10.46235/1028-7221-17530-OOT

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сизякина Л. П. [1],
Андреева И. И. [1],
Харитнова М. В. [1]

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

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.46235/1028-7221-17530-OOT

OPTIMIZATION OF THE EFFECTIVENESS OF REPLACEMENT THERAPY IN COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

Sizyakina L. P. [a],
Andreeva I. I. [a],
Kharitonova M. V. [a]

[a] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

Резюме

Введение. Несмотря на то, что угнетение антителопродукции – ведущий признак общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), причины нарушения окончательно не расшифрованы, хотя многочисленные исследования подтверждают вовлеченность в патогенез этого варианта врожденных дефектов иммунитета клеточного компартмента иммунного ответа. В ряде случаев, несмотря на эффективную заместительную терапию, пациенты с ОВИН продолжают болеть. Разработка и внедрение схем комбинированной терапии посредством дополнительного, к иммуноглобулинотерапии, воздействия на клеточное звено иммуногенеза представляет интерес. Цель: клинико-иммунологическая характеристика эффективности применения комбинированной иммунотропной терапии у пациентов с ОВИН. Материал и методы. Группу наблюдения составили 7 человек. Критерии включения: установленный диагноз ОВИН, регулярная заместительная терапия ВВИГ с подтверждением претрансфузионного уровня IgG не менее 8,0 г/л, четыре и более эпизодов обострений очагов хронических инфекций в течение года. Наряду с проведением ежемесячной заместительной терапии ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы пациенты получили ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид): 1 мг утром, 1 мг вечером под язык 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев, с повтором полной схемы через полгода. Оценку параметров иммунной системы проводили до начала комбинированной терапии и через год после инициации. Статистический анализ полученных результатов иммунологического тестирования осуществляли с использованием программы StatTech v. 1.2.0 и Statistica SPSS v.26. Результаты и обсуждение. Частота осложнений сформированных ранее очагов хронической инфекции в среднем в течение предшествующего года составила 5,1±1,1, среднее количество дней применения антибиотиков 38,3±12,4. Результаты иммунологического тестирования демонстрировали однонаправленные изменения у всех пациентов, выбранных в группу для проведения комбинированной терапии в виде угнетения параметров, характеризующих функциональный потенциал клеточного компонента врожденного иммунного ответа. В течение года комбинированной терапии число эпизодов инфекционной манифестации составило 2,1±1,3, среднее количество дней применения антибиотиков для купирования инфекционных осложнений было равно 10,7±4,3. Результаты иммунологического обследования подтвердили, что клиническое улучшение течения ОВИН на фоне комбинированной терапии сопряжено с изменениями показателей, чьи нарушения были зафиксированы до начала применения иммунотропного препарата. Выводы: применение ликопида в качестве дополнительного иммунокорригирующего воздействия у пациентов с ОВИН приводит к повышению эффективности заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, в основе улучшения клинического течения лежит эффект воздействия на функциональный потенциал клеток системы врожденного иммунитета.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.46235/1028-7221-17530-OOT

Ключевые слова: ОВИН; ликопид; заместительная терапия; врожденный иммунитет; моноциты; нейтрофильные гранулоциты.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

Abstract

Introduction. Suppression of antibody production is a leading symptom of common variable immunodeficiency (CVID), but the causes of this disorder have not been fully elucidated. However, numerous studies confirm the involvement of the cellular compartment of the immune response in the pathogenesis of this variant of innate immune defects. In some cases, despite effective replacement therapy, patients with CVID continue to be ill. The development and implementation of combination therapy regimens through additional effects on the cellular link of immunogenesis is of interest. The purpose of the study: Clinical and immunological characteristics of the effectiveness of combined immunotropic therapy in patients with CVID. Materials and methods. The observation group consisted of 7 people. Inclusion criteria: established diagnosis of CVID, regular IVIG replacement therapy with confirmation of a pre-transfusion IgG level of at least 8.0 g/l, four or more episodes of exacerbation of foci of chronic infections during the year. Patients received monthly IVIG replacement therapy at a dose of 0.4 g/kg body weight and glucosaminylmuramyl dipeptide at a regimen of 1 mg in the morning and 1 mg in the evening sublingually for 10 days each month for three months. The course was repeated after six months. Immune system parameters were assessed before the start of combination therapy and one year later. Results. The frequency of complications of foci of chronic infection during the previous year was 5.1±1.1, the average number of days of antibiotic use was 38.3±12.4. The results of immunological testing showed suppression of the parameters of the cellular component of the innate immune response. During the year of combination therapy, the number of episodes of infectious manifestation was 2.1±1.3, the average number of days of antibiotic use to relieve infectious complications was 10.7±4.3. The results of the immunological examination confirmed that the clinical improvement in the course of CVID is associated with changes in the indicators that were identified before the start of the use of the immunotropic drug.Conclusions. The use of licopid as an additional immunocorrective effect in patients with CVID leads to an increase in the effectiveness of replacement therapy with intravenous immunoglobulins

Keywords: CVID; lycopid; replacement therapy; innate immunity; monocytes; neutrophilic granulocytes.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

1 Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) характеризуется снижением выработки антител и повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям [5]. Несмотря на то, что угнетение антителопродукции – ведущий признак ОВИН, причины нарушения окончательно не расшифрованы, хотя многочисленные исследования подтверждают вовлеченность в патогенез этого варианта врожденных дефектов иммунитета клеточного компартмента иммунного ответа. Заместительная терапия с помощью внутривенных инфузий иммуноглобулина G приводит не только к снижению количества и качества течения инфекций, но и стабилизирует некоторые, исходно нарушенные параметры Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, что также указывает на взаимосвязь между недостаточным контролем над инфекциями с помощью антител и нарушениями клеточного звена как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа [7]. С другой стороны, в ряде случаев, несмотря на регулярную и эффективную, с позиции достижения претрансфузионного уровня IgG, заместительную терапию, пациенты с ОВИН продолжают болеть. Это обстоятельство также подтверждает вовлеченность в клиническую реализацию иммунной недостаточности нарушенных потенций клеточных компонентов иммунного ответа [3,4,6]. Пациенты с ОВИН представляют основную когорту взрослых с ПИД гуморального звена, поэтому повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни таких больных, в том числе трудоспособности, является актуальной темой [2]. Разработка и внедрение схем комбинированной терапии посредством дополнительного, к иммуноглобулинотерапии, воздействия на клеточное звено иммуногенеза может стать одним из практических инструментов решения проблемы повышения эффективности терапии и, соотвественно, качества жизни при ОВИН [1].

Цель исследования: клинико-иммунологическая характеристика эффективности применения комбинированной иммунотропной терапии у пациентов с ОВИН.

2 Материал и методы

Группу наблюдения составили 7 человек (женщин – 3, мужчин – 4), находящиеся на диспансерном наблюдении в НИИ клинической иммунологии Ростовского государственного медицинского университета. Критерии включения: установленный диагноз ОВИН, регулярная заместительная терапия ВВИГ с подтверждением претрансфузионного уровня IgG не менее 8,0 г/л, четыре и более эпизодов обострений очагов хронических инфекций в течение года до комбинированной терапии. Наряду с проведением ежемесячной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4 г/кг массы пациенты получили ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) – полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

Применялась следующая схема: 1 мг утром, 1 мг вечером под язык 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев, с повтором полной схемы через полгода. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол 10/25 от 20.05.2025). Оценку параметров иммунной системы проводили с использованием проточной цитофлюориметрии (цитофлюориметр DxFLEX, Beckman Coulter), радиальной иммунодиффузии в геле, спектрофотометрического анализа кислородпродуцирующей метаболической активности нейтрофилов. При фенотипической характеристике иммунокомпетентных клеток применяли соответствующие сочетания моноклональных антител (производство Beckman Coulter). Группа контроля представлена результатами иммунологического тестирования 10 практически здоровых доноров. Статистический анализ полученных результатов иммунологического тестирования, проведенного до начала комбинированной терапии и через год, осуществляли с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия) и Statistica SPSS v.26. Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна-Уитни. Для выявления различий до и после терапии использовали критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при $p<0,05$. Количественные данные представляли в формате Me [Q1; Q3].

3 Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом ОВИН, приводящееся в НИИ клинической иммунологии Ростовского медуниверситета, подразумевает регулярный контроль за соблюдением схем и режимов заместительной терапии, характером клинического течения заболевания. Так, у семи человек из 18, находящихся в регистре пациентов с ПИД, были отмечены признаки, свидетельствующие о недостаточном эффекте заместительной терапии, а именно: частота осложнений сформированных ранее очагов хронической инфекции (хронический синусит, хронический бронхит, хронический конъюнктивит) составила 4 и более эпизодов в год, в среднем в течение предшествующего года 5,1±1,1, среднее количество дней применения антибиотиков для лечения инфекционных процессов за этот период оказалось равным 38,3±12,4. Результаты иммунологического тестирования также демонстрировали однонаправленные изменения у всех пациентов, выбранных в группу для проведения комбинированной терапии (табл.1)

Как следует из представленных данных, изменения в виде угнетения параметров, характеризующих функциональный потенциал, затрагивают клеточный компонент врожденного иммунного ответа: отмечается угнетение индуцированной внешним стимулом продукции активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами – об этом свидетельствует низкое значение коэффициента стимуляции НСТ-теста; лимфоидные клетки врожденного

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

иммунитета характеризует низкое содержание внутриклеточного фермента грнзима B, индуцирующего апоптоз клеток-мишеней; моноцитарный ряд отличает угнетение экспрессии одного из ведущих в распознавании бактериальных паттернов TLR 4, а также ослабление перераспределения в M1 вариант, что документируется снижением доли HLA DR^+ моноцитов. В этой связи представляется целесообразным применение ликопида для восстановления сниженных ресурсов клеточных факторов иммунного ответа в сочетании с продолжением регулярной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Следует отметить, что в течение года комбинированной терапии у всех пациентов, в сравнении с исходными данными, снизилась частота обострений очагов хронической инфекции до 1-2 раз в год, у одного из семи человек не отмечено ни одного эпизода инфекционной манифестации (в целом в группе наблюдения 2,1±1,3), а среднее количество дней применения антибиотиков для купирования инфекционных осложнений было равно 10,7±4,3. Результаты иммунологического обследования представлены в таблице 2.

Исходя из данных таблицы можно констатировать, что клиническое улучшение течения ОВИН на фоне комбинированной терапии сопряжено с изменениями показателей, чьи нарушения были зафиксированы до начала применения иммунотропного препарата. Так, отмечается повышение адаптационного потенциала кислородзависимого нейтрофильного фагоцитоза, увеличение доли натуральных киллеров, содержащих гранзим B, повышение экспрессии TLR4 моноцитами, также как и увеличение числа моноцитарных HLA DR^+ клеток. Обращает на себя внимание факт, что такие параметры, как количество Т-лимфоцитов и их субпопуляционное перераспределение, число В-лимфоцитов, натуральных киллеров, $TLR2^+$ моноцитов, спонтанная активность нейтрофилов, также как и уровень сывороточных иммуноглобулинов не претерпели существенной динамики в течение года.

4 Выводы:

1. Применение ликопида в качестве дополнительного иммунокорригирующего воздействия у пациентов с ОВИН приводит к повышению эффективности заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами
2. В основе улучшения клинического течения лежит эффект воздействия на функциональный потенциал клеток системы врожденного иммунитета: повышение адаптационных ресурсов кислородпродуцирующего метаболизма нейтрофилов, увеличение количества цитолитически активных форм натуральных киллеров, повышение способности моноцитов к реализации антигенраспознающей и антигенпрезентирующей функций.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Показатели клеточного звена, имеющие статистически значимые отличия по сравнению с контролем, у пациентов с ОВИН до начала комбинированной терапии

Table 1. Cellular parameters with statistically significant differences compared to controls in patients with CVID before the start of combination therapy

Показатель Indicator		Группа контроля Control group	p
К ст. НСТ (у.е.) К st. NBT (c.u.)	1.4 [1.3; 1.4]	2.1 [1.9; 2.2]	0.004
$CD16^+CD56^+Gr^+$ (%)	4.6 [3; 7]	10 [8; 11]	0.0001
$CD14^+CD284^+$ (%)	11 [9; 14]	20 [15; 23]	0.001
$CD14^+HLA\ DR^+$ (%)	60 [54; 67]	85 [80; 92]	0.001

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17530-OOT

Таблица 2. Показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа у пациентов с ОВИН на фоне комбинированной терапии

Table 2. Indicators of innate and adaptive immune response in patients with CVID during combination therapy

Показатель Indicator	Исходные данные Initial data	Через год After a Year	p
$CD3^+$ (%)	80 [76; 84]	79 [74; 84]	0.84
$CD4^+$ (%)	35 [30; 47]	36[29; 45]	0.42
$CD8^+$ (%)	44[41; 48]	45[39; 48]	0.77
$CD19^+$ (%)	7[4; 12]	6 [4; 10]	0.67
IgA (г/л) IgA (g/l)	0.2 [0.1; 0.5]	0.2 [0.1; 0.5]	0.9
IgM (г/л) IgM(g/l)	0.5[0.2; 0.9]	0.5[0.3; 0.7]	0.5
IgG (г/л) IgG (g/l)	8.7[8; 9]	9.3[9; 10.3]	0.8
НСТ сп. (у.е.) NBT sp. (c.u.)	98[89; 99]	100[92; 103]	0.05
Кст НСТ (у.е.) K st. NBT (c.u.)	1.4 [1.3; 1.4]	1.7 [1.6;1.9]	0.01
$CD16^+CD56^+$ (%)	11.5 [10;12.8]	11.5 [10;13.3]	0.9
$CD16^+CD56^+Gr^+$ (%)	4.6 [3; 7]	9[7;12]	0.001
$CD14^+$ CD 282^+ (%)	71[62; 78]	66[54; 72]	0.07
$CD14^+CD284^+$ (%)	11 [9; 14]	19[18; 21]	0.001
$CD14^+$HLA DR^+ (%)	60 [54; 67]	74 [70; 77]	0.001

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.46235/1028-7221-17530-OOT

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры
Адрес: 344022, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Телефон +7-919-892-47-34
e-mail: iai3012@rambler.ru
Irina I. Andreeva, PhD, MD (Medicine), professor of the department
Address: 344022, 29 Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, Russia
Telephone +7-919-892-47-34
e-mail: iai3012@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
Lyudmila P. Sizyakina, PhD, MD (Medicine), professor, head of the department

Харитонова Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией
Maria V. Kharitonova, PhD (Medicine), head of the laboratory
подразделение и учреждение

Блок 3. Метаданные статьи

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
OPTIMIZATION OF THE EFFECTIVENESS OF REPLACEMENT THERAPY IN COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОВИН
COMBINATION THERAPY FOR CVID

Ключевые слова: ОВИН; ликопид; заместительная терапия; врожденный иммунитет; моноциты; нейтрофильные гранулоциты.
Keywords: CVID; lycopid; replacement therapy; innate immunity; monocytes; neutrophilic granulocytes.

Школа Клинической Иммунологии «Сочи-2026».
Количество страниц текста – 3,
Количество таблиц – 2,
Количество рисунков – 0.
30.04.2026

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И., Яковлев А.А., Баштовая О.А. Эффективность комплексной терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией // Медицинский вестник Юга России. - 2018. - Т. 9, № 4. - С. 57-62.	Krolevets D.I., Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Yakovlev A.A., Bashtovaya O.A.Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia. Medical Herald of the South of Russia, 2018, Vol. 9, no. 3, pp. 57–62. (In Russ.)	DOI: 10.21886/2219–8075–2018–9–4–57–62
2.	Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Фролов Е.А. Как не пропустить пациента с первичным иммунодефицитом?// Терапия. - 2020. - Т. 6, № 2 (36). - С. 174-180.	Latysheva T.V., Latysheva E.A., Setdikova N.Kh., Frolov E.A. How not to miss a patient with primary immunodeficiency? Therapy, 2020, no. 2, pp. 174–180.	DOI: 10.18565/therapy.2020.2.174-180
3.	Chakraborty S., Kumari R., Gupta D., Makharia G.K., Ahuja V., Kumar P., Mitra D.K. Interleukin-9 rescues class switching of Memory B cells derived from Common variable immunodeficiency patients. Clin Immunol., 2023, no.254:109697		DOI: 10.1016/j.clim.2023.109697.
4.	Filion C.A., Taylor-Black S., Maglione P.J., Radigan L., Cunningham-Rundles C. Differentiation of Common Variable		DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.004.

	Immunodeficiency From IgG Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract., 2019, Vol.7, no. 4, pp. 1277-1284		
5.	Kahn A., Luque G., Cuestas E., Basquiera A., Ricchi B., Schmitz-Abe K., Charbonnier L.M., Benamar M., Motrich R.D., Chatila T.A., Rivero V.E. Immunological biomarkers associated with survival in a cohort of Argentinian patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol Glob., 2024, Vol. 23, no. 3(4), pp100311.		DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100311
6.	Neirinck J., Buysse M., De Vriendt C., Hofmans M., Bonroy C. The role of immunophenotyping in common variable immunodeficiency: a narrative review. Crit Rev Clin Lab Sci., 2025, Vol.62, no. 2, pp. 65-84.		DOI: 10.1080/10408363.2024.2404842.
7.	Paquin-Proulx D., Santos B.A., Carvalho K.I., Toledo-Barros M., Barreto de Oliveira A.K., Kokron C.M., Kalil J., Moll M., Kallas E.G., Sandberg J.K.. IVIg immune reconstitution treatment alleviates the state of persistent immune activation and suppressed CD4 T cell counts in	.	DOI: 10.1371/journal.pone.0075199.

10.46235/1028-7221-17530-OOT

	CVID. PLoS One., 2013 Oct Vol.9, no. 8(10), e75199.		

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)