

УДК 612.017:616.344-002-031.84-097

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Болезнь Крона как дебют общей вариабельной иммунологической недостаточности

И. А. Новикова¹, О. А. Романива², С. А. Ходулева¹, Н. Г. Кадочкина²,
С. С. Прокопович¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

В статье представлен случай общей вариабельной иммунологической недостаточности без клинически значимого инфекционного синдрома с манифестацией в виде болезни Крона. Подчеркивается целесообразность включения в комплекс обследования при хронических воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта теста оценки уровня иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунологическая недостаточность, болезнь Крона

Вклад авторов. Новикова И.А., Романива О.А., Ходулева С.А., Кадочкина Н.Г., Прокопович С.С.: концепция и дизайн исследования, подготовка текста статьи, описание клинического случая, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Новикова ИА, Романива ОА, Ходулева СА, Кадочкина НГ, Прокопович СС. Болезнь Крона как дебют общей вариабельной иммунологической недостаточности. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Crohn's disease as a debut of common variable immunodeficiency

Irina A. Novikova¹, Aksana A. Ramaniva², Svetlana A. Khoduleva¹,
Natalia G. Kadochkina², Svetlana S. Prokopovich¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Abstract

The article presents a case of common variable immunodeficiency without clinically significant infectious syndrome with manifestation in the form of Crohn's disease. The article emphasizes the expediency of including in the complex of examination in chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract the test for assessing the level of immunoglobulins of the main classes in serum.

Keywords: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, Crohn's disease

Author contributions. Novikova I.A., Ramaniva O.A., Khoduleva S.A., Kadochkina N.G., Prokopovich S.S.: concept and design of the study, preparation of the article text, description of the clinical case, editing, review of publications on the topic of the article, discussion of the data, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Novikova IA, Ramaniva OA, Khoduleva SA, Kadochkina NG, Prokopovich SS. Crohn's disease as a debut of common variable immunodeficiency. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) является одним из наиболее часто встречающихся первичных иммунодефицитов (ПИД) во взрослой популяции. В настоящее время ОВИН рассматривается не как отдельное заболевание, а как группа клинически и генетически гетерогенных нарушений, проявляющихся снижением сывороточного уровня различных классов иммуноглобулинов (Ig). ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность заболевания составляет 1:10 000–1:30 000 населения [1, 2].

Основным фактором патогенеза ОВИН считается нарушение антиген-зависимой дифференцировки В-клеток и, как следствие, снижение продукции иммуноглобулинов [3, 4]. В большинстве случаев заболевание дебютирует инфекционным синдромом. Наблюдаются рецидивирующие, преимущественно бактериальные инфекции ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, характеризующиеся тяжелым течением, склонностью к хронизации процесса, полнотностью поражения, устойчивостью к антибактериальной терапии [1, 2, 4]. Однако по данным разных авторов в 5–10 % случаев возможна клиническая манифестация в виде аутоиммунного синдрома даже без явных признаков повышения чувствительности к инфекциям [5]. Это значительно затрудняет постановку диагноза, удлиняя продолжительность периода его верификации (иногда до 10–12 и более лет). Приводим клинический случай с нетипичной манифестацией ОВИН.

Случай из клинической практики

Пациент М., 1978 г. р., поступил в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») в августе 2022 г. в связи с гипогаммаглобулинемией. Цель госпитализации: дообследование на предмет наличия первичного иммунодефицита. На момент осмотра пациент жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что до 2021 г. чувствовал себя практически здоровым человеком, склонности к инфекционно-воспалительным заболеваниям не отмечал. Имел редкие эпизоды простудных заболеваний, выздоравливал быстро, без осложнений. Семейный анамнез без особенностей. Кровных родственников, имеющих сходные поражения, не имеет. Аллергоанамнез не отягощен. Вредных привычек нет. Туберкулез, венерические заболевания, вирусный гепатит отрицает. Считает себя больным с мая 2021 г., когда начали беспокоить боли в животе, поносы, похудание, слабость, постепенно про-

грессирующие с течением времени. За медицинской помощью по месту жительства обратился в ноябре 2021 г. Выполнены общеклинические исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), обнаружены анемия (снижение уровня гемоглобина до 78 г/л, эритроцитов — до $2,1 \times 10^{12}/л$, железа — до 2,0 ммоль/л), повышение С-реактивного белка до 10 г/л, ферритина — до 409 мкг/л, снижение общего белка до 57 г/л. Проведены инструментальные обследования: фиброколоноскопия (ФКС), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием (КТ ОБП). Результаты ФКС (тубус аппарат проведен до купола слепой кишки): в области входа в купол слепой кишки на складке выявлена неправильной формы язва 6×4 мм, края отечны, на дне — геморрагический налет, выполнена биопсия из края язвы; патологогистологическое заключение: хронический колит с деструкцией крипт, дисплазией низкой степени. Результаты ФГДС: нодулярная пангастропатия с очаговой кишечной метаплазией во всех отделах, умеренной активности, эндоскопические признаки атрофии слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки, рубец луковицы двенадцатиперстной кишки. Выполнена биопсия луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, антрума, угла и верхней трети тела желудка. Заключение: морфологическая картина фрагментов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки может наблюдаться при болезни Крона, синдроме избыточного роста бактерий в тонкой кишке, тропической спру, аутоиммунных заболеваниях. Результаты УЗИ органов брюшной полости: эндоскопические признаки спленомегалии (контуры ровные, четкие, размер 132×56 мм, структура однородная). Заключение КТ ОБП с контрастированием: КТ-картина внутрибрюшной лимфаденопатии, признаки тифлита, колита (складки правой половины толстой кишки утолщены, складки отечны, при контрастном усилении слизистый тип окрашивания стенки кишки, в брыжейке увеличенные лимфатические узлы до 10×9 мм). Дополнительно проведено исследование крови на наличие аутоиммунных антител (к цитоплазме нейтрофилов — ANCA, к *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA, антиглиадиновых антител класса IgG, антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA), а также посев кала на патогенную флору, анализ кала на яйца гельминтов, простейшие, токсины А и В *Clostridium difficile*, кальпротектин. По результатам лабораторных тестов выявлены высокие значения кальпротектина в кале (1290 мкг/мл при норме до 100 мкг/мл).

Для уточнения диагноза пациент направлен в Республиканский центр гастроэнтерологии (г. Минск), где в мае 2022 г. выставлен диагноз «Болезнь Крона (A3L2 + 4B1), толстокишечное поражение с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (двенадцатиперстной кишки), активность средней степени тяжести». Учитывая локализацию воспалительного процесса в толстой и двенадцатиперстной кишке, гастроэнтерологом рекомендовано использование месалазина с пролонгированным механизмом высвобождения (салюфальк 4,0 г в сутки) и свечи с месалазином (по 500 мг 2 раза в день) длительно под контролем клинико-лабораторных данных. При анализе лабораторных данных пациента выявлен факт гипогаммоглобулинемии, в связи с чем он направлен в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» для дообследования на предмет наличия первичного иммунодефицита.

Данные объективного осмотра пациента при поступлении в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в августе 2022 г.: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела — 36,5 °С. Рост — 187 см, вес — 83 кг (ИМТ — 23,7 кг/м²). Кожные покровы бледно-розовые, чистые, тургор и влажность кожи нормальные. Видимые слизистые (губ, полости рта и задней стенки глотки, конъюнктивы) бледно-розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы (затылочные, поднижнечелюстные, подподбородочные, шейные, над- и подключичные, подмышечные и паховые) не пальпируются. Степень развития мышц нормальная. Деформаций и болезненности при пальпации костей и суставов нет, припухлость, изменение цвета и температуры кожных покровов над суставами отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс — 90 уд/мин, АД — 120/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное,

чистое. Число дыханий — 16 в минуту. Одышки нет. Живот при пальпации мягкий, болезненный по ходу кишечника, объемные новообразования не определяются. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный, 3–4 раза в сутки, без видимых патологических примесей. Симптом поколачивания почек с двух сторон отрицательный. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный.

Результаты КТ органов грудной клетки: патологических изменений в легких не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: минимальные диффузные изменения печени и селезенки. УЗИ щитовидной железы: эхо-признаки коллоидных микрокист щитовидной железы. Эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастрит.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — 4,77×10¹²/л, скорость оседания эритроцитов — 3 мм/ч, лейкоциты — 6,3×10⁹/л, эозинофилы — 2 %, базофилы — 1 %, палочкоядерные нейтрофилы — 2 %, сегментоядерные нейтрофилы — 60 %, лимфоциты — 28 %, моноциты — 7 %, тромбоциты — 223×10⁹/л. Биохимический анализ крови: общий белок — 60 г/л, глюкоза — 5 ммоль/л, холестерин общий — 4,5 ммоль/л, общий билирубин — 11,8 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза — 30 ЕД/л, аланинаминотрансфераза — 57 ЕД/л, С-реактивный белок — 2,3 мг/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Показатели гемостазиограммы в пределах референтных значений. Анализ крови методом иммуноферментного анализа на маркеры вирусного гепатита и ВИЧ отрицательный.

Результаты иммунологического обследования пациента представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования пациента М.

Table 1. Results of the immunological examination of patient M.

Субпопуляционный состав лимфоцитов, %				
Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Нормальные значения	Показатели пациента	
			август 2022	июнь 2023
Т-лимфоциты	CD3+	66,0–75,0	58	58
Активированные Т-лимфоциты	CD3+HLA-DR+	0,8–2,3	16	9
Т-хелперы	CD3+CD4+	30–56	28	29
Т-киллеры	CD3+CD8+	20,8–26,8	26	27
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	1,4–2,1	1,1	1,1
В-лимфоциты	CD19+	9,1–12,4	11	17
Естественные киллеры	CD3-CD16+CD56+	8,8–17,1	31	25

Окончание таблицы 1.

End of Table 1.

Субпопуляционный состав лимфоцитов, %				
Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Нормальные значения	Показатели пациента	
			август 2022	июнь 2023
Естественные Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+	2,5–5,8	6	5
IgD+непереключенные В-лимфоциты памяти	IgD+27+	5,0–25,0	6	8
IgD-переключенные В-лимфоциты памяти	IgD-27+	9–35	4	3
Абсолютные значения, $\times 10^3$ в 1 мкл				
Т-лимфоциты		1,0-1,67	1,11	0,93
В-лимфоциты		0,15-0,24	0,21	0,27
Иммуноглобулины, г/л				
Иммуноглобулин А		0,65–4,21	< 0,05	< 0,05
Иммуноглобулин М		0,33–2,93	0,54	0,11
Иммуноглобулин G		5,52–16,31	3,28	2,90
Иммуноглобулин Е общий		0,0–100,0	< 25,0	< 25,0

Уровень С3-компонента комплемента — 1,26 г/л, С4-компонента комплемента — 0,426 г/л.

Как видно из данных таблицы 1, у пациента было выявлено выраженное снижение двух классов иммуноглобулинов (А и G), а также уменьшение содержания изотип-переключенных В-лимфоцитов, что давало основания думать о вероятном диагнозе ОВИН [1, 4]. Однако в связи с отсутствием характерного для данного заболевания инфекционного синдрома в анамнезе, возможностью вторичного характера изменений (в частности, связанного с потерей иммуноглобулинов через желудочно-кишечный тракт или недостаточной функциональной активностью Т-лимфоцитов), необходимостью подтверждения стабильности выявленных изменений было решено продолжить наблюдение врачом аллергологом-иммунологом. Контрольное иммунологическое обследование рекомендовано через 3 месяца.

Для повторного обследования пациент поступил в стационар в июне 2023 г. В прошедший до госпитализации период он продолжал принимать препараты, рекомендованные гастроэнтерологом. На фоне лечения боли в животе перестали беспокоить, нормализовался стул, вернулся к прежним значениям вес, исчезла общая слабость и недомогание. Однако результаты иммунологического обследования (таблица 1) продемонстрировали отрицательную динамику показателей иммунограммы. Продолжилось снижение уровня IgG, уменьшилась относитель-

но референтных значений концентрация IgM; по-прежнему практически не определялся IgA в сыворотке крови. Отрицательная динамика имела и по содержанию изотип-переключенных В-лимфоцитов, которые, как известно, отражают нарушения В-клеточной дифференцировки на антиген-зависимом этапе. В связи с подтверждением стабильности иммунологических нарушений пациенту был выставлен диагноз «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность». Рекомендовано начать постоянную заместительную терапию препаратами иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (ВВИГ). С июня по август 2023 г. в условиях отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» проведено насыщение лекарственным средством иммунофарм 100 мг/мл в дозе 0,6 г/кг массы тела, курсовая доза — 50 г, осложнений не наблюдалось.

Через 3 недели после первой инфузии ВВИГ (июль 2023 г.) пациент поступил в стационар для повторного курса заместительной терапии. Результаты определения иммуноглобулинов в сыворотке крови на день поступления: IgA — 0,36 г/л, IgG — 5,51 г/л, IgM — 0,14 г/л, что свидетельствует об адекватности заместительной терапии. После завершения периода насыщения иммуноглобулином нормальным человеческим рекомендована ежемесячная заместительная терапия в дозе 0,4 г на 1 кг веса на фоне выполнения рекомендаций гастроэнтеролога.

Многочисленными исследованиями продемонстрирована высокая вариабельность клинических проявлений ОВИН. Выделяют 5 основных фенотипов заболевания: инфекционный (только инфекционные проявления), аутоиммунный, энтеропатический, поликлональная лимфоцитарная инфильтрация, злокачественные новообразования. Описаны случаи отсутствия типичных клинических проявлений заболевания. В развитии энтеропатического варианта, проявляющегося поражением гастроинтестинального тракта (илеиты, колиты, гастриты, стойкий диарейный синдром), основную роль играет повышенная чувствительность к инфекционным агентам, в частности, *Salmonella*, *Campilobacter*, *Helicobacter pylori*, *Giardia Lamblia* и др. Аутоиммунный фенотип чаще всего проявляется цитопениями, значительно реже встречается ревматоидный артрит, алопеция, системная красная волчанка. Что касается болезни Крона, важную роль в ее патогенезе играют как инфекционный, так и аутоиммунный механизмы. Продемонстрирована связь заболевания с атипичными микобактериями, хламидиями, иерсиниями, нарушениями микробиоценоза кишечника (в плане увеличения числа патогенных энтеробактерий, анаэробных микроорганизмов, потенциально патогенных штаммов кишечной палочки на фоне снижения нормобиоты) [6–9]. Микроорганизмы могут служить триггерами, запускающими аутоиммунный процесс. Не менее интересен и другой взгляд: дисфункции иммунной системы могут приводить к изменению чувствительности к инфекциям, развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. В настоящее время при ОВИН выявлены множественные иммунологические аномалии, касающиеся практически всех звеньев иммунной системы, что приводит к развитию глобальной иммунной дисрегуляции. Это не только

нарушение дифференцировки В-лимфоцитов, но и различные количественные и функциональные дефекты Т-клеток, естественных киллеров, фагоцитов, нарушение продукции цитокинов, снижение экспрессии костимулирующих молекул (BAFFR, TACI, CD40L, ICOS и др.) [1, 4, 10, 11]. За счет каскада гуморальных и клеточных реакций может происходить трансмуральное воспаление кишечной стенки и образование саркоидных гранул без очагов некроза, включающих эпителиоидные гистиоциты и гигантские клетки.

В свете вышеизложенного болезнь Крона у пациента с ОВИН можно рассматривать как проявление энтеропатического, так и аутоиммунного фенотипа заболевания. К сожалению, анамнез не позволил нам получить информацию о давности снижения уровня иммуноглобулинов у пациента, так как иммунологические нарушения явились случайной находкой. В то же время даже в отсутствие клинически значимого инфекционного синдрома оправдано назначение заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов с целью предупреждения его возникновения, а также для возможного положительного влияния на течение болезни Крона.

Заключение

Данный клинический случай еще раз продемонстрировал разнообразие клинических проявлений ОВИН. Он призван обратить внимание врачей на то, что некоторые пациенты с врожденным дефектом антител не имеют клинически значимого инфекционного синдрома. При наличии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта целесообразно включать в комплекс обследования определение уровня иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови, что позволит не пропустить ОВИН.

Список литературы / References

1. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):145-161. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12728>
2. O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos [Common immunodeficiency variable in adults]. *Rev Alerg Mex.* 2017 Oct-Dec;64(4):452-462. Spanish. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i4.323>
3. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 Jul-Aug;27(4):260-265. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3899>
4. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016 Apr;83(4):338-344. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2038-x>
5. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012 Feb 16;119(7):1650-1657. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
6. Ameratunga R. Assessing Disease Severity in Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) and CVID-Like Disorders. *Front Immunol.* 2018 Sep 28;9:2130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02130>
7. Sharma M, Dhaliwal M, Tyagi R, Goyal T, Sharma S, Rawat A. Microbiome and Its Dysbiosis in Inborn Errors of Immunity. *Pathogens.* 2023 Mar 27;12(4):518. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12040518>
8. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, Holland SM, Villa A, Cassani B. The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. *J Autoimmun.* 2019 Mar;98:132-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.008>
9. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol.* 2017 Mar;38(3):206-216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.11.008>
10. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat A, Singh S. Autoimmune Cytopenias in Common

Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Front Immunol.* 2022 Jun 20;13:869466.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869466>

11. Knight AK, Radigan L, Marron T, Langs A, Zhang L, Cunningham-Rundles C. High serum levels of BAFF, APRIL, and TACI in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2007 Aug;124(2):182-189.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.04.012>

Информация об авторах / Information about the authors

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Романива Оксана Александровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@yandex.by

Ходулева Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>

e-mail: khoduleva@yandex.ru

Кадочкина Наталия Геннадьевна, к.м.н., врач-терапевт отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Прокопович Светлана Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Irina A. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Aksana A. Ramaniva, Candidate of Medical Sciences, Immunologist, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@yandex.by

Svetlana A. Khoduleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 1 with a course of Endocrinology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>

e-mail: khoduleva@yandex.ru

Natalia G. Kadochkina, Candidate of Medical Sciences, General Practitioner, Department of Allergology and Immunopathology, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Прокопович Светлана Сергеевна

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Svetlana S. Prokopovich

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 15.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 25.01.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024