

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК З ОГЛЯДОМ ЛІТЕРАТУРИ

CLINICAL CASE WITH LITERATURE REVIEW

Праці НТШ. Медичні науки
2025, Том 77, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2025, Vol. 77, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.19

Адреса для листування: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

E-mail: k_yakymovych@ukr.net

Надійшла до редакції: 11.03.2025

Прийнята до друку: 09.04.2025

Опублікована: 20.06.2025

ORCID IDs

Христина Ліщук-Якимович:

<https://orcid.org/0000-0001-7347-7238>

Роман Пукаляк:

<https://orcid.org/0000-0003-1256-536X>

Омелян Синенький:

<https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Лідія Тишко:

<https://orcid.org/0009-0006-5512-2111>

Олександр Крук:

<https://orcid.org/0009-0000-7503-5249>

Ірина Кріль:

<https://orcid.org/0000-0002-6728-5827>

Особистий внесок авторів

Концепція. Редагування та затвердження остаточного варіанту статті: Христина Ліщук-Якимович, Омелян Синенький, Роман Пукаляк, Лідія Тишко;

Написання статті: Христина Ліщук-Якимович, Ірина Кріль, Олександр Крук.

Конфлікт інтересів: усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дозвіл комісії з питань біоетики: дослідження виконане в межах наукової роботи кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ імені Данила Галицького «Інформаційна система аналізу діагностики та лікування первинних імунодефіцитів в Україні», схваленої Етичною комісією ЛНМУ імені Данила Галицького для проведення дослідження (протокол схвалення №6 від 22 червня 2021р.)

Фінансування: дослідження проведено за фінансової підтримки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.



© Всі автори, 2025

T-РЕГУЛЯТОРНІ ЛІМФОЦИТИ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФІЦИТОМ АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ ТА ПРОЯВАМИ ВТОРИННИХ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ

Христина Ліщук-Якимович^{1,2}, Роман Пукаляк^{1,2},
Омелян Синенький^{1,3}, Лідія Тишко¹, Олександр Крук⁴,
Ірина Кріль¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», Львів, Україна

³КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна

⁴КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» ВП «Лікарня Святого Пантелеймона», Львів, Україна

Огляд був зосереджений на аналізі клінічних та імунологічних особливостей у хворих на загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) з та без проявів вторинних системних васкулітів. ЗВІД належить до групи первинних імунодефіцитів з кількісною та функціональною недостатністю В- і Т-лімфоцитів, але здебільшого це захворювання супроводжується дефіцитом антитілоутворення. Приблизно у 38% хворих на ЗВІД через порушення імунної регуляції формуються автоімунні захворювання.

У статті наведені результати виконаного аналізу клінічного перебігу, а також лабораторних імунологічних змін у порівнюваних групах хворих. Отримані дані можуть свідчити про зворотну кореляцію між зниженням кількості та функціональної активності Т-регуляторних лімфоцитів у хворих на загальний варіабельний імунодефіцит з активацією клі-

нічних проявів вторинних системних васкулітів у цих хворих, що передусім опосередковане виснаженням резервних можливостей імунної відповіді. У подальшому розуміння ризиків формування дизрегуляції імунного нагляду у хворих на ЗВІД із проявами вторинних системних васкулітів дасть можливість призначити їм сучасну комплексну заміну та імунопатогенетичну терапію.

Ключові слова: загальний варіабельний імунодефіцит, вторинні системні васкуліти, Т-регуляторні лімфоцити.

T-REGULATORY LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ANTIBODY DEFICIENCY AND MANIFESTATIONS OF SECONDARY SYSTEMIC VASCULITIS

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych^{1,2}, Roman Pukaliak^{1,2}, Omelian Synenkyi^{1,3}, Lidiia Tyshko¹, Oleksandr Kruk⁴, Iryna Kril¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Region Council "Lviv Regional Clinical Diagnostic Center», Lviv, Ukraine»

³Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" Lviv, Ukraine

⁴Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Treatment Methods and Emergency Medical Care, "Detached Unit "Hospital of St. Panteleimon," Lviv, Ukraine

The review focused on analyzing clinical and immunological peculiarities in patients with common variable immunodeficiency, with and without manifestations of secondary systemic vasculitis. CVID is a primary immunodeficiency marked by quantitative and functional deficiencies in B and T lymphocytes. However, it is most commonly associated with a deficiency in antibody production. Around 38% of individuals with common variable immunodeficiency develop autoimmune diseases as a result of disrupted immune regulation. The outcomes of the clinical progression analysis and laboratory immunological changes in patient groups being compared are presented. The results suggest an inverse correlation between the reduction in the number and functional activity of T-regulatory lymphocytes in patients with common variable immunodeficiency and the activation of clinical symptoms of secondary systemic vasculitis in these patients, primarily due to the depletion of the immune response's reserve capabilities. A deeper understanding of the risks associated with the dysregulation of immune surveillance in patients with common variable immunodeficiency and secondary systemic vasculitis will enable the prescription of modern comprehensive replacement and immunopathogenetic therapy.

Keywords: common variable immunodeficiency, secondary systemic vasculitis, T-regulatory lymphocytes.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2025.01.19

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, Lviv,
79010, Ukraine

E-mail: k_yakymovych@ukr.net

Received: 11 Mar, 2025

Accepted: 09 Apr, 2025

Published: 20 Jun, 2025

ORCID IDs

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych:

<https://orcid.org/0000-0001-7347-7238>

Roman Pukaliak:

<https://orcid.org/0000-0003-1256-536X>

Omelian Synenkyi:

<https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Lidiia Tyshko:

<https://orcid.org/0009-0006-5512-2111>

Oleksandr Kruk:

<https://orcid.org/0000-0003-1203-7284>

Iryna Kril:

<https://orcid.org/0000-0002-6728-5827>

Conflict of Interest: The authors declare no Conflict of Interest.

Personal contribution of the authors

Creation of the concept: Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Omelian Synenkyi, Roman Pukaliak, Lidiia Tyshko;

Writing: Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Iryna Kril, Oleksandr Kruk; Editing and approval of the final version: Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Omelian Synenkyi, Roman Pukaliak, Lidiia Tyshko.

Permission of the Bioethics Commission:

June 22, 2021, Protocol No. 6 dated of the Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Funding: The study was conducted with financial support from Danylo Halytsky Lviv National Medical University.



© All authors, 2025

Вступ

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) належить до групи первинних імунodefіцитів з дефіцитом кількості та функції В- та Т-лімфоцитів, але здебільшого це захворювання супроводжується дефіцитом антитілоутворення. Приблизно у 38% пацієнтів зі ЗВІД через порушення імунної регуляції формуються автоімунні хвороби, які вперше діагностуються після верифікованого діагнозу – первинний імунodefіцит, проте буває і навпаки [1]. З-поміж автоімунних процесів, що вони частіше зустрічаються у пацієнтів зі ЗВІД (автоімунна анемія, ревматоїдний артрит), чільне місце посідають за частотою виникнення вторинні системні васкуліти (на тлі системного червоного вовчака, системної склеродермії, геморагічного синдрому) [1, 2]. Системні васкуліти (СВ) – це широка група патологічних станів, що характеризуються ураженням судин організму з розвитком запального процесу в їхніх стінках (переважно в інтимі). Це супроводжується утворенням тромбів, вторинною оклюзією, порушенням кровообігу та вторинними змінами в органах і системах. Клінічні прояви залежать від розміру та місця уражених судин.

Актуальність цієї проблеми передусім пов'язана з формуванням в організмі однієї і тієї ж особи двох протилежних імунопосередкованих процесів. З одного боку – недостатність імунної відповіді з дефіцитом кількості та функції Т- і В-лімфоцитів, а з іншого – порушення імунологічної толерантності з формуванням системного автоімунного процесу [3, 4]. Незрозуміло, як можуть вироблятися автоантитіла проти власних тканин на тлі загального зниження синтезу антитіл.

Мета роботи – розуміння імунопатогенезу такого поєднання і визначення ключових чинників у формуванні цієї патології, що може пояснити тактику ведення пацієнтів зі ЗВІД з та без вторинних СВ. Аналіз даних, наведених в англomовній фаховій літературі, свідчить про важливість функціональної здатності Т-регуляторних лімфоцитів, продукування ними прозапальних цитокінів, а також роль прозапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах пацієнтів.

Зміни активності регуляторних Т-лімфоцитів (Трег) за умов генетичних імунних дефектів

імунної відповіді спочатку були виявлені у мишей, а згодом були встановлені у людини [4]. Трег-клітини є важливими для підтримання імунологічної толерантності, тобто вони мають здатність запобігати формуванню автоімунних реакцій, пригнічуючи активацію автореактивних Т-лімфоцитів. Водночас вони контролюють надмірну імунну відповідь, що допомагає уникнути хронічного запалення, запобігають пошкодження власних тканин та взаємодіють з іншими імунними клітинами, такими як дендритні клітини, В-лімфоцити та натуральні кілери, регулюючи їхню активність. У людини регуляторні Т-клітини були ідентифіковані в периферичній крові, тимусі (де формуються натуральні Т-регуляторні клітини), лімфатичних вузлах, пуповинній крові [5]. Основним маркером активності Т-регуляторних клітин є Foxp3, а для більш точної ідентифікації використовують CD4+CD25highCD127low/negative, який став оптимальним маркерним профілем для визначення функціональної активності Т-регуляторних лімфоцитів людини [4, 5].

Регуляторні Т-лімфоцити впливають на пригнічення не тільки автоімунних процесів, але й на інші типи імунної відповіді: відшарування трансплантату, онкогенез [6], що опосередковується синтезом ними певних цитокінів. Серед них інтерлейкін (ІЛ)-10 є плейотропним імунорегуляторним цитокіном, який відіграє протективну роль для організму, запобігаючи формуванню вірус-індукованих імунопатологічних процесів, а також автоімунних та алергічних хвороб. Основні функції, які виконує ІЛ-10, асоційовані зі специфічною Т-хелперною відповіддю, (Т-хелперів 3 типу), що пов'язане з активністю Т-регуляторних клітин [7].

Важливим цитокіном, який визначає системність запальних процесів в організмі є ІЛ-6. Він цікавий особливостями свого синтезу в пацієнтів зі ЗВІД з та без проявів вторинних СВ, хоча даних літератури з цього питання є недостатньо.

Аналізуючи літературні джерела, залишаються відкритими питання ролі активності регуляторних Т-клітин та особливостей їхньої функціональної здатності продукувати ІЛ-10, а також впливу ІЛ-6 на системність запальних пошкоджень судин у пацієнтів зі

Introduction

Common variable immunodeficiency (CVID) is part of the primary immunodeficiency group. It is characterized by a deficiency in the number and function of B and T lymphocytes and is most commonly associated with a deficiency in antibody production. Around 25% of patients with CVID develop autoimmune diseases due to disrupted immune regulation, which are initially diagnosed following a confirmed diagnosis of primary immunodeficiency, although the reverse can also occur [1]. Among the autoimmune processes more frequently observed in patients with CVID (autoimmune anemia, rheumatoid arthritis), secondary systemic vasculitis is the most prevalent (associated with systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, hemorrhagic syndrome) [1; 2]. Systemic vasculitis (SV) refers to a wide range of pathological conditions marked by damage to the body's vessels, leading to an inflammatory process in their walls (primarily in the intima). This leads to the formation of blood clots, secondary occlusion, circulatory issues, and subsequent changes in organs and systems. Clinical symptoms are influenced by the size and location of affected vessels.

The significance of this issue is mainly linked to the development of two conflicting immune-mediated processes within the same individual's body. On the one hand, an inadequate immune response results from a deficiency in the number and function of T and B lymphocytes. On the other hand, immunological tolerance is disrupted, leading to the development of a systemic autoimmune process [3; 4]. How autoantibodies against one's own tissues can be produced amid an overall reduction in antibody synthesis is unclear. Grasping the immunopathogenesis of this combination and pinpointing key factors in the development of pathology can clarify the strategies for managing patients with CVID, both with and without secondary SV. Reviewing data from Western literature highlights the significance of T-regulatory lymphocytes' functional capacity, their production of pro-inflammatory cytokines, and the role of pro-inflammatory interleukins in the patient groups studied.

Changes in the activity of regulatory T lymphocytes (Treg) due to genetic immune response defects were initially identified in mice and

subsequently confirmed in humans [4]. Treg cells play a crucial role in maintaining immunological tolerance, meaning they can prevent autoimmune reactions by inhibiting the activation of autoreactive T lymphocytes. Simultaneously, they manage excessive immune responses, aiding in the prevention of chronic inflammation, protecting their own tissues from damage, and engaging with other immune cells like dendritic cells, B lymphocytes, and natural killer cells to regulate their activity. In humans, regulatory T cells have been identified in peripheral blood, thymus (where natural T regulatory cells are formed), lymph nodes, and umbilical cord blood [5]. The main marker of T-regulatory cell activity is Foxp3, and for more accurate identification, CD4+CD25high-CD127low/negative is used, which has become the optimal marker profile for determining the functional activity of human T-regulatory lymphocytes [4; 5].

Regulatory T lymphocytes, through the synthesis of specific cytokines, influence the suppression of not only autoimmune processes but also other types of immune responses, such as transplant rejection and oncogenesis [6]. Interleukin (IL)-10 is a versatile immunoregulatory cytokine that helps protect the body by preventing virus-induced immunopathological processes, as well as autoimmune and allergic diseases. The primary functions of IL-10 are linked to a specific T helper response (type 3 T helper), which is related to the activity of T-regulatory cells [7].

IL-6 is a key cytokine that influences the systemic nature of inflammatory processes in the body. The characteristics of its synthesis in patients with CVID, both with and without secondary SV manifestations, are intriguing, although there is insufficient literature on this topic.

Upon reviewing the literature, questions remain regarding the role of regulatory T cell activity, their functional ability to produce IL-10, and the impact of IL-6 on systemic inflammatory damage to vessels in patients with CVID, both with and without secondary CV manifestations. These aspects highlight the importance of and the insufficient research on this issue.

ЗВІД з та без проявів вторинних СВ. Ці аспекти вказують на актуальність і невивченість досліджуваної проблеми.

Матеріали дослідження

Дослідження виконане в межах наукової роботи кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Інформаційна система аналізу діагностики та лікування первинних імунодефіцитів в Україні», схваленої Етичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького для проведення дослідження (протокол схвалення №6 від 22 червня 2021р.) У всіх випадках була надана письмова згода хворих на проведення дослідження сироватки крові хворих, процедури здійснювали відповідно до вимог етичної комісії з біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, затверджених наказом МОЗ України №314 від 24.05.2006. Дослідження проводили відповідно до принципів сьомого перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України.

До дослідження було залучено 54 пацієнти віком від 18 років і старші, що вони були консультовані в поліклініко-консультаційному відділенні Регіонального центру клінічної імунології та алергології Львівського обласного клінічного діагностичного центру і що їм був верифікований загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) відповідно до критеріїв ESID (2020) [8]. Серед 31 обстеженого хворого на ЗВІД було верифіковано вторинні системні васкуліти на тлі супутніх системних автоімунних захворювань, згідно з міжнародними критеріями ACR/EULAR відповідних переглядів (2012-2022рр.) [9]. До клінічних особливостей вторинних СВ були віднесені: ураження шкіри (пурпура, сітчасте ліведо, підшкірні вузлики, петехії, екхімози, некротичні зміни); прояви ішемічного ураження окремих органів (ослаблення пульсу, артралгії, головний біль, артеріальна гіпертензія, ураження нирок, легень, серця, тощо); прояви мононевриту. Лабораторні прояви містили підвищення ШОЕ, вмісту СРП, ЦІК, серомукоїду; гіпокомplementемію; гемолітичну анемію; протеїнурію, гематурію,

циліндрурію; наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (cANCA, pANCA). Інструментальні дослідження при досліджуваних СВ за необхідності передбачали проведення ангиографії, доплерографії судин та ядерного магнітного резонансу [9].

На зразках крові 54 пацієнтів (38 жінок та 16 чоловіків віком 18-62 роки, середній вік 37 ± 11 років) та 20 здорових дорослих осіб контрольної групи (відповідного віку та статі) були проведені спеціальні імунологічні дослідження. Проточна цитометрія дала змогу визначити відтворюваність фенотипу та функції різних Т-лімфоцитів, зокрема, загальних – CD45+CD3+, Т-хелперів CD45+CD3+CD4+CD8-, при їхній ранній (CD45+CD4+25+) і пізній (CD45+CD4+HLA-DR+) активації, а також кількості регуляторних Т-лімфоцитів (CD45+CD4+CD25bright) та їхньої функціональної активності (CD45+CD4+CD25brightCD127neg). Абсолютну кількість досліджуваних різних видів Т-клітин розраховували на основі розгорнутого аналізу крові, відсоткової кількості лімфоцитів та Т-лімфоцитів.

Крім того, активність Т-регуляторних клітин оцінювали за їхньою здатністю синтезувати інтерлейкін-10 (ІЛ-10) у сироватці крові; а лабораторна активність системного запального процесу – на основі визначення рівня ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів усіх досліджуваних груп.

Методи дослідження

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за допомогою методу селективної їх преципітації у присутності поліетиленгліколю (ПЕГ-6000) з подальшим визначенням концентрації білка методом Лоурі в преципітаті за допомогою модифікованої методики [10] фотокolorометричним методом (Фотометр AP-120, виробництва APEL, Японія). Рівень С3-комplementу в сироватці крові оцінювали імунотурбидиметричним аналізом (ROCHE COBAS 6000, Франція) з використанням тест-системи фірми «RocheDiagnostics» (Швейцарія). Дослідження проводили в лабораторії «СИНЕ-ВО-Україна». Для оцінки рівня кріоглобулінів та кріофібриногену використовували модифіковану методику [11]. Фенотипування лімфоцитів за допомогою методу проточ-

Research materials

The research was carried out as part of the scientific work of the Department of Clinical Immunology and Allergology at Danylo Halytsky Lviv National Medical University, titled "Information System for Analyzing the Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiencies in Ukraine." The study was conducted following the 7th revision of the principles of the Declaration of Helsinki on Human Rights (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and applicable Ukrainian laws. The Ethics Committee approved the study of Clinical Research at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 6, dated June 22, 2021). The research was carried out following the Guidelines of the Helsinki Declaration. In every instance, patients provided written consent for the study of their serum, and the procedures were conducted in compliance with the requirements of the Ethical Commission for Bioethics at Danylo Halytsky Lviv National Medical University, as approved by Order No. 314 of the Ministry of Health of Ukraine, dated May 24, 2006.

The research involved 54 patients over the age of 18 with confirmed common variable immunodeficiency (CVID) based on the ESID criteria (2020) [Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [8]. Secondary systemic vasculitis was confirmed based on the international EULAR criteria (2022) among 31 patients with CVID who were examined [9]. The clinical characteristics of secondary SV included skin lesions (purpura, reticular livedo, subcutaneous nodules, petechiae, ecchymoses, necrotic changes), signs of ischemic damage to specific organs (weakened pulse, arthralgia, headache, arterial hypertension, damage to the kidneys, lungs, heart, etc.), and signs of mononeuritis. The laboratory results showed elevated ESR, CRP, CIC, seromucoid, and hypocomplementemia; hemolytic anemia; proteinuria, hematuria, cylindruria; and the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA, pANCA). Instrumental examinations for the studied SV, when necessary, included angiography, vascular Doppler studies, and nuclear magnetic resonance [9].

Special immunological tests were conducted on blood samples from 54 patients and 20 healthy adults in the control group. Flow cytometry enabled the assessment of the reproducibility of the phenotype and function of various T lymphocytes, specifically general – CD45+CD3+, T helpers CD45+CD3+CD4+CD8-, during their early – CD45+CD4+25+ and late activation – CD45+CD4+HLA-DR+, as well as the quantity of regulatory T lymphocytes – CD45+CD4+CD25bright and their functional activity – CD45+CD4+CD25brightCD127neg. The absolute count of various types of T cells examined was determined using a complete blood count, lymphocyte percentage, and T lymphocytes.

Furthermore, the activity of T-regulatory cells was evaluated based on their ability to produce interleukin-10 (IL-10) in the blood serum, and the laboratory activity of the systemic inflammatory process was assessed by measuring the level of IL-6 in the blood serum across all study groups.

Research methods

The concentration of circulating immune complexes (CIC) was measured using selective precipitation in the presence of polyethylene glycol (PEG-6000), followed by determining protein concentration in the precipitate using the Lowry method with a modified approach [10] by photo colorimetric method (Photometer AP-120, manufactured by APEL, Japan). The serum C3-complement level was measured using immunoturbidimetric analysis (ROCHE COBAS 6000, France) with a test system from Roche Diagnostics (Switzerland). The study was carried out at the SINEVO-Ukraine laboratory. A modified method was employed to evaluate the levels of cryoglobulins and cryofibrinogen [11]. Lymphocyte phenotyping via flow cytometry was conducted based on the interaction of monoclonal antibodies labeled with fluorescent tags with lymphocyte surface antigens. Sample analysis was then performed (BD Multitest™ IMK kit, #340503, BD Biosciences™, USA) using BD Multiset™ software on a FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson, USA). The levels of interleukin-10 (#EH0173) and interleukin-6 (#EH0201) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay test system (FineTest, China) by Sunrise Tecan (France).

ної цитометрії проводили на основі взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів і наступним аналізом зразків (BD Multitest™ IMK kit, #340503, BD Biosciences™, США) з використанням програмного забезпечення BD Multiset™ на проточному цитометрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Рівень інтерлейкінів 10 (#EH0173) та 6 (#EH0201) визначали методом імуноферментного аналізу (Sunrise Tecan, Франція) тестсистеми (FineTest, Китай). Усі дослідження, окрім визначення рівня С3 компонента комплементу, виконували в імунологічній лабораторії кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Статистичне опрацювання результатів

Тест W Шапіро–Вілка використовували для перевірки розподілу даних в групах на нормальність. Там, де розподіл у групах відрізнявся від нормального, Медіана (Me) та квартилі (Q1;Q3) були оцінені для всіх груп. Для виявлення відмінностей у показниках між групами було проведено ранговий однофакторний аналіз Крускала–Уолліса. Множинні порівняння проводили за допомогою тесту Данна (Q). При $p > 0.05$ приймалося рі-

шення про недостовірність різниці. Перевірка значимості кореляційного зв'язку для двох вибірок проводилось з визначенням коефіцієнту парної кореляції Кендалла. Наявність та сила зв'язку оцінювались лише при $p < 0.05$.

Результати

За результатами проведеного аналізу клінічних проявів у порівнюваних групах пацієнтів було виявлено певні особливості.

Як зображено на рисунку 1, основними клінічними проявами у групі хворих на ЗВІД із проявами вторинних СВ, що їх виокремлено під час аналізу, були печіння шкіри ($n = 20$; 64.5%), біль шкіри ($n = 12$; 38.7%), феномен Рейно ($n = 11$; 35.5%), мармуровість шкіри ($n = 12$; 38.7%), гломерулонефрити ($n = 9$; 29.0%), пневмоніти ($n = 7$; 22.6%), петехії ($n = 6$; 19.4%), автоімунна гемолітична анемія ($n = 6$; 19.4%), папули ($n = 4$; 12.9%), пневмонії ($n = 3$; 9.7%). Клінічні ознаки серед хворих на ЗВІД без проявів вторинних СВ вірогідно відрізнялись від групи порівняння і характеризувались наявністю в анамнезі частих застудних захворювань ($n = 12$; 52.2%), рецидивного фурункульозу ($n = 13$; 56.5%), пневмоній ($n = 9$; 39.1%), епізодичних затяжних інфекцій ($n = 11$; 47.8%).

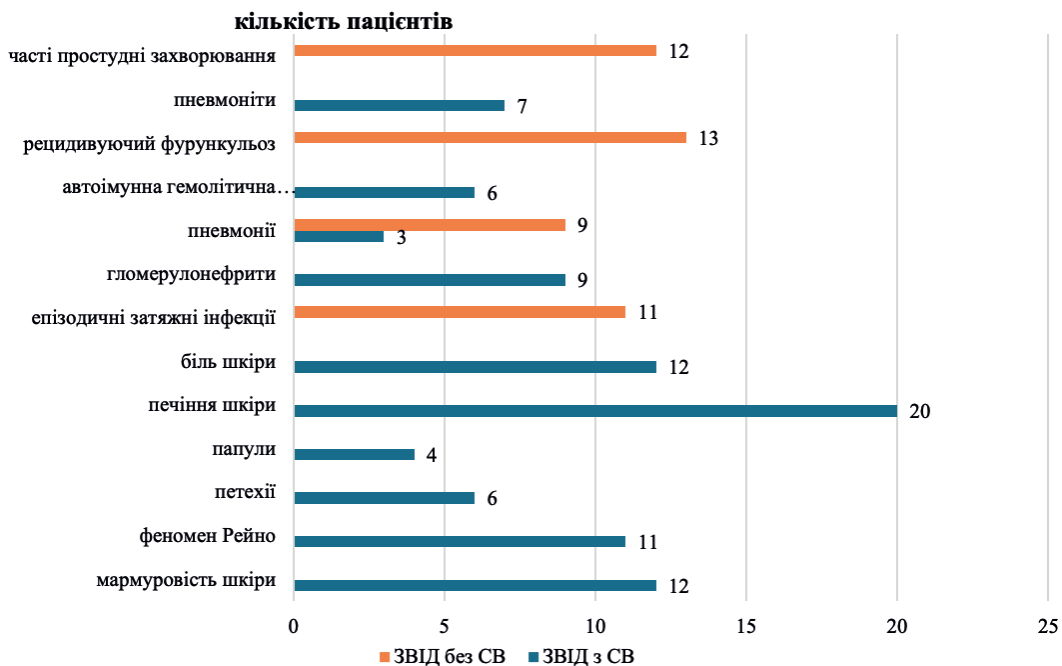


Рисунок 1. Клінічні симптоми у хворих на ЗВІД з та без проявів вторинних СВ

Statistical processing of results

The Shapiro–Wilk W test was employed to assess the normality of data distribution within the groups. When the group distribution deviated from normal, the Median (Me) and quartiles (Q1; Q3) were calculated for all groups. A Kruskal–Wallis rank-order single-factor analysis was conducted to detect differences in indicators among groups. Dunn’s test (Q) was used to perform multiple comparisons. At $p > 0.05$, it was concluded that the difference was not significant. The significance of the correlation between the two samples was assessed using the Kendall pairwise correlation coefficient. The presence and strength of the connection were evaluated only when $p < 0.05$.

Results

Following the analysis of clinical manifestations in patient groups under comparison, specific characteristics were observed.

As shown in Figure 1 the main clinical manifestations in the group of patients with CVID with manifestations of secondary SV, which were identified during the analysis, were skin burning (n = 20; 64.5%), skin pain (n = 12, 38.7%), Raynaud’s phenomenon (n = 11, 35.5%), skin marbling (n = 12, 38.7%), glomerulonephritis (n = 9, 29%), pneumonitis (n = 7, 22.5%), petechiae (n = 6, 19.4%), au-

toimmune hemolytic anemia (n = 6, 19.4%), papules (n = 4, 12.9%), and pneumonia (n = 3; 9.7%).

Clinical signs among patients with CVID without manifestations of secondary SV significantly differed from the comparison group. They were characterized by the presence of frequent colds (n = 12, 52.2%), recurrent furunculosis (n = 13, 56.5%), pneumonia (n = 9, 39.1%), and episodic prolonged infections (n = 11, 47.8%) in anamnesis.

The analysis revealed that in the group of patients with CVID showing active clinical and laboratory signs of secondary SV, the median percentage of T-regulatory lymphocytes (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) was 4.2% (2.23; 6.06). This was significantly lower ($p < 0.001$) not only compared to the control group at 7.5% (6.4; 9.25) but also compared to patients with CVID without SV manifestations (CD45+CD4+CD25brightCD127neg – 6.8% (2.64; 8.06), suggesting a depletion of the immune response’s regulatory mechanisms.

There was a notable reduction in total T-lymphocyte levels (CD45+CD3+) in patients with CVID showing active clinical and laboratory signs of SV 60.58 (41.28; 72.16) compared to the control group – 74.75 (74; 81.3)

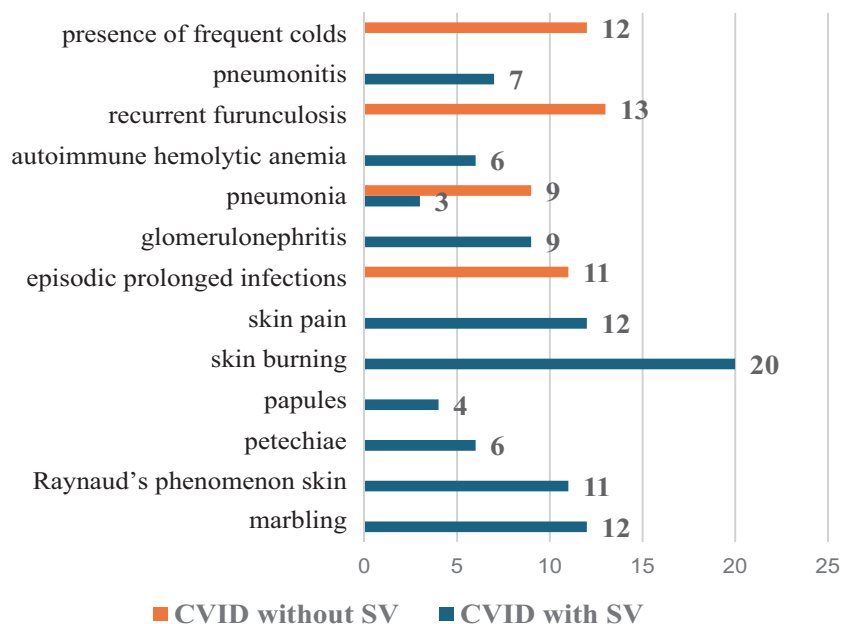


Figure 1. Clinical signs in the group of patients with CVID, with and without manifestations of secondary SV

За результатами аналізу даних, наведених в таблиці 1, було виявлено, що в групі хворих на ЗВІД з активними клінічними та лабораторними ознаками вторинних СВ середня кількість Т-регуляторних лімфоцитів (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) становила 4.2% (2.23; 6.06), що було вірогідно нижче ($p < 0.001$) не лише порівняно з контрольною групою 7.5 % (6.4; 9.25), але і порівняно з хворими на ЗВІД без проявів СВ (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) – 6.8% (2.64; 8.06), що може свідчити про виснаження регуляторних механізмів імунної відповіді.

Простежувалось також вірогідне зниження рівнів загальних Т-лімфоцитів (CD45+CD3+) у групі хворих на ЗВІД з активними клінічними та лабораторними ознаками СВ 60.58 (41.28; 72.16) порівняно з контрольною групою – 74.75 (74; 81.3), $p < 0.001$, та відповідними значеннями в групі хворих на ЗВІД без СВ 69.55 (45.38; 82.11), $p < 0.01$, тоді як зниження цього показника в групі ЗВІД без СВ не було вірогідним порівняно з контролем.

Серединні значення рівнів Т-хелперів (CD45+CD3+CD4+CD8-) були вірогідно вищими ($p < 0.001$) для обох груп хворих: 61.75 (49.26; 69.11) та 46.75 (33.48; 52.05) відповідно, порівняно з контролем – 36.3 (29.5; 38.4). Значення цього показника у групі

ЗВІД з СВ було вірогідно вищим ($p < 0.01$) порівняно з іншою дослідною групою.

Дослідження рівнів активованих Т-хелперів ранньої активації (CD45+CD4+25+) виявили ширший діапазон значень у контрольній групі та тенденцію до підвищення цих показників у дослідних групах, порівняно з контролем за величиною серединних значень. Вірогідність збільшення цього показника ($p < 0.05$) була встановлена для пацієнтів групи ЗВІД з СВ порівняно з дослідною групою хворих без ознак системних васкулітів.

Рівні активованих Т-хелперів пізньої активації (CD45+CD4+HLA-DR+) вірогідно відрізнялися для всіх досліджуваних груп з найвищими значеннями у групі ЗВІД з СВ – 11.94 (7.13; 14.23) проти ЗВІД без СВ – 8.52 (5.86; 12.65), $p < 0.05$, та контрольною групи – 5.63 (4.93; 7.80), $p < 0.001$.

Зміни показників Т-клітинної ланки в імунограмі асоціювалися з вірогідним більш активним зниженням рівня ІЛ-10 – 2.9 пг/мл (1.8; 4.3) та підвищенням рівня ІЛ-6 – 14.3 пг/мл (12.4; 16.1) у групі ЗВІД з СВ, порівняно з хворими на ЗВІД без СВ та групою контролю ($p < 0.001$).

За результатами проведеного аналізу було виявлено, що в групі хворих на ЗВІД з актив-

Таблиця 1

Оцінка кількості та функціональної активності Т-регуляторних лімфоцитів у хворих на ЗВІД з та без проявів вторинних системних васкулітів, Me (Q1; Q3)

Показник, одиниця виміру	1 Контрольна група (n=20), Me (Q1; Q3)	2 ЗВІД з СВ (n=31), Me (Q1; Q3)	3 ЗВІД без СВ (n=23), Me (Q1; Q3)	Достовірність різниці		
	1	2	3	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Регуляторні Т-клітини (CD45+CD4+CD25brightCD127neg), %	7.5 (6.4; 9.25)	4.2 (2.23; 6.06)	6.8 (2.64; 8.06)	$p < 0.001$	-	$p < 0.01$
Загальні Т-лімфоцити (CD45+CD3+), %	74.75 (74; 81.3)	60.58 (41.28; 72.16)	69.55 (45.38; 82.11)	$p < 0.001$	-	$p < 0.01$
Т-хелпери (CD45+CD3+CD4+CD8-), %	36.3 (29.5; 38.4)	61.75 (49.26; 69.11)	46.75 (33.48; 52.05)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.01$
Активовані Т-хелпери-рання активація (CD45+CD4+25+), %	6.76 (5.93; 11.18)	8.4 (6.12; 11.08)	7.2 (5.03; 9.01)	-	-	$p < 0.05$
Активовані Т-хелпери (пізня активація) (CD45+CD4+HLA-DR+), %	5.63 (4.93; 7.8)	11.94 (7.13; 14.23)	8.52 (5.86; 12.65)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.05$
Інтерлейкін 6, пг/мл	2.3 (1.5; 7.0)	14.3 (12.4; 16.1)	4.7 (1.8; 7.2)	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.001$
Інтерлейкін 10, пг/мл	5.2 (4.1; 9.2)	2.9 (1.8; 4.3)	8.3 (6.8; 10.1)	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Table 1

Assessment of the number and functional activity of T-regulatory lymphocytes in patients with CVID, both with and without secondary systemic vasculitis manifestations, Me (Q1; Q3)

Indicator, units of measurement	1 Control group (n=20), Me (Q1; Q3)	2 CVID with SV (n=31), Me (Q1; Q3)	3 CVID without SV (n=23), Me (Q1; Q3)	Significance of difference		
				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
Regulatory T cells (CD45+CD4+CD25brightCD127neg), %	7.5 (6.4; 9.25)	4.2 (2.23; 6.06)	6.8 (2.64; 8.06)	p<0.001	-	p<0.01
Total T-lymphocytes (CD45+CD3+), %	74.75 (74; 81.3)	60.58 (41.28; 72.16)	69.55 (45.38; 82.11)	p<0.001	-	p<0.01
T helpers (CD45+CD3+CD4+CD8-), %	36.3 (29.5; 38.4)	61.75 (49.26; 69.11)	46.75 (33.48; 52.05)	p<0.001	p<0.001	p<0.01
Activated T helper cells – early activation (CD45+CD4+25+), %	6.76 (5.93; 11.18)	8.4 (6.12; 11.08)	7.2 (5.03; 9.01)	-	-	p<0.05
Activated T helper cells (late activation)(CD45+CD4+HLA-DR+), %	5.63 (4.93; 7.8)	11.94 (7.13; 14.23)	8.52 (5.86; 12.65)	p<0.001	p<0.01	p<0.05
Interleukin 6, pg/ml	2.3 (1.5; 7.0)	14.3 (12.4; 16.1)	4.7 (1.8; 7.2)	p<0.001	p<0.01	p<0.001
Interleukin 10, pg/ml	5.2 (4.1; 9.2)	2.9 (1.8; 4.3)	8.3 (6.8; 10.1)	p<0.001	p<0.001	p<0.001

(p<0.001) and the corresponding values in patients with CVID without SV 69.55 (45.38; 82.11) (p<0.01), while the decrease in this indicator in the CVID group without SV was not significant compared to the control group.

Median levels of T helper cells (CD45+CD3+CD4+CD8-) were significantly higher, p<0.001, for both patient groups at 61.75 (49.26; 69.11) and 46.75 (33.48; 52.05) respectively, compared to the control group at 36.3 (29.5; 38.4). In the CVID with SV group, this indicator's value was significantly greater (p<0.01) than in the other studied group.

Research on the levels of activated T helper cells – early activation (CD45+CD4+25+) showed a broader range of values in the control group and a trend towards higher indicators in the experimental groups compared to the control, based on median values. The significance of the increase in this indicator, p<0.05, was determined for patients in the CVID group with SV compared to the experimental group of patients without signs of systemic vasculitis.

The levels of activated T helper cells (late activation) (CD45+CD4+HLA-DR+) showed significant differences across all studied groups, with the highest values in the CVID group with SV at 11.94 (7.13; 14.23) compared to CVID without SV at 8.52 (5.86; 12.65) (p<0.05)

and the control group at 5.63 (4.93; 7.80), (p<0.001).

Changes in the T cell component of the immunogram were linked to a significantly more active reduction in IL-10 levels – 2.9 pg/ml (1.8; 4.3) and an increase in IL-6 levels – 14.3 pg/ml (12.4; 16.1) in the group of patients with CVID with SV, compared to those with CVID without SV and the control group (p<0.001).

The analysis showed that in the group of patients with CVID exhibiting active clinical and laboratory signs of secondary SV, the median number of T-regulatory lymphocytes (CD45+CD4+CD25brightCD127neg – 4.2% (2.23; 6.06) was significantly lower than in patients with CVID without SV manifestations (CD45+CD4+CD25brightCD127neg – 6.8% (2.64; 8.06), p<0.01, which may indicate the depletion of regulatory mechanisms of the immune response. In patients with CVID with SV, the reduction in the level of (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) was associated with a more pronounced decrease in IL-10 levels and an increase in IL-6 levels, compared to patients with CVID without SV (p<0.001). In addition, a significant rise in the number of T helpers and the expression of an early T helper activation marker (CD45+CD4+25+) was observed in the group of patients with CVID showing SV symptoms, compared to the group without SV signs (p<0.05).

ними клінічними та лабораторними ознаками вторинних СВ середня кількість Т-регуляторних лімфоцитів (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) – 4.2% (2.23; 6.06) була вірогідно нижчою порівняно з хворими на ЗВІД без проявів СВ (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) – 6.8% (2.64; 8.06), $p < 0.01$, що може свідчити про виснаження регуляторних механізмів імунної відповіді. Зниження рівня (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) у хворих на ЗВІД з СВ супроводжувалось більш активним зниженням рівня ІЛ-10 та підвищенням рівня ІЛ-6 у цій групі хворих, порівняно з хворими на ЗВІД без СВ ($p < 0.001$). Водночас було виявлене вірогідне підвищення кількості Т-хелперів, а також експресії раннього маркера активації Т-хелперів (CD45+CD4+25+) у групі хворих на ЗВІД з проявами СВ порівняно з групою хворих без ознак СВ ($p < 0.05$).

Як видно з таблиці 2, показники системи комплементу були значуще ($p < 0.01$) нижчими – 0.71 г/л (0.2; 1.3) в обстежених хворих на ЗВІД з проявами СВ порівняно з хворими на ЗВІД без проявів СВ – 1,06 г/л (1.02; 3.2) та показниками у контрольній групі – 1,42 г/л (1.2; 4.0), $p < 0.001$. Рівні циркулюючих імунних комплексів у групі хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ становили 6,82 г/л (5.5; 9.4), що було пов'язане з нефротичним синдромом у них, і були істотно вищими ($p < 0.01$) порівняно з групою контролю – 4,52 г/л (3.5; 7.0) та групою хворих на ЗВІД без проявів вторинних СВ – 3.42 г/л (1.5; 7.0), $p < 0.001$.

Виявлений вірогідний слабкий зворотній кореляційний зв'язок між кількістю регуляторних Т-клітин (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) та ІЛ-10. Коефіцієнт кореляції Кендалла Tau = -0.364, на рівні значимості $p = 0.04$ в групі хворих на ЗВІД без проявів вторинних СВ.

Синдром кріопатії – імунозалежний процес, обумовлений наявністю в сироватці крові патологічних білків (кріоглобулінів), які можуть утворювати нерозчинні комплекси (кріопреципітати) при температурі нижчій за 37 °С [12]. Кріоглобуліни – призводять до утворення тромбозів невеликих кровоносних судин, розташованих на пальцях рук і ніг в холодну пору року та зумовлюють появу характерного висипу на шкірі. Наявність кріоглобулінів є проявами поствірусних ускладнень, і проявляються вони вторинними системними васкулітами [3, 13]. Клінічно у 24 (77.4%) хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ була зафіксована кріоглобулінемія, у 21 (67.7%) хворого – кріофібриногенемія. Результати наведені в таблиці 3.

Результати дослідження засвідчили (таблиця 3), що кріоглобуліни були підвищеними в 24 (77.4%) пацієнтів; проба на істинну холодову преципітацію була позитивна в 21 (67.7%) хворого. Серед 11 пацієнтів із синдромом Рейно в 9 (81,8%) були виявлені позитивні кріоглобуліни.

Таблиця 2

Рівні циркулюючих імунних комплексів та компоненту комплементу С3 у здорових осіб та хворих на ЗВІД з та без проявів вторинних СВ (M ± m)

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n=20), p1	ЗВІД з СВ (n=31), p2	ЗВІД без СВ (n=23), p3	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
ЦІК, г/л	4.52 (3.5; 7.0)	6.82 (5.5; 9.4)	3.42 (1.5; 7.0)	$p < 0.01$	-	$p < 0.001$
С3, г/л	1.42 (1.2; 4.0)	0.71 (0.2; 1.3)	1.06 (1.02; 3.2)	$p < 0.001$	-	$p < 0.01$

Таблиця 3

Кількість позитивних імунологічних холододових проб у хворих на ЗВІД з проявами СВ (%)

Вид обстеження	Кількість обстежених	Кількість обстежених з показниками, вищими за норму
Проба на істинну холодову преципітацію (кріофібриноген)	31	21 (67.7%)
Спектрофотометричне визначення кріоглобулінів	31	24 (77.4%)

Table 2

Levels of circulating immune complexes and complement component C3 in healthy individuals and patients with CVID with and without manifestations of secondary SV (M ± m)

Indicator, units of measurement	Control group (n=20), p ₁	CVID with SV (n=31), p ₂	CVID without SV (n=23), p ₃	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
CIC, g/l	4.52 (3.5; 7.0)	6.82 (5.5; 9.4)	3.42 (1.5; 7.0)	p<0.01	-	p<0.001
C3, g/l	1.42 (1.2; 4.0)	0.71 (0.2; 1.3)	1.06 (1.02; 3.2)	p<0.001	-	p<0.01

Table 3

The number of positive immunological cold tests in patients with CVID with SV (%)

No.	Type of examination	Number of examined people	Number of examined people with indicators higher than the norm
1	True cold precipitation test (cryo-fibrinogen)	31	21 (%)
2	Spectrophotometric determination of cryoglobulins	31	24 (%)

According to the table, the complement system indicators were significantly ($p<0.01$) lower at 0.71 g/l (0.2; 1.3) in patients with CVID showing SV symptoms compared to those with CVID without SV symptoms – 1.06 g/l (1.02; 3.2) and the control group indicators at 1.42 g/l (1.2; 4.0), $p<0.001$. The levels of circulating immune complexes in patients with CVID showing secondary SV manifestations were 6.82 g/l (5.5; 9.4), linked to their nephrotic syndrome, and were significantly higher ($p<0.01$) than those in the control group at 4.52 g/l (3.5; 7.0) and CVID patients without secondary SV manifestations at 3.42 g/l (1.5; 7.0), $p<0.001$.

A confirmed weak inverse correlation was identified between the number of regulatory T cells (CD45+CD4+CD25brightCD127neg) and IL-10. Kendall's correlation coefficient $\tau = -0.364$, with a significance level of $p = 0.04$ in the group of patients with CVID without secondary SV manifestations.

Cryopathy syndrome is an immune-dependent process resulting from the presence of pathological proteins (cryoglobulins) in the blood serum. These proteins can form insoluble complexes (cryoprecipitates) at temperatures below 37 °C [12]. Cryoglobulins cause thrombosis in small blood vessels on the fingers and toes during cold weather, leading to a distinctive skin rash. The presence of cryoglobulins is a manifestation of postviral complications and is manifested by secondary systemic vasculitis

[3;13]. Clinically, 24% of patients with CVID and secondary SV symptoms had cryoglobulinemia, while 21% had cryofibrinogenemia.

The results are presented in Table 3.

The study results indicated (Table 3) that cryoglobulins were elevated in 24%; the test for true cold precipitation was positive in 21% of patients. Out of 21 patients with Raynaud's syndrome, 11 (80.7%) tested positive for cryoglobulins.

The correlation analysis revealed a significant ($p<0.05$), moderate positive relationship ($r=0.62$) between cryoglobulins and hyperimmunocomplexemia in patients with CVID exhibiting secondary SV symptoms.

Therefore, the analysis can conclude that elevated cryoproteins and active vascular and cutaneous syndromes in patients with CVID who show secondary SV manifestations are pathogenetically linked. Elevated cryoglobulin levels are linked to a rise in circulating immune complexes in these patients. Subsequently, this leads to the development of secondary cryo-vasculitis and Raynaud's syndrome, enhancing disease activity and inflammation.

Thus, we discovered that in CVID patients showing active clinical and laboratory signs of secondary SV, the median count of T-regulatory lymphocytes was significantly lower than in CVID patients without secondary SV

Кореляційний аналіз показав вірогідний ($p < 0,05$) позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,62$) між кріоглобулінами та гіперімунно-комплексемією в хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ.

На основі проведеного аналізу можна зробити висновок, що патогенетично взаємопов'язані між собою наявність підвищених кріопротейнів з активним судинним та кутанним синдромом у хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ. Підвищення рівнів кріоглобулінів асоціюються зі зростанням циркулюючих імунних комплексів у таких хворих, що своєю чергою зумовлює формування вторинного кріоваскуліту та синдрому Рейно, збільшуючи активність захворювання та запальний процес.

Отже, ми виявили, що в групі хворих на ЗВІД з активними клінічними та лабораторними ознаками вторинних СВ середня кількість Т-регуляторних лімфоцитів була вірогідно нижчою порівняно з хворими на ЗВІД без проявів вторинних СВ, що може свідчити про виснаження регуляторних механізмів імунної відповіді. Зниження функціональної активності Т-регуляторних лімфоцитів у хворих на ЗВІД з ознаками вторинних СВ корелювало з більш активним зниженням рівня ІЛ-10 та підвищенням рівня ІЛ-6 у цій групі хворих, порівняно з хворими на ЗВІД без вторинних СВ. Водночас було зазначено вірогідне підвищення кількості Т-хелперів, а також виявлена більш активна експресія маркерів ранньої активації Т-хелперів у групі хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ, порівняно з групою хворих без ознак вторинних СВ. Показники системи комплементу були значуще нижчими, а рівень ЦІК був істотно вищим у обстежених хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ порівняно з хворими на ЗВІД без проявів вторинних СВ.

Обговорення

Низка генетичних і механічних дефектів може призвести до дефектної функції Т-регуляторних клітин через дефіцит частоти або функції цієї субпопуляції таких клітин [14]. Т-регуляторні лімфоцити відіграють центральну роль у підтриманні самотолерантності та беруть участь у зниженні регуляції імунної відповіді. Вважається, що основним механізмом є міжклітинний контакт,

що призводить до пригнічення, опосередкованого Т-регуляторними клітинами. А також вплив на імунорегуляцію ІЛ-10, що виробляють Т-хелпери 3,17 типу [15; 16].

Mormile I. et al. аргументовано повідомили, що хворі на ЗВІД з аутоімунним захворюванням мали значно знижену частоту Т-регуляторних клітин у периферичній крові, що супроводжувалося зниженням інтенсивності експресії Foxp3. Рівень TGF- β у хворих на ЗВІД не відрізнявся від такого у групі здорових осіб, тоді як кількість ІЛ-10 була помітно знижена у хворих на ЗВІД [4]. У нашому дослідженні не лише відсоткова, але й абсолютна кількість Т-регуляторних клітин відрізнялись у групах порівняння. Було виявлено суттєву різницю між випадками ЗВІД без та з проявами системних васкулітів, а особливо порівняно зі здоровими особами. Результати попередніх досліджень були суперечливими і наші дані можуть засвідчити, що Т-регуляторні лімфоцити, а особливо їхня функціональна активність, відіграють важливу роль в імунопатогенезі ЗВІД з формуванням клінічних проявів вторинних системних васкулітів. Насамперед це стосується розвитку агресивного кутанного синдрому, аутоімунної гемолітичної анемії, а також втягнення в патологічний процес нирок у цих хворих, особливо у пацієнтів з СЧВ. Інтерлейкін 10 відіграє ключову та складну роль у регулюванні адаптивної імунної відповіді. Через свою плейотропну природу він створює труднощі у впровадженні ІЛ-10-модулюючої терапії в клінічну практику [10; 11]. Водночас підходи, спрямовані на цільову експресію ІЛ-10 в антиген-специфічних Т-клітинах, зокрема специфічна імунотерапія аутоімунних захворювань, демонструють перспективні результати на початкових етапах досліджень [15]. Системне запалення у хворих на ЗВІД з проявами вторинних системних васкулітів – це складний процес, в якому беруть участь десятки молекул. У більшості досліджень використовують два функціонально пов'язані біомаркери – цитокін інтерлейкін 6 (ІЛ-6) і білок гострої фази С-реактивний білок (CRP), вироблення яких у печінці стимулюється ІЛ-6. ІЛ-6 є плейотропним цитокином із широким спектром біологічної активності при запаленні, імунній регуляції, кровотворенні та онкогенезі [16; 17]. Декілька імунних і неімунних

manifestations, suggesting a depletion of the immune response's regulatory mechanisms. In patients with CVID and secondary SV, the reduction in the functional activity of T-regulatory lymphocytes was associated with a more pronounced decrease in IL-10 levels and an increase in IL-6 levels compared to patients with CVID without secondary SV. In addition, the number of T helpers and the expression of early T helper activation markers were more active in the group of CVID patients showing secondary SV symptoms than in the group without secondary SV signs. The complement system indicators were notably lower, and the CIC level was considerably higher in CVID patients with secondary SV symptoms than in those without such symptoms.

Discussion

Various genetic and mechanical defects can result in impaired T regulatory cell function due to a deficiency in the frequency or function of this cell subpopulation [14]. T-regulatory lymphocytes are crucial for maintaining self-tolerance and participating in the immune response's down-regulation. The primary mechanism is believed to be cell-to-cell contact, resulting in suppression mediated by T-regulatory cells. Additionally, the impact on the immunoregulation of IL-10 produced by type 3 T helper cells [15;16].

Alsina L. et al. It was stated that CVID patients with an autoimmune disease exhibited a notably lower frequency of T-regulatory cells in their peripheral blood, along with a reduction in Foxp3 expression intensity. The TGF- β level in CVID patients was similar to that in healthy individuals, whereas the IL-10 level was significantly lower in CVID patients [4]. In our study, the percentage and absolute number of T-regulatory cells differed in the comparison groups. A significant difference was noted between CVID cases with and without systemic vasculitis symptoms, especially in comparison to healthy individuals. Previous studies have shown conflicting results, and our data might indicate that T-regulatory lymphocytes, particularly their functional activity, are crucial in the immunopathogenesis of CVID, leading to clinical manifestations of secondary systemic vasculitis. Primarily, this relates to the development of aggressive cutaneous syndrome, autoimmune hemolytic anemia, and the involvement of the

kidneys in the pathological process in these patients, particularly those with SLE. Interleukin 10 has a crucial and intricate role in managing the adaptive immune response. Its pleiotropic nature poses challenges for integrating IL-10-modulating therapy into clinical practice [10; 11]. At the same time, approaches aimed at targeting IL-10 expression in antigen-specific T cells, particularly specific immunotherapy of autoimmune diseases, are showing promising results in the initial stages of research [15]. Systemic inflammation in CVID patients showing signs of secondary systemic vasculitis is a complex process that involves numerous molecules. Most studies use two functionally related biomarkers: the cytokine interleukin 6 (IL-6) and the acute phase protein C-reactive protein (CRP). IL-6 stimulates the production of CRP in the liver. IL-6 is a pleiotropic cytokine with a wide range of biological activities in inflammation, immune regulation, hematopoiesis, and oncogenesis [16;17]. Several immune and non-immune cells, such as monocytes, endothelial cells, and mesangial cells, can produce and secrete IL-6. B cells can also contribute to IL-6 production, primarily through an autocrine-paracrine mechanism [6]. Among its various biological activities, IL-6 triggers the production of acute phase response proteins by hepatocytes and promotes the maturation of B cells into antibody-producing cells, resulting in immunoglobulin synthesis *in vivo* [6;17]. Therefore, the uncontrolled excessive secretion of IL-6 results from inflammatory and antibody-mediated autoimmune diseases, where increased serum IL-6 levels are associated with disease activity [15, 17].

Conclusions:

1. Cutaneous syndrome (skin pain and burning, petechiae and papules on the upper and lower extremities, hemorrhages), Raynaud's phenomenon, and nephrotic syndrome are most aggressively manifested in CVID patients who show signs of secondary SV.
2. C3 complement levels were notably lower, while CIC, cryoglobulins, and cryo-fibrinogen levels were notably higher in CVID patients with secondary SV symptoms than in those without such symptoms.
3. A notable rise in the number of T helpers was observed, along with a more active expression of an early marker of T helper activation in the group of CVID patients with

клітин, зокрема моноцитів, ендотеліальних клітин і мезангіальних клітин, здатні виробляти і секретувати ІЛ-6. В-клітини також можуть брати участь у виробленні ІЛ-6, переважно автокринно-паракринним способом [6]. Серед інших біологічних активностей ІЛ-6 індукує синтез білків відповіді гострої фази гепатоцитами та дозрівання В-клітин у клітини, що продукують антитіла, що призводить до синтезу імуноглобуліну *in vivo* [6; 17]. Отже, дизрегульована надлишкова секреція ІЛ-6 є результатом запальних та опосередкованих антитілами автоімунних захворювань, що при них підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці крові корелює з активністю захворювання [15; 17].

Висновки

1. Кутанний синдром (біль та печіння шкіри, петехії та папули на шкірі верхніх та нижніх кінцівок, геморагії), феномен Рейно та нефротичний синдром частіше проявляється у хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ.
2. Показники С3-комplementу були значуще нижчими, а рівні ЦИК, криоглобулінів

та криофібриногену були істотно вищими в обстежених хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ порівняно з хворими на ЗВІД без проявів вторинних СВ.

3. Виявлене вірогідне підвищення кількості Т-хелперів, а також більш активна експресія раннього маркера активації Т-хелперів у групі хворих на ЗВІД з проявами вторинних СВ, порівняно з групою хворих без ознак вторинних СВ.
4. У групі хворих на ЗВІД з активними клінічними та лабораторними ознаками вторинних СВ середня кількість Т-регуляторних лімфоцитів була вірогідно нижчою порівняно з хворими на ЗВІД без проявів вторинних СВ.

Зниження функціональної активності Т-регуляторних лімфоцитів у хворих на ЗВІД з вторинними СВ асоціювалось зі зниженням рівня ІЛ-10 та підвищенням рівня ІЛ-6 у цій групі хворих, порівняно з хворими на ЗВІД без вторинних СВ.

Список літератури

1. Granata F, Williams M, de Paulis 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; 5(12):652487. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652487>.
2. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48(6):701-710. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.02.009>
3. Lishchuk-Yakymovych K, Hayduchok I, Ishcheikin K, Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2021 Jun 10;76(1). <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.11>
4. Mormile I, Punziano A, Riolo CA, et al. Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. *Front Immunol.* 2021;12:652487. Published 2021 Jul 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652487>
5. Wegrzyn AS, Kedzierska AE, Obojski A. Identification and classification of distinct surface markers of T regulatory cells. *Front Immunol.* 2023; 19(13):1055805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055805>.
6. Samson M, Dasgupta B, Sammel AM, et al. Targeting interleukin-6 pathways in giant cell arteritis management: A narrative review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2025; 24(2):103716. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103716>
7. Jin K, Parreau S, Warrington KJ, et al. Regulatory T Cells in Autoimmune Vasculitis. *Front Immunol.* 2022; 13:844300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844300>
8. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.005>.
9. Day J, Crawshaw H, Lim KW, Pauling JD, Gunawardena H. An Update on Vasculitis for the General Physician. *Br J Hosp Med (Lond).* 2025; 86(3):1-21. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0435>
10. Haievska M. Tsyrukuliuiuchi imunny komplekxy za umov normy ta patolohii. *Visnyk nauk doslidzhen.* 2000;(4):37-40.

secondary SV manifestations, compared to those without secondary SV signs.

4. Among patients with CVID showing active clinical and laboratory signs of secondary SV, the median count of T-regulatory lymphocytes was notably lower than in CVID patients who did not exhibit secondary SVI manifestations.

In patients with CVID and secondary SV, the reduction in the functional activity of T-regulatory lymphocytes was associated with a more pronounced decrease in IL-10 levels and an increase in IL-6 levels compared to patients with CVID without secondary SV.

References

1. Granata F, Williams M, de Paulis 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; 5(12):652487. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652487>.
2. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48(6):701-710. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.02.009>
3. Lishchuk-Yakymovych K, Hayduchok I, Ishcheikin K, Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2021 Jun 10;76(1). <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.11>
4. Mormile I, Punziano A, Riolo CA, et al. Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. *Front Immunol.* 2021;12:652487. Published 2021 Jul 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652487>
5. Wegrzyn AS, Kedzierska AE, Obojski A. Identification and classification of distinct surface markers of T regulatory cells. *Front Immunol.* 2023; 19(13):1055805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055805>.
6. Samson M, Dasgupta B, Sammel AM, et al. Targeting interleukin-6 pathways in giant cell arteritis management: A narrative review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2025; 24(2):103716. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103716>
7. Jin K, Parreau S, Warrington KJ, et al. Regulatory T Cells in Autoimmune Vasculitis. *Front Immunol.* 2022; 13:844300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844300>
8. Lee TK, Gereige JD, Maglione PJ. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.005>.
9. Day J, Crawshaw H, Lim KW, Pauling JD, Gunawardena H. An Update on Vasculitis for the General Physician. *Br J Hosp Med (Lond).* 2025; 86(3):1-21. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0435>
10. Haievska M. Tsyrukuliuchi imunny komplekсы za umov normy ta patolohii. *Visnyk nauk doslidzhen.* 2000;(4):37-40.
11. Chopyak V, Havryliuk A, Maritchak N, et al. Syndrom zmishanoi krioglobulinemii yak imunopatolohichnyi syndrom. *Imunol alerhol nauka praktyka.* 2010;(2):3-11.
12. Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1426-1439. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2400092>
13. Moretti M, Ferro F, Baldini C, et al. Cryoglobulinemic vasculitis: a 2023 update. *Curr Opin Rheumatol.* 2024; 36(1):27-34. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000989>
14. Kennedy-Batalla R, Acevedo D, Luo Y, et al. Treg in inborn errors of immunity: gaps, knowns and future perspectives. *Front Immunol.* 2024; 14:1278759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1278759>
15. Treppo E, Monti S, Delvino P, et al. Systemic vasculitis: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* 2024; 42(4):771-781. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/gkve60>
16. Cui H, Wang N, Li H, et al. The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease: a crosstalk between ancient "Yin-Yang" theory and modern immunology. *Cell Commun Signal.* 2024; 22(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01505-0>
17. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9):1227-36. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4666>.

11. Chopyak V, Havryliuk A, Maritchak N, et al. Syndrom zmishanoi krioglobulinemii yak imunopatolohichniy syndrom. *Imunol alerhol nauka praktyka*. 2010;(2):3–11.
12. Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1426-1439. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2400092>
13. Moretti M, Ferro F, Baldini C, et al. Cryoglobulinemic vasculitis: a 2023 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2024; 36(1):27-34. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000989>
14. Kennedy-Batalla R, Acevedo D, Luo Y, et al. Treg in inborn errors of immunity: gaps, knowns and future perspectives. *Front Immunol*. 2024; 14:1278759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1278759>
15. Treppo E, Monti S, Delvino P, et al. Systemic vasculitis: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024; 42(4):771-781. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/gkve60>
16. Cui H, Wang N, Li H, et al. The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease: a crosstalk between ancient “Yin-Yang” theory and modern immunology. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01505-0>
17. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*. 2012; 8(9):1227-36. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4666>.