИН - гипогаммаглобулинемии, развиваются в результате дисрегуляции иммунных процессов, природа которых различна в зависимости от исходной генетической поломки. Различный иммунопатогенез гипогаммаглобулинемии, очевидно, и определяет переменность клинической симптоматики. В настоящее время признано, что наиболее частым вариантом верификации ОВИН, после инфекционного, является аутоиммунная патология, на долю которой приходится до 30% пациентов [8;12;2]. Расшифровка механизмов или выявление биомаркеров такой клинической гетерогенности может иметь значение в своевременной диагностике и прогнозе течения ОВИН.

Цель проведенного исследования – выявить отличительные признаки в параметрах врожденного и адаптивного иммунного ответа пациентов с инфекционной и аутоиммунной манифестацией ОВИН в условиях ремиссии и при клинической манифестации

Группу составили 15 пациентов, 11 женщин и 4 мужчины. Средний возраст $39,7 \pm 11,7$ лет, возраст возникновения первых клинических проявлений 25 ± 10 лет, возраст, в котором был верифицирован диагноз $32,6 \pm 12,4$ лет. Диагноз выставлен на основании клинических рекомендаций Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических иммунологов для диагностики первичных иммунодефицитов гуморального звена и соответствовал критериям Международного союза иммунологических обществ (<https://council.science>). У десяти пациентов основным клиническим проявлением был инфекционный фенотип синопульмональной локализации.

Средний возраст в этой подгруппе пациентов с ОВИН $41,6 \pm 11,71$ лет. У 5 человек ведущими клиническими симптомами ОВИН были болезнь Крона (1 человек), гемолитическая анемия (1 человек), аутоиммунная тромбоцитопения (1 человек), аутоиммунный гепатит (2 человека). Средний возраст больных в этой подгруппе составил $35,8 \pm 9,8$ лет. Все пациенты находились под диспансерным наблюдением, получали регулярную заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг. Представлены результаты обследования, полученные перед очередной трансфузией ВВИГ в период ремиссии, либо при стационарном лечении в условиях обострения или активации клинической манифестации ОВИН. От всех участников получено добровольное информированное согласие на проведение исследований. В комплекс иммунологического обследования помимо стандартных тестов, характеризующих уровень сывороточных иммуноглобулинов и количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферического кровотока, вошли показатели функционального состояния иммунокомпетентных клеток. Методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США) оценивали мембранные либо внутриклеточные маркеры (CD16; CD14; CD282; CD284; CD289; CD3; HLA DR; CD4; CD25; CD8; CD19; Foxp3; Granzym B;) с использованием соответствующих моноклональных антител производства Beckman Coulter. Статистические расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Средние значения показателей представлены в виде Медиан [Нижний квартиль; Верхний квартиль]. Сравнение медиан количественных показателей в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты сопоставительно анализа данных, полученных при обследовании пациентов с ОВИН в период стандартного скринингового обследования накануне очередной трансфузии ВВИГ, в условиях отсутствия клинических признаков активации аутоиммунной патологии либо обострения хронических инфекционных процессов, представлены в таблице 1. Из этих данных следует, что все показатели, характеризующие количественный и функциональный потенциал Т и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, сывороточных иммуноглобулинов не имеют статистически значимых различий между группами. Точкой приложения отличительных значений стали моноциты периферической крови. Так, было показано увеличение относительного количества моноцитов, экспрессирующих TLR4, при аутоиммунном фенотипе, однако в пересчете на абсолютное количество циркулирующих в кровотоке клеток, эти отличия нивелировались. В то же время количество моноцитов, экспрессирующих внутриклеточный рецептор первичного распознавания CpG-последовательностей ДНК TLR9 статистически значимо выше у пациентов с аутоиммунной клинической верификацией ОВИН. Эти отличия весьма существенны и в относительном, и в абсолютном исчислении.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа у пациентов с аутоиммунной или инфекционной манифестацией ОВИН в условиях клинической ремиссии.

Table 1. Comparative characteristics of indicators of adaptive and innate immune response in patients with autoimmune or infectious manifestations of CVID in clinical remission.

Показатели Indicators	Аутоиммунный фенотип Autoimmune phenotype	Инфекционный фенотип Infectious phenotype
CD3 ⁺ (%)	85 [74.5; 89]	88 [78; 90.5]
CD3 ⁺ (abs)	1.13 [0.95; 1.35]	1.2 [1.03; 1.39]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (%)	2.4 [1.9; 3]	2.5 [2.1; 3.3]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (abs)	0.034 [0.023; 0.05]	0.038 [0.029; 0.051]
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	10 [5.75; 14.1]	9 [6; 11.1]
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (abs)	0.14 [0.068; 0.18]	0.13 [0.077; 0.17]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	39.5 [26.5; 48.5]	39.5 [28; 49]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (abs)	0.53 [0.35; 0.71]	0.54 [0.39; 0.73]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25(%) ⁺	2.55 [2; 3.4]	2.8 [2; 3.5]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (abs)	0.037 [0.024; 0.054]	0.039 [0.026; 0.055]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (%)	1.35 [1; 2]	1.2 [0.7; 1.9]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (abs)	0.02 [0.011; 0.031]	0.017 [0.009; 0.027]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	44 [26.5; 60]	42 [31; 54.5]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (abs)	0.53 [0.38; 0.82]	0.58 [0.43; 0.77]

CD3 ⁺ CD8 ⁺ Gr ⁺ (%)	28 [18; 49.5]	30 [21; 43]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Gr ⁺ (abs)	0.35 [0.25; 0.57]	0.42 [0.3; 0.6]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ (%)	5.5 [0.1; 11.5]	2 [0.1; 7]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ (abs)	0.061 [0.0016; 0.2]	0.027 [0.0015; 0.098]
IgA (г/л) IgA (g/l)	0.44 [0.3; 1.67]	0.4 [0.24; 0.6]
IgM (г/л) IgM(g/l)	0.6 [0.4; 0.7]	0.6 [0.4; 0.76]
IgG (г/л) IgG (g/l)	7.29 [5.55; 9.26]	8 [6.05; 9.33]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ (%)	6 [4; 8]	6 [4; 8.5]
CD3 ⁺ CD16 (abs)	0.091 [0.046; 0.13]	0.086 [0.046; 0.13]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ Gr ⁺ (%)	3 [1.75; 5]	2 [1; 5]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ Gr (abs)	0.039 [0.017; 0.08]	0.031 [0.015; 0.075]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (%)	73.5 [59.5; 83.5]	70.5 [52; 80]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (abs)	0.25 [0.17; 0.32]	0.24 [0.18; 0.31]
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (%)	33.5 [21; 50]	*28 [18.5; 42.5]
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (abs)	0.11 [0.072; 0.17]	0.094 [0.058; 0.16]
CD14 ⁺ CD289 ⁺ (%)	10 [9; 12]	*4.2 [2.3; 10]
CD14 ⁺ CD289 ⁺ (abs)	0.034 [0.026; 0.045]	*0.017 [0.0086; 0.033]
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	79 [64; 87]	73.2 [58; 84]
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (abs)	1.11 [0.74; 1.35]	1.05 [0.75; 1.3]

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$, согласно Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Note: * – the differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the U-Mann-Whitney criterion

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа у пациентов при клинической активации аутоиммунной или инфекционной манифестации ОВИН.

Table 2. Comparative characteristics of indicators of adaptive and innate immune response in patients with clinical activation of autoimmune or infectious manifestations of CVID.

Показатели Indicators	Аутоиммунный фенотип Autoimmune phenotype	Инфекционный фенотип Infectious phenotype
CD3 ⁺ (%)	88 [84; 91]	87 [82; 91]
CD3 ⁺ (abs)	1.24 [0.95; 1.39]	1.17 [0.98; 1.44]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (%)	3.5 [3.1; 4.2]	3.5 [2.1; 5.2]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (abs)	0.05 [0.039; 0.058]	0.049 [0.031; 0.075]
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	10 [7; 14]	10 [7; 14]
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (abs)	0.15 [0.082; 0.19]	0.15 [0.1; 0.19]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	39 [30; 53]	33 [27; 41]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (abs)	0.48 [0.38; 0.78]	0.43 [0.34; 0.69]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25(%) ⁺	2.4 [1.8; 2.8]	*2.8 [2.1; 3.3]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (abs)	0.032 [0.024; 0.04]	0.039 [0.028; 0.055]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (%)	0.7 [0.6; 1]	*1.05 [0.6; 2]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (abs)	0.011 [0.0078; 0.014]	*0.015 [0.0071; 0.028]

CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	39 [30; 59]	50 [42; 55]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (abs)	0.59 [0.39; 0.83]	0.63 [0.55; 0.8]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Gr ⁺ (%)	30 [21; 46]	39.5 [23; 48]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Gr ⁺ (abs)	0.45 [0.29; 0.66]	0.53 [0.33; 0.66]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ (%)	2 [0; 4]	1.1 [0; 8]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ (abs)	0.018 [0; 0.061]	0.011 [0; 0.1]
IgA (г/л) IgA (g/l)	0.32 [0.2; 0.5]	0.31 [0.16; 0.43]
IgM (г/л) IgM(g/l)	0.56 [0.4; 0.75]	0.6 [0.4; 0.7]
IgG (г/л) IgG (g/l)	3.7 [1.68; 8.76]	4.58 [2; 6.88]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ (%)	5 [3; 11]	6 [4; 8]
CD3 ⁺ CD16 (abs)	0.063 [0.04; 0.15]	0.079 [0.055; 0.12]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ Gr ⁺ (%)	3 [1; 8]	2 [1; 5]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ Gr (abs)	0.042 [0.016; 0.11]	0.035 [0.016; 0.067]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (%)	80 [74; 85]	*61.5 [44; 72]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (abs)	0.26 [0.2; 0.35]	*0.2 [0.13; 0.28]
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (%)	35 [23; 56]	28.5 [18; 46]
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (abs)	0.11 [0.075; 0.2]	0.099 [0.062; 0.16]
CD14 ⁺ CD289 ⁺ (%)	9 [7; 11]	*3.1 [2.1; 8]
CD14 ⁺ CD289 ⁺ (abs)	0.028 [0.021; 0.038]	*0.012 [0.0073; 0.027]
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	84 [65; 90]	*63.5 [50; 76]
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (abs)	1.14 [0.85; 1.32]	*0.86 [0.6; 1.21]

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$, согласно Манна-Уитни. Данные представлены в виде $Me [Q1; Q3]$.

Note: * – the differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the U-Mann-Whitney criterion

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Андреева Ирина Ивановна – д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии;

адрес: 344022, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия;

телефоны: 8(863)263-44-41 / 8(919)892-47-34;

e-mail: iai3012@rambler.ru

Irina I. Andreeva – PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology;

address: 344022, 29 Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, Russia;

telephones: 8(863)263-44-41 / 8(919)892-47-34;

e-mail: iai3012@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сизякина Л. П. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, директор НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Sizyakina L. P. – PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Director, Research Institute of Clinical Immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Данилова Д. И. – к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Danilova D. I. – PhD (Medicine), assistant, Department of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ПАРАДИГМА ВОЗМОЖНОСТЕЙ, ВЕДУЩИХ К ФОРМИРОВАНИЮ
АУТОИММУННОГО И ИНФЕКЦИОННОГО ФЕНОТИПОВ
ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

THE PARADIGM OF POSSIBILITIES LEADING TO THE FORMATION OF
AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS PHENOTYPES OF COMMON VARIABLE
IMMUNE DEFICIENCY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ОВИН

CLINICAL PHENOTYPES OF CVID

Ключевые слова: ОВИН; аутоиммунный фенотип; инфекционный фенотип;
иммунная дисрегуляция.

Keywords: CVID; autoimmune phenotype; infectious phenotype; immune
dysregulation.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 2,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

28.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес
1.	Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонов М.В. В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей переменной иммунной недостаточности // Медицинский вестник Юга России.– 2023.– Т.14, № 4.– С.17-21.	Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. B-2 lymphocytes and the balance of pro and anti-inflammatory cytokines in infectious and autoimmune phenotypes of common variable immune deficiency. Medical Herald of the South of Russia, 2023, Vol.14, no. 4, pp.17-21. (In Russ.)	https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21
2	Agarwal S., Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, Vol.123, no. 5, pp. 454-460.		https://doi:10.1016/j.anai.2019.07.014

3	Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract., 2016, Vol.4, no.1, pp. 38-59.		https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025
4	Filion C.A., Taylor-Black S., Maglione P.J., Radigan L., Cunningham-Rundles C. Differentiation of Common Variable Immunodeficiency From IgG Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract., 2019, Vol. 7, no. 4, pp.1277-1284.		https://doi:10.1016/j.jaip.2018.12.004
5	Galicía G., Gommerman J.L. Plasmacytoid dendritic cells and autoimmune inflammation. Biol Chem., 2014, Vol. 395, no.3, pp. 335-346.		https://doi: 10.1515/hsz-2013-0213

6	Ghafoor A., Joseph S.M. Making a Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency: A Review. Cureus, 2020, Vol.12, no. 1, p. e6711.		https://doi:10.7759/cureus.6711
7	Haymore BR, Mikita CP, Tsokos GC. Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: role of memory B cells. Autoimmun Rev., 2008, Vol.7, no. 4, pp.309-312.		https://doi:10.1016/j.autrev.2007.11.024
8	Leonardi L., Lorenzetti G., Carsetti R., et al. Rare TACI Mutation in a 3-Year-Old Boy With CVID Phenotype. Front Pediatr., 2019, no. 7, pp. 418.		https://doi:10.3389/fped.2019.00418
9	López-Herrera G., Segura-Méndez N.H., O'Farril-Romanillos P., Nuñez-Nuñez M.E., Zarate-Hernández M.C., Mogica-Martínez D., Yamazaki-Nakashimada M.A., Staines-Boone A.T., Santos-Argumedo L., Berrón-Ruiz L. Low percentages of regulatory T cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients		https://doi: 10.1016/j.aller.2019.01.003.

	with autoimmune diseases and its association with increased numbers of CD4+CD45RO+ T and CD21low B cells. Allergol. Immunopathol., 2019, Vol.47, no. 5, pp.457-466.		
10	Mormile I., Punziano A., Riolo C.A., et al. Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. Front Immunol., 2021, no.12, pp. 652487.		https://doi:10.3389/fimmu.2021.652487
11	Nepesov S., Aygun F.D., Firtina S., Cokugras H., Camcioglu Y. Clinical and immunological features of 44 common variable immunodeficiency patients: the experience of a single center in Turkey. Allergol Immunopathol., 2020, Vol.48, no. 6, pp. 675-685.		https://doi:10.1016/j.aller.2019.12.008
12	Remiker A., Bolling K., Verbsky J. Common Variable Immunodeficiency. Med. Clin. North. Am., 2024, Vol. 108, no.1, pp. 107-121.		https://doi:10.1016/j.mcna.2023.06.012

13	Rutkowska-Zapała M., Grabowska-Gurgul A., Lenart M., et al. Gene Signature of Regulatory T Cells Isolated from Children with Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. Cells, 2024, Vol. 3, no. 5, pp. 417.		https://doi:10.3390/cells13050417
14	Saber MM, Monir N, Awad AS, Elsherbiny ME, Zaki HF. TLR9: A friend or a foe. Life Sci. , 2022, no.307, pp. 120874.		https://doi:10.1016/j.lfs.2022.120874
15	Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J. Clin. Immunol., 2022, no. 42, pp. 1473–1507.		https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3