

КЛИНИКО-ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОБЩЕГО ВАРИАБЕЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ВЗРОСЛЫХ

**Новикова И.А.¹, Прокопович С.С.¹, Саливончик А.П.²,
Романива О.А.²**

¹ УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Исследовали особенности экспрессии дифференцировочных маркеров лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии в комплексе с клиническими проявлениями у 30 взрослых пациентов (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст 37,5±12,3 года) с установленным диагнозом «общий переменный иммунодефицит» (ОВИД). Обследование пациентов проводилось в период очевидного отсутствия инфекционно-воспалительных заболеваний. Выявлено, что доминирующим иммунофенотипом у взрослых пациентов с ОВИД является увеличение содержания в крови Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) с высокой экспрессией маркеров активации HLA-DR⁺ и CD38⁺ и снижение изотип-переключенных В-лимфоцитов IgD⁺27⁺ (практически у 100% обследованных лиц). Максимальная степень увеличения количества Т-киллеров отмечалась у пациентов с низким уровнем В-лимфоцитов (CD19⁺ менее 6%, $p = 0,005$) и минимальной концентрацией IgG в сыворотке крови (менее 2 г/л, $p = 0,02$). Содержание изотип-переключенных В-клеток коррелировало с уровнем IgG, а также суммарной концентрацией сывороточных иммуноглобулинов А, М и G ($p = 0,02$; $p = 0,003$). У взрослых пациентов ОВИД с сочетанным клиническим фенотипом «инфекционный синдром + аутоиммунное заболевание» содержание изотип-переключенных В-лимфоцитов, IgG и суммарная концентрация Ig в крови значительно ниже ($p = 0,04$; $p = 0,03$ и $p = 0,02$), а активированных Т-киллеров с экспрессией HLA-DR⁺ и CD38⁺ – выше ($p_{\%} = 0,01$; $p_{\text{абс}} = 0,02$ и $p_{\%} = 0,004$; $p_{\text{абс}} = 0,001$ соответственно) по сравнению с пациентами с изолированным инфекционно-воспалительным синдромом. Также нами установлено, что среди пациентов с наименьшим количеством изотип-переключенных В-клеток IgD⁺27⁺ (менее 5%) и концентрацией сывороточного IgG (менее 2 г/л) частота встречаемости лимфопролиферативного синдрома выше ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). Таким образом, низкое содержание изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти в периферической крови наиболее характерно для пациентов с более тяжелым клиническим фенотипом ОВИД.

Ключевые слова: лимфоциты, иммунофенотипический анализ, иммуноглобулины, общая переменная иммунологическая недостаточность, взрослые пациенты, фенотипы

Адрес для переписки:

Прокопович Светлана Сергеевна
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
Тел.: +375 (232) 35-98-38.
E-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Address for correspondence:

Prokopovich Svetlana S.
Gomel State Medical University
246000, Republic of Belarus, Gomel, Lange str., 5.
Phone: +375 (232) 35-98-38.
E-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Образец цитирования:

И.А. Новикова, С.С. Прокопович, А.П. Саливончик, О.А. Романива «Клинико-иммунофенотипические аспекты общего переменного иммунодефицита у взрослых» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 195-200.

doi: 10.15789/1563-0625-CAI-2185

© Новикова И.А. и соавт., 2022

For citation:

I.A. Novikova, S.S. Prokopovich, A.P. Salivonchik, O.A. Romaniva "Clinical and immunophenotypic aspects of common variable immunodeficiency in adults", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 195-200.

doi: 10.15789/1563-0625-CAI-2185

DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-2185

CLINICAL AND IMMUNOPHENOTYPIC ASPECTS OF COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY IN ADULTS

Novikova I.A.^a, Prokopovich S.S.^a, Salivonchik A.P.^b, Romaniva O.A.^b

^a Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

^b Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Abstract. Features of expression of differentiation markers of peripheral blood lymphocytes were studied by flow cytofluorimetry in combination with clinical manifestations in 30 adult patients (12 men and 18 women, mean age 37.5 ± 12.3 years) with the established diagnosis of common variable immunodeficiency (CVID). The examination of patients was carried out in the period of obvious absence of infectious and inflammatory diseases. It was found that the dominant immunophenotype in adult patients with CVID is an increase in the blood content of T cytotoxic lymphocytes ($CD3^+CD8^+$) with high expression of activation markers $HLA-DR^+$ and $CD38^+$ and a decrease in isotype-switched B lymphocytes IgD^+27^+ (in almost 100% of the examined individuals). The maximum degree of increase in the number of T killers was observed in patients with a low level of B lymphocytes ($CD19^+$ less than 6%, $p = 0.005$) and a minimum concentration of IgG in the blood serum (less than 2 g/l, $p = 0.02$). The content of isotype-switched B cells correlated with the level of IgG, as well as the total concentration of serum immunoglobulins A, M and G ($p = 0.02$; $p = 0.003$). In adult CVID patients with the combined clinical phenotype “infectious syndrome + autoimmune disease”, the content of isotype-switched B lymphocytes, IgG and the total concentration of Ig in the blood is significantly lower ($p = 0.04$; $p = 0.03$ and $p = 0.02$), and activated T killers with $HLA-DR^+$ and $CD38^+$ expression are higher ($p_{\%} = 0.01$; $r_{abs} = 0.02$ and $p_{\%} = 0.004$; $r_{abs} = 0.001$, respectively) compared to patients with isolated infectious – inflammatory syndrome. We also found that among patients with the lowest number of isotype-switched IgD^+27^+ B cells (less than 5%) and serum IgG concentration (less than 2 g/l), the incidence of lymphoproliferative syndrome is higher ($p = 0.04$ and $p = 0.01$, respectively). Thus, the low content of isotype-switched memory B lymphocytes in peripheral blood is most characteristic of patients with a more severe clinical phenotype of CVID.

Keywords: lymphocytes, immunophenotypic analysis, immunoglobulins, common variable immunodeficiency, adult patients, phenotypes

Введение

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) представляет собой первичный гуморальный иммунодефицит, характеризующийся нарушением антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов и приводящий к недостаточной продукции иммуноглобулинов [5, 8]. В настоящее время выявлены множественные иммунологические аномалии при данном заболевании, касающиеся практически всех звеньев иммунной системы, что приводит к развиту глобальной иммунной дисрегуляции [4]. Это не только нарушение дифференцировки В-лимфоцитов, но различные количественные и функциональные дефекты Т-клеток, естественных киллеров, фагоцитов, нарушение продукции цитокинов, снижение экспрессии костимулирующих молекул (BAFFR, TACI, CD40L, ICOS и др.) [1, 2, 4]. В совокупности эти изменения могут играть немаловажную роль в патогенезе и прогрессировании ОВИД [2]. Кроме иммунологической гетерогенности для ОВИД характерна выраженная неоднородность клинических про-

явлений, даже у пациентов с одним и тем же генетическим вариантом заболевания [4, 7]. Клинический спектр ОВИД разнообразен и включает рецидивирующие синупульмональные инфекции, бронхоэктазы, энтеропатии, аутоиммунные и гранулематозные заболевания, неопластические процессы [6, 7, 10]. Максимальная иммунологическая и клиническая вариативность ОВИД наблюдается у взрослых, что, возможно, связано с более высокой долей неинфекционных осложнений и прогрессирующим течением заболевания [3, 4]. Данный факт затрудняет эффективную диагностику ОВИД, прогнозирование его течения и подбор индивидуализированных схем лечения.

Цель работы – установить наличие клинико-иммунологических взаимосвязей у взрослых пациентов с ОВИД.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-иммунологических особенностей 30 пациентов с установленным диагнозом ОВИД (Common Variable Immunodeficiency diagnostic criteria; ESID,

2020), из них 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст $37,5 \pm 12,3$ года. Все пациенты наблюдались в отделении иммунопатологии и аллергологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь) с 2014 по 2020 год. Обследование проводилось в период очевидного отсутствия инфекционно-воспалительных заболеваний. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с когортой пациентов и не имеющих клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

Типирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с использованием аппарата BD FACS Canto II (США) с помощью наборов моноклональных антител фирм Beckman Coulter (Франция) и Becton, Dickinson and Company (США), конъюгированных с флюорохромами. Оценивали содержание: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD16/CD56^+$, $HLA-DR^+$, $CD38^+$, IgD^+CD27^- , IgD^+CD27^+ , IgD^-CD27^+ лимфоцитов. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке определяли иммунотурбидиметрически на анализаторе Architect C8000.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ StatSoft Statistica 13.0 (Trial-версия) и GraphPad Prism версии 9. Оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. 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 критерия Манна–Уитни (U-критерий). Для проведения корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент Спирмена. Критический уровень нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные иммунологического обследования пациентов с ОВИД представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, общее количество лимфоцитов в периферической крови пациентов с ОВИД не отличалось от контрольной группы. В то же время у них отмечалось более высокое содержание Т-лимфоцитов ($p_{\%} < 0,001$), прежде всего за счет $CD3^+CD8^+$ клеток ($p_{\%} < 0,001$; $p_{abc} = 0,004$), тогда как количество $CD3^+CD4^+$ клеток, напротив, уменьшалось ($p_{\%} = 0,009$; $p_{abc} = 0,006$), что приводило к снижению соотношения $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что степень увеличения уровня Т-киллеров была максимально выраженной у пациентов с концен-

трацией IgG в сыворотке менее 2 г/л ($p = 0,02$, данные в таблице не приведены). Также наблюдалось значимое увеличение содержания НКТ-лимфоцитов ($CD3^+CD16/CD56^+$) ($p_{\%} = 0,018$; $p_{abc} = 0,033$) и Т-клеток с маркерами ранней и поздней активации $CD3^+CD38^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ ($p_{\%, abc} < 0,001$; и $p_{\%, abc} < 0,001$ соответственно), причем экспрессия именно этих маркеров ($CD38$ и $HLA-DR$) повышалась в максимальной степени (более чем в 10 раз). Более углубленный анализ субпопуляционного состава активированных лимфоцитов продемонстрировал преобладающий вклад Т-цитотоксических клеток. У всех больных наблюдалось значимое увеличение содержания субпопуляций $CD3^+CD8^+CD38^+$, $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ ($p = 0,03$; $p = 0,04$ соответственно), тогда как среди Т-хелперов увеличивалось только количество клеток с экспрессией $HLA-DR^+$ ($p = 0,04$), но не $CD38^+$, которые, напротив, имели тенденцию к снижению. Таким образом, у обследованных нами пациентов с ОВИД активация Т-клеточного звена происходила преимущественно за счет Т-цитотоксических клеток.

Значение медианы количества В-лимфоцитов в периферической крови пациентов было сниженным относительно группы контроля ($p_{\%} = 0,01$; $p_{abc} = 0,02$), однако при индивидуальном анализе показателей отмечалась выраженная неоднородность изменений. Так, уменьшение содержания $CD19^+$ клеток ниже референтного уровня (9,1–12,4%) наблюдалось только у 13 пациентов (43%), тогда как в остальных случаях (17 человек, 57%) значение данного показателя не изменялось. В указанных подгруппах вектор изменений других иммунологических показателей был одинаковым, однако степень повышения $CD3^+$, $CD3^+CD8^+$ клеток, а также снижения НК-клеток оказалась максимально выраженной именно при низких значениях В-лимфоцитов ($p < 0,001$; $p = 0,005$ и $p = 0,04$ соответственно). Данная особенность подтверждалась наличием обратной взаимосвязи уровня В-лимфоцитов с содержанием $CD3^+$, $CD3^+CD8^+$ клеток ($r_s = -0,675$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,636$; $p < 0,001$ соответственно) и прямой – с количеством НК-клеток ($r_s = 0,379$; $p = 0,04$). Следует отметить, что по экспрессии маркеров активации Т-клеток анализируемые подгруппы не различались, несмотря на значимое отличие по количеству Т-киллеров.

Известно, что основным механизмом патогенеза ОВИД является нарушение дифференцировки В-клеток, одним из проявлений которого служит выраженное снижение содержания изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти (< 70% от возрастной нормы) [3, 5, 9]. В нашем исследовании уменьшение абсолютного и от-

ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОВИД, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. FLOW CYTOMETRY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CVID, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель, единицы измерения Parameter, units of measurement	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты с ОВИД Patients with CVID (n = 30)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /л	6,06 (4,9-7,3)	6,5 (4,4-9,1)
Лимфоциты, % × 10 ⁹ /л Lymphocytes, % × 10 ⁹ /л	32,5 (26,0-39,5) 1,8 (1,44-2,37)	31,0 (23,0-40,5) 1,56 (1,42-2,23)
CD3 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	70,0 (66,7-73,1) 1,3 (0,98-1,67)	78,7 (72,6-86,6)* 1,35 (0,99-1,87)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	43,1 (37,8-47,1) 0,76 (0,62-0,91)	32,3 (28,5-42,5)* 0,58 (0,45-0,78)*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	22,6 (19,6-25,5) 0,43 (0,35-0,56)	36,8 (30,2-47,7)* 0,62 (0,43-0,88)*
ИРИ (соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺) IRI (CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio)	1,95 (1,65-2,08)	0,9 (0,6-1,6)*
CD19 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD19 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	11,6 (9,4-14,0) 0,21 (0,16-0,28)	7,7 (4,5-12,9)* 0,12 (0,05-0,29)*
CD3 ⁺ CD16/CD56 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD16/CD56 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	14,0 (10,6-17,5) 0,26 (0,17-0,35)	10,7 (6,0-12,6)* 0,18 (0,10-0,29)*
CD3 ⁺ CD16/CD56 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD16/CD56 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	3,9 (2,6-5,1) 0,07 (0,05-0,11)	5,9 (2,8-9,3)* 0,1 (0,07-0,15)*
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , % × 10 ⁹ /л	2,5 (1,3-9,0) 0,05 (0,02-0,15)	16,2 (11,6-28,1)* 0,36 (0,13-0,52)*
CD3 ⁺ CD38 ⁺ , % × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD38 ⁺ , % × 10 ⁹ /л	4,2 (3,0-7,3) 0,16 (0,12-0,18)	47,9 (36,5-64,8)* 0,71 (0,56-1,13)*

Примечание. * – различия значимы в сравнении с контрольной группой (p < 0,05; U-критерий Манна–Уитни).

Note. *, the differences are significant in comparison with the control group (p < 0.05; Mann–Whitney U test).

носительного количества CD19⁺IgD⁻27⁺ клеток наблюдалось практически у всех больных (29 человек), однако степень изменения значительно варьировала. В подгруппе пациентов с низким количеством IgD⁻27⁺В-лимфоцитов (менее 5%, 17 человек) содержание непереключенных IgD⁺27⁺В-клеток памяти было значимо ниже (p = 0,02), а наивных В-лимфоцитов (IgD⁺27⁻) –

выше (p = 0,004) в сравнении с пациентами с менее выраженным дефектом изотип-переключенных В-клеток (13 человек). Выявлена выраженная сопряженность между содержанием В-клеток различных стадий дифференцировки (IgD⁻27⁺ vs IgD⁺27⁺ r_s = 0,605; p = 0,002), и (IgD⁻27⁺ vs IgD⁺27⁻ r_s = -0,761; p < 0,001). Интересно также отметить, что только во второй подгруппе паци-

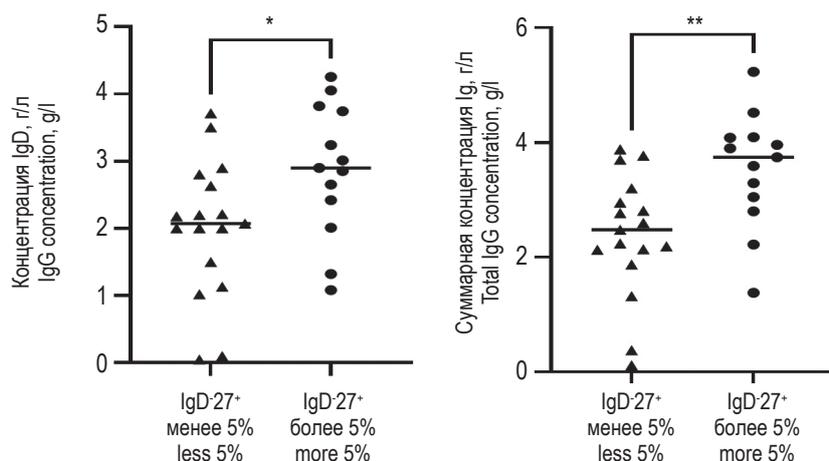


Рисунок 1. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) в зависимости от содержания CD19⁺IgD-27⁺ клеток в крови

Примечание. * – различия значимы, $p < 0,05$; ** – различия значимы, $p < 0,01$.

Figure 1. IgG concentration and total serum Ig concentration as a function of CD19⁺IgD-27⁺ cell count

Note. *, differences are significant, $p < 0.05$; **, differences are very significant, $p < 0.01$.

ентов отмечалась корреляция между содержанием CD19⁺IgD-27⁺ и CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ лимфоцитов ($r_s = -0,736$; $p = 0,002$), которая теряла силу при снижении количества IgD-27⁺В-клеток менее 5%.

У пациентов с выраженным дефектом IgD-27⁺ В-клеток памяти отмечались и более низкие медианные уровни IgG, а также суммарной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М и G ($p = 0,02$ и $p = 0,003$ соответственно) (рис. 1).

Полученные данные указывают на наличие как В-клеточных, так и Т-клеточных нарушений при ОВИД у взрослых пациентов, и их взаимосвязь со степенью гипогаммаглобулинемии, что подтверждает иммунологическую гетерогенность синдрома.

Известно, что клинические проявления ОВИД также многообразны и включают, кроме рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, ряд неинфекционных осложнений, обусловленных иммунорегуляторными нарушениями, включая аутоиммунные проявления, лимфопролиферацию и злокачественные новообразования [5]. Среди обследуемых нами пациентов рецидивирующие инфекции наблюдались в 100% случаев (30 человек), причем у 9 человек (30,0%) они сочетались с аутоиммунными заболеваниями (алопеция, артрит, тиреоидит, цитопения), а в 5 случаях (16,7%) – с лимфопролиферативным синдромом.

Нами выявлено, что у больных ОВИД с инфекционно-воспалительным синдромом без ко-

морбидной патологии (7 человек) по сравнению с пациентами, имеющими сочетанный клинический фенотип «инфекционный синдром + аутоиммунное заболевание» (9 человек) содержание изотип-переключенных В-лимфоцитов в крови оказалось более высоким (7,4% (3,7-8,5) vs 2,6% (0,6-3,6), $p = 0,04$), а активированных Т-киллеров с экспрессией HLA-DR⁺ и CD38⁺ – более низким ($p_{\%} = 0,01$; $p_{\text{абс}} = 0,02$ и $p_{\%} = 0,004$; $p_{\text{абс}} = 0,001$ соответственно). Уровень IgG и суммарная концентрация Ig у пациентов с изолированным инфекционно-воспалительным синдромом значимо выше в сравнении с таковой у пациентов с аутоиммунными заболеваниями на фоне ОВИД ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). Также нами установлено, что среди пациентов с наименьшим содержанием IgD-27⁺В-клеток (менее 5%) и концентрацией сывороточного IgG (менее 2 г/л) частота встречаемости лимфопролиферативного синдрома была выше ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно).

Таким образом, низкое количество изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти (CD19⁺IgD-27⁺) в периферической крови наиболее характерно для пациентов с более тяжелым клиническим фенотипом ОВИД и, возможно, предвещает худший прогноз заболевания. Дальнейшие исследования по установлению взаимосвязей иммунофенотипа с клиническим фенотипом заболевания позволят оптимизировать диагностику и индивидуализировать подходы к лечению пациентов с ОВИД.

Заключение

Доминирующим иммунофенотипом у взрослых пациентов с ОВИД является увеличение содержания в крови Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) с высокой экспрессией маркеров активации HLA-DR⁺ и CD38⁺ и снижение изотип-переключенных В-лимфоцитов IgD⁺27⁺ (практически у 100% обследованных лиц). Степень увеличения количества Т-киллеров была максимальной у больных с низким уровнем

В-лимфоцитов (CD19⁺) и минимальной концентрацией IgG в сыворотке крови (менее 2 г/л, $p = 0,02$). Содержание изотип-переключенных В-клеток зависит от уровня IgG, а также суммарной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М и G ($p = 0,02$; $p = 0,003$).

Количество изотип-переключенных В-лимфоцитов и активированных Т-киллеров с экспрессией HLA-DR⁺ и CD38⁺ в крови пациентов с ОВИД связано с проявлением аутоиммуности.

Список литературы / References

1. Makeeva K.S., Novikova I.A., Salivonchik A.P., Plotnikova N.M. Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с дефицитом иммуноглобулина А // Проблемы здоровья и экологии, 2018. Т. 2, № 56. С. 47-51. [Makeyeva K.S., Novikova I.A., Salivonchik A.P., Plotnikova N.M. The functional status of neutrophils in patients with immunoglobulin A deficiency. *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Ecology Issues*, 2018, Vol. 2, no. 56, pp. 47-51. (In Russ.)]
2. Aggarwal V., Banday A.Z., Jindal A.K., Das J., Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes Dis.*, 2019, Vol. 6, no. 4, pp. 26-37.
3. Ameratunga R., Storey P., Barker R., Jordan A., Koopmans W., Woon S.T. Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 13, no. 3, pp. 257-266.
4. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: dissection of the variable. *Immunol. Rev.*, 2019, Vol. 287, no. 1, pp. 145-161.
5. King J., Hammarstrom L. Screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 38, no. 1, pp. 56-66.
6. Kozlov A.V., Bykova T.A., Borovkova A.S., Averjanova M.Yu., Ovechkina V.N., Morozova E.V., Zubarovskaya L.S., Mamaev N.N., Afanasyev B.V. Common variable immunodeficiency in a child. A case report. *Cell. Ther. Transplant.*, 2017, Vol. 6, no. 4 (21), pp. 60-64.
7. O'Farrill-Romanillos P.M., Herrera-Sánchez D.A., Hernández-Fernández C., López-Rocha E.G. Common immunodeficiency variable in adults. *Rev. Alerg. Mex.*, 2017, Vol. 64, no. 4, pp. 452-462.
8. Resnick E.S., Moshier E.L., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 7, pp. 1650-1657.
9. Saikia B., Gupta S. Common variable immunodeficiency. *Indian J. Pediatr.*, 2016, Vol. 83, pp. 338-344.
10. Tam J., Rautes J. Common variable immunodeficiency. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2013, Vol. 27, no. 4, pp. 260-265.

Авторы:

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

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

Саливончик А.П. — к.б.н., заведующий отделением иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Романива О.А. — к.м.н., врач-иммунолог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

Authors:

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

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

Salivonchik A.P., PhD (Biology), Head, Department of Immunopathology and Allergology, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Romaniva O.A., PhD (Medicine), Immunologist, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Поступила 18.01.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 18.01.2021
Accepted 07.11.2021