

**ЭКСПРЕССИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫХ МАРКЕРОВ В-ЛИМФОЦИТОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*Прокопович С. С.<sup>1</sup>, Новикова И. А.<sup>1</sup>, Плотникова Н. М.<sup>2</sup>, Сердюкова О. А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь

**Введение**

Общая вариабельная иммунологическая недостаточность (ОВИН) является одним из наиболее часто встречаемых первичных иммунодефицитов [1]. Диагностика заболевания осуществляется с использованием целого ряда клинико-лабораторных критериев [2, 3]. Кроме стабильного снижения уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у пациентов учитываются особенности субпопуляционного состава Т и В-лимфоцитов. Так, описано увеличение количества Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ) и НКТ-клеток ( $CD3^+16^+56^+$ ) на фоне снижения содержания Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) и натуральных киллеров ( $CD3^+16^+56^+$ ), повышение экспрессии молекул ранней и поздней активации на Т-лимфоцитах [3]. Однако их изменения носят неоднородный характер. В то же время идентификация иммунофенотипических особенностей лимфоцитов при ОВИН может послужить основой для разработки индивидуализированных подходов к лечению пациентов с данной патологией.

**Цель**

Количественная оценка экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов у пациентов с ОВИН.

**Материал и методы исследования**

В исследование включены 25 пациентов с подтвержденным диагнозом ОВИН в возрасте от 15 до 65 лет. Все пациенты проходили обследование и лечение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в отделении иммунопатологии и аллергологии в период с 2014 по 2020 гг. Диагноз выставлялся с учетом общепринятых критериев [1, 2, 3]. На момент обследования пациенты находились в стадии ремиссии инфекционно-воспалительных заболеваний. Контрольную группу составили 20 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лиц.

Субпопуляции В-лимфоцитов выявляли методом проточной цитофлуориметрии на двухлазерном проточном цитофлуориметре («PAS», Partec) в программе «Partec FloMax» с использованием моноклональных антител фирм «Beckman Coulter» (Франция) и «Becton, Dickinson and Company» (США). Оценивали содержание:  $CD19^+$ ,  $CD19^+IgD^+27^-$ ,  $CD19^+IgD^+27^+$ ,  $CD19^+IgD^-27^+$ . Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G определяли методом ELISA на анализаторе «Architect».

Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ StatSoft «Statistica» 13.0 (Trial-версия) с использованием непараметрических методов: U-критерия Манн — Уитни, корреляционного анализа Спирмена. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (25 %; 75%). Различия считали значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с ОВИН наблюдалось снижение абсолютного количества В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,028$ ). Процентное содержание В-клеток в общей группе пациентов не отличалось от здоровых лиц, но при индивидуальном анализе показателей выявлялась значительная неоднородность отклонений. Так у 14 пациентов (56,0 %) количество В-клеток было снижено и составило 4,6 [2,2; 6,1] ( $p < 0,001$ ); у 4-х пациентов (16 %) повышено (16,5 [15,5; 17,2],  $p = 0,004$ ), а в 7 случаях сохранялось в пределах референтных значений. По клиническим признакам пациенты существенно не различались. Следует отметить, что у двоих пациентов наблюдалось выраженное истощение популяции В-лимфоцитов (количество  $CD19^+$  0,1 и 0,5 %).

По данным литературы типичным дефектом при ОВИН является нарушение дифференцировки В-клеток памяти [1, 3]. Снижение количества изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти ( $CD19^+IgD^-CD27^+$ )  $> 70$  % или их отсутствие является одним из критериев для постановки диагноза ОВИН [4]. В нашем исследовании снижение абсолютного и относительного количества  $IgD$ -переключенных В-лимфоцитов памяти ( $CD19^+IgD^-27^+$ ) наблюдалось практически у всех пациентов (24 человека — 96,0 %). Только у 1 больного содержание  $CD19^+IgD^-27^+$  В-лимфоцитов находилось в пределах референтных значений и составило 25 %. При этом у него наблюдалась стойкая гипогаммаглобулинемия со снижением концентрации  $Ig A$  и  $G$  в сыворотке крови (суммарная концентрация сывороточных  $Ig$  — 4,2 г/л), а также характерная клиническая картина. Количество наивных В-клеток ( $CD19^+IgD^+CD27^-$ ) и изотип-непереключенных клеток-памяти ( $CD19^+IgD^+CD27^+$ ) у пациентов не отличалось от контрольного уровня.

В нашем исследовании при индивидуальном анализе содержания изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти у пациентов с ОВИН выявлена выраженная неоднородность изменений. По степени снижения  $CD19^+IgD^-27^+$  мы разделили пациентов на две подгруппы: в первой подгруппе (8 человек) относительное количество  $CD19^+IgD^-27^+$  клеток составляло более 5 %, во вторую подгруппу вошли 17 человек с выраженным снижением (менее 5 %) переключенных В-клеток памяти (рисунок 1). Значимых отличий по абсолютному и относительному содержанию В-лимфоцитов в выделенных подгруппах не отмечалось.

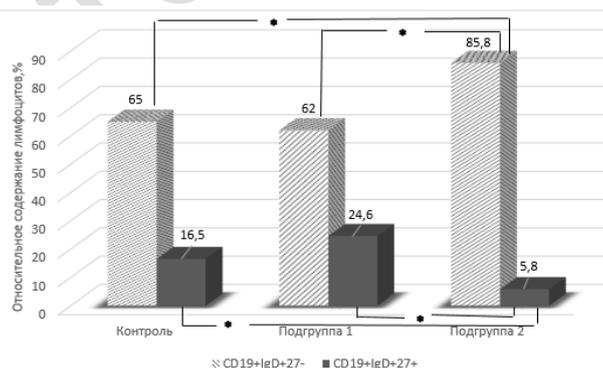


Рисунок 1 — Экспрессия дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов у пациентов с ОВИН, %

Примечание: \* — значимые различия  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка 1, во 2-й подгруппе отмечалось увеличение количества  $CD19^+IgD^+27^-$  наивных В-лимфоцитов и снижение количества  $IgD$ -непереключенных клеток-памяти относительно контрольной группы и 1-й подгруппы пациентов ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,03$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,01$  соответственно). Выявленные особенности подтверждались наличием значимой взаимосвязи между количеством изотип-переключенных

В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>27<sup>+</sup>) и содержанием непереключенных CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>27<sup>+</sup> клеток памяти ( $r_s = 0,766$ ;  $p < 0,001$ ), а также с количеством CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>27<sup>-</sup> наивных В-клеток ( $r_s = -0,511$ ;  $p = 0,01$ ).

Одновременно у пациентов с содержанием CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>27<sup>+</sup> В-клеток памяти менее 5 % уровень IgG и суммарная концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М и G оказались значимо ниже, чем в 1-й подгруппе пациентов ( $p = 0,006$  и  $p = 0,007$  соответственно).

#### **Выводы**

1. У пациентов с ОВИН выявлены разнонаправленные изменения количества В-лимфоцитов в периферической крови (процентное содержание CD19<sup>+</sup>-клеток снижалось у 56 % пациентов, увеличивалось — 16 и в 28 % случаев сохранялось в пределах референтных значений).

2. Нарушение дифференцировки В-клеток памяти в виде уменьшения количества изотип-переключенных лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>27<sup>+</sup>) наблюдалось у 96 % пациентов с ОВИН.

3. Только у больных с выраженным угнетением CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>27<sup>+</sup> В-лимфоцитов памяти (менее 5 %) отмечалось снижение содержания непереключенных CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>27<sup>+</sup> В-клеток памяти ( $p = 0,01$ ) и повышение количества CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>27<sup>-</sup> наивных В-лимфоцитов памяти ( $p = 0,001$ ).

4. Максимальная степень снижения уровня IgG и суммарной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М и G наблюдалась у пациентов с количеством CD19<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>27<sup>+</sup> изотип-переключенных В-клеток памяти менее 5 %.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Cunningham-Rundles, C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable / C. Cunningham-Rundles // Immunol Rev. — 2019. — Vol. 287, № 1. — P. 145–161.*
2. *Прокопович, С. С. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с общей вариабельной иммунологической недостаточностью / С. С. Прокопович, И. А. Новикова, А. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель. — 2020. — № 2 (64). — С. 52–57.*
3. *Diagnostic tools for inborn errors of human immunity (primary immunodeficiencies and immune dysregulatory diseases) / A. Richardson [et al.] // Curr Allergy Asthma Rep. — 2018. — Vol. 18, № 19. — P. 1–16.*
4. *Changes in B cell immunophenotype in common variable immunodeficiency: cause or effect — is bronchiectasis indicative of undiagnosed immunodeficiency? / P. Bright [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. — 2012. — Vol. 171. — P. 195–200.*

**УДК 616.36-006-099-036.12-092.9**

## **ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЗОФОРМ ПИРУВАТКИНАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR**

*Шафорост А. С., Зяцьков А. А., Голубых Н. М.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Лечение больных с необратимыми поражениями печени, которые образуются в результате развития вирусной инфекции, хронической алкогольной интоксикации, механических травм и в процессе старения, остается актуальной проблемой современной медицины. По данным ВОЗ в мире проживает около 328 млн пациентов с хронической формой гепатита В и С [1]. Основным методом лечения подобных заболеваний при этом является пересадка печени, доступ к которой ограничен из-за недостатка донорских органов.

Поиск механизмов управления процессами регенерации является перспективной задачей, решение которой позволит получить мощный инструмент для лечения заболе-