

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

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

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

**Резюме.** Термин переменный в определении общей переменной 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

**Адрес для переписки:**

Андреева Ирина Ивановна  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный  
медицинский университет»  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону,  
Нахичеванский пер., 29.  
Тел.: 8 (863) 263-44-41; 8 (919) 892-47-34.  
E-mail: iai3012@rambler.ru

**Address for correspondence:**

Irina I. Andreeva  
Rostov State Medical University  
29 Nakhichevan Lane  
Rostov-on-Don  
344022 Russian Federation  
Phone: +7 (863) 263-44-41; +7 (919) 892-47-34.  
E-mail: iai3012@rambler.ru

**Образец цитирования:**

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Д.И. Данилова  
«Парадигма возможностей, ведущих к формированию  
аутоиммунного и инфекционного фенотипов  
общевариабельной иммунной недостаточности»  
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,  
№ 4. С. 1009-1016.  
doi: 10.46235/1028-7221-16690-ТРО

© Сизякина Л.П. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, D.I. Danilova “The paradigm  
of possibilities leading to the formation of autoimmune and  
infectious phenotypes of common variable immune deficiency”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 1009-1016.  
doi: 10.46235/1028-7221-16690-ТРО

© Sizyakina L.P. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16690-ТРО

количества периферических Т-регуляторных клеток и меньшей доли клеток моноцитарного ряда, относящихся к М2-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 отражают 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:* общая переменная иммунная недостаточность, аутоиммунный фенотип, инфекционный фенотип, иммунная дисрегуляция

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

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

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**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. Fifteen patients, 11 women and 4 men with an average age  $39.7 \pm 11.7$  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 of 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. 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:* common variable immune deficiency, autoimmune phenotype, infectious phenotype, immune dysregulation

### 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, патогномичного для ОВИН. Термин переменный в определении этого вида ПИД связан с гетерогенностью генетической природы и клинической манифестации. Клини-

ческая 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 вариабельность клинической симптоматики. В настоящее время признано, что наиболее частым вариантом верификации ОВИН, после инфекционного, является аутоиммунная патология, на долю которой приходится до 30% пациентов [2, 8, 12]. 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

## Материалы и методы

Группу составили 15 пациентов, 11 женщин и 4 мужчины. Средний возраст  $39,7 \pm 11,7$  лет, возраст возникновения первых клинических проявлений  $25 \pm 10$  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 расчеты 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 и обсуждение

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.

Таким образом, выявленный отличительный признак устойчивого повышения количества CD14<sup>+</sup>CD289<sup>+</sup> моноцитов представляет несомненный интерес с патогенетической точки зрения в связи с наличием литературных данных о возможном участии TLR9 в формировании аутоиммунного воспаления за счет способности реагировать на DAMP-компоненты распада собственных клеток [5, 14].

Результаты исследования параметров иммунного статуса больных, проведенного в период обострения/активации основной клинической манифестации, имеют более выраженный спектр отличительных признаков между группами в зависимости от фенотипа ОВИН (табл. 2). Эти отличия затрагивают параметры адаптивного иммунного ответа, отражающие регуляторный потенциал Т-клеточного звена. Так, при активации аутоиммунной клиники по сравнению с обострением хронических инфекций меньшее относительное число CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов экспрессирует рецептор для IL-2. Кроме того, снижено не только относительное содержание, но и абсолютное количество Т-регуляторных лимфоцитов. Все остальные статистически значимые различия между группами сосредоточены на показателях клеток моноцитарного ряда. Так же как и в условиях клинической ремиссии, у пациентов с аутоиммунитетом параметры TLR9<sup>+</sup>-моноцитов превышают соответствующие данные группы сравнения как в относительных, так и абсолютных значениях. Кроме того, при активации аутоиммунной манифестации ОВИН больше моноцитов, экспрессирующих TLR2, а также моноцитов, несущих на своей поверхности HLA-DR и обладающих способностью к презентации антигена и синтезу провоспалительных медиаторов, нежели у пациентов с обострением хронических инфекций.

Полученные данные, безусловно, заслуживают внимания, так как отражают вовлеченность иммунорегуляторного потенциала иммунной системы в клиническую манифестацию первичного иммунодефицита даже в условиях прово-

димой 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. Следует отметить, что в научной литературе публикации, направленные на сравнительную характеристику иммунных параметров при инфекционном и аутоиммунном фенотипе ОВИН, в большей степени направлены на изучение показателей В-лимфоцитов [1, 7]. При анализе клеточного звена иммунного ответа имеются противоречивые данные – от полного отсутствия отличительных признаков до доказательства заинтересованности дисрегуляторных процессов [9, 10]. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными и показывают наличие или отсутствие различий в зависимости от степени выраженности клинической манифестации ОВИН: в условиях клинической ремиссии практически лишь один признак показал статистически значимое отличие. С другой стороны, этот показатель, а именно: увеличение количества TLR9<sup>+</sup> моноцитов – имеет патогенетическую связь с инициацией аутоиммунного воспаления, и факт увеличения CD14<sup>+</sup>CD289<sup>+</sup> моноцитов у пациентов с аутоиммунным фенотипом даже в условиях клинической ремиссии может служить диагностическим и прогностическим маркером данного варианта клинической манифестации. Выявленные нами отличительные признаки у пациентов при активации/обострении соответствующего фенотипа ОВИН, связанные с количеством Т-регуляторных лимфоцитов, согласуются с недавними исследованиями закономерности экспрессии генов изолированной популяции Т-регуляторных клеток у пациентов с ОВИН, показавшими различия на уровне генов между пациентами с аутоиммунизацией и без нее [13]. Безусловного внимания с точки зрения последующих наблюдений и накопления данных служит и показатель количества моноцитов, лишенных экспрессии HLA второго класса CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> в связи со способностью этой субпопуляции моноцитов супрессировать иммунные процессы.



**ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНОГО И ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННОЙ ИЛИ ИНФЕКЦИОННОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ОВИН В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

**TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF ADAPTIVE AND INNATE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE OR INFECTIOUS MANIFESTATIONS OF CVID IN CLINICAL REMISSION, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

Показатели Indicators	Аутоиммунный фенотип Autoimmune phenotype	Инфекционный фенотип Infectious phenotype
CD3 <sup>+</sup> (%)	85 (74,5-89,0)	88 (78,0-90,5)
CD3 <sup>+</sup> (abs)	1,13 (0,95-1,35)	1,2 (1,03-1,39)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	2,4 (1,9-3,0)	2,5 (2,1-3,3)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (abs)	0,034 (0,023-0,050)	0,038 (0,029-0,051)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	10 (5,75-14,10)	9 (6,0-11,1)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (abs)	0,14 (0,068-0,180)	0,13 (0,077-0,170)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	39,5 (26,5-48,5)	39,5 (28-49)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (abs)	0,53 (0,35-0,71)	0,54 (0,39-0,73)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%) <sup>*</sup>	2,55 (2,0-3,4)	2,8 (2,0-3,5)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (abs)	0,037 (0,024-0,054)	0,039 (0,026-0,055)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> (%)	1,35 (1-2)	1,2 (0,7-1,9)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> (abs)	0,02 (0,011-0,031)	0,017 (0,009-0,027)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	44 (26,5-60,0)	42 (31,0-54,5)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs)	0,53 (0,38-0,82)	0,58 (0,43-0,77)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (%)	28 (18,0-49,5)	30 (21-43)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (abs)	0,35 (0,25-0,57)	0,42 (0,3-0,6)
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> (%)	5,5 (0,1-11,5)	2 (0,1-7)
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> (abs)	0,061 (0,0016-0,2000)	0,027 (0,0015-0,0980)
IgA (г/л) / IgA (g/L)	0,44 (0,30-1,67)	0,4 (0,24-0,60)
IgM (г/л) / IgM (g/L)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,40-0,76)
IgG (г/л) / IgG (g/L)	7,29 (5,55-9,26)	8 (6,05-9,33)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (%)	6 (4-8)	6 (4,0-8,5)
CD3 <sup>+</sup> CD16 (abs)	0,091 (0,046-0,130)	0,086 (0,046-0,130)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (%)	3 (1,75-5,00)	2 (1-5)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> Gr (abs)	0,039 (0,017-0,080)	0,031 (0,015-0,075)
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> (%)	73,5 (59,5-83,5)	70,5 (52-80)
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> (abs)	0,25 (0,17-0,32)	0,24 (0,18-0,31)
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> (%)	33,5 (21-50)	*28 (18,5-42,5)
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> (abs)	0,11 (0,072-0,170)	0,094 (0,058-0,160)
CD14 <sup>+</sup> CD289 <sup>+</sup> (%)	10 (9-12)	*4,2 (2,3-10,0)
CD14 <sup>+</sup> CD289 <sup>+</sup> (abs)	0,034 (0,026-0,045)	*0,017 (0,0086-0,0330)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	79 (64-87)	73,2 (58-84)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (abs)	1,11 (0,74-1,35)	1,05 (0,75-1,30)

Примечание. \* – различия статистически значимы при p < 0,05, согласно U-критерию Манна-Уитни.

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 COVID

Показатели Indicators	Аутоиммунный фенотип Autoimmune phenotype	Инфекционный фенотип Infectious phenotype
CD3 <sup>+</sup> (%)	88 (84-91)	87 (82-91)
CD3 <sup>+</sup> (abs)	1,24 (0,95-1,39)	1,17 (0,98-1,44)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	3,5 (3,1-4,2)	3,5 (2,1-5,2)
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (abs)	0,05 (0,039-0,058)	0,049 (0,031-0,075)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	10 (7-14)	10 (7-14)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (abs)	0,15 (0,082-0,190)	0,15 (0,10-0,19)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	39 (30-53)	33 (27-41)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (abs)	0,48 (0,38-0,78)	0,43 (0,34-0,69)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)*	2,4 (1,8-2,8)	*2,8 (2,1-3,3)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (abs)	0,032 (0,024-0,040)	0,039 (0,028-0,055)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> (%)	0,7 (0,6-1,0)	*1,05 (0,6-2,0)
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> (abs)	0,011 (0,0078-0,0140)	*0,015 (0,0071-0,0280)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	39 (30-59)	50 (42-55)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (abs)	0,59 (0,39-0,83)	0,63 (0,55-0,80)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (%)	30 (21-46)	39,5 (23-48)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (abs)	0,45 (0,29-0,66)	0,53 (0,33-0,66)
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> (%)	2 (0-4)	1,1 (0-8)
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> (abs)	0,018 (0,000-0,061)	0,011 (0,0-0,1)
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 (0,40-0,75)	0,6 (0,4-0,7)
IgG (г/л) / IgG (g/L)	3,7 (1,68-8,76)	4,58 (2,00-6,88)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (%)	5 (3-11)	6 (4-8)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (abs)	0,063 (0,04-0,15)	0,079 (0,055-0,12)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (%)	3 (1-8)	2 (1-5)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> Gr <sup>+</sup> (abs)	0,042 (0,016-0,110)	0,035 (0,016-0,067)
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> (%)	80 (74-85)	*61,5 (44-72)
CD14 <sup>+</sup> CD282 <sup>+</sup> (abs)	0,26 (0,20-0,35)	*0,2 (0,13-0,28)
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> (%)	35 (23-56)	28,5 (18-46)
CD14 <sup>+</sup> CD284 <sup>+</sup> (abs)	0,11 (0,075-0,200)	0,099 (0,062-0,160)
CD14 <sup>+</sup> CD289 <sup>+</sup> (%)	9 (7-11)	*3,1 (2,1-8,0)
CD14 <sup>+</sup> CD289 <sup>+</sup> (abs)	0,028 (0,021-0,038)	*0,012 (0,0073-0,0270)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	84 (65-90)	*63,5 (50-76)
CD14 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (abs)	1,14 (0,85-1,32)	*0,86 (0,60-1,21)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

## Заключение

Снижение количества моноцитов с фенотипом CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> в циркуляции так же, как и снижение числа Т-регуляторных лимфоцитов, не только отражает патогенетическую роль осла-

бления иммуносупрессии в клинической манифестации аутоиммунной патологии, но и может быть предложено в качестве диагностического и прогностического показателя различия клинических фенотипов ОВИН.

## Список литературы / References

1. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В. В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей варибельной 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. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2023, Vol. 14, no. 4, pp. 17-21. (In Russ.)]
2. Agarwal S., Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2019, Vol. 123, no. 5, pp. 454-460.
3. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., de la Morena M.T., Espinosa-Rosales F.J., Hammarström L., Nonoyama S., Quinti I., Routes J.M., Tang M.L.K., Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 1, pp. 38-59.
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.
5. Galicia G., Gommerman J.L. Plasmacytoid dendritic cells and autoimmune inflammation. *Biol. Chem.*, 2014, Vol. 395, no. 3, pp. 335-346.
6. Ghafoor A., Joseph S.M. Making a Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency: A Review. *Cureus*, 2020, Vol. 12, no. 1, e6711. doi: 10.7759/cureus.6711.
7. Haymore B.R., Mikita C.P., Tsokos G.C. 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.
8. Leonardi L., Lorenzetti G., Carsetti R., Ferrari S., di Felice A., Cinicola B., Duse M. Rare TACI mutation in a 3-year-old boy with CVID phenotype. *Front. Pediatr.*, 2019, no. 7, 418. 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 with autoimmune diseases and its association with increased numbers of CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> T and CD21<sup>low</sup> B cells. *Allergol. Immunopathol.*, 2019, Vol. 47, no. 5, pp. 457-466.
10. Mormile I., Punziano A., Riolo C.A., Granata F., Williams M., de 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, no. 12, 652487. 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.
12. Remiker A., Bolling K., Verbsky J. Common variable immunodeficiency. *Med. Clin. North. Am.*, 2024, Vol. 108, no. 1, pp. 107-121.
13. Rutkowska-Zapała M., Grabowska-Gurgul A., Lenart M., Szaflarska A., Kluczevska A., Mach-Tomalska M., Baj-Krzyworzeka M., Siedlar M. Gene signature of regulatory T cells isolated from children with selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Cells*, 2024, Vol. 3, no. 5, 417. doi: 10.3390/cells13050417.

14. Saber M.M., Monir N., Awad A.S., Elsherbiny M.E., Zaki H.F. TLR9: A friend or a foe. *Life Sci.*, 2022, no. 307, 120874. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120874.
15. Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Oksenhendler E., Picard C., Puel A., Puck J., Seppänen M.R.J., Somech R., Su H.C., Sullivan K.E., Torgerson T.R., Meys I. 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.

---

**Авторы:**

**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

**Андреева И.И.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**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

---

**Authors:**

**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

**Andreeva I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

---

Поступила 28.03.2024  
Отправлена на доработку 30.03.2024  
Принята к печати 03.04.2024

---

Received 28.03.2024  
Revision received 30.03.2024  
Accepted 03.04.2024