

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛІСОВСЬКА ГАННА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.988:578.828.6:576.8.07:616-097]-053.2-085.373:614.47

ДИСЕРТАЦІЯ

СТАН ЗАХИЩЕНОСТІ ВІД ВАКЦИНОКЕРОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ШЛЯХИ
ЙОГО ПОКРАЩЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМИ ТА ВТОРИННИМИ
ІМУНОДЕФІЦИТАМИ

Спеціальність: 228 Педіатрія

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. У разі використання ідей, результатів або текстів інших авторів робиться посилання на відповідне джерело.

Лісовська Г.М.

Науковий керівник Волоха Алла Петрівна
професор, доктор медичних наук

Київ - 2026

АНОТАЦІЯ

Лісовська Г.М. Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 14.01.10 - педіатрія. – НУОЗ України імені П. Л. Шупика, Київ, 2026.

Актуальність теми дослідження обумовлена зростанням частоти виявлення первинних імунодефіцитів та необхідністю адаптації програм імунопрофілактики до потреб дітей з імунологічною недостатністю, а також дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Всупереч наявності ефективних вакцин, пацієнти з імунодефіцитами залишаються групою високого ризику щодо інфекційних захворювань. Вивчення імунного статусу, ефективності вакцинації та ролі замісної терапії імуноглобулінами є необхідною умовою для створення персоналізованих стратегій імунопрофілактики.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше системно проаналізовано імунний статус дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів і дітей на імуносупресивній терапії в контексті захисту від вакцинокерованих інфекцій. Вперше продемонстровано дозозалежний вплив імуносупресивної терапії на клітинний та гуморальний імунітет. Виявлені патерни захищеності дозволяють розробити індивідуалізовані підходи до вакцинації та замісної терапії. Практичне значення роботи полягає у створенні алгоритмів динамічного спостереження за рівнем антитіл у дітей з ПІД і на імуносупресивній терапії, що дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо доцільності введення бустерних доз вакцин або зміни схеми замісної терапії. Запропоновано конкретні рекомендації щодо застосування вакцин залежно від

типу імунодефіциту та інтенсивності імуносупресивної терапії. Зокрема, живі вакцини слід уникати у пацієнтів, які отримують високодозову імуносупресію та у дітей з порушенням клітинної та гуморальної ланки імунітету, натомість інактивовані вакцини можуть бути безпечними та ефективними

У дослідження було включено 200 дітей, серед яких 150 мали імунодефіцитні стани (116 – первинні імунодефіцити, 34 – перебували на імуносупресивній терапії). Контрольну групу склали 50 здорових дітей. Сформовано три дослідні групи: I – діти з ПД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (52); II – діти з ПД з порушенням антитілоутворення, які отримували замісну терапію внутрішньовенними імуноглобулінами (64); III – діти, які знаходилися на імуносупресивній терапії через автоімунні або нефрологічні захворювання (34).

Методологія дослідження включала збір анамнезу, клінічне обстеження, визначення рівнів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16/56+), а також аналіз титрів специфічних антитіл до збудників основних вакцинокерованих інфекцій: поліомієліту, дифтерії, правця, кору та краснухи. Результати порівнювались між групами для виявлення залежностей між рівнем імунного захисту та типом імунодефіциту або дозою імуносупресивної терапії.

У дітей із ПД спостерігалася значно вища частота респіраторних, бактеріальних та інвазивних інфекцій у порівнянні з групою здорових. Встановлено зниження рівнів Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, NK-клітин, а також істотне зниження концентрацій IgA, IgM, IgG ($p < 0,001$). У групі з дефіцитом антитілоутворення переважали рецидивні бронхолегеневі захворювання, спостерігалися гнійні отити, бронхоектази та сепсис. Також виявлялися аутоімунні прояви, гепатоспленомегалія, ускладнення після вакцинації БЦЖ.

Отримані результати свідчать про важливість раннього і комплексного імунологічного обстеження дітей із частими інфекціями для своєчасної діагностики ПД та запобігання розвитку важких ускладнень. Порівнюючи середні рівні сироваткових імуноглобулінів між I групою дітей із первинним імунодефіцитом зі збереженою/частково збереженою функцією антитілоутворення та II групою дітей із первинним імунодефіцитом, як отримують замісну терапію ВВІГ, виявлено статистично значущу відмінність рівня сироваткових IgA, IgM та IgG. Концентрація IgA в сироватці крові дітей II групи була вдвічі нижчою, ніж у пацієнтів I групи – $0,71 \pm 1,26$ проти $1,49 \pm 1,41$ г/л відповідно ($p < 0,001$), IgM в 1,7 раза меншою ($0,77 \pm 1,17$ проти $1,3 \pm 0,74$ г/л відповідно; $p = 0,005$), а IgG в 1,8 раза меншою ($4,61 \pm 4,58$ проти $8,35 \pm 4,74$ г/л відповідно ($p < 0,001$). Порівняння показників субпопуляцій лімфоцитів між I та II групами статистичної значущої різниці в рівнях В-лімфоцитів (CD19+) ($p > 0,05$) в абсолютному значенні не виявило. Водночас відносна кількість В-лімфоцитів була вдвічі вірогідно вищою у дітей I групи – $19,26 \pm 9,99\%$, порівняно з аналогічним показником II групи – $7,48 \pm 7,38\%$ ($p = 0,038$). Встановлено значуще вищі показники NK-клітини (CD3-CD16/56+) у дітей I групи (в абсолютному значенні – $492,55 \pm 534,4 \times 10^9$ проти $246,07 \pm 278,5 \times 10^9$ в II групі ($p = 0,002$), у відсотковому значенні – $18,07 \pm 14,75\%$ проти $13,51 \pm 8,25\%$ відповідно ($p = 0,005$).

У дітей, які отримували імуносупресивну терапію з приводу різних патологій (нефротичний синдром, ювенільний ревматоїдний артрит, аутоімунний лімфопроліферативний синдром тощо) проведено аналіз частоти та структури інфекційних захворювань, показників клітинного та гуморального імунітету залежно від нозологічної форми та дози терапії. Встановлено, що у дітей із нефротичним синдромом значно частіше траплялися хронічні інфекції нирок, тоді як діти з ревматологічною патологією демонстрували більшу

схильність до токсичних ускладнень хіміотерапії. Показано, що високодозова терапія супроводжувалася більш вираженим пригніченням В-лімфоцитів (CD19+), NK-клітин (CD3–CD16/56+), а також достовірно нижчими рівнями сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG порівняно з низькодозовою терапією. Незважаючи на це, загальні показники гуморального імунітету в більшості дітей залишалися збереженими. Найнижчі рівні імуноглобулінів виявлено у дітей із нефротичним синдромом, що ймовірно пов'язано з втратою білка через нирки. Дані свідчать про необхідність динамічного моніторингу інфекційного стану та показників імунітету у дітей на імуносупресивній терапії з урахуванням нозології та дози лікування.

З метою дослідження захищеності від вакцинокованих інфекцій у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою/частково збереженою функцією антитілоутворення, у дітей із первинним імунодефіцитом, які отримують замісну терапію ВВІГ та у дітей на імуносупресивній терапії проведено визначення специфічних антитіл до поліомієліту, правця, дифтерії, кору та краснухи.

У дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією антитілоутворення встановлено значне зниження рівня серозахисту проти дифтерії (лише у 57,7%) та поліомієліту (65,4%), хоча рівні антитіл проти кору (94,2%) і краснухи (88,5%) залишалися на достатньому рівні. Незважаючи на те, що середні рівні антитіл у цій групі дещо варіювали порівняно із контрольною, статистично значущих відмінностей за всіма показниками виявлено не було. У пацієнтів з дефіцитом антитілоутворення, які отримували замісну терапію імуноглобулінами, захисні рівні антитіл проти дифтерії, правця, кору та краснухи перевищували 89%. Водночас до поліомієліту захисний рівень антитіл мали лише 37,5% пацієнтів. Було встановлено статистично значущу позитивну кореляцію між дозою введеного імуноглобуліну та рівнями антитіл, що

підтверджує ефективність замісної терапії при дотриманні адекватних дозувань і частоти введення.

Аналіз даних показав, що навіть серед здорових дітей відзначається недостатній рівень захисту проти поліомієліту (60%), а також знижена частка дітей з достатньою концентрацією антитіл проти дифтерії (76%) і правця (88%), що свідчить про потребу в ревакцинації згідно з віком.

Діти, які отримували імуносупресивну терапію (ІІІ група), були щеплені до її початку. У них виявлено збережений захист від більшості вакцинокерованих інфекцій, зокрема від правця (82,4%), дифтерії (61,8%) та поліомієліту (70,6%). Проте рівень антитіл проти кору був достовірно нижчим (82,4%) порівняно із групою контролю (100%). Рівні антитіл не залежали від дози імуносупресивної терапії (високої чи низької), що підтверджує стабільність поствакцинального імунітету при умовах проведення щеплень до початку лікування.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що більшість дітей з імуносупресією або первинними імунодефіцитами, у тому числі на фоні замісної імуноглобулінової терапії, зберігають захист проти основних вірусних (кір, краснуха) і бактеріальних (дифтерія, правець) вакцинокерованих інфекцій. Винятком є поліомієліт, щодо якого у всіх групах, крім дітей на імуносупресивній терапії, виявлено зниження рівня серологічного захисту. Це підкреслює необхідність перегляду підходів до ревакцинації та моніторингу антитілоутворення, особливо серед вразливих категорій пацієнтів.

Діти з первинним імунодефіцитом зі збереженою функцією антитілоутворення здатні формувати ефективну імунну відповідь на вакцинацію. Замісна терапія забезпечує достатній рівень серозахисту проти більшості вакцинокерованих інфекцій, за винятком поліомієліту. Імуносупресивна терапія чинить дозозалежний вплив на імунну систему, що вимагає індивідуалізованого

підходу до вакцинації. Водночас рівні антитіл не залежали від дози імуносупресивної терапії, що свідчить про збереження поствакцинального імунітету за умови проведення щеплень до початку лікування.

Ключові слова: діти, первинний імунодефіцит, замісна терапія, імуносупресивна терапія, вакцинація, специфічні антитіла дифтерії, правця, кору та краснухи.

ABSTRACT

Lisovska H.M. The Status of Protection Against Vaccine-Preventable Infections and Ways to Improve It in Patients with Primary and Secondary Immunodeficiencies. – Qualification scientific work, manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty **228 – Pediatrics**. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2026.

The relevance of the study is determined by the increasing detection rate of primary immunodeficiencies and the need to adapt immunization programs to the needs of children with immunological insufficiency, as well as children receiving immunosuppressive therapy. Despite the availability of effective vaccines, patients with immunodeficiencies remain a high-risk group for infectious diseases. Investigation of immune status, vaccination effectiveness, and the role of immunoglobulin replacement therapy is a necessary prerequisite for the development of personalized immunoprophylaxis strategies.

The scientific novelty of the study lies in the first comprehensive analysis of the immune status of children with various forms of primary immunodeficiencies and children receiving immunosuppressive therapy in the context of protection against vaccine-preventable infections. For the first time, a dose-dependent effect of immunosuppressive therapy on cellular and humoral immunity has been demonstrated. Identified patterns of immune protection make it possible to develop individualized approaches to vaccination and replacement therapy.

The practical significance of the work consists in the development of algorithms for dynamic monitoring of antibody levels in children with primary immunodeficiencies and those receiving immunosuppressive therapy, enabling evidence-based decisions regarding the need for booster vaccine doses or modification of immunoglobulin replacement regimens. Specific recommendations for vaccine use

depending on the type of immunodeficiency and the intensity of immunosuppressive therapy are proposed. In particular, live vaccines should be avoided in patients receiving high-dose immunosuppression and in children with combined cellular and humoral immune defects, whereas inactivated vaccines may be safe and effective.

The study included 200 children, of whom 150 had immunodeficiency conditions (116 with primary immunodeficiencies and 34 receiving immunosuppressive therapy). The control group consisted of 50 healthy children. Three study groups were formed: Group I – children with primary immunodeficiencies with preserved or partially preserved antibody production (n=52); Group II – children with primary immunodeficiencies and impaired antibody production receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy (n=64); Group III – children receiving immunosuppressive therapy due to autoimmune or nephrological diseases (n=34).

The methodology included medical history collection, clinical examination, determination of immunoglobulin levels (IgA, IgM, IgG), lymphocyte subpopulations (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16/56+), and assessment of specific antibody titers against major vaccine-preventable infections: poliomyelitis, diphtheria, tetanus, measles, and rubella. Results were compared between groups to identify associations between immune protection levels and the type of immunodeficiency or immunosuppressive therapy dosage.

Children with primary immunodeficiencies demonstrated a significantly higher incidence of respiratory, bacterial, and invasive infections compared to healthy controls. Reduced levels of T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, as well as significantly decreased concentrations of IgA, IgM, and IgG were observed ($p < 0.001$). In the group with antibody production deficiency, recurrent bronchopulmonary infections predominated, along with purulent otitis media, bronchiectasis, and sepsis.

Autoimmune manifestations, hepatosplenomegaly, and complications following BCG vaccination were also identified. These findings highlight the importance of early and comprehensive immunological evaluation in children with recurrent infections to ensure timely diagnosis of primary immunodeficiencies and prevention of severe complications.

Comparison of mean serum immunoglobulin levels between Group I and Group II revealed statistically significant differences. Serum IgA concentration in Group II was twice as low as in Group I (0.71 ± 1.26 vs. 1.49 ± 1.41 g/L; $p < 0.001$), IgM was 1.7 times lower (0.77 ± 1.17 vs. 1.3 ± 0.74 g/L; $p = 0.005$), and IgG was 1.8 times lower (4.61 ± 4.58 vs. 8.35 ± 4.74 g/L; $p < 0.001$). No statistically significant differences were found in absolute CD19⁺ B-cell counts ($p > 0.05$); however, the relative percentage of B lymphocytes was significantly higher in Group I ($19.26 \pm 9.99\%$) compared to Group II ($7.48 \pm 7.38\%$; $p = 0.038$). NK cell levels (CD3–CD16/56⁺) were significantly higher in Group I both in absolute values ($492.55 \pm 534.4 \times 10^9$ vs. $246.07 \pm 278.5 \times 10^9$; $p = 0.002$) and percentages ($18.07 \pm 14.75\%$ vs. $13.51 \pm 8.25\%$; $p = 0.005$).

In children receiving immunosuppressive therapy for various conditions (nephrotic syndrome, juvenile idiopathic arthritis, autoimmune lymphoproliferative syndrome, etc.), the frequency and structure of infectious diseases, as well as cellular and humoral immune parameters, were analyzed depending on disease type and therapy dose. Children with nephrotic syndrome more frequently developed chronic renal infections, while those with rheumatologic diseases showed a higher susceptibility to toxic complications of chemotherapy. High-dose therapy was associated with more pronounced suppression of B lymphocytes (CD19⁺), NK cells (CD3–CD16/56⁺), and significantly lower serum levels of IgA, IgM, and IgG compared to low-dose therapy. Nevertheless, overall humoral immunity parameters remained preserved in most children. The lowest immunoglobulin levels were observed in children with nephrotic syndrome, likely due to protein loss via the kidneys. These findings underscore the

necessity for dynamic monitoring of infection status and immune parameters in children receiving immunosuppressive therapy, considering disease type and treatment intensity.

To assess protection against vaccine-preventable infections, specific antibodies against poliomyelitis, tetanus, diphtheria, measles, and rubella were measured in children with primary immunodeficiencies with preserved or partially preserved antibody production, children with antibody deficiency receiving IVIG therapy, and children receiving immunosuppressive therapy.

Children with primary immunodeficiencies and preserved antibody production showed significantly reduced seroprotection against diphtheria (57.7%) and poliomyelitis (65.4%), whereas antibody levels against measles (94.2%) and rubella (88.5%) remained sufficient. Although mean antibody levels varied compared to controls, no statistically significant differences were observed. In patients with antibody deficiency receiving immunoglobulin replacement therapy, protective antibody levels against diphtheria, tetanus, measles, and rubella exceeded 89%, while only 37.5% had protective antibody levels against poliomyelitis. A statistically significant positive correlation between immunoglobulin dose and antibody levels was identified, confirming the effectiveness of replacement therapy when appropriate dosing and administration frequency are maintained.

Data analysis revealed insufficient protection against poliomyelitis even among healthy children (60%), as well as reduced proportions of children with adequate antibody levels against diphtheria (76%) and tetanus (88%), indicating the need for age-appropriate revaccination.

Children receiving immunosuppressive therapy (Group III) had been vaccinated prior to treatment initiation. They demonstrated preserved protection against most vaccine-preventable infections, including tetanus (82.4%), diphtheria (61.8%), and

poliomyelitis (70.6%). However, antibody levels against measles were significantly lower (82.4%) compared to the control group (100%). Antibody levels did not depend on immunosuppressive therapy dose, confirming the stability of post-vaccination immunity when immunization is completed prior to treatment initiation.

Thus, the study results indicate that most children with immunosuppression or primary immunodeficiencies, including those receiving immunoglobulin replacement therapy, retain protection against major viral (measles, rubella) and bacterial (diphtheria, tetanus) vaccine-preventable infections. Poliomyelitis represents an exception, as reduced serological protection was observed in all groups except children receiving immunosuppressive therapy. This highlights the need to revise revaccination strategies and antibody monitoring, particularly in vulnerable patient populations.

Children with primary immunodeficiencies and preserved antibody production are capable of developing effective immune responses to vaccination. Replacement therapy provides sufficient seroprotection against most vaccine-preventable infections, except poliomyelitis. Immunosuppressive therapy exerts a dose-dependent effect on the immune system, necessitating individualized vaccination approaches. At the same time, antibody levels were not dependent on immunosuppressive therapy dose, indicating preserved post-vaccination immunity when immunization is performed prior to treatment initiation.

Keywords: children, primary immunodeficiency, replacement therapy, immunosuppressive therapy, vaccination, specific antibodies to diphtheria, tetanus, measles, and rubella.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Лісовська Г. М, Волоха А. П, Бондаренко А. В, Марушко Т. В, Голубовська Ю. Є. Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Сучасна педіатрія. Україна. 2020. 3(107): 29–32; doi 10.15574/SP.2020.107.29 (стаття у фаховому виданні України).

2. Волоха А.П., Бондаренко А.В., Лісовська Г.М. Імунний захист проти поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», м. Київ, 2020. Журнал "Актуальна інфектологія" Том 8, №2, 2020. (публікація тез).

3. Волоха А. П, Лісовська Г. М, Бондаренко А. В, Гільфанова А. М. Стан захищеності імуноскомпроментованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця. Сучасна педіатрія. Україна. 2022. 3(123):5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5. (стаття у Scopus)

4. Лісовська Г. М. Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними імунодефіцитами. Український журнал перинатології і педіатрії. Україна. 2024 2(98):70-76; doi: 10.15574/PP.2024.98.70 (стаття у Scopus).

5. Кравців М. І, Лісовська Г. М, Дудченко В. М, Шамрай В. А, Таран О.А, Титаренко Н.В, Вознюк А.В, Костюченко А.В., Качула С.О. Вплив імуносупресивної терапії на стан імунного захисту в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2024. 6(142): 20-26. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).2026 (стаття у Scopus)

6. Волоха А. П, Лісовська Г. М., Демчишина І.В. Стан захищеності проти поліомієліту дітей з первинними імунodefіцитами. Сучасна педіатрія. Україна. 2025. 7(.) (стаття у Scopus).

7. A. Volokha, A. Bondarenko, A. Hilfanova, A. Lisovska, I. Demchyshina. Immunity to polioviruses in immunocompromised children. ESPID, 6-11 May, 2019, Ljubljana, Slovenia. Abstract # ESPID19-0570 (публікація тез).

8. A. Volokha, A. Bondarenko, A. Lisovska. Antibodies to vaccine-preventable diseases in children with primary immunodeficiency on intravenous immunoglobulin treatment. ESPID, May 9-13, 2022, Athens, Greece. Abstract #1049 (публікація тез).

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати проведеного дисертаційного дослідження були репрезентовані в доповідях і тезах на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях:

- 1) International Rumi Pediatric Conference, IRUPEC, 4-7 December 2019, Konya, Turkey (*стендова доповідь*);
- 2) 37th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases (ESPID19), May 6-11, 2019, Ljubljana, Slovenia (*стендова доповідь і публікація тез*);
- 3) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекції та імунітет», м. Київ, 2019 рік (*стендова доповідь*);
- 4) 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2022), May 9-13, 2022, Athens, Greece (*публікація тез*);
- 5) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», м. Київ, 2020 р. (*публікація тез*);
- 6) науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Організація та досягнення невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2024 році», м. Вінниця, 2024 р. (*стендова доповідь*).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	18
Вступ	20
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	27
1.1. Клініко - імунологічні особливості дітей з первинними імунодефіцитами.....	27
1.2. Клініко-імунологічні особливості дітей на імуносупресивній терапії.....	33
1.3. Сучасні підходи до вакцинації у дітей з різними варіантами первинних імунодефіцитів.....	36
1.4. Сучасні підходи до вакцинації дітей на імуносупресивній терапії.....	40
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження.....	49
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу.....	51
2.2. Методи дослідження.....	57
2.3. Метод статистичної обробки матеріалу.....	60
РОЗДІЛ 3. Клініко – імунологічна характеристика дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів.....	62
3.1. Характеристика клініко-імунологічних показників у здорових дітей групи порівняння.....	62
3.2. Характеристика клініко-імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами з збереженою функцією продукції антитіл.....	67
3.3. Характеристика клініко-імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами з дефіцитом антитілоутворення.....	79

РОЗДІЛ 4. Клініко - імунологічна характеристика дітей, які отримували імуносупресивну терапію.....	97
РОЗДІЛ 5. Вивчення стану захищеності імуноскомпрометованих пацієнтів від вакцинокерованих інфекцій.....	121
5.1. Вивчення стану захищеності дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією продукції антитіл від вакцинокерованих інфекцій.....	123
5.2. Вивчення стану захищеності дітей із первинними імунодефіцитами з дефіцитом антитілоутворення від вакцинокерованих інфекцій.....	127
5.3. Вивчення стану захищеності дітей, які отримували імуносупресивну терапію, від вакцинокерованих інфекцій.....	133
РОЗДІЛ 6. Розробка рекомендацій щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей з різними варіантами первинних і вторинних імунодефіцитів.....	139
6.1. Рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей з первинними імунодефіцитами.....	139
6.2. Рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей з вторинними імунодефіцитами.....	142
Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	145
Висновки.....	156
Практичні рекомендації.....	158
Список використаних джерел.....	160
Додатки	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CD — cluster of differentiation

CD3+ — Т-лімфоцити

CD4+ — Т-хелпери

CD8+ — цитотоксичні Т-лімфоцити

CD19+ — В-лімфоцити

CD16/56+ — NK-клітини

IgA — імуноглобулін класу А

IgM — імуноглобулін класу М

IgG — імуноглобулін класу G

ПІД — первинні імунодефіцити

ЗВІД — загальний варіабельний імунодефіцит

CMV — цитомегаловірус

EBV — вірус Епштейна–Барр

АЛПС — аутоімунний лімфопроліферативний синдром

ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит

ГН — гломерулонефрит

ІД — імунодефіцит

p — рівень статистичної значущості

БЦЖ — вакцина для профілактики туберкульозу (*Bacillus Calmette–Guérin*, BCG)

КПК — комбінована вакцина проти кору, паротиту та краснухи
(*measles–mumps–rubella, MMR*)

ІПВ — інактивована поліомієлітна вакцина
(*inactivated poliovirus vaccine, IPV*)

ОПВ — оральна поліомієлітна вакцина
(*oral poliovirus vaccine, OPV*)

АКДП — адсорбована вакцина проти кашлюка, дифтерії та правця

АДП — вакцина проти дифтерії та правця

АДП-м — вакцина проти дифтерії та правця
зі зменшеним вмістом антигенів

ВСТУП

Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцинації, ускладнень і смерті від цих інфекцій [1,2]. Безпечне введення вакцини та формування адекватної серологічної відповіді на неї є важливими аспектами ведення таких пацієнтів [3,4]. Водночас в осіб з ослабленим імунітетом може бути неадекватна імунна відповідь на щеплення [5,6]. Ефективність вакцинації у людей з імунодефіцитом залежить від характеру пошкодження імунної системи та ступеня імуносупресії [1]. Серед осіб з ослабленим імунітетом розрізняють первинний (вроджений) імунодефіцит (ПІД) і вторинний імунодефіцит. На сьогодні описано понад 450 патологічних форм ПІД, більшість з яких мають підтверджену генетичну етіологію. Вроджений імунодефіцитний стан розрізняють за характером дисфункції імунної системи та ступеня імуносупресії, яка визначає схильність до інфекції, а також відповідь імунітету на щеплення і ризик ускладнень після імунізації живими вакцинами [7,8,9]. Дані аналізу частоти первинних імунодефіцитів (ПІД) в Україні підтверджують, що до найпоширеніших форм ПІД належать первинні дефіцити антитілоутворення. Первинні дефіцити антитіл характеризується порушенням вироблення антитіл до антигенів, що є причиною розвитку інфекцій. Первинні порушення вироблення антитіл включають загальний варіабельний імунодефіцит (частота 1 хворий на 25 000 населення), імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит імуноглобуліну G (IgG), селективний дефіцит IgA (частота 1:500 в популяції), агаммаглобулінемію з відсутністю В-лімфоцитів (хвороба Брутона) (частота 1 хворий на 100 000 населення), транзиторну гіпогаммаглобулінемію і дефіцит специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів [10]. Пацієнти з порушенням утворення антитіл отримують замісну терапію препаратами імуноглобуліну і залежать від наявності в них захисного рівня специфічних антитіл проти

інфекційних агентів, у тому числі вакцинокованих інфекцій [4,9]. Своєчасна і належна замісна терапія і рання корекція дефіциту антитіл можуть звести до мінімуму прогресування багатьох інфекцій і ускладнень у таких пацієнтів, включаючи інфекції, контрольовані вакциною [11]. Затримка діагностики та лікування дефіциту антитіл у деяких пацієнтів через часті бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи може призвести до розвитку бронхоектазів.

Діти з первинними імунodefіцитами, які зберігають функцію утворення антитіл, здатні формувати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом швидше втрачають її. Обмеження вакцинації дітей з ПД стосується використання живих вакцин при наявності пошкодження клітинної ланки імунітету. Навіть субоптимальна імунна відповідь після вакцинації важлива для захисту від інфекцій в осіб з ПД з частково збереженою функцією продукування антитіл [4].

Вторинні імунodefіцити також актуальні сьогодні, оскільки імуносупресивна терапія у дітей з ревматичними захворюваннями пригнічує імунну відповідь і можлива втрата імунної пам'яті після імунізації [12,13,14]. Пацієнти з гломерулонефритом з нефротичним синдромом також є вразливою групою, пов'язаною з інфекціями, контрольованими вакциною, оскільки поствакцинальний імунітет може знижуватися на тлі імуносупресивної терапії, а також характерна втрата специфічних антитіл при протеїнурії [2,3,14].

Вивчення імунного захисту від вакцинокованих інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом є актуальним в Україні. Імунітет населення до інфекцій, контрольованих за допомогою вакцин, недостатній, про що свідчить епідемія кору у 2017-2019 роках, періодичні спалахи поліомієліту. В останні роки в Україні були зареєстровані поодинокі випадки захворювання на дифтерію та правець [15].

Дослідження, проведені по всьому світу, показали різний рівень захисту від інфекцій у дітей і дорослих, які отримують імуносупресивну терапію. В Україні практично відсутні дані про імунний захист дітей з ПІД від інфекцій, контрольованих за допомогою вакцин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика № держреєстрації 0117U006429 «Стан захищеності від вакцинерованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами».

Мета дослідження: визначення шляхів оптимізації програм імунізації в дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей на імуносупресивній терапії шляхом вивчення стану імунного захисту проти вакцинокерованих інфекцій для забезпечення у них стійкої імунної відповіді проти збудників захворювань цієї категорії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних та імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією продукції антитіл.
2. Проаналізувати особливості клініко-імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами з дефіцитом антитілоутворення.
3. Надати клінічну характеристику стану здоров'я та особливостей імунного статусу дітей, які отримують імуносупресивну терапію.
4. Дослідити рівні специфічних антитіл проти бактеріальних вакцинокерованих інфекцій у пацієнтів з різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей на імуносупресивній терапії.

5. Визначити рівні специфічних антитіл проти вірусних вакцинокерованих інфекцій у пацієнтів з різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

Методи дослідження: загальноклінічні, дослідження імунного статусу (дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів, визначення субпопуляцій лімфоцитів крові), дослідження поствакцинального імунітету (визначення рівня специфічних антитіл до вакцинальних антигенів).

Наукова новизна отриманих результатів.

Ефективність активної імунопрофілактики проти вірусних та бактеріальних вакцинокерованих збудників продемонстрована на основі досліджень клініко-імунологічних показників у дітей з первинним імунодефіцитом зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією.

У дітей з первинним імунодефіцитом з порушенням утворення антитіл замісна терапія ВВІГ виявилася доцільною та ефективною проти вірусних та бактеріальних інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцинації.

Вперше наведено клініко-імунологічну характеристику дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Встановлено необхідність ретельного моніторингу дітей на імуносупресивній терапії, для своєчасної замісної терапії препаратами імуноглобулінів, а також продемонстровано наявність імунного захисту від більшості вакцинокерованих інфекцій у дітей, вакцинованих до початку імуносупресивної терапії. Вперше продемонстровано порівняльну характеристику рівнів нейтралізуючих антитіл проти вакцинокерованих збудників залежно від дози імуносупресивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

У пацієнтів з первинним імунodefіцитом зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією слід надавати перевагу активній імунoproфілактиці проти вірусних та бактеріальних інфекцій перед пасивною імунoproфілактикою, якщо немає протипоказань до ослаблених живих вакцин, а також додатковим вакцинам для досягнення довготривалої відповіді на вакцинацію. Рекомендується проводити моніторинг рівнів антитіл проти вакцинокерованих збудників, щоб визначити, чи доцільно вводити бустерну дозу.

Дітям з первинним імунodefіцитом з порушенням утворення антитіл рекомендується регулярна внутрішньовенна замісна терапія імуноглобулінами, яка забезпечує ефективний імунний захист від інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації.

Дітей, які отримують імуносупресивну терапію, слід вакцинувати інактивованою вакциною. Для підвищення імуногенності вакцинацію слід проводити за два тижні до початку імуносупресивної терапії. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати отримання атенуйованої живої вакцини, оцінювати їх імунний статус та своєчасно призначати замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном.

Особистий внесок здобувача.

Здобувач узагальнила фахову літературу, написала наукові статті й розділи дисертації та провела статистичний аналіз даних.

У ході дослідження здобувачем було зібрано та проаналізовано дані дітей з первинним імунodefіцитом зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією та дітей на імуносупресивній терапії (рівні перед трансфузійних імуноглобулінів, визначення субпопуляцій лімфоцитів крові та рівня специфічних антитіл до вакцинальних антигенів, кількість випадків

бактеріальних захворювань та гострих респіраторних інфекцій, ускладнень основного захворювання, госпіталізацій, а також алергічних реакцій). На основі отриманих даних оцінено ефективність активної імунопрофілактики у дітей з різними первинними імунодефіцитними захворюваннями та дітей, які отримують імуносупресивну терапію, а також наведено порівняльну характеристику рівнів нейтралізуючих антитіл до вакцинокерованих збудників залежно від дози імуносупресивної терапії. Оцінено ефективність замісної терапії ВВІГ від вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинним імунодефіцитом з порушенням утворення антитіл. В результаті дослідження були розроблені рекомендації щодо оцінки імунологічних показників та активної імунопрофілактики у дітей з первинним імунодефіцитом зі збереженою або частково збереженою антитілоутворюючою функцією та у дітей, які отримують імуносупресивну терапію, а також щодо застосування замісної терапії ВВІГ у дітей з антитілоутворюючим дефіцитом.

Апробація роботи. Результати дослідження представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекції та імунітет» (Київ, 2019), на міжнародній педіатричній конференції Румі (IRUPES 2019, Конья, Туреччина), на 37-й щорічній зустрічі Європейського товариства з дитячих інфекційних хвороб (ESPID 2019, Любляна, Словенія), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2020), на 40-й щорічній зустрічі Європейського товариства з дитячих інфекційних хвороб (ESPID 2022, Афіни, Греція), а також на VIII Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Організація та досягнення невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології» (Вінниця, 2024).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 192 сторінках машинопису, містить 37 таблиць і 12 рисунків. Робота складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 248 назви.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Клініко-імунологічні особливості дітей з первинними імунодефіцитами

Первинні імунодефіцитні захворювання (ПІД) – це група вроджених імунних розладів, при яких спостерігається генетичний дефект одного або декількох компонентів імунної системи. Первинні імунодефіцити можна розділити на 4 основні категорії залежно від характеру порушення імунної системи: порушення утворення антитіл, порушення фагоцитозу, порушення системи комплементу, дефіцит з основним пошкодженням клітинної імунної системи та комбінований імунодефіцит. До найпоширеніших первинних імунодефіцитних захворювань відносять первинну гіпогаммаглобулінемію. Первинні порушення вироблення антитіл включають селективний дефіцит IgA, селективний дефіцит підкласу IgG, імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, агаммаглобулінемія з відсутністю В-лімфоцитів (хвороба Брутона), дефіцит специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів, загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД), транзиторна гіпогаммаглобулінемія [16]. Діти з дефектним виробленням антитіл потребують замісної терапії препаратами імуноглобулінів. За даними огляду літератури, замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) показана при агаммаглобулінемії з дефіцитом В-клітин; нормальному рівні імуноглобулінів у сироватці крові, але недостатній функції антитіл; гіпогаммаглобулінемії з недостатньою функцією антитіл; гіпогаммаглобулінемії з нормальною функцією антитіл; дефіциті підкласів IgG з інфекційним синдромом; генетично детермінований первинний імунодефіцит з рецидивуючими інфекціями [78]. Первинні імунодефіцити характеризуються широким спектром клінічних проявів та імунних порушень. Діти з первинним імунодефіцитом більш сприйнятливі до інфекцій, аутоімунних

патологій та злоякісних новоутворень. В анамнезі дітей з первинним імунodefіцитом зазвичай є рецидивуючі інфекції, такі як отит, синусит, бронхіт, пневмонія та плеврит. Часті пневмонії можуть прогресувати до бронхоектазів [17-20]. У дітей з первинним імунodefіцитом також зустрічаються сепсис, остеомієліт, менінгіт, мастоїдит та інфекційні ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та слизових оболонок [16,21,22]. В історії хвороби цих дітей є хірургічне лікування гнійного середнього отиту та синуситу. Клінічні прояви у дітей з дефіцитом антитіл переважно розвиваються на другому півріччі життя, після втрати материнських антитіл. Часто інфекції викликаються інкапсульованими мікроорганізмами (стрептококи, стафілококи, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) та деякими вірусами (аденовірус, ротавірус, ентеровірус, парвовірус В19) [23,24]. Вакцинація живою пероральною поліомієлітною вакциною може призвести до розвитку вакциноасоційованого поліомієліту [25-29]. У пацієнтів з хворобою Брутона можуть бути відсутні плазматичні клітини в слизовій оболонці, мигдалики та аденоїди. Клінічні прояви у пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом (ЗВІД) можуть виникати в будь-якому віці, але найбільш поширені у віці від 25 до 30 років [18,24]. Інфекції при хронічній гранулематозній хворобі в дітей переважно спричиняються каталазопозитивними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aspergillus*, *Nocardia*) і рідше - каталазонегативними мікроорганізмами (*Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*). *Staphylococcus aureus* є збудником більшості легеневих інфекцій при хронічній гранулематозній хворобі у дітей [19,25,30,31].

Перші клінічні ознаки у дітей з комбінованим імунodefіцитом з'являються у віці 3-6 місяців [28]. Спостерігаються інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, спричинені умовно-патогенними, патогенними та опортуністичними збудниками; хронічна діарея, дисемінована БЦЖ-інфекція, гепатит,

пневмоцистна пневмонія, шкірно-слизовий кандидоз, затримка фізичного розвитку [32,33]. Збудниками тяжких інфекцій у дітей з комбінованим імунодефіцитом є бактерії, віруси (цитомегаловірус, герпесвірус, вірус Епштейна-Барр), найпростіші та гриби [33]. У разі дефіциту компонентів комплементу інфекції спричиняються нейсеріями та типовими піогенними бактеріями [34]. У дітей з аномальною фагоцитарною системою інфекції викликаються такими патогенами, як гриби (*Aspergillus*, *Candida albicans*), стафілококи та грамнегативні бактерії [31].

Деякі клінічні прояви характерні для певних форм імунодефіциту, наприклад, атаксія і телеангіектазія в дітей із синдромом Луї-Бара [27,35-38], птахоподібні риси обличчя і мікроцефалія при синдромі Ніймегена, альбінізм при синдромі Чедіака-Хігасі [39,40], фатальний ентеровірусний менінгоенцефаліт у пацієнтів на хворобу Брутона [41], криптоспоридіоз у хворих із синдромом гіперімуноглобулінемії М [42], та геморагічний синдром у пацієнтів з синдромом Віскотта-Олдрича [43,44]. Синдром Ді-Джорджі можна запідозрити за такими клінічними ознаками: вроджені вади серця, гіпоплазія або аплазія тимуса і парашитовидних залоз та аномалії піднебіння [45]. Пацієнти з синдромом Джоба можуть мати грубі риси обличчя та аномалії середньої частини обличчя, такі як заяча губа та вовча паща [25,27,46,47].

До аутоімунних захворювань ПІД відносяться артрит [48,49], нефрит, гепатит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, склерозуючий холангіт, аутоімунна анемія [50], нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія [49,51] і системний червоний вовчак. Аутоімунні захворювання часто спостерігаються в дітей із загальним варіабельним імунодефіцитом (аутоімунною анемією та гепатитом, первинним біліарним цирозом) [50], синдромом Віскотта-Олдрича [52], синдромом порушення перемикання антитіл - гіпергаммаглобулінемією М (аутоімунною ретинопатією та аутоімунним

склерозуючим холангітом) [53-56], синдромом Ніймегена [57], синдромом Луї-Барра [58], хронічною гранулематозною хворобою [59], аутоімунним лімфопроліферативним синдромом [60], Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [61].

Багато імунодефіцитних захворювань проявляються симптомами на шкірі та слизових оболонках, що може призводити до підозри на конкретну форму ПІД [47]. Шкірні та слизові прояви у пацієнтів з нейтропенією та дисфункцією гранулоцитів включають пародонтит та афтозний стоматит; при дефіциті Т-клітин спостерігається слизовий та шкірний кандидоз [48]. Алергічні захворювання (екзема) є важливим клінічним проявом у дітей із синдромом Віскотта-Олдрича [49], хронічною гранулематозною хворобою, селективним дефіцитом IgA, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та синдромом гіперімуноглобулінемії Е [25,59,65]. У пацієнтів із синдромом Омена ураження шкіри може бути першим клінічним проявом. Ураження шкіри при синдромі Омена проявляється у вигляді генералізованої еритродермії та десквамації шкіри [63,66].

Пацієнти з дефектами Т-клітинного імунітету та фагоцитозу схильні до грибкових інфекцій. Грибкові інфекції найчастіше трапляються в пацієнтів із комбінованими імунодефіцитами, хронічною гранулематозною хворобою, вродженою тяжкою нейтропенією, синдромом гіперімуноглобулінемії Е та аутоімунним поліендокринним синдромом 1-го типу [67-69].

Оскільки первинні імунодефіцитні захворювання значною мірою генетично детерміновані, ретельний сімейний анамнез може допомогти визначити тип імунодефіциту та тип успадкування цього стану [25,70-73]. Наприклад, комбінований імунодефіцит можна запідозрити, якщо в сімейному анамнезі є випадки смерті дитини в перші місяці життя. При Х-зчепленому

тяжкому комбінованому імунодефіциті, спадковій гіпогаммаглобулінемії та синдромі Віскотта-Олдріча ураження спостерігається у нащадків чоловічої статі.

Усі первинні імунодефіцитні захворювання характеризуються порушеннями або змінами якісного чи кількісного складу клітин імунної системи. Оцінка імунної функції починається зі скринінгових методів, таких як розгорнутий аналіз крові; титри специфічних антитіл, гемаглютининів та імуноглобулінів у сироватці крові; шкірні тести гіперчутливості сповільненої дії (наприклад, проба Манту); тестування на ВІЛ; загальна гемолітична активність плазми крові (CH50); титри антитіл до вакцинних антигенів (дифтерії, правця, кору, краснухи, гемофільної інфекції) [52,55,56,74]. Порушення системи комплементу виявляється шляхом вимірювання CH50 (вказує на класичний шлях активації комплементу) і AH50 (відображає альтернативний шлях активації комплементу). Для оцінки імунітету, опосередкованого антитілами, вимірюється концентрація основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM та IgG) у сироватці крові [57]. Низькі концентрації імуноглобулінів у пацієнтів з частими рецидивуючими інфекціями, найімовірніше, пов'язані з дефектним утворенням антитіл. У імунокомпетентних дітей рівень імуноглобулінів зазвичай підвищений після контакту з патогенами, порівняно з пацієнтами з ослабленим імунітетом. Низький рівень імуноглобулінів у сироватці крові також спостерігається у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією (наприклад, при нефротичному синдромі та ексудативній ентеропатії через підвищену втрату білка, міотонічній дистрофії в результаті катаболізму, у пацієнтів, які проходять імуносупресивну терапію). Для диференціальної діагностики між первинною та вторинною гіпогаммаглобулінемією слід оцінити концентрацію альбуміну в сироватці крові. Пацієнти з гіпогаммаглобулінемією внаслідок втрати білка неминуче мають знижену концентрацію альбуміну.

Зниження абсолютної кількості лімфоцитів <2500 клітин в 1 мкл може свідчити про вроджений імунodefіцит у дитини раннього віку, тоді як лейкоцитоз 20×10^9 Од/л за відсутності вогнищ інфекції може вказувати на дефіцит адгезії лейкоцитів.

У пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією кількість В-клітин (CD19+ або CD20+) знижена до менш ніж 2%, відсутні IgA, IgM, IgE та ізогемаглютиніни, рівень сироваткового IgG знижений до менш ніж 2 г/л та відсутня імунна відповідь на вакцинацію полісахаридними та білковими антигенами.

У пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення спостерігаються як загальні зміни імунного статусу (зниження рівня імуноглобулінів у сироватці крові), так і специфічні для захворювання порушення. Наприклад, при синдромі гіперімуноглобулінемії М рівень IgM підвищений на два стандартних відхилення від вікової норми або рівень IgM нормальний, рівень інших імуноглобулінів знижений, а кількість В-клітин підвищена або нормальна; При дефіциті підкласу IgG загальний рівень IgG в сироватці крові в межах норми. Діти з транзиторною гіпогаммаглобулінемією мають кількість В-клітин в межах норми, але рівень IgG знижений, а реакції на вакцинні антигени незмінні або знижені. Рівень імуноглобулінів у пацієнтів з транзиторною гіпогаммаглобулінемією нормалізується у віці 3-5 років. При загальному варіабельному імунodefіциті Т-клітинний імунітет знижений, концентрації двох з трьох основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM і IgG) знижені на два стандартних відхилення (2 сигми) від вікової норми, імунна відповідь на білкові та полісахаридні антигени знижена, а кількість В-клітин нормальна або знижена [24,61,75].

Імунологічні порушення у пацієнтів з комбінованим імунodefіцитом включають відсутність або зниження кількості Т-лімфоцитів, порушення

вироблення антитіл до вакцинних антигенів і зниження рівня імуноглобулінів у сироватці крові. Однак Т-лімфоцити можуть бути виявлені при деяких комбінованих імунодефіцитних захворюваннях, таких як синдром Омена [67,76]. Залежно від оцінки субпопуляцій лімфоцитів, важкі комбіновані імунодефіцити можна розділити на кілька груп: Т-В+НК+, Т-В-НК+, Т-В+НК- і Т-В-НК-. Наприклад, імунофенотип Т-В+НК- характеризується дефіцитом сигнальних молекул цитокінів [60].

У пацієнтів з підозрою на Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром або синдром Віскотта-Олдріча знижена цитотоксичність природних кілерних клітин.

Завершальним етапом імунологічного дослідження первинного імунодефіциту є виявлення молекулярно-генетичних дефектів. Методи генетичного скринінгу включають одноланцюговий конформаційний поліморфізм ДНК-SSCP (single strand conformation polymorphism) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Методи секвенування геному можуть виявляти як відомі, так і невідомі дефекти імунної системи, що дозволяє ідентифікувати нові імунодефіцитні захворювання [78]. Виявляючи аномалії в певних генах, можна ідентифікувати носіїв, визначити характер успадкування (наприклад, аутосомно-рецесивний, домінантний) і виявити сім'ї з імунологічними аномаліями.

В Україні над розробкою клінічних критеріїв ПІД у дітей працювали Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та А.В. Бондаренко [77].

1.2 Клініко-імунологічні особливості дітей на імуносупресивній терапії

Вторинний дефіцит антитіл (гіпогаммаглобулінемія) може розвинутиися при застосуванні імуносупресивних препаратів (наприклад, метотрексату, циклофосфаміду, мікофенолату мофетилу). Вторинна гіпогаммаглобулінемія також може бути спричинена прогресуванням гематоонкологічного

захворювання (хронічна лімфоцитарна лейкемія, множинна мієлома, лімфома), променевою терапією, трансплантацією солідних органів, та гіпогаммаглобулінемією, пов'язаною з втратою білка (гломерулонефрит з нефротичним синдромом, ексудативна ентеропатія) [79,80-86].

Дефіцит антитіл визначається як зниження рівня IgG вдвічі більше стандартного відхилення (абсолютна гіпогаммаглобулінемія) або відсутність специфічних антитіл, коли сироватковий IgG знаходиться в межах норми (функціональна гіпогаммаглобулінемія) [87]. У пацієнтів із вторинними дефіцитами антитіл рівень IgG становить <4 г/л [88].

Клінічні прояви вторинного дефіциту антитіл варіюються від незначної чутливості до інфекцій до тяжких інфекцій (сепсис, менінгіт, пневмонія) [94]. У дітей з вторинною гіпогаммаглобулінемією, які отримують імуносупресивні препарати, можуть розвинутися бронхоектази через рецидивуючі легеневі інфекції [95,85]. Всупереч значному рівню гіпогаммаглобулінемії, пацієнти з вторинним дефіцитом антитіл можуть мати безсимптомний перебіг, але наражаються на ризик потенційно небезпечних для життя інфекцій [87].

Одним з найпоширеніших препаратів, що викликають гіпогаммаглобулінемію, є ритуксимаб, який широко використовується для лікування аутоімунних та злоякісних захворювань. Терапія ритуксимабом призводить до зменшення кількості В-лімфоцитів у периферичній крові, що підвищує ризик інфікування [105-108]. Застосування ритуксимабу призводило до бактеріальних інфекцій, спричинених такими мікроорганізмами, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella species* та *Pseudomonas aeruginosa*, та вірусних інфекцій, спричинених цитомегаловірусом та вітряною віспою. Мали місце інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отит, синусит, бронхіт і пневмонія) та інфекції сечовивідних шляхів. Також спостерігалися важкі

інфекції, такі як остеомієліт, спричинений золотистим стафілококом, та ентеровірусний менінгоенцефаліт. Грибкові інфекції, такі як легеневий аспергільоз та кандидоз стравоходу, були менш поширеними [87,101].

Діагностика вторинної гіпогаммаглобулінемії включає повне імунологічне обстеження, в тому числі визначення сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM, IgE), підкласів IgG, специфічних антитіл до пневмококових полісахаридних та білкових антигенів (дифтерії та правця) [100,103,104].

Імунологічні порушення в дітей, які отримують ритуксимаб, включають зниження рівня В-клітин, IgM, IgA та IgG. При гематологічних порушеннях частота транзиторної або стійкої гіпогаммаглобулінемії після лікування ритуксимабом становить 15-40% [84,85,89]. У дослідженні вчених Casulo C, Maragulia J, Zelents AD (2012) описано частоту вторинної гіпогаммаглобулінемії, яка виникла у пацієнтів, які отримували ритуксимаб та хворіли на синолегеневі інфекції. Тяжкість гіпогаммаглобулінемії була легкою (IgG, 400-599 мг/дл) у 77% (53/69) пацієнтів, помірною (IgG, 200-399 мг/дл) у 20% (14/69) пацієнтів, і тяжкою (IgG, 0-199 мг/дл) у 3 % (2/69) пацієнтів [90]. Слід завжди перевіряти рівень імуноглобулінів перед введенням ритуксимабу та контролювати його протягом щонайменше 6 місяців після введення останньої дози. Пацієнтам, які скаржаться на рецидивні інфекції та пов'язані з ними низькі рівні імуноглобулінів, слід призначати замісну терапію імуноглобулінами [84].

Високі дози й тривале застосування кортикостероїдів також можуть спричиняти гіпогаммаглобулінемію. Пацієнти, які застосовують >12,5 мг преднізолону щодня протягом одного року, схильні до гіпогаммаглобулінемії [87,88,91]. Тривале застосування глюкокортикоїдів призводить часто до зниження рівня імуноглобуліну (Ig) G у сироватці крові, але має мінімальний вплив на В-клітини, що циркулюють, а також на рівні IgM або IgA в сироватці

крові. Рівні IgM та IgA часто залишаються в нормальних межах, попри використання глюкокортикостероїдів. Застосування високих доз преднізолону явно підвищує ризик опортуністичних інфекцій, таких як *Pneumocystis jirovecii*. Пацієнти, які приймають преднізолон у дозі 20 мг на день протягом 1 місяця, повинні отримувати профілактику проти *Pneumocystis jirovecii* [109]. Особи, які приймають такі дози преднізолону, чутливі до вірусних інфекцій, атипових мікобактеріальних інфекцій, грибкових інфекцій, у тому числі ендемічних мікозів, криптококозу, аспергільозу та кандидозу [92,93]. Також тривале застосування кортикостероїдів підвищує ризик бактеріальної інфекції [52]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом застосування високих доз преднізолону підвищувало ризик госпіталізації з пневмонією [42]. Однак, навіть в умовах гіпогамаглобулінемії, спричиненої глюкокортикостероїдами, пацієнти зберігають адекватну відповідь на вакцинацію. Lack G, Ochs HD провели дослідження та виявили, що 7 дітей з бронхіальною астмою, які отримували глюкокортикоїди та мали гіпогаммаглобулінемію в діапазоні рівня IgG від 275 до 443 мг/дл підтримували адекватну відповідь антитіл як на пептидні, так і на полісахаридні антигени, що свідчить про збереження гуморальної функції, незважаючи на аномальні рівні IgG [96]. В іншому дослідженні порівнювали відповідь на вакцину у 3 групах пацієнтів (пацієнти з бронхіальною астмою, які отримували глюкокортикостероїди та мали низький рівень IgG, пацієнти з астмою, які отримували глюкокортикостероїди, які мали нормальний рівень IgG, і пацієнти з астмою, які ніколи не отримували лікування з глюкокортикостероїдами), усі групи однаково відповіли на вакцинацію проти правцевого анатоксину, проти грипу та пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23). Не було різниці у величині відповіді IgG на вакцинацію між групами [97].

1.3 Сучасні підходи до вакцинації у дітей з різними варіантами первинних імунodefіцитів.

Вакцинація створює пул пам'яті В- і Т-клітин, які можуть швидко реагувати на специфічні антигени після інфікування, створюючи довгоживучі плазматичні клітини, що зберігаються в кістковому мозку [109].

Водночас особи з ослабленим імунітетом можуть мати неадекватну імунну відповідь на вакцинацію [110]. Ефективність вакцинації у пацієнтів з ослабленим імунітетом залежить від характеру порушення імунної системи та ступеня імуносупресії [111].

Первинні імунодефіцитні захворювання відрізняються за характером дисфункції імунної системи та ступенем імуносупресії, що визначає сприйнятливість до інфекцій, відповідь на імунізацію та ризик ускладнень після вакцинації живою вакциною [9,112].

Діти з ПІД зі збереженим виробленням антитіл можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом імунна відповідь може швидко зникнути; обмеження вакцинації дітей з ПІД пов'язані з використанням живих вакцин у ситуаціях, коли клітинна імунна система ослаблена. Недоліком атенуйованих живих вакцин є те, що при введенні живих вакцин пацієнтам з недостатнім клітинним імунітетом пригнічується клональна проліферація Т- і В-лімфоцитів, що призводить до неможливості елімінувати репліковані атенуйовані вакцинні штами вірусу, що може призвести до тяжкого перебігу захворювання та побічних реакцій, пов'язаних з вакцинацією [4].

Пацієнти з первинним дефіцитом антитіл лікуються внутрішньовенним імуноглобуліном. Це лікування ґрунтується на наявності захисного рівня специфічних антитіл проти інфекційних захворювань, включаючи інфекції, яким можна запобігти за допомогою вакцинації [3,9].

Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ВВІГ) - це терапевтичні препарати, що містять пули антитіл (IgG) крові та плазми донорів [119].

Внутрішньовенні препарати імуноглобулінів були введені в 1980 році. Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення швидко вивільняються в системний кровотік, в результаті чого досягається найвища концентрація імуноглобулінів у крові. Показанням для початку замісної терапії ВВІГ є падіння рівня IgG у сироватці крові нижче 4 г/л [134,135]. Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення вводяться протягом 2-4 годин.

Міжнародний консенсус імунологів встановив оптимальну схему лікування ВВІГ 400-600 мг/кг кожні 3-4 тижні; 600-800 мг/кг при бронхолегеневій патології; 400-600 мг/кг у пацієнтів із ЗВІД; 400 мг/кг у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією; 400-500 мг/кг у пацієнтів з гіпер – IgM синдромом; 200-400 мг/кг до 6 місяців у дітей з дефіцитом субкласу IgG; 600-800 мг/кг у пацієнтів з рецидивною хронічною синопульмонарною інфекцією. При рецидивуючих інфекціях, стійких до антимікробної профілактики, проводять замісну терапію імуноглобулінами протягом 3-6 місяців. Доза та інтервал введення імуноглобуліну підбирається відповідно до ступеня дефіциту антитіл класу IgG, стану пацієнта та швидкості розпаду імуноглобуліну в організмі. Високі дози препаратів імуноглобулінів збільшують катаболізм імуноглобулінів, що призводить до підвищення рівня IgG у пацієнтів з рецидивними інфекціями бронхолегеневої системи. У разі дефіциту антитіл також замісна терапія ВВІГ показана дітям з синдромом Ніймегена, пацієнтам з синдромами Луї Барра та Ді-Джорджі, дітям з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом та пацієнтам з комбінованою дисфункцією В- та Т-клітин [113-118]. Регулярна внутрішньовенна імуноглобулінотерапія має значний вплив на виживання та якість життя пацієнтів з первинною гіпогаммаглобулінемією, як було показано у дослідженні А.В. Бондаренко та співавт. [136]. Препарати підшкірного імуноглобуліну широко застосовуються в європейських країнах, середня доза становить 100-200 мг/кг/тиждень і може вводитися вдома [137]. Препарати

підшкірного імуноглобуліну мають менше побічних ефектів, ніж препарати ВВІГ, оскільки, на відміну від внутрішньовенного введення, вони повільно розподіляються з тканин у системний кровообіг [138]. На додаток до замісної терапії імуноглобулінами деяким пацієнтам з недостатнім виробленням антитіл слід призначати антимікробні препарати (триметоприм/ко-тримоксазол, амоксицилін, азитроміцин) для запобігання бронхоектазів. Показаннями до профілактичної антибіотикотерапії є часті інфекції та загострення бронхоектатичної хвороби [2,139].

Якщо атенуйовані живі вакцини вводяться безпосередньо перед або за 1-4 тижні після внутрішньовенної інфузії імуноглобуліну, імунна відповідь на вакцину може бути знижена, оскільки препарат внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) пригнічує реплікацію атенуйованих живих вірусів. Живу вакцину слід вводити за 2 тижні до або через 3-11 місяців після введення імуноглобуліну. Якщо внутрішньовенний імуноглобулін вводиться протягом 14 днів після введення живої вакцини, потрібно перевірити наявність вакциноспецифічних антитіл через 3-11 місяців і провести ревакцинацію, якщо необхідно [120].

М. Mikolajczyk та ін. у 2004 році, S. Audet та ін. у 2006 році та M. Farcet та ін. у 2010 році досліджували концентрацію антитіл проти кору, правця та дифтерії в препаратах ВВІГ різних виробників. Не було виявлено суттєвих відмінностей у концентраціях антитіл у внутрішньовенних імуноглобулінах різних виробників щодо інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцин. Однак існують відмінності в концентрації антитіл проти правця, дифтерії та кору в різних серіях препаратів ВВІГ одного виробника [123-125].

Кілька досліджень показали ефективність лікування ВВІГ у зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів з гуморальним дефіцитом [126-130].

Ефективна доза внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з дефіцитом антитіл визначається здатністю ВВІГ контролювати інфекції [119]; немає єдиної думки щодо ідеальної дози ВВІГ або ідеального рівня загального IgG, який пацієнти можуть підтримувати при регулярному застосуванні ВВІГ. Наразі рекомендується окремо аналізувати дозу ВВІГ та загальний рівень IgG у сироватці крові [127,131-133]. Однак, навіть коли загальний рівень IgG є адекватним, у деяких пацієнтів розвиваються інфекції, спричинені патогенами, які теоретично повинні бути захищені ВВІГ. Нещодавні дослідження свідчать про те, що деякі пацієнти можуть мати недостатній рівень специфічних антитіл до різних патогенів, навіть якщо загальний рівень IgG підтримується на належному рівні [127,133].

F. Nobre та ін. (2014) у своєму дослідженні виявили кореляцію між загальним IgG у сироватці крові та специфічними антитілами до правця, кору, дифтерії та вітряної віспи; у дослідженні Nobre та співавт. виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між сироватковим загальним IgG і специфічними антитілами до вітряної віспи та дифтерії, але не виявлено кореляції між рівнем IgG та антитілами до антигенів кору і правця [119].

1.4 Сучасні підходи до вакцинації дітей на імуносупресивній терапії

Діти з вторинним дефіцитом антитіл (гіпогаммаглобулінемією) більш сприйнятливі до інфекцій. Вторинна гіпогаммаглобулінемія може бути викликана імуносупресивною медикаментозною терапією. Імуносупресію може викликати кортикостероїдна терапія, лікування імуномодуючими препаратами (такі як метотрексат, 6-меркаптопурин, азатіоприн), анти-CD20 антитілами (ритуксимаб), антитілами до інтегрину (наталізумаб), антитілами до

фактора некрозу пухлин (адаліумаб, цертолізумаб, інфліксимаб), та інгібіторами кальциневрину (циклоспорин, такролімус) [141,142].

Імуносупресивні дози пероральних кортикостероїдів визначаються як ≥ 20 мг/добу для дітей з вагою понад 10 кг і ≥ 2 мг/кг/добу для дітей з вагою менш як 10 кг [143]. Високі дози стероїдів, що застосовуються понад двоє тижнів, призводять до порушення імунної функції.

Діти з ослабленим імунітетом піддаються підвищеному ризику контакту з мікробами через часту госпіталізацію та розвиток небезпечних для життя інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцинації [144,145]. При вакцинації дітей з ослабленим імунітетом слід враховувати ризик розвитку серйозних інфекцій або побічних реакцій після деяких щеплень, а також знижену імунну відповідь на вакцинацію [144,146]. Ефективність та безпека вакцини залежить від ступеня імуносупресії пацієнта [195]. Зростання захворюваності на стійкий до антибіотиків *Streptococcus pneumoniae* та кашлюк, пандемія грипу H1N1 2009 року та нещодавні спалахи кору та епідемічного паротиту у людей з нормальною імунною функцією ще раз підкреслюють необхідність ефективної ревакцинації імуноскомпрометованих пацієнтів [210-214].

Повідомлялося про суперечливі результати щодо втрати захисних рівнів антитіл та імунної відповіді на щеплення після високодозової імуносупресивної терапії [149,150]. Універсальних рекомендацій щодо вакцинації імуноскомпрометованих пацієнтів не існує через брак даних, на яких можна було б ґрунтуватися. Тому вакцинація дітей, які припинили імуносупресивну терапію, може включати нову повну серію вакцин, бустерні дози без вимірювання потенціалу залишкового імунітету або вимірювання титрів антитіл до вакцинних антигенів у сироватці крові та введення бустерної дози, якщо немає доказів рівня захисту [144,151-153]. Рішення про вакцинацію має приймати лікар в

індивідуальному порядку після оцінки соціальної ситуації пацієнта та епідеміологічного ризику зараження інфекційним захворюванням, якому можна запобігти шляхом вакцинації [147,154].

Деякі дослідження показали, що гуморальний імунітет знижений у більшості дітей, які отримують високодозову імуносупресивну терапію, особливо у дітей молодшого віку. Тому дітям зі зниженим імунітетом після завершення лікування рекомендується провести ревакцинацію [155,156]. Дітям, які отримують імуносупресивну терапію, неживі вакцини можна вводити без обмежень, але їх слід вводити за 2 тижні до імуносупресивної терапії для підвищення імуногенності. Дітям на високодозовій імуносупресивній терапії слід уникати приймання ослабленої живої вакцини [196-198]. Тому забезпечити дитину з імунодефіцитом захисним імунітетом проти кору дуже складно. Як тільки виникає підозра на імуноопосередковане захворювання, слід систематично проводити скринінг на кір, використовуючи дані про вакцинацію в анамнезі та серологічні тести [198,199,204,205]. Якщо серологічні маркери кору знаходяться нижче порогового рівня, який вважається захисним, серонегативні пацієнти повинні бути вакциновані перед початком імуносупресивної терапії. Вакцину слід вводити двічі з інтервалом не менш як місяць, остання доза повинна бути введена за місяць до початку імуносупресивної терапії [196,198-201,204-206]. По можливості, через 1 місяць після вакцинації, особливо після першої вакцинації, або якщо дитина отримувала високі дози імуносупресивної терапії та bDMRDs, необхідно перевірити наявність вакциноспецифічних антитіл, і якщо потрібно вести додаткові дози вакцини [196-198,200,205-207]. Пацієнти після завершення високодозової імуносупресивної терапії можуть починати вакцинацію, коли кількість периферичних гранулоцитів і лімфоцитів досягає > 1000 клітин / мл (1×10^9) [160]. Перед щепленням живою атенуйованою вакциною ці пацієнти можуть також пройти імунологічні тести, такі як загальний

підрахунок лімфоцитів, імунофенотипування лімфоцитів із використанням підрахунку CD4 і CD8 [198,199,202,204,205,207,208].

Вакцину БЦЖ не рекомендується застосовувати пацієнтам з первинними та вторинними імунодефіцитами. Це пов'язано з тим, що повідомлялося про випадки локальної та дисемінованої БЦЖ-інфекції у таких дітей [157,158]. Ротавірусна вакцина є живою вірусною вакциною, і її безпечність для немовлят з ослабленим імунітетом не доведена. Консультативний комітет з практики імунізації США (The Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) зазначає, що імунізація дітей з ослабленим імунітетом вакциною від ротавірусної інфекції вимагає обережності [143].

Для виведення імуносупресивних препаратів з організму рекомендується почекати з введенням живої вакцини принаймні 4 тижні після припинення приймання високих доз глюкокортикостероїдів та принаймні 3 місяці після введення csDMARD та bDMARD [198,201].

Вакцинація проти кору може розглядатися в клінічно стабільних пацієнтів, які отримують низькі дози глюкокортикостероїдів і метотрексату ≤ 15 мг/м²/тиждень [196,197]. За наявності імуносупресії рекомендується спочатку провести вакцинацію неживою вакциною (бажано новим антигеном, наприклад, проти гепатиту А), оцінити відповідь антитіл за місяць після вакцинації й виміряти кількість клітин CD4/CD8; якщо відповідь антитіл, у тому числі кількість Т-лімфоцитів, є сприятливою, можна розглянути питання про вакцинацію ослабленою живою вакциною [199].

Перше дослідження поствакцинального гуморального імунітету дітей з ревматичними захворюваннями було опубліковано в 1974 році, а перше дослідження безпеки – в 1993 році [162,163]. Протягом кількох років дані про безпеку та імуногенність були доступні лише для неживих вакцин. Перші

дослідження безпеки та імуногенності атенуйованих живих вакцин у пацієнтів з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію, були проведені вперше після 2007 року [164]. Безпека та імуногенність вакцин у пацієнтів з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями набуває все більшого значення, що узагальнено в останніх рекомендаціях Європейського товариства дитячої ревматології (PReS) та Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) [165]. Однак, попри доведену імуногенність та безпечність вакцин у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, охоплення вакцинацією цих пацієнтів, особливо тих, хто отримує хворобомодифікуючі препарати (bDMRD), залишається неоптимальним [166-168].

Німецьке дослідження 715 дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) показало, що кожний третій пацієнт був вакцинований не повністю. Імунізація проти правця та дифтерії серед дітей дошкільного віку з ЮІА становила 24%/79% порівняно з 46%/95% у загальній популяції [167]. Словенське дослідження 187 пацієнтів з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями показало, що охоплення другою дозою вакцини проти кору, паротиту та краснухи та вакцини проти гепатиту В становило 61% і 59% у дітей, які отримують bDMRDs, порівняно з 94% і 87% відповідно в загальній популяції [166]. Це може бути пов'язано з підвищеною нерішучістю щодо вакцинації пацієнтів з ЮІА.

Ряд досліджень показали, що інактивовані вакцини безпечні для пацієнтів з аутоімуними захворюваннями та ревматичними захворюваннями, але довгострокова стійкість імунного захисту викликає сумніви. Вважається, що на вироблення захисних антитіл впливає як ослаблена імунна система пацієнтів з аутоімуними/ревматичними захворюваннями, так і імуносупресивна терапія, яку вони отримують [165,169]. У пацієнтів з ювенільним системним червоним

вовчаком під час підвищеної активності захворювання відповідь на вакцинацію знижувалась [171]. У дітей, які отримують інгібітори фактору некрозу пухлин (TNFi), у кількох дослідженнях повідомлялося про зниження рівня захисних антитіл після вакцинації [170-175]. Інші дослідження не виявили впливу лікування TNFi на імуногенність [176-179].

Пацієнти, які отримують ритуксимаб (моноклональне антитіло проти антигену CD20), мають знижену гуморальну відповідь на щеплення [172]. Протягом 6-9 місяців після лікування моноклональними антитілами проти антигену CD20, такими як ритуксимаб, імунна відповідь на вакцинацію серйозно порушується через гіпогаммаглобулінемію і тривале виснаження В-клітин. Однак препарати, які виснажують В-клітини, не впливають на довгоживучі плазматичні клітини. Тому слід проводити первинну імунізацію перед введенням моноклональних антитіл проти CD20. Вторинну імунізацію неживою вакциною можна проводити за 6 місяців після завершення лікування моноклональними антитілами проти CD20, а вторинну імунізацію ослабленою живою вакциною - за 12 місяців [203].

Систематичний огляд літератури щодо безпеки, ефективності та імуногенності вакцинації у пацієнтів з аутоімунними/запальними ревматичними захворюваннями ліг в основу оновлених рекомендацій Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) та робочої групи з імунізації Європейського товариства дитячих ревматологів (PReS). Було виявлено 41 дослідження з вивчення неживих вакцин за останні 11 років з 2011 по 2021 рік [180]. Значна кількість досліджень (n=14) вивчала наявність або відсутність рівнів захисних антитіл після вакцинації проти грипу. Деякі з цих досліджень також повідомляють рівень захворюваності на грип у дітей з аутоімунними/запальними ревматичними захворюваннями. Не було виявлено суттєвих відмінностей між вакцинованими дітьми з аутоімунними/запальними ревматичними

захворюваннями та здоровими особами щодо кількості дітей, які захворіли на грип, але важливо те, що діти з системним ЮІА, які були вакциновані, страждали на грипоподібні захворювання рідше, ніж невакциновані діти [174,181,182]. В деяких дослідженнях повідомлялося про пневмококову інфекцію в одного пацієнта, який отримував інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF), і в одного пацієнта, який отримував ритуксимаб [183,184].

Введення живих атенуйованих вакцин пацієнтам з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями є проблематичним через ризик дисемінованого інфікування вакцинними штамми, неадекватної імунологічної відповіді на вакцинацію на тлі імуносупресивної терапії та загострення основного ревматичного захворювання. Перше вивчення імуногенності та безпеки атенуйованих живих вакцин у пацієнтів з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями було в 2007 році, а перше проспективне дослідження – у 2009 році [164,185]. Оскільки перша доза вакцини КПК зазвичай вводиться до початку більшості аутоімуних захворювань, даних про першу дозу вакцини КПК у дітей з імунодефіцитом небагато. Рандомізоване, відкрите, контрольоване дослідження показало хорошу імунну відповідь після введення бустерної вакцини проти кору, паротиту та краснухи (КПК) у пацієнтів з ЮІА, які приймали bDMRD та метотрексат [186]. Крім того, багатоцентрове ретроспективне дослідження 234 пацієнтів показало, що бустерна вакцинація проти кору, паротиту та краснухи (КПК) і вітряної віспи є безпечною для пацієнтів з аутоімуними/ревматичними захворюваннями на імуносупресивній терапії [187].

Кілька проспективних і ретроспективних досліджень оцінювали імунний захист і безпеку первинної та вторинної вакцинації проти вітряної віспи у пацієнтів з аутоімуними/запальними ревматичними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію. У пацієнтів з аутоімуними/запальними

ревматичними захворюваннями, які отримували імуносупресивну терапію, не розвивалися дисеміновані інфекції або ускладнення вітряної віспи. У кількох пацієнтів з'явився легкий вакциноіндукований транзиторний висип, схожий на вітряну віспу, один з яких був госпіталізований для внутрішньовенного введення ацикловіру з міркувань безпеки. Всупереч хорошим результатам імуногенності, вакцина виявилася ефективною не у всіх дітей, оскільки у шести пацієнтів була зареєстрована інфекція вітряної віспи [188-193].

У комплексному огляді вакцинації дітей, які отримали біологічні препарати повідомляється про 136 пацієнтів, які отримували bDMRDs під час вакцинації атенуйованою живою вакциною. Огляд показав, що ревакцинація атенуйованою живою вакциною у дітей, які отримували bDMRDs є безпечною, але необов'язково імуногенною, особливо в довгостроковій перспективі [194].

Імунний захист, як правило, підтримується навіть у пацієнтів з імуносупресією, за винятком тих, хто отримує терапію, яка виснажує В-клітини та високі дози глюкокортикостероїдів.

Експертний комітет розробив свої рекомендації, використовуючи стандартні операційні процедури EULAR. Лікарі повинні щорічно оцінювати статус вакцинації своїх пацієнтів. За можливості, вакцинацію слід проводити під час ремісії основного захворювання або перед початком імуносупресивної терапії, але в жодному разі це не повинно відтерміновувати необхідне лікування. Бустерну дозу MMR можна безпечно вводити пацієнтам, які отримують лікування метотрексатом, глюкокортикостероїдом та bDMRD (терапія проти IL1 та IL6, TNFi) [165,186]. Пацієнти з імуносупресією мають високий ризик інвазивної пневмококової інфекції [160,161]. 13-валентна вакцина проти пневмокока (ПКВ13) забезпечує захист від 13 пневмококових серотипів. Тому 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина рекомендована всім пацієнтам з

аутоімунними/запальними ревматичними захворюваннями. На додаток до повного курсу ПКВ13 рекомендується також зробити щеплення 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною (ППВ23), щоб забезпечити додатковий захист пацієнтам з імуносупресією. Полісахаридну вакцину (ППВ23) слід вводити через 8 тижнів після останньої дози ПКВ13 [159]. Вакцинація проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) рекомендована невакцинованим пацієнтам з системним червоним вовчаком та вакцинація проти вірусу вітряної віспи у пацієнтів, які раніше не хворіли на вітряну віспу [199]. Таким чином, з'являється все більше доказів безпеки вакцинації пацієнтів з аутоімунними/запальними ревматичними захворюваннями. Однак пацієнти, які отримують певні імуносупресивні препарати, мають нижчу імуногенність, ніж здорові особи.

Результати, викладені в розділі, були представлені в публікації:

Лісовська Г.М. (2024). Сучасні підходи до вакцинації в дітей з різними варіантами первинних та вторинних імунодефіцитів (огляд літератури). Перинатологія і Педіатрія. Україна. 4(96):120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження в цілому проводилися у два послідовних етапи. На першому етапі відповідно до поставлених цілей було проведено епідеміологічне дослідження (збір інформації про вакцинальний статус пацієнтів із різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей із ревматичними та нефрологічними захворюваннями, які перебувають на імуносупресивній терапії), дослідження клініко-анамнестичних даних дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей на імуносупресивній терапії (інформація про замісну терапію імуноглобулінами у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення, оцінка медичної документації з визначенням виду і тривалості імуносупресивної терапії дітей з ревматичними та нефрологічними захворюваннями).

Завданням другого етапу дослідження було вивчення поствакцинального імунітету проти вакцинокованих вірусних та бактеріальних інфекцій у педіатричних пацієнтів із різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей із ревматичними й нефрологічними захворюваннями, які перебували на імуносупресивній терапії, а також факторів, котрі впливають на поствакцинальну імунну відповідь проти вірусних та бактеріальних інфекцій у пацієнтів цих категорій. Перебіг післявакцинального періоду у дітей із первинним імунодефіцитом при наявності щеплення в анамнезі був проведений на основі ретроспективного аналізу пацієнтів, що наявні в українському реєстрі первинних імунодефіцитів (1105 записів), із них відомий статус вакцинації був визначений у 247 пацієнтів.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Стан захищеності від вакцинокованих інфекцій та шляхи його покращення у пацієнтів з первинними та вторинними імунодефіцитами», № держреєстрації

0117U006429.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації та етичних і морально-правових вимог згідно з наказом МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження погоджений Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь (протокол №8 від 23.10.2017 р.). Від усіх батьків досліджуваних дітей було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Розміри вибірок були обґрунтовані, виходячи з необхідної статистичної потужності (80%), рівня статистичної значущості (0,05) та стандартизованої різниці, що розраховувалася окремо для кожної стадії.

Критерії залучення пацієнтів в дослідження були наступними:

- вік до 18 років;
- хворі з первинним імунodefіцитом;
- хворі з ревматичними та аутоімунним захворюваннями, які отримують будь-який варіант імуносупресивної терапії;
- повна або часткова вакцинація проти вакцинокерованих вірусних та бактеріальних інфекцій згідно з Календарем профілактичних щеплень;
- згода батьків дитини або її законного представника на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів в дослідження:

- супутня патологія в стадії декомпенсації;
- відмова батьків дитини або її законного представника від участі в дослідженні.

Усі етапи дослідження проводилися на базі КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1», клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика з 2017 по 2025 рік включно.

Імунологічні дослідження виконані в лабораторії імунології та вірусології НДІ ПАГ (Науково-дослідний інститут педіатрії, акушерства та гінекології).

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

В дослідження були включені 200 дітей віком від 1 до 18 років (в середньому ($M \pm \sigma$) – $10,35 \pm 4,29$ років), серед яких було 108 хлопчиків, що склало 54%, і 92 (46%) дівчаток (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Основні демографічні характеристики пацієнтів (n=200)

Показник	Отриманий результат	%
Вік – роки		
$M \pm \sigma$	$10,27 \pm 4,29$	–
Me	10,0	
$P_{25} - P_{75}$	7,0-13,75	
Хлопчики, кількість	108	54,0
Дівчатка, кількість	92	46,0
Вага – кг		
$M \pm \sigma$	$38,07 \pm 14,57$	–
Me	34,0	
$P_{25} - P_{75}$	28,0-50,0	
Ріст – см		
$M \pm \sigma$	$142,03 \pm 21,98$	–
Me	140,0	
$P_{25} - P_{75}$	130,0-156,0	

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) ($P_{25} - P_{75}$).

Розподіл досліджуваних дітей за віком і статтю представлено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за віком і статтю

Вікова категорія	Обидві статі (n=200)		Хлопчики (n=108)		Дівчатка (n=92)	
	п	%	п	%	п	%
<3 років	3	1,5	1	0,9	2	2,2
3-6 років	46	23,0	27	25,0	19	20,7
7-10 років	55	27,5	27	25,0	28	30,4
>10 років	96	48,0	53	49,1	43	46,7

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження нами були сформовані 4 групи пацієнтів.

До групи порівняння увійшли 50 (27 хлопчиків, 23 дівчаток) здорових дітей середнім віком $8,34 \pm 4,24$ років.

Решта 150 дітей мали імунодефіцитні стани, з них: 116 – первинний імунодефіцит та 34 дітей отримували імуносупресивну терапію. Серед 116 дітей з первинними імунодефіцитами було 52 дітей зі збереженою функцією продукції антитіл та 64 дитини з дефіцитами антитілоутворення, у зв'язку з чим вони

отримували замісну терапію препаратами імуноглобулінів. Ці діти сформували 3 дослідні групи:

- I група (n=52) – первинного імунодефіциту зі збереженою функцією продукції антитіл;
- II група (n=64) – первинного імунодефіциту з дефіцитами антитілоутворення;
- III група (n=34) – імуносупресивної терапії.

До I групи було включено 52 (19 хлопчиків, 33 дівчаток) дітей віком від 4 до 17 років (в середньому – $11,08 \pm 3,99$ років).

Структура первинних імунодефіцитних станів із збереженою функцією антитілопродукції була наступною: 10 (19,2%) – дефіцит субкласів Ig G, 9 (17,3%) випадків – імунодефіцит недиференційований, 8 (15,4%) – селективний дефіцит Ig A, 4 (7,7%) – синдром Ді Джорджі, 3 (5,8%) – синдром гіпергаммаглобулінемії E, 3 (5,8%) – транзиторна гіпогаммаглобулінемія, по 2 (3,8%) – гіпогаммаглобулінемія недиференційована, загальний варіабельний імунодефіцит, синдром Луї-Бар, хронічна гранулематозна хвороба, комбінований імунодефіцит та по 1 (3,8%) випадку – аутоімунний лімфопроліферативний синдром, WHIM – синдром, синдром Ханнекама, нейтропенія, синдром активованої фосфоінозитол-3-кінази.

Таким чином, групу із первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією антитілопродукції склали діти із дефіцитами антитілоутворення, які мали нормальний або частково знижений рівень імуноглобуліну G в сироватці крові та на момент обстеження не отримували замісної терапії імуноглобулінами, а також діти з дефіцитами фагоцитозу, дефектами імунної дизрегуляції та комбінованим імунодефіцитом.

До II увійшли 64 (44 хлопчиків, 20 дівчаток) дітей віком від 4 до 18 років (в середньому – $11,13 \pm 3,88$ років) із первинними імунодефіцитами, які потребували

проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном. З них: 28 (43,8%) пацієнтів мали спадкову гіпогаммаглобулінемію, 5 (7,8%) – синдром Ніймеген, 5 (7,8%) – комбінований імунодефіцит неуточнений, по 4 (6,3%) – гіпогаммаглобулінемія недиференційована, загальний варіабельний імунодефіцит, синдром Луї-Бар, дефіцит субкласів Ig G, по 2 (3,1%) – аутоімунний лімфопроліферативний синдром, синдром гіпергаммаглобулінемії E, дефіцит антитіл із близьким до нормального рівнем імуноглобулінів, по 1 (1,6%) – X-зчеплений лімфопроліферативний синдром, синдром гіперімуноглобулінемії M, селективний дефіцит Ig A та дефіцит специфічних антитіл (рис. 2.1).

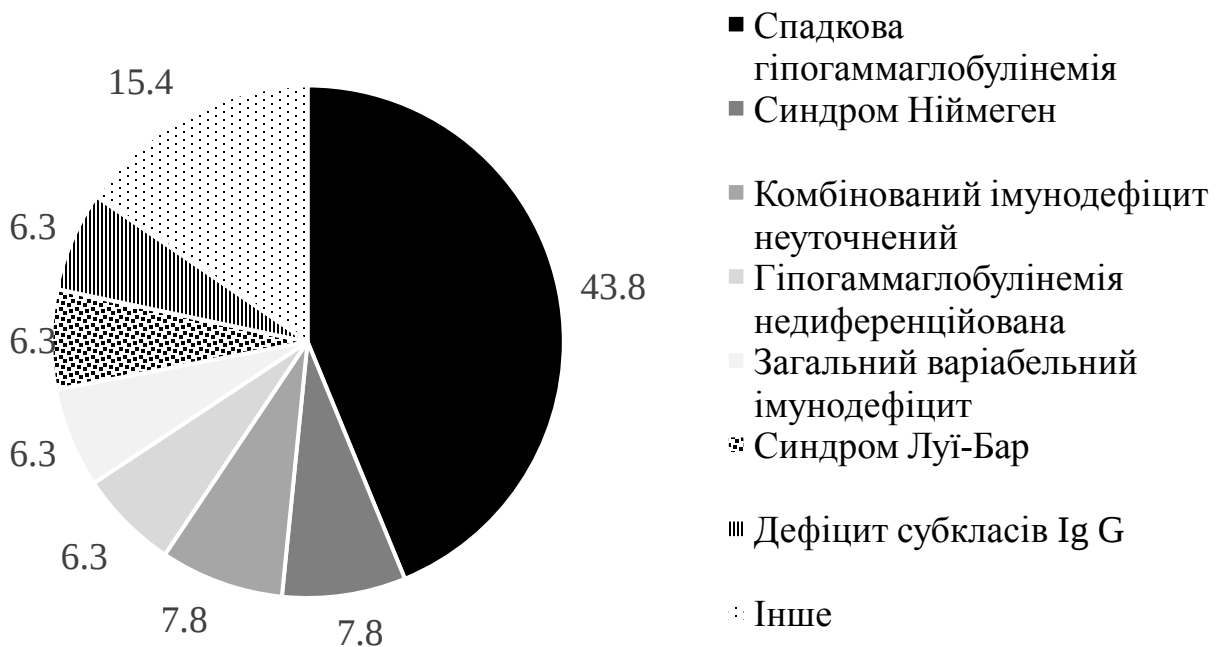


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів II групи (n=64) за видами первинного імунодефіциту.

Як видно з рисунка 2.1, більшість (43,8%) пацієнтів II групи мали важку гіпогаммаглобулінемію, у зв'язку з чим для компенсації імунної недостатності ці

діти отримували замісну терапію імуноглобуліном людини нормальним Ig G дозою від 200 до 800 мг/кг/місяць внутрішньовенно (рис. 2.2). Тривалість замісної терапії на момент включення в дослідження складала від 6 місяців до 8 років.

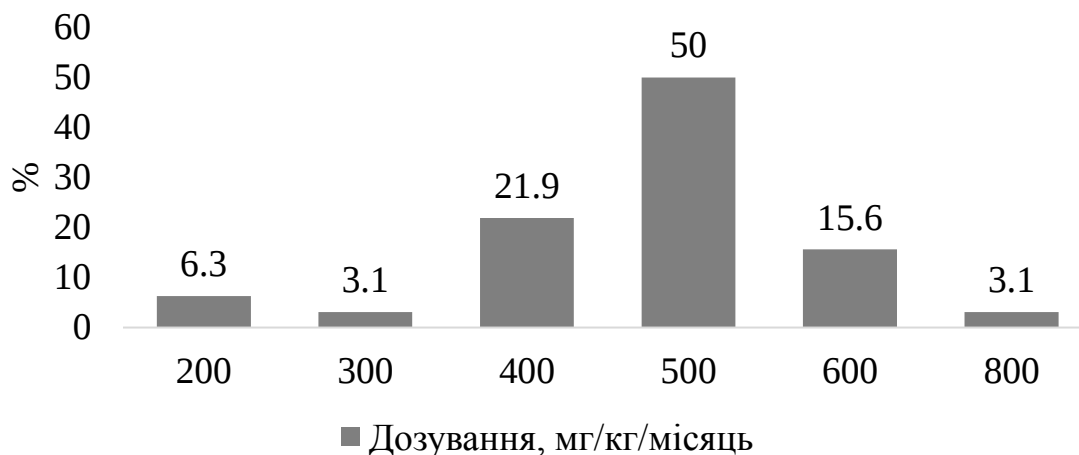


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів II групи (n=64) за дозуванням імуноглобуліну людини нормального Ig G.

У дітей II групи визначення стану поствакцинального імунітету проти вакцинокованих вірусних та бактеріальних інфекцій проводили перед наступним введенням імуноглобуліну (перед трансфузійний). Інтервал між введеннями становив 4-4,5 тижні.

До III групи були включені 34 (18 хлопчиків, 16 дівчаток) дітей віком від 1 до 17 років (в середньому – $10,24 \pm 4,76$ років), які отримували імуносупресивну терапії з приводу ювенільного ревматоїдного артрити (суглобова форма – 14 (41,2%) дітей, системна форма – 1 (2,9%) хворий), нефротичного синдрому при гострому гломерулонефриті – 5 (14,7%) або хронічному гломерулонефриті – 2 (5,9%) випадки, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому 8 (23,5%) випадків, системної склеродермією 2 (5,9%) випадки, системного червоного вовчака та недиференційованого дифузного захворювання сполучної тканини – по 1 (2,9%) випадку (рис. 2.3).

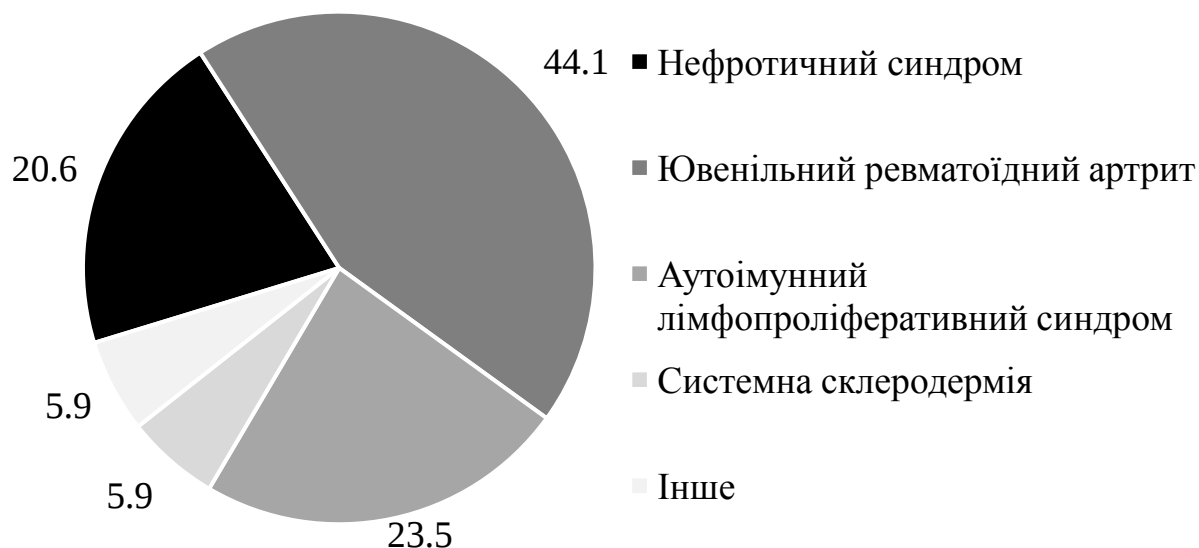


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів III групи (n=34) за видами патології, з приводу якої була призначена імуносупресивна терапія.

Усі діти отримували імуносупресивну терапію з мінімальним терміном один місяць на момент обстеження, з максимальним терміном вісім років (у середньому $1,56 \pm 0,45$ роки). Імуносупресивна терапія включала: монотерапію преднізолоном дозою від 15 мг до 60 мг/добу, комбіновану терапію преднізолоном 40 мг і метотрексатом 15 мг, комбіновану терапію метотрексатом 12,5 мг та адаліумабом 40 мг, монотерапію метотрексатом у дозі від 7,5 мг до 15 мг/тиждень, монотерапію метилпреднізолоном у дозі від 5 мг до 20 мг/добу, комбіновану терапію преднізолоном 60 мг і циклофосфамідом 50 мг. Усі ці діти були щеплені до початку проведення імуносупресивної терапії. Визначення поствакцинальних антитіл до поліомієліту, кору, краснухи, дифтерії та правцю проводили на тлі імуносупресивної терапії.

Виділені нами клінічні групи були зіставні з групою порівняння за статтю та віком (табл. 2.3).

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Група порівняння (n=50)	I група (n=52)	II група (n=64)	III група (n=34)
Вік – роки	8,34±4,24	11,08±3,99	11,13±3,88	10,24±4,76
Стать – n (%)				
хлопчики	27 (54%)	19 (36,5%)	44 (68,6%)	18 (52,9%)
дівчатка	23 (46%)	33 (63,5%)	20 (31,4%)	16 (47,1%)

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ).

2.2. Методи дослідження

Клініко-лабораторні обстеження включали:

- збір анамнестичних даних і повне фізикальне обстеження;
- дослідження імунного статусу;
- дослідження поствакцинального імунітету.

Анамнестичні дані збирали під час опитування батьків дитини, а також шляхом аналізу записів у медичній документації (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, інших клінічних проявів (рецидивуючий стоматит, абсцеси м'яких тканин та рецидивуючий фурункульоз, прояви atopічного дерматиту, також відмічалися опортуністичні вірусні інфекції – генералізована ЦМВ-та ЕБВ-інфекція, ускладнення на вакцинацію БЦЖ).

Важкі інфекційні епізоди розцінювалися, як бактеріальна пневмонія, остеомієліт, вісцеральний абсцес. У дітей з різними варіантами первинних

імунодефіцитів аналізувалися хронічні вогнища інфекції як хронічний бронхіт, хронічна діарея. У деяких пацієнтів з первинними імунодефіцитами відзначалися необоротні зміни в органах – бронхоектази.

З метою оцінки імунного статусу дітей основних груп дослідження проводили визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів основних класів IgG, IgA, IgM та визначення субпопуляцій лімфоцитів крові (Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD3+CD4+), цитотоксичні Т-клітини (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+), натуральні кілери (CD3-CD16+CD56+).

Дослідження сироваткових імуноглобулінів Ig A, M, G здійснювали за допомогою методу радіальної імунодифузії (Manchinietal, 1965) та нефелометрії.

Для визначення субпопуляцій лімфоцитів крові (Т-лімфоцити (CD3+), цитотоксичні Т-клітини (CD3+CD8+), Т-хелпери (CD3+CD4+), натуральні кілери (CD3-CD16+CD56+), В-лімфоцити (CD19+)) використовували реактиви: моноклональні антитіла виробництва «Becton Dickinson» (США) CD3–FITC/CD19–PE, CD3–FITC/CD4–PE, CD3–FITC/CD8–PE, CD3–FITC/CD16+56–PE, розчин, що лізує — OptiLyse C на спеціальному обладнанні — проточному цитофлуориметрі (FACScan, «Becton Dickinson», США). 50 мкл цільної гепаринізованої периферичної крові фарбували сумішшю моноклональних антитіл CD27–FITC (BD-Biosciences, USA), anti-IgD-Biotin (BD-Biosciences, USA) та CD19–PE (BD-Biosciences, USA) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Надалі, лізували еритроцитарну масу за допомогою 1,5 мл розчину FACSlyse (BD-Biosciences, USA) протягом 10 хвилин в темряві. Клітини двічі відмивали забуференим фосфатами фізіологічним розчином (PBS) по 5 хвилин при 500g. Надалі, відмиті клітини інкубували зі Streptavidin-PerCP (BD-Biosciences, USA) протягом 10 хв. Клітини відмивали та ресуспендували в 400 мкл 1% розчину формальдегіду. Зчитування результатів проводили на проточному цитометрі FACScan (США) не пізніше 24 годин після фарбування.

Для підтвердження діагнозу імунодефіциту було проведено молекулярно-генетичні методи дослідження (використання результатів панельного секвенування на 207 генів ПІД комерційної лабораторії «Invitae»).

Проведення генетичних обстежень проводилось шляхом виділення ДНК з крові пацієнтів за допомогою стандартних методик.

Визначення рівня специфічних антитіл до поліомієліту здійснювалось методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) за допомогою тест-систем «IBL International». Поліо антиген зв'язаний на поверхні стріпів мікропланшета. Розведені сироватки пацієнта або готові до використання стандарти прокапуються в лунки мікропланшета. Відбувається зв'язування між Ig G антитілами сироватки та іммобілізованим поліо антигеном. Після інкубації протягом години при кімнатній температурі планшет промивають розведеним промивним розчином, щоб видалити незв'язаний матеріал. Тоді готовий до застосування анти-людський-IgG пероксидазний кон'югат додають та інкубують протягом 30 хвилин. Після наступної стадії промивання розчин субстрату (ТМБ) прокапують і інкубують протягом 20 хвилин, викликаючи розвиток синього барвника у лунках. Розвиток кольору закінчується додаванням стоп-розчину, який змінює колір від синього до жовтого. Отриманий результат забарвлення вимірюється спектрофотометрично на довжині хвилі 450 нм. Концентрація Ig G антитіл прямо пропорційна інтенсивності кольору. Нормативи: концентрація антитіл >12 МО/мл є достатньою для імунного захисту проти збудника поліомієліту.

Рівень специфічних антитіл класу Ig G до дифтерії та правцю визначали за допомогою імуноферментного методу: антитіла до дифтерійного анатоксину за допомогою тест-систем «Diphtherie Toxoid Ig G ELISA» виробництва «Demeditec Diagnostics GmbH», антитіла до правцевого анатоксину з використанням імуноферментних тест-систем «Tetanus Toxoid Ig G ELISA» виробництва

«Demeditec Diagnostics GmbH». Нормативи: для імунного захисту проти збудників дифтерії та правця концентрація достатніми вважаються рівні відповідних антитіл $>0,1$ МО/мл.

Дослідження поствакцинального імунітету проти кору та краснухи здійснювалось шляхом визначення рівня специфічних антитіл класу Ig G до кору та краснухи методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA). Нормативи: захисні рівні антитіл проти кору $>160,0$ МО/мл та проти краснухи >160 МО/мл вважаються достатніми для імунного захисту від цих збудників.

2.3. Метод статистичної обробки матеріалу

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами із застосуванням комп'ютерних програм. Використовувались можливості електронних таблиць «Excel» та пакету статистичної обробки інформації «Statistica 6.0».

Всі отримані дані оброблені методами варіаційної статистики. Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення) або $Me [Q25\%; Q75\%]$ (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного).

Для порівняння параметричних даних використовували двобічний t-критерій Ст'юдента (для 2-х незалежних вибірок), при розподілі даних, що суперечить закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна–Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей..

Для знаходження відмінностей частот визначали співвідношення шансів – СШ (Odds Ratio), використовували метод визначення χ -квадрат (Пірсона) з корекцією Йейтса на безперервність, для обчислення якого будували таблицю «2x2». Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий

інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Граничною допустимою межею достовірності вважався показник $p < 0,05$ (95%-й рівень значущості).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

3.1. Характеристика клініко-імунологічних показників у здорових дітей групи порівняння

Першим кроком вивчення отриманих даних був аналіз клініко-імунологічних показників у загальному масиві здорових дітей. Дана група була використана як контрольна під час порівняння ефектів у інших групах.

Метою цього етапу було з'ясування популяційних тенденцій щодо частоти інфекційних захворювань, імунологічних особливостей, інших характеристик групи в цілому. Результати порівняно з наявними показниками здоров'я дітей України.

У дослідження було включено 50 (27 хлопчиків, 23 дівчаток) здорових дітей середнім віком $8,34 \pm 4,24$ років (медіана – 8 років, $P_{25} - P_{75}$ – від 5 до 12 років). Мінімальний вік – 1 рік, максимальний – 17 років. Основні демографічні характеристики цих дітей наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Основні демографічні характеристики здорових дітей групи порівняння (n=50)

Показник	Отриманий результат	%
Вік – роки		
$M \pm \sigma$	$8,34 \pm 4,24$	–
Me	8,0	
$P_{25} - P_{75}$	5,0-12,0	
Хлопчики, кількість	27	54
Дівчатка, кількість	23	46

Вага – кг		
M±σ	37,72±11,69	–
Me	34,0	
P ₂₅ – P ₇₅	29,5-50,0	
Ріст – см		
M±σ	141,6±19,6	–
Me	140,00	
P ₂₅ – P ₇₅	131,5-148,5	
Індекс маси тіла – кг/м ²		
M±σ	18,36±2,87	
Me	18,37	
P ₂₅ – P ₇₅	16,62-21,3	

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P₂₅ – P₇₅).

Розподіл досліджуваних дітей групи порівняння за віком і статтю представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл здорових дітей групи порівняння за віком і статтю

Вікова категорія	Обидві статі (n=50)		Хлопчики (n=27)		Дівчатка (n=23)	
	п	%	п	%	п	%
<3 років	2	4,0	1	3,7	1	4,3
3-6 років	21	42,0	12	44,4	9	39,1
7-10 років	12	24,0	6	22,2	6	26,1
>10 років	15	50,0	8	29,6	7	30,4

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Серед інфекційних захворювань в анамнезі дітей групи порівняння найчастіше зустрічалися такі: гострі респіраторні вірусні інфекції – 34 випадки (68,0%), синусити – 34 випадки (30%), отити та пневмонії – по 15 випадків (22%), бронхіти – 9 випадків (18%), фарингіт та гострий тонзиліт – 7 випадків (14%), інфекції сечостатевої системи – 7 випадків (14%), дисбактеріоз – 6 випадків (12%), стоматит – 5 випадків (10%), інше – 20 випадків (40%) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Частота інфекційної патології в анамнезі дітей групи порівняння

Нозологічна одиниця	Загальна кількість дітей (n=50)	
	абс.	%
Гострі респіраторні вірусні інфекції	34	68,0
Синусити	15	30,0
Отит	11	22,0
Пневмонії	11	22,0
Бронхіти	9	18,0
Фарингіт та гострий тонзиліт	7	14,0
Інфекції сечостатевої системи	7	14,0
Дисбактеріоз	6	12,0
Стоматит	5	10,0
Кон'юнктивіт	4	8,0
Гнійний отит	4	8,0
Ларингіт і трахеїт	3	6,0
Парапроктит	3	6,0

Хронічний бронхіт	2	4,0
Гайморит	1	2,0
Хронічна діарея	1	2,0
Флегмони	1	2,0
Гнійний лімфаденіт	1	2,0

Середні значення досліджуваних показників субпопуляцій лімфоцитів у дітей групи порівняння представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Показники субпопуляцій лімфоцитів у дітей групи порівняння

Показник	Одиниці виміру	Значення показника – М±σ, (мін. і макс.)
Лімфоцити	%	70,37±9,42 (53,12-89,03)
	x10 ⁹	5268,6±912,9 (3400,0-6900,00)
Т-лімфоцити (CD3+)	%	86,26±7,75 (69,8-99,5)
	x10 ⁹	5574,3±1444,7 (2600,0-9100,0)
Т-хелпери (CD3+CD4+)	%	42,4±7,02 (29,0-59,0)
	x10 ⁹	3494,3±775,19 (2000,0-5000,0)
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+)	%	46,76±14,64 (0-66)

	x10 ⁹	4519,3±988,0 (2600,0-5890,0)
В-лімфоцити (CD19+)	%	32,6±4,14 (24,0-39,0)
	x10 ⁹	660,0±172,9 (340,0-900,0)
NK-клітини (CD3-CD16/56+)	%	27,78±4,1 (16,49-35,09)
	x10 ⁹	1111,8±231,6 (760,0-1600,0)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

У таблиці 3.5 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей групи порівняння.

Таблиця 3.5

Середні рівні сироваткових імуноглобулінів у дітей групи порівняння

Показник	Одиниці виміру	Значення показника – М±σ, (мін. і макс.)
IgA	г/л	3,13±1,04 (2,1-6,4)
IgM	г/л	2,73±0,94 (1,6-5,5)
IgG	г/л	15,42±0,82 (14,2-17,9)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

3.2. Характеристика клініко-імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами з збереженою функцією продукції антитіл

Найчастішими інфекціями у дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів зі збереженою функцією продукції антитіл (І група) до встановлення діагнозу були рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти і пневмонії), бактеріальні захворювання шкіри та інвазивні інфекції. У більшості пацієнтів спостерігалась рання поява цих захворювання. Так, бактеріальні інфекції виникли у 40 із 52 дітей протягом першого року життя, що становило 76,9%, та у 11 (23,1%) пацієнтів у віці від 12 до 24 місяців. Вік встановлення діагнозу коливався від 6 місяців до 17 років. З анамнезу дітей І групи також відомо про часті госпіталізації з приводу важких бактеріальних інфекцій.

Нами з'ясовано, що на момент включення в дослідження на загальну кількість дітей І групи (n=52) було зафіксовано 325 випадків інфекційної захворюваності. Структуру захворюваності формували такі захворювання: ГРВІ – 45 (86,5%) випадків, отит – 33 (63,5%) випадків, бронхіт – 32 (61,5%), синусит – 29 (55,8%) випадків, пневмонія – 25 (48,1%) випадків, фарингіт та тонзиліт – 13 (25%) випадків, гнійний отит – 13 (25%), хронічний бронхіт, інфекції сечостатевої системи та дерматит – по 9 (17,3%) випадків, дисбактеріоз, стоматит і флегмони – по 8 (15,4%) випадків, ларингіт і трахеїт – 7 (13,5%) випадків, пневмонії 3 і більше епізодів та хронічна діарея – по 5 (11,5%) випадків, і т.д. (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Відмінності груп за частотою інфекційної патології в анамнезі

Нозологічна одиниця	I група (n=52)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Гострі респіраторні вірусні інфекції	45 (86,5%)*	34 (68,0%)	3,03 [1,12-8,17]
Отит	33 (63,5%)*	11 (22,0%)	3,09 [1,38-6,92]
Гнійний отит	9 (17,3%)	4 (8,0%)	2,41 [0,69-8,39]
Синусити	29 (55,8%)*	15 (30,0%)	2,942 [1,3-6,65]
Фарингіт та тонзиліт	13 (25%)	7 (14,0%)	2,05 [0,44-5,66]
Ларингіт і трахеїт	7 (13,5%)	3 (6,0%)	2,44 [0,59-10,01]
Бронхіт	32 (61,5%)*	9 (18,0%)	7,29 [2,93-18,15]
Хронічний бронхіт	4 (7,7%)	2 (4,0%)	2,0 [0,35-11,44]
Пневмонія	25 (48,1%)*	11 (22,0%)	3,28 [1,39-7,78]
Пневмонії 3 і більше епізодів	6 (11,5%)	-	-
Бронхоектази	4 (7,7%)	-	-
Орофарингеальний кандидоз	1 (1,9%)	-	-
Стоматит	8 (15,4%)	5 (10,0%)	1,64 [0,5-5,39]
Дисбактеріоз	8 (15,4%)	6 (12,0%)	1,33 [0,43-4,16]
Хронічна діарея	6 (11,5%)	1 (2,0%)	6,39 [0,74-55,13]
Гепатоспленомегалія	5 (9,6%)	-	-
Парапроктит	1 (1,9%)	3 (6,0%)	0,31 [0,03-3,06]
Гнійний паротит	1 (1,9%)	-	-

Інфекції сечостатевої системи	9 (17,3%)	7 (14,0%)	1,29 [0,44-3,77]
Кон'юнктивіт	3 (5,8%)	4 (8,0%)	0,7 [0,15-3,32]
Дерматит	9 (17,3%)	-	-
Рецидивуючі фурункули	1 (1,9%)	-	-
Піодермії	3 (5,8%)	-	-
Шкірні абсцеси	5 (9,6%)	-	-
Флегмони	8 (15,4%)*	1 (2,0%)	8,91 [1,07-74,09]
Генералізована лімфаденопатія	3 (5,8%)	-	-
Гнійний лімфаденіт	2 (3,8%)	1 (2,0%)	1,96 [0,17-22,32]
Вісцеральний абсцес	1 (1,9%)	-	-
Сепсис	3 (5,8%)	-	-
Менінгіт	1 (1,9%)	-	-
Гнійний менінгіт	1 (1,9%)	-	-
Остеомієліт	3 (5,8%)	-	-
Генералізована герпетична інфекція	2 (3,8%)	-	-
Генералізована цитомегаловірусна інфекція	2 (3,8%)	-	-
Ускладнення БЦЖ	2 (3,8%)	-	-
Аспергільоз	1 (1,9%)	-	-

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.6, діти І групи частіше хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції (86,5% проти 68,0% в групі порівняння; СШ 3,03; 95% ДІ: [1,12-8,17], $p=0,025$), гострий отит (63,5% проти 22,0%; СШ 3,09; 95% ДІ: [1,38-6,92], $p=0,005$), гострий синусит (55,8% проти 30,0%; СШ 2,94; 95% ДІ: [1,3-6,65], $p=0,009$), гострий бронхіт (61,5% проти 18,0%; СШ 7,29; 95% ДІ: [2,93-18,15], $p=0,017$), пневмонії (48,1% проти 22,0%; СШ 3,28; 95% ДІ: [1,39-7,78], $p=0,006$), флегмони (15,4% проти 2,0%; СШ 8,91 ; 95% ДІ: [1,07-74,09], $p=0,017$). Окрім, бактеріальної пневмонії, у дітей І групи також були зафіксовані такі важкі інфекційні епізоди, як сепсис та остеомієліт – по 3 (5,8%) випадки та вісцеральний абсцес – 1 (1,9%) випадок, але частота цих захворювань достовірно не відрізнялася від аналогічних показників групи порівняння.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що діти І групи частіше хворіли на гострі вірусні та бактеріальні інфекції. Проте, у дітей цієї групи також були діагностовані й хронічні вогнища інфекції, зокрема, 4 (7,7%) випадки хронічного бронхіту, які поєднувалися з рецидивними пневмоніями. Характерним симптомом був затяжний вологий кашель із виділенням гнійного харкотиння переважно вранці. Часті бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи у 4 (7,7%) дітей призвели до розвитку бронхоектазів. Бронхоектатична хвороба спостерігалася у дитини із первинним недиференційованим імунодефіцитом, яка мала дефіцит антитіл із близьким до нормального рівнем імуноглобулінів у віці 8 років, як наслідок постійного запального процесу в бронхах (бронхіт встановлювався близько 30 разів, також хворів на рецидивний синусит,

Таблиця 3.6

Клінічні прояви у дітей І групи за групами нозологій

Клінічні прояви	Дефіцит субкласів IgG (n=10)	Первинний імунодефіцит недиференційований (n=9)	Селективний дефіцит IgA (n=8)	Синдром Ді Джорджі (n=4)	Синдром гіпергаммаглобулінемії Е (n=3)	Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (n=3)	Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=15)	Разом (n=52)
Гострі респіраторні вірусні інфекції	10/10	8/9	6/8	4/4	2/3	3/3	12/15	45/52
Отит	9/10	3/9	7/8	0/4	3/3	2/3	9/15	33/52
Гнійний отит	1/10	4/9	0/8	0/4	0/3	0/3	4/15	9/52
Синусит	6/10	9/9	7/8	0/4	2/3	0/3	5/15	29/52
Фарингіт та тонзиліт	3/10	3/9	6/8	0/4	0/3	0/3	1/15	13/52
Ларингіт і трахеїт	3/10	2/9	1/8	0/4	0/3	0/3	1/15	7/52
Бронхіт	9/10	6/9	5/8	0/4	3/3	3/3	6/15	32/52
Хронічний бронхіт	0/10	2/9	0/8	0/4	0/3	0/3	2/15	4/52
Пневмонія	7/10	3/9	5/8	0/4	3/3	1/3	6/15	25/52
Бронхоектази	0/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	3/15	4/52
Орофарингеальний кандидоз	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	1/3	0/15	1/52
Рецидивуючий стоматит	2/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	5/15	8/52
Дисбактеріоз	1/10	0/9	1/8	0/4	0/3	3/3	3/15	8/52
Хронічна діарея	1/10	2/9	0/8	0/4	0/3	1/3	2/15	6/62

Гепатоспленомегалія	1/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	3/15	5/52
Парапроктит	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	1/15	1/52
Гнійний паротит	1/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	0/15	1/52
Інфекції сечостатевої системи	1/10	1/9	4/8	0/4	0/3	0/3	3/15	9/52
Кон'юнктивіт	0/10	0/9	1/8	0/4	0/3	1/3	1/15	3/52
Дерматит	4/10	0/9	0/8	0/4	1/3	0/3	4/15	9/52
Рецидивуючі фурункули	1/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	0/15	1/52
Піодермії	0/10	0/9	2/8	0/4	0/3	0/3	1/15	3/52
Абсцеси шкіри	0/10	0/9	0/8	0/4	3/3	0/3	2/15	5/52
Флегмони	3/10	2/9	0/8	0/4	2/3	0/3	1/15	8/52
Генералізована лімфаденопатія	0/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	0/15	3/52
Гнійний лімфаденіт	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	2/15	2/52
Вісцеральні абсцеси	0/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	0/15	1/52
Сепсис	0/10	0/9	0/8	1/4	0/3	0/3	2/15	3/52
Гнійний менінгіт	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	1/15	1/52
Менінгіт	1/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	0/15	1/52
Остеомієліт	0/10	1/9	0/8	0/4	0/3	0/3	2/15	3/52
Генералізована герпесвірусна інфекція	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	2/15	2/52
Генералізована цитомегаловірусна інфекція	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	2/15	2/52
Ускладнення БЦЖ	1/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	1/15	2/52
Аспергільоз	0/10	0/9	0/8	0/4	0/3	0/3	1/15	1/52

незважаючи на нормальний рівень загальних сироваткових імуноглобулінів і їх підкласів) та у 3 інших дітей, із них: у 2-х був верифікований синдромом Луї-Бар, а у однієї дитини - WHIM-синдром.

Пневмонія зустрічалась у 25 із 52 дітей І групи, що ставило 48,1%, найчастіше – у дітей із синдромом гіпергаммаглобулінемії Е (3 із 3 дітей), дефіцитом субкласів IgG (7 із 10 дітей) та селективним дефіцитом IgA (5 із 8 дітей). Дані анамнезу свідчать, що лікування пневмоній у більшості цих випадків потребувало госпіталізації, характеризувались затяжним перебігом, одна дитина (4,5%) із первинним недиференційованим імунодефіцитом мала ускладнений перебіг у вигляді плеврита, фібриноторакса та потребувала тривалого призначення антибактеріальної терапії. Їй у віці 4 років були проведені оперативні втручання – торакоцентез, бронхоскопія.

Часті отити спостерігалися у більшості (63,5%) хворих (33 з 52 дітей). Гнійний середній отит спостерігався у дитини із дефіцитом субкласів IgG (1 із 10 дітей), у чотирьох дітей з недиференційованим ПД (4 із 9 дітей), у дитини із ЗВІД, у дитини з недиференційованою гіпогаммаглобулінемією, у двох дітей з синдромом Ніймегена. У однієї дитини із селективним дефіцитом IgG у віці 5 місяців розвинувся гострий гнійний середній отит лівого вуха з перфорацією барабанної перетинки, а у віці 1,5 року – 4 епізоди гнійного отиту кожні пів року.

Синусити спостерігалися у 29 із 52 дітей, переважно – у дітей із групи первинний імунодефіцит недиференційований (100%), у 6 з 10 дітей із селективним дефіцитом IgG, у 7 із 8 дітей із селективним дефіцитом IgA, у 2/3 дітей із гіпер-IgE синдромом. У однієї дитини із первинним імунодефіцитом недиференційованим у віці 8 років виник гострий гнійний пансинусит, була здійснена пункція та дронування лобної пазухи справа, гайморових пазух; розтин субперіостального абсцесу; остеомієліт лобної кістки; епідуральний абсцес в

лобній ділянці зліва; субдуральна емпієма в лівій лобно-тім'яно-скроневій ділянці справа, емпієма міжпівкулевої щілини.

Окрім рецидивуючих бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, у 2-х дітей (дитина із дефіцитом субкласів IgG і дитина з хронічною гранулематозною хворобою) мали в анамнезі ускладнення після щеплення вакциною БЦЖ. В однієї дитини із дефіцитом субкласів IgG у віці 3 місяці було введено вакцину БЦЖ, після чого до 9 місяців відбувалося нагноєння в ділянці введення вакцини.

Важкі інфекційні епізоди, а саме сепсис розвинувся у дитини з хронічною гранулематозною хворобою, у дитини з комбінованим імунодефіцитом і у пацієнта із синдромом Ді Джорджі. У дитини з хронічною гранулематозною хворобою (ХГХ) у віці 2 місяці на тлі сепсису виникла аденофлегмона правої підщелепної ділянки, псевдофурункульоз, що потребувало хірургічного лікування.

У дитини з APDS I типу (Автоімунний поліендокринний синдром типу I) у віці 2 місяці виник гострий гематогенний остеомієліт лівої великогомілкової кістки та флегмона гомілково-стопного суглоба. У дитини з хронічною гранулематозною хворобою у віці 6 років спостерігався аспергільозний остеомієліт II ребра справа та VIII-X ребер зліва. Також остеомієліт в нашому дослідженні спостерігався в однієї дитини з первинним імунодефіцитом недиференційованим.

Єдиний випадок розвитку вісцерального абсцесу, як тяжкий інфекційний епізод, був зафіксований у дитини з первинним імунодефіцитом недиференційованим.

При деяких первинних імунодефіцитах поряд з тяжкими інфекційними процесами в анамнезі можливі аутоімунні захворювання [10]. У нашому дослідженні, у дитини з APDS I типу у віці 1-2 роки було встановлено

гемолітичну анемію, а у віці 2 роки 11 місяців – цитопенію (лейкопенія, тяжка анемія, тяжка нейтропенія) та лімфопроліферативний синдром, асоційований з вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) із високим ризиком переходу в лімфому. В іншої дитини з первинним імунодефіцитом недиференційованим спостерігався аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, хронічний аутоімунний гепатит, ювенільний остеопороз. У дитини із селективним дефіцитом IgA була виявлена гемолітична анемія в період новонародженості.

При багатьох нозологічних формах імунодефіцитів є шкірно-слизові прояви (рецидивуючий стоматит при нейтропеніях і функціональних дефектах гранулоцитів, рецидивуючий фурункульоз характерний як для дефіцитів гуморальної, так і фагоцитарної ланок імунітету) [241]. Шкірна висипка, наприклад атопічний дерматит є обов'язковим компонентом гіпер - IgE – синдрому, може спостерігатися також при хронічній гранулематозній хворобі, транзиторній гіпогаммаглобулінемії, селективному дефіциті імуноглобуліну А [10].

У хворих із комбінованими імунодефіцитами, переважанням Т-клітинної недостатності, збудниками, що викликають тяжкі інфекційні процеси, є не тільки бактерії, а також віруси (вірус Епштейн-Барр, цитомегаловірус) [242].

Згідно з отриманими нами даними генералізована цитомегаловірусна та герпетична інфекції були виявлені при таких нозологіях, як хронічна гранулематозна хвороба та APDS I типу. У дитини з APDS I типу у віці 4 роки 6 місяців спостерігався лімфопроліферативний синдром, асоційований з персистуючою герпесвірусною мікст-інфекцією.

Звертає увагу, що найчастішими клінічними проявами у дітей із дефіцитом субкласів IgG були гострі респіраторні (100%) та рецидивуючі вірусно-бактеріальні інфекції, зокрема: отити (9 із 10 випадків), синусити (6 із 10 випадків), бронхіти (9 із 10 випадків), часті пневмонії (7 із 10 випадків). У двох

із цих дітей спостерігався рецидивуючий стоматит. У 3-х дітей була діагностована флегмона. Діагноз досліджуваних пацієнтів з даної групи переважно був встановлений у віці 7-8 років.

У всіх досліджуваних дітей із гіпер-IgE синдромом спостерігалися рецидивуючі абсцеси шкіри. У двох із цих дітей була діагностована флегмона, в іншої дитини – важкий екземоподібний дерматит. Пацієнти із гіпер-IgE синдромом також перенесли бактеріальні інфекції (часті гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіти, пневмонії, отити, синусити).

У дитини із синдромом Луї – Бар відзначалися часті епізоди гаймориту, в імунологічному обстеженні неодноразово виявлено лімфопенію. Також у цієї дитини спостерігався хронічний синусит, прояви атопічного дерматиту та алергічного риніту. Порушення антитілоутворення у дитини з атаксією-телеангіектазією було діагностовано у віці 9 років.

У дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією порушення антитілоутворення діагностовано у віці двох років. У однієї дитини з транзиторною гіпогаммаглобулінемією була хронічна діарея. Також у них виникали рецидивні бронхіти, а в однієї дитини крім частих бронхітів спостерігалися ревматоїдний артрит та в неонатальному періоді – стафілококова пухирчатка.

У дитини із синдромом Хеннекама у віці 3-х років після споживання куті появились рідкі випорожнення, блювання, біль в ногах, перераховані симптоми спостерігалися періодично до 5-річного віку. У віці п'яти років встановлено діагноз целиакія (клінічно). Маса тіла в 5 років складала 17 кг. Протягом 8 років лікувався з приводу целиакії (безглютенова дієта, пробіотичні засоби, ферментні препарати). Загальний стан не покращився, дитина мало прибавляла у вазі, періодично з'явилися набряки на нижніх кінцівках. В результаті проведеного обстеження було виявлено CD4+лімфопенію, гіпогаммаглобулінемію. Також в

дитини спостерігалася асиметрія обличчя внаслідок набряку м'яких тканин зліва, був встановлений діагноз – лімфедема обличчя.

У дитини із первинним комбінованим імунодефіцитом та переважанням Т-клітинної недостатності виникали тяжкі інфекційні захворювання, які були спричинені не тільки бактеріями, але й вірусами (віруси герпесу, вірус Епштейн-Барр, цитомегаловірус). У дитини з комбінованим імунодефіцитом у віці 1 місяць після вакцинації БЦЖ розвинулася дисемінована БЦЖ-інфекція. У цієї дитини в віці 5 років розвинувся гнійний отит, який рецидував в 7-річному віці, була діагностована двобічна сенсоневральна приглухуватість.

Порівняння середніх значень показників субпопуляцій лімфоцитів крові виявило значущі відмінності середніх значень Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD3+CD4+), цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+), В-лімфоцитів (CD19+), НК-клітин (CD3-CD16+CD56+) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Відмінності в середніх значеннях показників субпопуляцій лімфоцитів

Показник	I група (n=52)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Лімфоцити, %	41,79±14,44**	70,37±9,42	-11,784
Лімфоцити, $\times 10^9$	2575,9±1271,4**	5268,6±912,9	-12,244
Т-лімфоцити (CD3+), %	51,05±10,95**	86,26±7,75	-18,679
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9$	1992,5±980,7**	5574,3±1444,7	-14,700
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	31,44±11,92**	42,4±7,02	-5,633

Т-хелпери (CD3+CD4+),x10 ⁹	935,18±813,58**	3494,3±775,19	-16,253
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	33,06±12,89**	46,76±14,64	-5,022
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+),x10 ⁹	924,1±800,9**	4519,3±988,0	-20,224
В-лімфоцити (CD19+), %	19,26±9,99**	32,6±4,14	-8,742
В-лімфоцити (CD19+), x10 ⁹	492,55±534,4**	660,0±172,9	-2,112
НК-клітини (CD3- CD16/56+),%	18,07±14,75**	27,78±4,1	-4,489
НК-клітини (CD3-CD16/56+), x10 ⁹	405,2±409,1**	1111,8±231,6	-10,708

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння p<0,001.

Як видно з таблиці 3.7, діти І групи, порівняно з групою здорових дітей, мали в 1,7 раза нижчі середні рівні лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+) і В-лімфоцитів (CD19+), на 25,8% нижчі рівні Т-хелперів (CD3+CD4+), на 29,3% - цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+), на 34,9% - НК-клітин (CD3-CD16+CD56+) (p<0,001).

Порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів виявило значущі відмінності середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG, рівні котрих у дітей I групи були вдвічі нижчими, ніж аналогічні показники групи порівняння ($p < 0,001$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів

Показник	I група (n=52)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
IgA, г/л	1,49 $\pm$ 1,41**	3,13 $\pm$ 1,04	-6,642
IgM, г/л	1,3 $\pm$ 0,74**	2,73 $\pm$ 0,94	-8,603
IgG, г/л	8,35 $\pm$ 4,74**	15,42 $\pm$ 0,82	-10,399

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

3.3. Характеристика клініко-імунологічних показників у дітей із первинними імунодефіцитами з дефіцитом антитілоутворення

Найчастішими інфекціями у дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів з дефіцитом антитілоутворення (II група) до встановлення діагнозу, як і у дітей I групи, були рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти та пневмонії), бактеріальні захворювання шкіри та інвазивні інфекції. Так, встановлено, що на момент включення в дослідження на загальну кількість дітей II групи (n=64) було зафіксовано 324 випадків інфекційних захворювань. Структуру захворюваності формували такі захворювання: ГРВІ – 55 (85,9%) випадків, бронхіт – 37 (57,8%)

випадків, пневмонія – 36 (56,3%) випадків, отит – 34 (53,1%) випадків, синусит – 16 (25,0%) випадків, гнійний отит, дерматит та дисбактеріоз – по 15 (23,4%) випадків, інфекції сечостатевої системи – 13 (20,3%) випадків, хронічний бронхіт – 12 (18,8%) випадків, фарингіт/тонзиліт і рецидивуючий стоматит – по 10 (15,6%) випадків, ларингіт/трахеїт і кон'юнктивіт – по 9 (14,1%), хронічна діарея та рецидивуючі фурункули – по 8 (12,5%) випадків і т.п. (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Відмінності груп за частотою інфекційної патології в анамнезі

Нозологічна одиниця	II група (n=64)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Гострі респіраторні вірусні інфекції	55 (85,9%)*	34 (68,0%)	2,54 [1,03-6,24]
Отит	34 (53,1%)*	11 (22,0%)	4,01 [1,75-9,21]
Гнійний отит	15 (23,4%)*	4 (8,0%)	3,52 [1,09-11,39]
Синусити	16 (25,0%)	15 (30,0%)	0,78 [0,34-1,78]
Ларингіт і трахеїт	9 (14,1%)	3 (6,0%)	2,56 [0,66-10,02]
Фарингіт та тонзиліт	10 (15,6%)	7 (14,0%)	1,14 [0,4-3,24]
Бронхіт	37 (57,8%)*	9 (18,0%)	6,24 [2,6-14,98]
Хронічний бронхіт	12 (18,8%)*	2 (4,0%)	5,54 [1,18-26,03]
Пневмонія	36 (56,3%)*	11 (22,0%)	4,56 [1,99-10,47]
Пневмонії 3 і більше епізодів	6 (9,4%)*	-	-
Бронхоектази	3 (4,7%)	-	-
Орофарингеальний кандидоз	1 (1,6%)	-	-

Стоматит	10 (15,6%)	5 (10,0%)	1,67 [0,53-5,23]
Дисбактеріоз	15 (23,4%)	6 (12,0%)	2,25 [0,8-6,29]
Хронічна діарея	8 (12,4%)*	1 (2,0%)	7,0 [1,03-57,96]
Гепатоспленомегалія	14 (21,9%)*	-	-
Парапроктит	1 (1,6%)	3 (6,0%)	0,25 [0,03-2,47]
Інфекції сечостатевої системи	13 (20,3%)	7 (14,0%)	1,57 [0,57-4,28]
Кон'юнктивіт	9 (14,1%)	4 (8,0%)	1,88 [0,54-6,51]
Дерматит	15 (23,4%)*	-	-
Рецидивуючі фурункули	8 (12,5%)*	-	-
Піодермії	1 (1,6%)	-	-
Шкірні абсцеси	4 (6,3%)	-	-
Флегмони	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0,78 [0,05-12,75]
Генералізована лімфаденопатія	5 (7,8%)	-	-
Гнійний лімфаденіт	-	1 (2,0%)	-
Сепсис	6 (9,4%)*	-	-
Остеомієліт	2 (3,1%)	-	-
Генералізована герпетична інфекція	1 (1,6%)	-	-
Ускладнення БЦЖ	3 (4,7%)	-	-

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.9, діти II групи частіше, ніж здорові діти групи порівняння, хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції (85,9% проти 68,0% в

групі порівняння; СШ 2,54; 95% ДІ: [1,03-6,24], $p=0,039$), гострий отит (53,1% проти 22,0%; СШ 4,01; 95% ДІ: [1,75-9,21], $p<0,001$), гострий бронхіт (57,8% проти 18,0%; СШ 6,24; 95% ДІ: [2,6-14,98], $p<0,001$), пневмонії (56,3% проти 22,0%; СШ 4,56; 95% ДІ: [1,99-10,47], $p=0,006$), пневмонії 3 і більше епізодів (9,4% проти 0%; $p=0,028$), флегмони (15,4% проти 2,0%; СШ 8,91; 95% ДІ: [1,07-74,09], $p<0,001$).

Звертає увагу, що у дітей II групи виявлена значуще вища частота хронічних вогнищ інфекцій, а саме: гнійного отиту (23,4% проти 8,0%; СШ 3,52; 95% ДІ: [1,09-11,39], $p=0,028$), хронічного бронхіту (18,8% проти 4,0%; СШ 5,54; 95% ДІ: [1,18-26,03], $p=0,017$), хронічної діареї (12,4% проти 2,0%; СШ 7,0; 95% ДІ: [1,03-57,96], $p=0,039$), рецидивуючий фурункульоз (12,5% проти 0%; $p=0,005$), а також випадків гепатоспленомегалії (21,9% проти 0%; $p<0,001$).

6 (9,4%) дітей II групи мали в анамнезі тяжкі інфекційні епізоди, а саме сепсис (проти 0% в групі порівняння; $p=0,028$).

Часті бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи у 3 (4,7%) дітей II групи призвели до розвитку бронхоектазів. Бронхоектатична хвороба була діагностована у 2 дітей із синдромом Луї-Бар та у 1 дитини з синдромом гіперімунноглобулінемії Е.

На пневмонію хворіли 36 із 64 дітей II групи, що становило 56,3%, 3 і більше епізодів захворювання мали 6 (9,4%) дітей цієї групи. Найчастіше пневмонія спостерігалася у дітей із синдромом Ніймеген (100%) та спадковою гіпогаммаглобулінемією (71,4%). Аналіз анамнезу свідчить, що лікування у 4 випадках проводилось у стаціонарних умовах, характеризувались затяжним перебігом та потребували тривалого призначення антибактеріальної терапії (одна дитина зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, 2 із загальним варіабельним імунodefіцитом).

Таблиця 3.10

Клінічні прояви у дітей II групи за групами нозологій

Клінічні прояви	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=28)	Синдром Ніймеген (n=5)	Комбінований імунодефіцит неуточнений (n=5)	Гіпогаммаглобулінемія недиференційована (n=4)	Загальний варіабельний імунодефіцит (n=4)	Синдром Луї-Бар (n=4)	Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=14)	Разом (n=64)
Гострі респіраторні вірусні інфекції	23/28	3/5	4/5	4/4	4/4	4/4	13/14	55/64
Отит	18/28	0/5	3/5	2/4	3/4	2/4	6/14	34/64
Гнійний отит	3/28	5/5	4/5	0/4	1/4	0/4	2/14	15/64
Синусити	6/28	1/5	1/5	1/4	1/4	2/4	4/14	16/64
Ларингіт і трахеїт	4/28	3/5	1/5	0/4	0/4	0/4	1/14	9/64
Фарингіт та тонзиліт	0/28	0/5	5/5	0/4	2/4	0/4	3/14	10/64
Бронхіт	17/28	5/5	1/5	3/4	2/4	2/4	7/14	37/64
Хронічний бронхіт	7/28	1/5	0/5	0/4	1/4	2/4	1/14	12/64
Пневмонія	20/28	5/5	1/5	1/4	2/4	1/4	6/14	36/64
Пневмонії 3 і більше епізодів	0/28	5/5	0/5	0/4	1/4	0/4	0/14	6/64
Бронхоектази	0/28	0/5	0/5	0/4	0/4	2/4	1/14	3/64
Орофарингеальний кандидоз	0/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	1/14	1/64
Стоматит	1/28	0/5	3/5	1/4	2/4	0/4	3/14	10/64
Дисбактеріоз	9/28	0/5	4/5	1/4	0/4	0/4	1/14	15/64

Хронічна діарея	2/28	0/5	3/5	0/4	2/4	1/4	0/14	8/64
Гепатоспленомегалія	0/28	5/5	4/5	0/4	2/4	0/4	3/14	14/64
Парапроктит	1/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/14	1/64
Інфекції сечостатевої системи	1/28	5/5	1/5	1/4	2/4	1/4	2/14	13/64
Кон'юнктивіт	6/28	1/5	0/5	1/4	0/4	0/4	1/14	9/64
Дерматит	5/28	0/5	1/5	1/4	0/4	0/4	8/14	15/64
Рецидивуючі фурункули	3/28	0/5	4/5	0/4	0/4	0/4	1/14	8/64
Піодермії	0/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	1/14	1/64
Шкірні абсцеси	2/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	2/14	4 /64
Флегмони	0/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	1/14	1/64
Генералізована лімфаденопатія	0/28	0/5	4/5	0/4	0/4	0/4	1/14	5/64
Сепсис	4/28	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	1/14	6/64
Остеомієліт	2/28	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/14	2/64
Генералізована герпетична інфекція	0/28	0/5	1/5	0/4	0/4	0/4	0/14	1/64
Ускладнення БЦЖ	0/28	0/5	3/5	0/4	0/4	0/4	0/14	3/64

Хронічний бронхіт спостерігався у 12 (18,8%) дітей, переважно у пацієнтів з тяжкими формами гіпогаммаглобулінемій, причому в більшості випадків він поєднувався з рецидивними пневмоніями. Характерним симптомом у більшості пацієнтів був затяжний вологий кашель з виділенням гнійного харкотиння переважно вранці. Часті бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи у 3 (4,7%) дітей призвели до розвитку бронхоектазів у 3 (4,7%) дітей.

Бактеріальні інфекції нижніх дихальних шляхів часто поєднувались з хронічними або рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів. Зокрема, у 34 (53,1%) пацієнтів зафіксовані часті отити, із них 15 (23,4%) – мали прояви гнійного отиту, котрий найчастіше мали діти з синдромом Ніймеген та комбінованим імунодефіцитом неуточненим.

Синусити спостерігалися у 16 (25%) із 64 дітей II групи, переважно – у дітей зі спадковими гіпогаммаглобулінеміями та синдромом Луї-Бар.

Окрім рецидивних бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, 3 із 5 дітей із комбінованим імунодефіцитом неуточненим мали в анамнезі ускладнення після щеплення вакциною БЦЖ.

Сепсис в анамнезі мали 6 (9,4%) дітей II групи, з них: 4 із 28 дітей зі спадковими гіпогаммаглобулінеміями, 1 із 5 дітей із комбінованим імунодефіцитом неуточненим і одна дитина з синдромом гіперімуноглобулінемії М.

У 2 дітей із спадковими гіпогаммаглобулінеміями розвинувся гематогенний остеомієліт у віці 1 рік 2 місяці та 7 місяців відповідно.

Згідно з даними літератури, для пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом [243], синдромом порушення переключення антитіл – гіпергаммаглобулінемією М [244], синдромом Ніймеген [245], Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [246], хронічною гранулематозною хворобою поряд із тяжкими інфекційними процесами характерними є аутоімунні прояви та

лімфопроліферативні процеси. Серед досліджених дітей II групи двоє дітей із спадковими гіпогаммаглобулінеміями мали встановлений діагноз ревматоїдного артрити.

Серед шкірно-слизових проявів відмічали рецидивуючий стоматит у 10 (15,6%) пацієнтів при нейтропеніях і функціональних дефектах гранулоцитів, шкірний висип, як-от atopічний дерматит, у 15 (23,4%) дітей, здебільшого при синдромі гіперімуноглобулінемії Е та аутоімунному лімфопроліферативному синдромі.

При гіпогаммаглобулінеміях спостерігаються бактеріальні інфекції шкіри та її придатків, а також м'яких тканин (шкірні абсцеси 2 (7,1%) випадки, рецидивуючий фурункульоз – 3 (10,7%) випадки).

Як видно з таблиці 3.10, частими клінічними проявами у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією були бактеріальні інфекції (отити, часті пневмонії, бронхіти, хронічний бронхіт, остеомієліт, бактеріальні інфекції м'яких тканин, інвазивні інфекції), серед яких переважали інфекції дихальних шляхів. З анамнезу пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією відомо про численні госпіталізації з приводу важких бактеріальних інфекцій. Для дітей із пізнім встановленням діагнозу агаммаглобулінемії були прояви таких важких інфекцій, як остеомієліт та сепсис. В однієї дитини спостерігалось 6 випадків пневмонії, ще одна дитина перенесла 9 випадків отиту. У однієї дитини виник мастоїдит, як ускладнення на тлі перебігу гнійного отиту, в іншій дитини – двобічна сенсоневральна приглуховатість. В анамнезі у 4 дітей – емпієма плеври. З приводу сепсису була госпіталізована 1 дитина, остеомієліт відмічався в однієї дитини. Серед пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією також було діагностовано бактеріальні інфекції шкіри та її придатків і м'яких тканин (в однієї дитини – шкірні абсцеси, а в іншій – рецидивуючий фурункульоз).

У більшості пацієнтів II групи інфекційним синдром спостерігався у віці одного року. При своєчасній адекватній замісній терапії, корекції дефіциту

антитіл у ранньому віці, прогресування численних інфекційних захворювань та виникнення ускладнень мінімізувався в даних пацієнтів.

У всіх пацієнтів із синдромом Ніймеген клінічними проявами були часті бронхіти та пневмонії, у 3 із 5 дітей – гострі респіраторні вірусні інфекції, ларингіти й трахеїти, а з хронічних вогнищ інфекції – у всіх дітей гнійний отит, у однієї дитини – хронізація бронхіту. Звертає увагу наявність гепатоспленомегалії у всіх дітей цієї категорії.

У дитини із синдромом Ніймеген у віці 6 днів було діагностовано вроджену пневмонію, мікроцефалію. З 2 років відмічалися часті бактеріальні інфекції (отити, часті пневмонії, гнійні отити, бронхіти). У віці 7 років було виявлено гіпогамаглобулінемію. Також у дитини із синдромом Ніймеген спостерігалось відставання у фізичному розвитку, дизморфізм обличчя. У віці 8 років був встановлений діагноз ювенільний ревматоїдний артрит.

У пацієнтів із комбінованим імунodefіцитом неуточненим також найчастіше мали місце гострі інфекційні захворювання дихальних шляхів, зокрема у всіх дітей в анамнезі були фарингіти та тонзиліти, у 4 із 5 дітей – гострі респіраторні вірусні інфекції, у 3 із 5 – отити, а із хронічних вогнищ інфекції – у 4 із 5 гнійний отит, рецидивуючі фурункули, у 3 із 5 – рецидивуючий стоматит, а також розвиток генералізованої лімфаденопатії. Звертає увагу в клінічній картині цих дітей наявність ураження ШКТ (дисбактеріоз, хронічна діарея, гепатоспленомегалія).

Клінічними проявами загального варіабельного імунodefіциту найчастіше були гострі респіраторні вірусні інфекції та гострі отити, на другому місці – фарингіти, тонзиліти, бронхіти, пневмонії та інфекції сечових шляхів. У 2 із 4 дітей були діагностовані рецидивуючі стоматити, хронічна діарея та гепатоспленомегалія.

У однієї з 4 дітей із синдромом Луї – Бар відзначалися часті епізоди гаймориту, хронічний синусит, прояви atopічного дерматиту. В імунологічному

обстеженні виявлено лімфопенію. У решти 3-х дітей в анамнезі виявлено часті гострі захворювання дихальних шляхів, у 2 із 4 дітей – хронічний бронхіт із розвитком бронхоектатичної хвороби.

У пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом частими клінічними проявами були рецидивні інфекції дихальної системи (отити – у 3 з 7 дітей, гнійний отит – у 1 дитини, синусит – ще у 1 дитини). Часті пневмонії та бронхіти були в анамнезі двох із 4 дітей, у 1 дитини розвинувся хронічний бронхіт. Діагноз загального варіабельного імунодефіциту у двох дітей був встановлений у ранньому віці, а ще у двох у підлітковому віці. У дітей із цим діагнозом бактеріальні інфекції мали затяжний та важкий перебіг, потребували тривалого курсу антибіотикотерапії. Аутоімунна патологія спостерігалася у 2-х хворих із загальним варіабельним імунодефіцитом, а саме: гемолітична анемія – в однієї дитини та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура в іншій. Аутоімунна патологія успішно виліковувалась замісною терапією препаратами імуноглобуліну в комбінації з коротким курсом кортикостероїдів. У однієї дитини відмічався непухлинний лімфопроліферативний процес.

Серед інших визначених синдромів імунодефіциту нашу увагу привернули наступні особливості. У дітей із дефіцитом субкласів IgG, окрім, рецидивних бактеріальних інфекцій, в однієї дитини був прояв флегмони, в інших двох – рецидивуючий фурункульоз та піодермія. Діагноз досліджуваних пацієнтів з даної групи переважно був встановлений у віці 7-8 років.

У всіх досліджуваних дітей з гіпер-IgE синдромом спостерігалися рецидивні абсцеси шкіри. Пацієнти із гіпер – IgE синдромом також перенесли бактеріальні інфекції (часті пневмонії, отити, бронхіти, синусити).

У дитини із гіпер-IgM синдромом у віці 3 років спостерігалися рецидивуючі епізоди нейтропенії. В 3 роки на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції у неї розвинувся гострий стенозуючий ларинготрахеїт, з приводу чого дитина була госпіталізована з наступним встановленням діагнозу нейтропенії. В

4,5 роки цей пацієнт був госпіталізований з приводу тяжкої нейтропенії на тлі сепсису, коли й було встановлено діагноз первинного імунodefіциту. Після чого отримував кожні 3 тижні замісну терапію імуноглобуліном людським. У віці 6 років був обстежений в італійському місті Падуя, де було встановлено діагноз гіперімуноглобулінемія М синдром. У віці 9 років був діагностований туберкульоз лімфатичних вузлів.

У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом гіпогаммаглобулінемія була виявлена у віці чотирьох років. У віці 1 рік і 2 місяці відмічалася гепатомегалія, спленомегалія, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, зниження рівня тромбоцитів в загальному аналізі крові. В 1 рік 9 місяців дитина перенесла гострий гнійний отит. У віці 3 років спостерігався складний перебіг пневмонії, печінкова недостатність, була проведена гемотрансфузія з приводу анемії, тромбоцитопенії. Відмічаються часті рецидивуючі бронхіти кожні 1-1,5 місяця. В більшості випадків проводилося лікування антибактеріальними засобами.

Під час аналізу рівнів лімфоцитів та їх субпопуляцій нами з'ясовано значущі відмінності між групами в середніх значеннях Т-лімфоцитів (CD3+), цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+), В-лімфоцитів (CD19+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Відмінності в середніх значеннях показників субпопуляцій лімфоцитів

Показник	II група (n=64)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Лімфоцити, %	52,25±13,64**	70,37±9,42	-8,014
Лімфоцити, $\times 10^9$	4444,8±2209,0*	5268,6±912,9	-2,475
Т-лімфоцити	74,85±16,96**	86,26±7,75	-4,405

(CD3+), %			
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9$	3088,7 $\pm$ 2387,1**	5574,3 $\pm$ 1444,7	-6,489
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	40,68 $\pm$ 9,66	42,4 $\pm$ 7,02	-1,059
Т-хелпери (CD3+CD4+), $\times 10^9$	1629,1 $\pm$ 1196,7**	3494,3 $\pm$ 775,19	-9,560
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	34,02 $\pm$ 12,24**	46,76 $\pm$ 14,64	-5,061
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), $\times 10^9$	1430,9 $\pm$ 1204,0**	4519,3 $\pm$ 988,0	-14,689
В-лімфоцити (CD19+), %	7,48 $\pm$ 7,38**	32,6 $\pm$ 4,14	-21,554
В-лімфоцити (CD19+), $\times 10^9$	246,07 $\pm$ 278,5**	660,0 $\pm$ 172,9	-9,211
НК-клітини (CD3- CD16/56+), %	13,51 $\pm$ 8,25**	27,78 $\pm$ 4,1	-11,19
НК-клітини (CD3-CD16/56+), $\times 10^9$	397,0 $\pm$ 318,9**	1111,8 $\pm$ 231,6	-13,333

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; ** -

рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 3.11, дітей II групи, порівняно з групою порівняння, мали нижчі в 1,3 раза середні рівні лімфоцитів, на 13,2% – рівень Т-лімфоцитів (CD3+), в 4,4 раза – рівень В-лімфоцитів (CD19+), у двічі нижчу абсолютну кількість Т-хелперів (CD3+ CD4+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+), в тричі – абсолютну кількість цитотоксичних Т-клітин (CD3+ CD8+) ($p < 0,001$).

У процесі порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів виявлено відмінності у середніх значеннях концентрацій IgA, IgM, IgG, рівні котрих у дітей II групи були відповідно в 4,4, 3,5 та 3,3 раза нижчими у порівнянні з аналогічними показниками групи порівняння ($p < 0,001$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів

Показник	II група (n=64)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
IgA, г/л	$0,71 \pm 1,26^{**}$	$3,13 \pm 1,04$	-16,48
IgM, г/л	$0,77 \pm 1,17^{**}$	$2,73 \pm 0,94$	-7,841
IgG, г/л	$4,61 \pm 4,58^{**}$	$15,42 \pm 0,82$	-12,517

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

У таблиці 3.13 наведено результати дослідження субпопуляцій лімфоцитів в I та II групах дітей із первинним імунодефіцитом.

Таблиця 3.13

Відмінності в середніх значеннях показників субпопуляцій лімфоцитів між I та II групами

Показник	I група (n=52)	II група (n=64)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Лімфоцити, %	41,79±14,44	52,25±13,64**	-4,000
Лімфоцити, $\times 10^9$	2575,9±1271,4	4444,8±2209,0**	-5,413
Т-лімфоцити (CD3+), %	51,05±10,95	74,85±16,96**	-8,746
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9$	1992,5±980,7	3088,7±2387,1*	-3,103
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	31,44±11,92	40,68±9,66*	-4,614
Т-хелпери (CD3+CD4+), $\times 10^9$	935,18±813,58	1629,1±1196,7**	-3,564
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	33,06±12,89	34,02±12,24	-0,407
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), $\times 10^9$	924,1±800,9	1430,9±1204,0*	-2,603
В-лімфоцити (CD19+), %	19,26±9,99	7,48±7,38*	7,301
В-лімфоцити (CD19+), $\times 10^9$	492,55±534,4	246,07±278,5	3,196

NK-клітини (CD3- CD16/56+),%	18,07±14,75	13,51±8,25*	2,103
NK-клітини (CD3-CD16/56+), x10 ⁹	405,2±409,1	397,0±318,9*	0,121

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - різниця вірогідна між показником I групи і та показником II групи ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна між показником I групи і та показником II групи ($p < 0,001$).

Як видно з таблиці 3.13, середній рівень загальних лімфоцитів і Т-лімфоцитів був достовірно більшим у дітей II групи, які отримували замісну терапію ВВІГ у порівнянні з дітьми I групи зі збереженою/частково збереженою функцією антитілоутворення (лімфоцити: у відсотковому значенні – 52,25±13,64% проти 41,79±14,44% та в абсолютному значенні – 4444,8±2209,0 x10⁹ проти 2575,9±1271,4 x10⁹ відповідно ($p < 0,001$); Т-лімфоцити (CD3+): у відсотковому значенні – 74,85±16,96% проти 51,05±10,95% ($p < 0,001$) та в абсолютному значенні – 3088,7±2387,1x10⁹ проти 1992,5±980,7 x10⁹ відповідно ($p = 0,002$).

Між аналізованими I та II групами за рівнем Т-хелперів (CD3+CD4+) у відсотковому значенні достовірної різниці виявлено не було, тоді як за всіма іншими показниками субпопуляцій лімфоцитів встановлено достовірно вищі рівні у дітей II групи, порівняно з аналогічними показниками дітей I групи (Т-хелпери (CD3+CD4+): в абсолютному значенні – 1629,1±1196,7 x10⁹ проти 935,18±813,58 x10⁹ відповідно ($p < 0,001$), у відсотковому значенні – 40,68±9,66% проти 31,44±11,92% ($p = 0,001$); Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+) в

абсолютному значенні – $1430,9 \pm 1204,0 \times 10^9$ проти $924,1 \pm 800,9 \times 10^9$ відповідно ($p=0,01$).

Порівняння показників субпопуляцій лімфоцитів між I та II групами статистичної значущої різниці в рівнях В-лімфоцитів (CD19+) ($p>0,05$) в абсолютному значенні не виявило. Водночас відносна кількість В-лімфоцитів була вдвічі достовірно вищою у дітей I групи – $19,26 \pm 9,99\%$, порівняно з аналогічним показником II групи – $7,48 \pm 7,38\%$ ($p=0,038$). Встановлено значуще вищі показники NK-клітин (CD3-CD16/56+) у дітей I групи (в абсолютному значенні – $492,55 \pm 534,4 \times 10^9$ проти $246,07 \pm 278,5 \times 10^9$ в II групі ($p=0,002$), у відсотковому значенні – $18,07 \pm 14,75\%$ проти $13,51 \pm 8,25\%$ відповідно ($p=0,005$).

Порівнюючи середні рівні сироваткових імуноглобулінів між I групою дітей із первинним імунодефіцитом зі збереженою/частково збереженою функцією антитілоутворення та II групою дітей із первинним імунодефіцитом, які отримують замісну терапію ВВІГ, виявлено статистично значущу відмінність рівня сироваткових IgA, IgM та IgG. Концентрація IgA в сироватці крові дітей II групи була вдвічі нижчою, ніж у пацієнтів I групи – $0,71 \pm 1,26$ проти $1,49 \pm 1,41$ г/л відповідно ($p<0,001$), IgM в 1,7 раза меншою ($0,77 \pm 1,17$ проти $1,3 \pm 0,74$ г/л відповідно; $p=0,005$), а IgG в 1,8 раза меншою ($4,61 \pm 4,58$ проти $8,35 \pm 4,74$ г/л відповідно ($p<0,001$) (рис. 3.2).

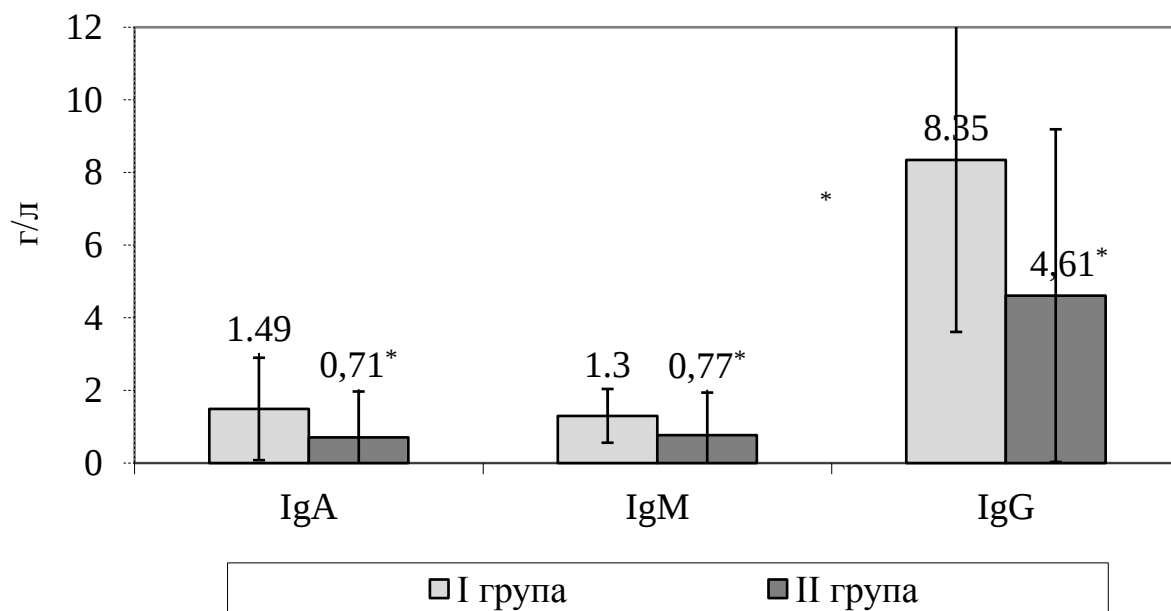


Рис. 3.2. Відмінності середніх рівнів сироваткових імуноглобулінів у дітей I групи (n=52) та II групи (n=64).

Резюме

Отримані нами результати свідчать, що найчастішим клінічним проявом у дітей з первинним імунодефіцитом були рецидивуючі бактеріальні інфекції, які потребували госпіталізації та тривалого лікування антибіотиками. Найважчий перебіг інфекційних процесів спостерігався у дітей за наявності порушення антитілоутворення (спадкова гіпогаммаглобулінемія, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, дефіцит субкласів IgG і т.п.). Розвиток бронхоектазів пов'язаний із рецидивуючими хронічними бронхітами та пневмоніями, несвоєчасним діагностуванням дефіциту антитіл та запізнілим початком регулярної замісної імуноглобулінової терапії. Аутоімунні захворювання у деяких дітей з первинним імунодефіцитом спостерігалися поряд з інфекційними патологіями. Серед дітей із запізнілою діагностикою агаммаглобулінемії спостерігалися тяжкі інвазивні інфекції, такі як остеомієліт та сепсис.

Дані імунологічного обстеження показали, що більшість показників субпопуляцій лімфоцитів I та II груп достовірно відрізнялися від показників групи порівняння, що призводить до порушення формування імунного захисту після вакцинації у дітей цих груп. Між групою дітей із первинним імунодефіцитом зі збереженою/частково збереженою функцією антитілоутворення та контрольною групою виявлено статистично значущу відмінність показників кількості В-лімфоцитів (CD19+) в крові. Тому у дітей, які мають збережене або частково збережене утворення антитіл, слід прогнозувати субоптимальну відповідь на первинну імунізацію, і потребу в додаткових бустерних дозах вакцини для досягнення тривалої відповіді на вакцинацію. Обмеження щодо вакцинації у дітей цієї категорії пов'язані з використанням живих вакцин при порушенні клітинної ланки імунної системи. У пацієнтів з первинним імунодефіцитом, у яких вироблення антитіл частково збережене, навіть субоптимальна поствакцинальна імунна відповідь має важливе значення для захисту від інфекції.

Рівні сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, а також кількість В-лімфоцитів були найнижчими в групі дітей із первинним імунодефіцитом на замісній терапії ВВІГ. Діти з первинним дефіцитом антитіл отримують замісну терапію імуноглобулінами та залежать від наявності в них захисних рівнів специфічних антитіл проти інфекційних агентів, включаючи інфекції, яким можна запобігти за допомогою вакцинації. Розуміння клінічних та імунологічних особливостей дітей з первинним імунодефіцитом дає можливість швидко визначити відсутність антитіл.

Результати, викладені в розділі, були представлені в публікації:
Лісовська Г.М. (2024). Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними імунодефіцитами. Перинатологія і Педіатрія. Україна. 2(98):70-76; doi: 10.15574/PP.2024.98.70

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ІМУНОСУПРЕСИВНУ ТЕРАПІЮ

Під час включення в другий етап дослідження проведено аналіз даних, отриманих про дітей, які отримували імуносупресивну терапію (ІІІ група), про наявність в анамнезі соматичних і інфекційних захворювань, а також стан клітинного та гуморального імунітету. Глюкокортикостероїдну терапію з/без цитостатиком отримували 7 дітей із нефротичним синдромом на тлі гострого (5 випадків) або хронічного (2 випадки) гломерулонефриту, 8 – з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, 15 – із ювенільним ревматоїдним артритом, 2 – з ювенільною системною склеродермією, по 1 випадку – з системним червоним вовчаком та недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Нами з'ясовано, що на момент включення в дослідження на загальну кількість дітей ІІІ групи (n=34) було зафіксовано 156 випадків інфекційних захворювань, що було істотно менше ніж у групі порівняння (112 випадків),

Найчастішими інфекціями в анамнезі дітей ІІІ групи були рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти та пневмонії), шкіри та підшкірної клітковини, внутрішніх органів, а також інвазивні інфекції. Встановлено, що структуру інфекційної захворюваності в дітей ІІІ групи формували такі нозологічні одиниці: ГРВІ – 30 (88,2%), отит – 12 (35,3%), синусит – 8 (23,5%), фарингіти, тонзиліти – 7 (20,6%), ларингіти, трахеїти – 4 (11,7%), бронхіти – 15 (44,1%), пневмонії – 13 (38,2%), орофарингеальний кандидоз – 5 (14,7%), стоматити – 11 (32,4%), кон'юнктивіт – 11 (32,4%), інфекції м'яких тканин – 8 (23,5%) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Відмінності груп за частотою інфекційної патології в анамнезі

Нозологічна одиниця	ІІІ група (n=34)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Гострі респіраторні вірусні інфекції	30 (88,2%)*	34 (68,0%)	3,53 [1,06-8,39]
Отит	12 (35,3%)	11 (22,0%)	1,93 [0,73-5,11]
Гнійний отит	8 (23,5%)*	4 (8,0%)	3,54 [1,09-12,9]
Синусити	14 (41,2%)	15 (30,0%)	21,63 [0,66-4,07]
Фарингіт та тонзиліт	7 (20,6%)	7 (14,0%)	1,59 [0,5-5,04]
Ларингіт і трахеїт	4 (11,7%)	3 (6,0%)	2,09 [0,44-9,99]
Бронхіт	15 (44,1%)*	9 (18,0%)	3,6 [1,34-7,78]
Хронічний бронхіт	6 (17,6%)*	2 (4,0%)	3,28 [1,39-7,78]
Бронхіальна астма	2 (5,8%)	-	-
Пневмонія	13 (38,2%)	11 (22,0%)	2,19 [0,84-5,75]
Пневмонії 3 і більше епізодів	6 (17,6%)	-	-
Емпієма плеври	3 (8,8%)	-	-
Орофарингеальний кандидоз	5 (14,7%)	-	-
Стоматит	11 (32,4%)*	5 (10,0%)	4,3 [1,34-55,13]
Дисбактеріоз	10 (29,4%)*	6 (12,0%)	6,39 [0,74-55,13]
Хронічна діарея	5 (14,7%)*	1 (2,0%)	7,59 [0,84-68,2]
Парапроктит	-	3 (6,0%)	-

Хронічні інфекції нирок	10 (29,4%)*	1 (2,0%)	18,33 [2,21-151,0]
Кон'юнктивіт	11 (32,4%)	4 (8,0%)	5,5 [1,58-19,18]
Інфекції м'яких тканин	8 (23,5%)	-	-
Флегмони	1 (2,9%)	1 (2,0%)	1,44 [0,08-23,84]
Гнійний лімфаденіт	-	1 (2,0%)	-
Сепсис	2 (5,8%)	-	-
Генералізована герпетична інфекція	3 (8,8%)	-	-
Інвазивний аспергільоз	4 (11,7%)	-	-
Анемія	5 (14,7%)*	1 (2,0%)	8,45 [0,94-75,9]

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Виходячи з даних таблиці 4.1, з'ясовано, що діти III групи частіше хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції (88,2% проти 68,0% в групі порівняння; СШ 3,53; 95% ДІ: [1,06-8,39], $p=0,033$), гострий бронхіт (44,1% проти 18,0%; СШ 3,6; 95% ДІ: [1,34-7,78], $p=0,009$), стоматити (32,4% проти 10,0%; СШ 4,3; 95% ДІ: [1,34-55,13], $p=0,01$), кон'юнктивіти (32,4% проти 8,0%; СШ 5,5; 95% ДІ: [1,58-19,18], $p=0,004$), інфекції м'яких тканин (23,5% проти 0%; $p < 0,001$). Перенесені дітьми III групи інфекційні захворювання частіше, ніж у групі порівняння, мали хронічний перебіг, зокрема, хронічний бронхіт (17,6% проти 4,0% відповідно; СШ 3,28; 95% ДІ: [1,39-7,78], $p=0,036$), рецидивуючі пневмонії (17,6% проти 0%; $p=0,002$), хронічна діарея (14,7% проти 2,0%; СШ 7,59; 95% ДІ: [0,84-68,2], $p=0,038$), хронічна інфекції нирок (29,4% проти 2,0%; СШ 18,33;

95% ДІ: [2,21-151,0], $p < 0,001$), а також більшу частоту розвитку ускладнень: гнійного отиту (23,5% проти 8,0%; СШ 3,54; 95% ДІ: [1,09-12,9], $p = 0,045$), емпієми плеври (8,8% проти 0%; $p = 0,032$), орофарингеального кандидозу (14,7% проти 0%; $p = 0,005$), дисбактеріозу (29,4% проти 12,0%; СШ 6,39; 95% ДІ: [0,74-55,13], $p = 0,046$), генералізованої герпетичної інфекції (8,8% дітей проти 0%; $p = 0,032$). Як наслідок, діти III групи вимагали більш тривалої антибіотикотерапії, проведення контролю лабораторних та інструментальних досліджень в динаміці.

Виявлено більшу схильність дітей III групи до виникнення та важчого перебігу бактеріальних та грибкових захворювань. Так, сепсис мали 2 із 34 дітей III групи, інвазивний аспергільоз був діагностований у 4 (11,7%) випадках.

Клінічні прояви у дітей, які отримували імуносупресивну терапію, по групах нозологій наведено в таблиці 4.2. У підгрупі із нефротичним синдромом на тлі гострого (5 випадків) або хронічного (2 випадки) гломерулонефриту спостерігались діти віком від 1 до 17 років (середній вік встановлення діагнозу – $5,21 \pm 4,32$ роки). Всі діти цієї групи мали в анамнезі рецидивуючі хронічні інфекції нирок. Таким чином, у цій підгрупі частота цієї патології була достовірно вищою, порівняно з ревматологічними та іншими патологіями, з приводу яких призначалася імуносупресивна терапія ($p < 0,001$). Другою за частотою проблемою в цій підгрупі були часті гострі респіраторні вірусні інфекції, котрі виявлені в анамнезі 6 (85,7%) із 7 дітей із нефротичним синдромом. На бронхіт хворіли 2 (28,6%) дітей, а одного з них спостерігався хронічний перебіг. Пневмонія, при чому рецидивуюча, виявлена в анамнезі одної дитини. Зареєстровано по одному випадку отиту, синуситу та тонзиліту. Кон'юнктивіт та інфекції м'яких тканин були діагностовані в 3 (37,5%) та 1 (12,5%) дитини цієї підгрупи відповідно, а дефіцитна анемія спостерігалась у 2 дітей (28,6%) (табл. 4.2).

Клінічні прояви у дітей III групи за групами нозологій

Клінічні прояви	Нефротичний синдром (n=7)	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (n=8)	Ювенільний ревматоїдний артрит (n=15)	Інші (n=4)	Разом (n=34)
Гострі респіраторні вірусні інфекції	6/7	7/8	13/15	4/4	30/34
Отит	1/7	3/8	7/15	1/4	12/34
Гнійний отит	1/7	3/8	3/15	1/4	8/34
Синусити	1/7	4/8	8/15	1/4	14/34
Фарингіт та тонзиліт	1/7	1/8	4/15	1/4	7/34
Ларингіт і трахеїт	0/7	2/8	1/15	1/4	4/34
Бронхіт	2/7	3/8	7/15	3/4	15/34
Хронічний бронхіт	1/7	1/8	2/15	2/4	6/34
Бронхіальна астма	0/7	1/8	1/15	0/4	2/34
Пневмонія	1/7	4/8	8/15	0/4	13/34
Пневмонії 3 і більше епізодів	1/7	2/8	3/15	0/4	6/34
Емпієма плеври	0/7	2/8	1/15	0/4	3/34
Орофарингеальний кандидоз	0/7	1/8	4/15	0/4	5/34

Стоматит	0/7	2/8	7/15	2/4	11/34
Дисбактеріоз	1/7	2/8	6/15	1/4	10/34
Хронічна діарея	0/7	1/8	4/15	0/4	5/34
Хронічні інфекції нирок	7/7*	1/8	1/15	1/4	10/34
Кон'юнктивіт	3/7	2/8	4/15	2/4	11/34
Інфекції м'яких тканин	1/7	3/8	2/15	2/4	8/34
Флегмони	0/7	0/8	1/15	0/4	1 /34
Сепсис	0/7	0/8	1/15	1/4	2 /34
Генералізована герпетична інфекція	1/7	2/8	0/15	0/4	3/34
Інвазивний аспергільоз	1/7	1/8	0/15	2/4	4/34
Анемія	2/7	0/8	3/15	0/4	5 /34
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	1/7*	6/8	10/15	3/4	20/34

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншими групами $p < 0,05$.

Окрім цього, було діагностовано по одному випадку генералізованої герпетичної інфекції та інвазивного аспергільозу на тлі проведення глюкокортикостероїдної пульс-терапії. В усіх дітей із нефротичним синдромом через протеїнурію спостерігались набряки. Такі діти отримували терапію глюкокортикоїдами, цитостатиками.

У підгрупу аутоімунного лімфопроліферативного синдрому увійшло 8 дітей віком від 3 до 11 років. Середній вік встановлення діагнозу у цій підгрупі склав $5,0 \pm 3,02$ років. Як і у дітей з нефротичним синдромом, спостерігалася висока частота гострих респіраторних вірусних інфекцій – 77,8%. На гнійний отит хворіло троє (37,5%) дітей. Двобічний мастоїдит діагностовано в однієї із цих дітей. Синусити були діагностовані у 4 (50%) дітей. В однієї дитини був встановлений діагноз бронхіальної астми.

Інфекції верхніх дихальних шляхів мали троє (37,5%) пацієнтів, а бронхітом та пневмоніями хворіли 3 та 4 дитини відповідно, причому у половини цих дітей захворювання нижніх дихальних шляхів були затяжні та рецидивуючі. Відповідно терапія у дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом супроводжувалась тривалою антимікробною терапією, проведенням лабораторних та інструментальних обстежень в динаміці, а у двох випадках потребувала хірургічного втручання з приводу формування емпієми плеври.

Найчастіше у цій підгрупі дітей виникали токсичні ускладнення хімієтерапії, серед яких гастроінтестинальна токсичність із розвитком стоматиту, ерозивного гастриту, субатрофічного гастродуоденіту, дисбіозу кишківника, гіпотонії кишечника, хронічної діареї. Масивна антибіотикотерапія зумовила розвиток орофарингеального кандидозу в однієї дитини.

Рецидивний фурункульоз був діагностований у 2 (25%) дітей, а ще в одного – панарицій пальця. Гнійний кон'юнктив та генералізовану герпетичну інфекцію мали в анамнезі 2 (25%) дітей, а інвазивний аспергільоз – 1 дитина.

У підгрупу дітей із ювенільним ревматоїдним артритом увійшли діти віком від 4 до 17 років. Середній вік встановлення діагнозу у цій групі становив $6,2 \pm 3,4$ роки. В цій підгрупі дітей часті гострі респіраторні вірусні інфекції мали 13 (86,7%) пацієнтів. Найчастішими в цій підгрупі також були інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів: фарингіт та тонзиліт – 4 (26,8%) випадків, ларингіт і трахеїт – 1 (6,7%) випадок, бронхіт 7 (46,9%), із них 2 випадки хронічного бронхіту, пневмонія – 8 (53,6%), із них 3 випадки з рецидивуючим перебігом та 1 випадок ускладнився емпіємою плеври. В однієї (6,7%) дитини діагностовано бронхіальну астму, синусит – у 8 (53,6%), отит – у 7 (46,9%), в тому числі 3 випадки гнійного отиту.

У 10 (66,7%) пацієнтів із цієї підгрупи виникли токсичні ускладнення хіміотерапії, котрі в основному проявлялись у вигляді ушкодження слизової оболонки – виразкового стоматиту (7 випадків), дерматиту (2 випадки), периферичної полінейропатії (1 випадок), гастроінтестинальної токсичності, в тому числі дисбактеріозу (6 випадків) і хронічної діареї (4 випадки), а також нефро - та гепатотоксичності.

З інфекційних ускладнень у підгрупі дітей із ювенільним ревматоїдним артритом були діагностовані орофарингеальний кандидоз і кон'юнктивіт по 4 (26,8%) випадки, інфекції м'яких тканин – 2 (13,4%) випадки, хронічна інфекція нирок – 1 (6,7%) випадок, а ще в однієї (6,7%) дитини – флегмона стегна та сепсис.

Вік встановлення діагнозу дитини з системним червоним вовчаком був 6 років, із ювенільною системною склеродермією – 3 роки у дитини із локалізованою формою захворювання та 8 років – із дифузною формою. В останньому випадку в пацієнта були діагностовані шкірний синдром, синдром Рейно та контрактура правої верхньої кінцівки.

Ще в однієї дитини із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини вік верифікації діагнозу становив 9 років. У всіх цих дітей також спостерігалися часті гострі респіраторні вірусні інфекції, захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів.

У обох дітей із ювенільною системною склеродермією мали місце кон'юнктивіт та інфекції м'яких тканин. На тлі хронічного пієлонефриту у дитини з недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини розвинувся абсцес нирки та сепсис. Інвазивний аспергільоз був діагностований у пацієнтів із системним червоним вовчаком та ювенільною системною склеродермією.

На фоні проведеної хіміотерапії у цих дітей спостерігались прояви токсичності, як і у попередніх підгрупах вони включали виразковий стоматит, гастроінтестинальні симптоми токсичності, а також гепатотоксичність.

Виявлено, що токсичні ускладнення хіміотерапії найчастіше виникали в дітей із ревматологічними патологіями, ніж у дітей із нефротичним синдромом (70,4% проти 14,3%; СШ 14,3; 95% ДІ: [1,47-138,3], $p=0,007$).

На момент обстеження високодозову імуносупресивну терапію отримували 16 дітей III групи, з них: всі діти із нефротичним синдромом при гострому (5 випадків) або хронічному (2 випадків) гломерулонефриті, 5 дітей із ювенільним ревматоїдним артритом, 3 дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом та 1 дитина із системним червоним вовчаком.

Низькодозову імуносупресивну терапію отримували 18 дітей із ревматологічними захворюваннями, а саме: 10 дітей із ювенільним ревматоїдним артритом, 5 дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, 2 дитина із системною склеродермією, 1 дитина із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини. Дані таблиці 4.3 демонструють, що чіткої залежності частоти та тяжкості проявів супутніх соматичних та інфекційних захворювань між підгрупами пацієнтів, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження, не встановлено. Виключенням стали частота рецидивуючих, ускладнених пневмоній, котрі були виявлені лише в підгрупі дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію – 6 випадків, що склало (37,5%), $p=0,006$; частота хронічних інфекцій нирок, котра була вищою при

високодозовій терапії – 8 (50,0%) випадків проти 2 (11,1%) у пацієнтів на низькодозовій терапії (СШ 8,0; 95% ДІ: [1,37-46,81], $p=0,013$). Також закономірно, що різні прояви токсичних ускладнень хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем були більш притаманні пацієнтам, які отримували високодозову імуносупресивну терапію (81,3% проти 38,9%; СШ 6,8; 95% ДІ: [1,41-32,82], $p=0,012$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Відмінності за частотою інфекційної патології в анамнезі між пацієнтами, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження

Нозологічна одиниця	Низькодозова імуносупресивна терапія (n=18)	Високодозова імуносупресивна терапія (n=16)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Гострі респіраторні вірусні інфекції	16 (88,9%)	14 (87,5%)	1,14 [0,14-9,21]
Отит	6 (33,3%)	6 (37,5%)	0,83 [0,2-3,42]
Гнійний отит	5 (27,8%)	3 (18,8%)	1,67 [0,33-8,46]
Синусити	8 (44,4%)	6 (37,5%)	1,33 [0,34-5,27]
Фарингіт та тонзиліт	6 (33,3%)	1 (6,3%)	7,5 [0,79-71,08]
Ларингіт і трахеїт	2 (11,1%)	2 (12,5%)	0,88 [0,11-7,05]
Бронхіт	7 (38,9%)	8 (50,0%)	0,63 [0,16-2,49]
Хронічний бронхіт	2 (11,1%)	4 (25,0%)	0,38 [0,06-2,4]
Бронхіальна астма	-	2 (12,5%)	-
Пневмонія	6 (33,3%)	7 (43,8%)	0,64 [0,16-2,58]
Пневмонії 3 і більше епізодів	-	6 (37,5%)*	-

Емпієма плеври	-	3 (18,8%)	-
Орофарингеальний кандидоз	1 (5,6%)	4 (25,0%)	0,18 [0,02-1,78]
Стоматит	8 (44,4%)	3 (18,8%)	3,47 [0,73-16,53]
Дисбактеріоз	6 (33,3%)	4 (25,0%)	1,5 [0,34-6,7]
Хронічна діарея	4 (22,2%)	1 (6,3%)	4,29 [0,43-43,13]
Хронічна інфекція нирок	2 (11,1%)	8 (50,0%)*	0,13 [0,02-0,73]
Кон'юнктивіт	6 (33,3%)	5 (31,3%)	1,1 [0,26-4,65]
Інфекції м'яких тканин	5 (27,8%)	3 (18,8%)	1,67 [0,33-8,46]
Флегмони	1 (5,6%)	-	-
Сепсис	1 (5,6%)	1 (6,3%)	0,88 [0,05-15,37]
Генералізована герпетична інфекція	1 (5,6%)	2 (12,5%)	0,41 [0,03-5,03]
Інвазивний аспергільоз	1 (5,6%)	3 (18,8%)	0,25 [0,02-2,74]
Анемія	3 (16,7%)	2 (12,5%)	1,4 [0,2-9,66]
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	7 (38,9%)	13 (81,3%)*	0,14 [0,03-0,7]

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Порівняння середніх значень показників лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові виявило значущі відмінності середніх значень загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Відмінності в середніх значеннях показників лімфоцитів і їх субпопуляцій

Показник	ІІІ група (n=34)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Лімфоцити, %	68,72±19,76	70,37±9,42	-0,510
Лімфоцити/мкл	4936,5±1807,84	5268,6±912,9	-1,110
Т-лімфоцити (CD3+), %	95,79±29,2*	86,26±7,75	2,203
Т-лімфоцити (CD3+)/мкл	6508,5±1840,4*	5574,2±1444,7	2,602
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	45,16±10,7	42,4±7,02	1,429
Т-хелпери (CD3+CD4+)/мкл	3708,5±1044,6	3494,3±775,1	1,079
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	48,85±14,33	45,32±17,1	0,990
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+)/мкл	4624,1±1176,7	4519,3±988,0	0,442
В-лімфоцити (CD19+), %	22,54±14,07**	32,6±4,14	4,774

В-лімфоцити (CD19+)/мкл	509,5±316,5*	660,0±172,9	2,807
NK-клітини (CD3- CD16/56+),%	21,52±11,59*	27,78±4,1	3,514
NK-клітини (CD3- CD16/56+)/мкл	824,1±529,1*	1111,8±231,6	3,403

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 4.4, діти III групи, порівняно з групою здорових дітей, мали на 9,9% та 14,4% більші середні рівні Т-лімфоцитів (CD3+) у відсотковому та абсолютному значенні відповідно ($p = 0,030$ та $p = 0,011$), на 30,9% та 22,8% нижчі відсоткові та абсолютні середні значення В-лімфоцитів (CD19+) відповідно ($p < 0,001$ та $p = 0,006$), на 22,5% та 25,9% нижчі відсоткові та абсолютні середні значення NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) ($p = 0,001$).

Звертає увагу тенденція до збільшення середніх рівнів Т-хелперів (CD3+CD4+) та Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) в III групі, порівняно з контрольною групою, проте ці різниці не досягли рівня значущості ($p = 0,06$ та $p = 0,059$ відповідно).

Достовірних відмінностей середніх значень лімфоцитів і їх субпопуляцій у підгрупах дітей III групи із різними видами патології, з приводу якої була призначена імуносупресивна терапія, встановлено не було (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Середні значення лімфоцитів і їх субпопуляцій залежно від виду патології у дітей на імуносупресивній терапії

Показник	Нефротичний синдром (n=7)	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (n=8)	Ювенільний ревматоїдний артрит (n=15)
	M±σ	M±σ	M±σ
Лімфоцити, %	55,49±17,6	71,88±16,38	74,27±20,31
Лімфоцити/мкл	4223,9±2183,1	5462,2±1357,14	5145,3±1782,1
Т-лімфоцити (CD3+), %	82,86±22,78	99,51±41,06	98,05±28,43
Т-лімфоцити (CD3+)/мкл	6583,6±1416,8	5908,1±2765,7	6942,0±1298,5
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	38,88±3,64	43,2±10,53	46,18±12,16
Т-хелпери (CD3+CD4+)/мкл	2941,1±655,3	3038,6±1103,9	3824,5±951,1
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	47,29±12,47	47,13±12,69	53,80±16,1
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+)/мкл	4229,6±1181,7	4535,0±1426,6	4570,00±981,5
В-лімфоцити (CD19+), %	11,57±8,45	24,83±13,89	25,62±15,35
В-лімфоцити (CD19+)/мкл	369,4±249,1	563,6±294,9	562,2±365,0
NK-клітини (CD3-	14,68±13,17	21,74±8,82	23,24±12,71

CD16/56+),%			
NK-клітини (CD3- CD16/56+)/мкл	507,3±515,3	906,0±425,4	890,2±556,9

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Встановлено, що вплив імуносупресивної терапії на кількість лімфоцитів і їх субпопуляцій у крові є дозозалежним. Так, призначення високодозової імуносупресивної терапії асоціюється із більшими відсотковими та абсолютними середніми значеннями Т-лімфоцитів (CD3+) крові на 18,9% та 17,7% відповідно ($p=0,042$ та $p=0,040$), нижчими відсотковими та абсолютними середніми значеннями В-лімфоцитів (CD19+) у 3,4 та 2,7 рази відповідно ($p<0,001$) та NK-клітини (CD3-CD16/56+) в 1,6 та 2,5 рази відповідно ($p=0,009$ та $p<0,001$) (табл. 4.6, рис. 4.1-4.3).

Таблиця 4.6

Відмінності в середніх значеннях лімфоцитів і їх субпопуляцій між пацієнтами, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження

Показник	Низькодозова імуносупресивна терапія (n=18)	Вискодозова імуносупресивна терапія (n=16)	Значення t_{st}
	М± σ	М± σ	
Лімфоцити, %	69,89±19,95	67,42±20,11	0,359
Лімфоцити/мкл	5091,4±1884,2	4762,3±1762,0	0,524
Т-лімфоцити (CD3+), %	86,28±21,73	106,5±33,31*	-2,119
Т-лімфоцити (CD3+)/мкл	5909,8±1927,5	7182,1±1525,2*	-2,145
Т-хелпери	47,33±10,35	42,72±10,89	1,267

(CD3+CD4+), %			
Т-хелпери (CD3+CD4+)/мкл	4008,9±1095,7	3370,6±900,1	1,842
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	51,94±15,99	45,38±11,74	1,350
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+)/мкл	4785,4±1219,1	4442,8±1138,2	0,844
В-лімфоцити (CD19+), %	33,64±3,78	10,04±10,23**	9,127
В-лімфоцити (CD19+)/мкл	725,6±184,33	266,4±250,8**	6,130
NK-клітини (CD3- CD16/56+),%	26,29±5,07	16,17±14,44*	2,661
NK-клітини (CD3- CD16/56+)/мкл	1149,8±308,3	457,7±487,6**	5,006

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

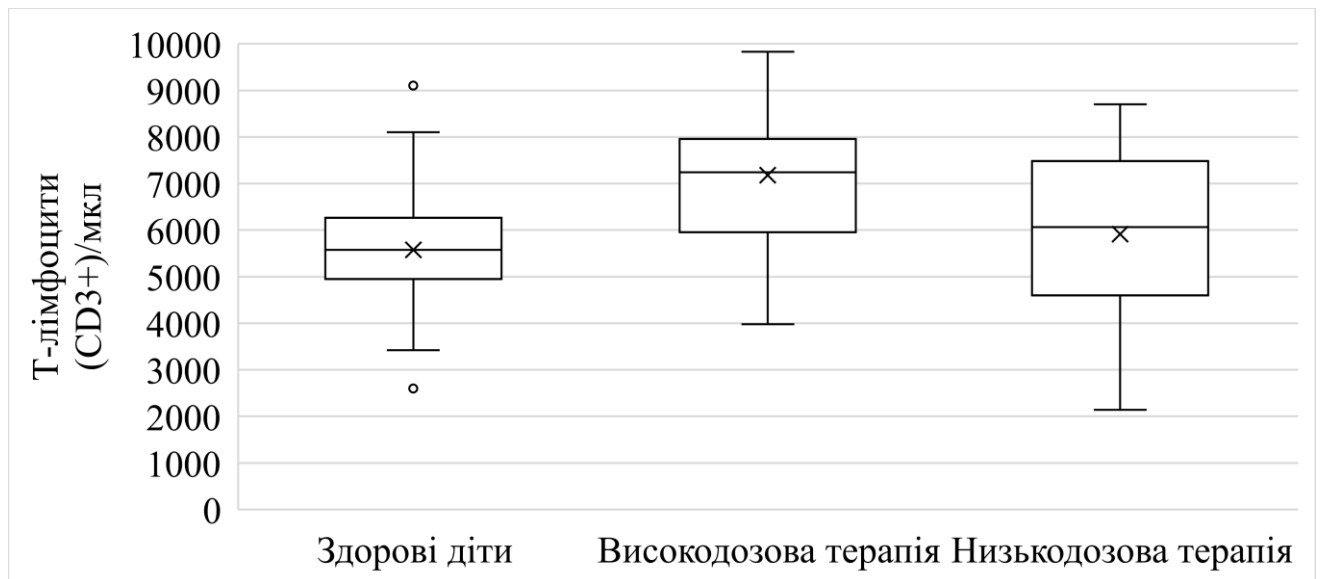


Рис. 4.1. Середні рівні Т-лімфоцити (CD3+) у здорових дітей (n=50) та дітей, які отримують високодозову (n=16) або низькодозову імуносупресивну терапію (n=18).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

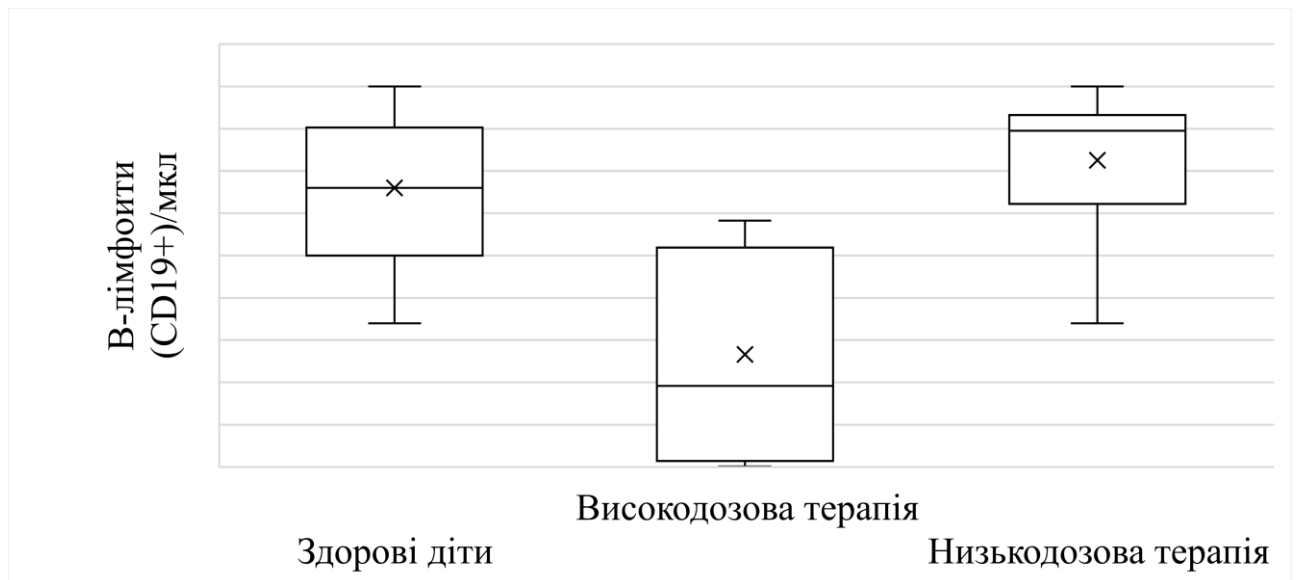


Рис. 4.2. Середні рівні В-лімфоцити (CD19+) у здорових дітей (n=50) та дітей, які отримують високодозову (n=16) або низькодозову імуносупресивну терапію (n=18).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

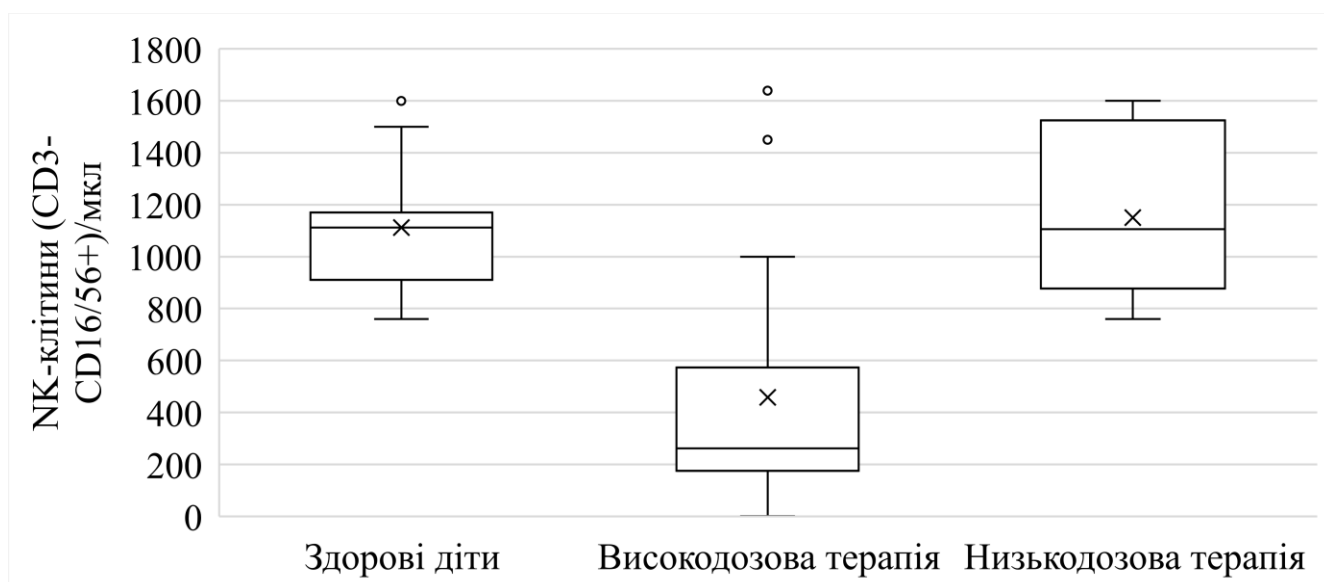


Рис. 4.3. Середні рівні NK-клітини (CD3-CD16/56+) у здорових дітей (n=50) та дітей, які отримують високодозову (n=16) або низькодозову імуносупресивну терапію (n=18).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квартилів (коробка) і 10-90-м – квартилів (вуса).

Порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів не виявило значущих відмінностей середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG між III групою та здоровими дітьми групи порівняння ($p > 0,05$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів

Показник	III група (n=34)	Група порівняння (n=50)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
IgA, г/л	2,79 $\pm$ 1,07	3,13 $\pm$ 1,04	-1,401
IgM, г/л	2,28 $\pm$ 1,31	2,73 $\pm$ 0,94	-1,824
IgG, г/л	14,61 $\pm$ 2,26	15,42 $\pm$ 0,82	-2,058

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ).

Порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів виявило значущі відмінності рівнів IgA та IgG залежно від виду патології, з приводу якої діти III групи отримували імуносупресивну терапію (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів у залежності від виду патології у дітей на імуносупресивній терапії

Показник	Нефротичний синдром (n=7)	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром (n=8)	Ювенільний ревматоїдний артрит (n=15)
	M±σ	M±σ	M±σ
IgA, г/л	1,94±0,46	2,82±0,75*	2,9±1,14*
IgM, г/л	2,77±2,32	2,12±0,81	2,29±0,99
IgG, г/л	11,96±1,65	14,92±2,68*	15,54±1,62*

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою дітей із нефротичним синдромом $p<0,01$.

У підгрупі дітей із нефротичним синдромом середні значення концентрації IgA в сироватці крові склали 1,94±0,46 г/л, IgM – 2,77±2,32 г/л, IgG – 11,96±1,65 г/л. При цьому, при нефротичному синдромі середні рівні IgA та IgG були відповідно на 38% та 22,4% нижчими, ніж у здорових дітей групи порівняння ($p=0,005$ та $p<0,001$), на 31,2% та 19,8% нижчими, ніж у дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом ($p=0,018$ та $p=0,023$) та на 33,1% та 23% нижчими, ніж у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом ($p=0,046$ та $p<0,001$) (рис. 4.4 та 4.5).

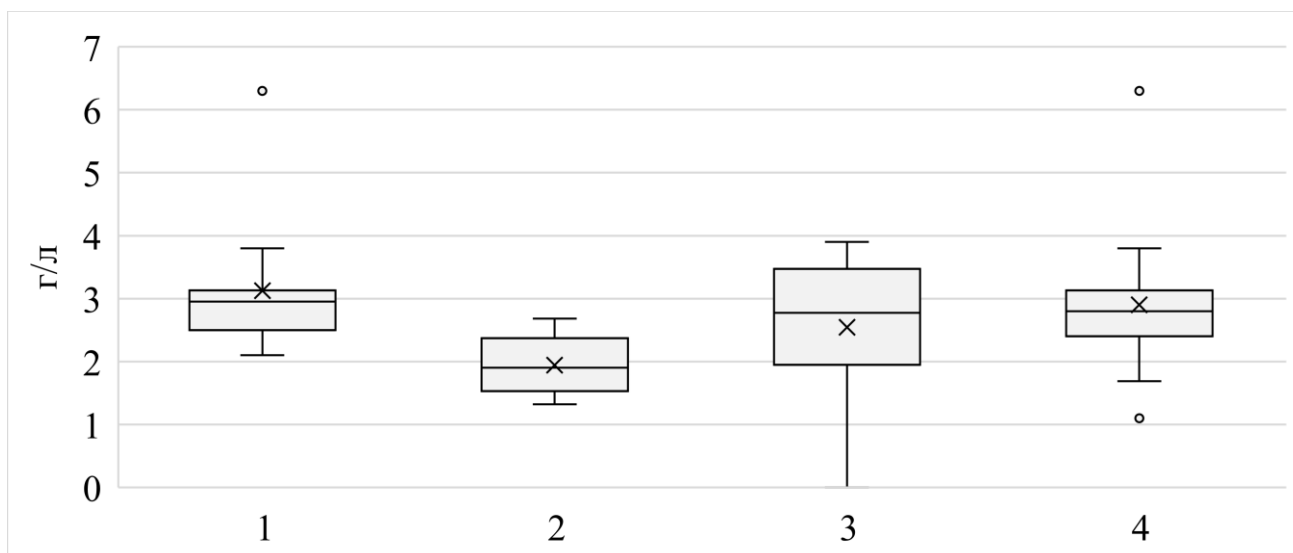


Рис. 4.4. Середні рівні імуноглобіліну А у: 1 – здорових дітей (n=50), 2 – дітей із нефротичним синдромом (n=7), 3 – дітей із аутоімунним лімфопроліферативним синдромом (n=8), 4 – дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (n=15).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

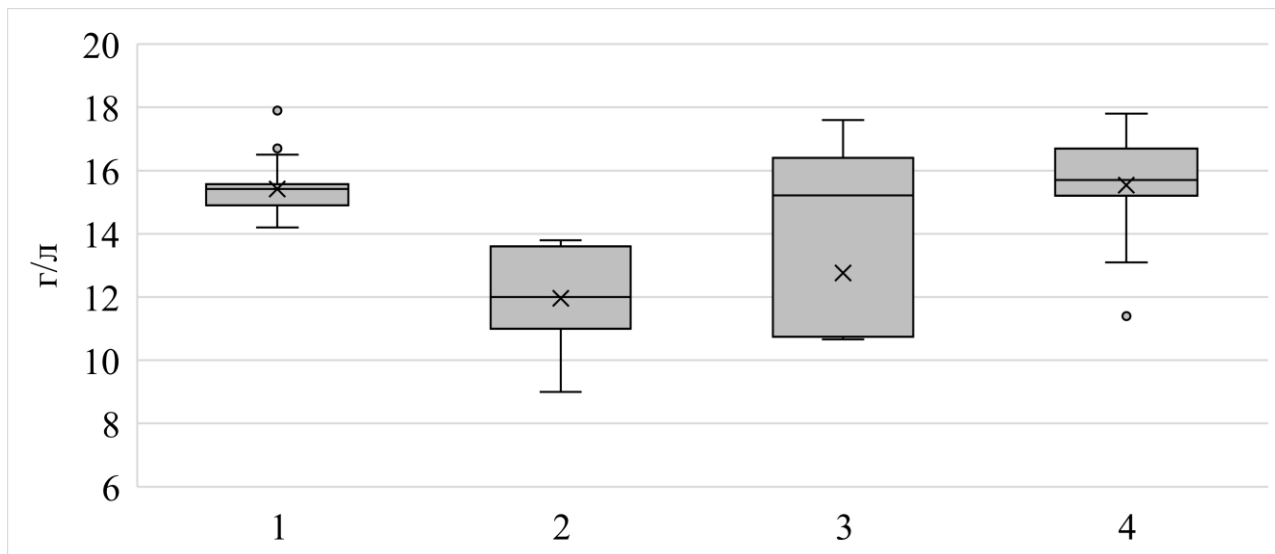


Рис. 4.5. Середні рівні імуноглобіліну G у: 1 – здорових дітей (n=50), 2 – дітей із нефротичним синдромом (n=7), 3 – дітей із аутоімунним лімфопроліферативним синдромом (n=8), 4 – дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (n=15).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

У підгрупі дітей із нефротичним синдромом концентрації IgA в сироватці крові була зниженою у 4/7 дітей, що становило 57,1%, IgM – у 3/7 (42,9%), IgG – практично у всіх дітей. Найнижчий рівень IgA у цій підгрупі дітей становив $< 0,1$ г/л, а у 1/7 (14,3%) дитини був підвищеним і сягав 2,68 г/л. Рівень IgM знизився до рівня $< 0,18$ г/л, а рівень IgG – до 1,0 г/л. Найвищий рівень IgM у цих дітей сягав 6,4 г/л, а рівень IgG – 5,6 г/л.

В підгрупі дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом рівні IgA становили в середньому $2,82 \pm 0,75$ г/л із найнижчим рівнем становив 0,1 г/л; його зниження спостерігалось у 2 (25%) із 8 дітей, а в 1 (12,5%) дитини був підвищеним до 2,3 г/л. Рівень IgM у дітей цієї підгрупи склав в середньому $2,12 \pm 0,81$ г/л, був зниженим також у 2/8 (25%) дітей до найменшого значення 0,15 г/л, а в 1 (12,5%) дитини був підвищеним до 5,2 г/л. Середня концентрація IgG становила $14,92 \pm 2,68$ г/л, його найнижчий рівень був 2,6 г/л у 1/8 (12,5%) дитини, в інших дітей мав тенденцію до зниження.

В підгрупі дітей із ювенільним ревматоїдним артритом рівні IgA становили $2,9 \pm 1,14$ г/л, IgM – $2,29 \pm 0,99$ г/л, а IgG – $15,54 \pm 1,62$ г/л. Найнижчий рівень IgA (0,1 г/л) виявлений у 1 із 15 цих дітей (6,7%), в 2 (13,3%) осіб був підвищеним до 2,3 і 4,75 г/л. А рівні IgM та IgG були зниженими в 1 (6,7%) дитини.

Як було зазначено вище, найнижчими концентрації IgA та IgG були в дітей із нефротичним синдромом ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.4 та 4.5), тоді як середні значення рівнів IgM у залежності від виду патології, з приводу якої була призначена імуносупресивна терапія, достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$; критерій Краскела-Уоліса).

Концентрація IgG у сироватці крові від 0 до 2 г/л встановлена у 6 із 34 дітей III групи, що склало 17,6% (у 5 дітей із нефротичним синдромом і в 1 дитини з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом); концентрацію IgG 2-4 г/л мали 10 (29,5%), із них: 5 дітей із ювенільним ревматоїдним артритом, 3 – із аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, 1 – із нефротичним

синдромом і 1 – із системним червоним вовчаком. Нарешті, рівень IgG 4 і більше г/л встановлено у 18 (52,9%) дітей III групи, серед яких 10 – із ювенільним ревматоїдним артритом, 4 дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, 1 – із нефротичним синдромом, 2 – із ювенільною системною склеродермією та 1 – із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Відмінності між впливом низько- та високодозової імуносупресивної терапії на рівні сироваткових імуноглобулінів представлено у таблиці 4.9, згідно з даними якої призначення високодозової терапії асоціюється з 1,7 раза нижчими рівнями IgA $2,05 \pm 0,48$ проти $3,46 \pm 1,01$ г/л у дітей із низькодозовою імуносупресивною терапією; $p < 0,001$, в 1,3 раза нижчими концентраціями IgM ($2,13 \pm 1,88$ г/л проти $2,68 \pm 0,44$ г/л відповідно; $p = 0,042$) та на 18,9% нижчими показниками Ig G ($12,9 \pm 2,27$ г/л проти $15,92 \pm 0,99$ г/л відповідно; $p < 0,001$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів між пацієнтами, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження

Показник	Низькодозова імуносупресивна терапія (n=18)	Високкодозова імуносупресивна терапія (n=16)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
IgA, г/л	$3,46 \pm 1,02$	$2,05 \pm 0,48^{**}$	5,078
IgM, г/л	$2,68 \pm 0,44$	$2,13 \pm 1,88^*$	2,424
IgG, г/л	$15,92 \pm 0,99$	$12,9 \pm 2,27^{**}$	5,086

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння

$p < 0,05$; ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,001$.

Резюме

В результаті проведеного клініко-імунологічного дослідження нами отримані результати, котрі свідчать, що проведення імуносупресивної терапії асоціюється зі схильністю таких дітей до рецидивуючих бактеріальних і грибкових інфекцій. При цьому інфекційні захворювання можуть мати хронічний перебіг та сприяти виникненню ускладнень. На цьому фоні діти з нефротичним синдромом частіше, порівняно з ревматологічними та іншими патологіями, мали хронічну інфекцію нирок ($p < 0,001$), тоді як токсичні ускладнення хіміотерапії найчастіше виникали в дітей із ревматологічними патологіями (СШ 14,3; 95% ДІ: [1,47-138,3], $p = 0,007$).

Чіткої залежності частоти та тяжкості проявів супутніх соматичних та інфекційних захворювань між підгрупами пацієнтів, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження, не встановлено. Виключенням стали частота рецидивуючих, ускладнених пневмоній, котрі були виявлені лише в підгрупі дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію – 37,5% ($p = 0,006$), частота хронічних інфекцій нирок і токсичних ускладнень хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем, котрі були вищими при високодозовій терапії (СШ 8,0; 95% ДІ: [1,37-46,81] та СШ 6,8; 95% ДІ: [1,41-32,82] відповідно).

Дані імунологічного обстеження показали, що загальна кількість лімфоцитів у дітей, які отримують імуносупресивну терапію, достовірно не відрізнялася від показників здорових дітей. Проведений нами аналіз показав значну різницю у кількості Т-лімфоцити (CD3+) між дітьми на імуносупресивній терапії та групою порівняння ($6508,5 \pm 1840$ /мкл проти $5574,2 \pm 1444$ /мкл, $p = 0,011$), тоді як збільшені рівні Т-хелперів (CD3+CD4+) і Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) не досягли рівня значущості, порівняно з аналогічними показниками здорових дітей. Кількість В-

лімфоцитів (CD19+) і NK-клітин (CD3-CD16/56+) виявилися достовірно меншими в групі імуносупресивної терапії порівняно зі групою порівняння. Останнє може бути поясненням збільшення числа вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, продемонстрованих в різних дослідженнях [247].

Як і в дослідженнях інших авторів [248], ми також виявили зниження рівня В-лімфоцитів (CD19+), що спостерігалось у наших пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію. Однак, це не мало функціональних наслідків, оскільки між групою дітей, які отримували імуносупресивну терапію, та здоровими дітьми не було виявлено статистично значущої відмінності середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG, що свідчить про збереження гуморального імунітету у дітей цієї категорії.

Проведений нами аналіз не виявив статистично значущих відмінностей за рівнем лімфоцитів і їх субпопуляцій у дітей із різними патологіями, з приводу яких була призначена імуносупресивна терапія. Водночас звертає увагу, що у дітей із нефротичним синдромом на тлі гострого та хронічного гломерулонефриту мають місце достовірно нижчі рівні всіх аналізованих імуноглобулінів, ніж у випадках відсутності протеїнурії при інших аналізованих захворюваннях, що ймовірно пояснюється втратою білка через нирки у пацієнтів цієї категорії.

Рівні сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, як і кількість В-лімфоцитів, були найнижчими також у підгрупі дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження, що повною мірою демонструє цитотоксичний вплив поліхіміотерапії на дозозалежне зниження рівня сироваткових антитіл.

Результати, викладені в розділі, були опубліковані в статті:

Кравців МІ, Лісовська ГМ, Дудченко ВМ, Шамрай ВА, Таран ОА, Титаренко НВ, Вознюк АВ, Костюченко АВ. (2024). Вплив імуносупресивної терапії на стан імунного захисту в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 6(142): 20-26. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).2026

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ СТАНУ ЗАХИЩЕНОСТІ ІМУНОСКОМПРОМЕНТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ВІД ВАКЦИНОКЕРОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ

Включені у дослідження діти отримували щеплення дифтерійним та правцевим анатоксинами в складі вакцини АКДП/АаКДП та ревакцинацію вакцинами АаКДП/АДП/АДП-м. Для захисту проти вірусу поліомієліту використовувалися два типи вакцин: інактивована (ІПВ), що вводилася в вигляді ін'єкцій або оральна (ОПВ), яку вводили у вигляді крапель у рот. Вакцинація проти кору і та краснухи проведена вакциною КПК.

Під час включення в останній етап дослідження проведено аналіз даних здорових дітей щодо їх захищеності від вірусних та бактеріальних вакцинокерованих інфекцій. Встановлено, що серед здорових дітей ($n=50$) були повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту 39 (78%) дітей, 2 дози отримали 4 (8%) дітей, 3 дози – 2 (4%), 4 дози – 5 (10%) дітей; середній термін після останнього щеплення – $4,7 \pm 3,59$ роки. Щеплення проти кору та зі краснухи отримали 46 (92%) здорових дітей: 2 дози вакцини КПК отримали 30 (60%) дітей, 1 дозу – 16 (32%) дітей; середній термін після останнього щеплення – $6,83 \pm 4,53$ років. Характеристика вакцинального статусу здорових дітей представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика вакцинального статусу здорових дітей ($n=50$)

Показник	Результат
Вік дітей на момент обстеження ($M \pm \sigma$), роки	$8,34 \pm 4,24$
Бактеріальні вакцинокеровані інфекції (правець, дифтерія) та поліомієліт	
Щеплені за календарем, n (%)	39 (78%)
Кількість отриманих доз вакцини, n (%)	
2	4 (8%)

3	2 (4%)
4	5 (10%)
5	31 (62%)
6	8 (16%)
Середній термін після останнього щеплення ($M \pm \sigma$), роки	4,7 $\pm$ 3,59
Вірусні вакциноковані інфекції (кір, краснуха)	
Щеплені за календарем, n (%)	41 (82%)
Кількість отриманих доз вакцини, n (%)	
1	9 (18%)
2	41 (82%)
Середній термін після останнього щеплення ($M \pm \sigma$), роки	6,83 $\pm$ 4,53

Примітка: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Для оцінки захищеності від вірусних та бактеріальних вакцинокованих інфекцій у здорових дітей були визначені рівні антитіл проти аналізованих вакцинокованих інфекцій (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Оцінка стану захищеності від вакцинокованих інфекцій у здорових дітей
(n=50)

Рівень специфічних антитіл	абс. (%)
Проти правця	
>0,1 МО/мл	44 (88%)
0,1-0,01 МО/мл	6 (12%)
Проти дифтерії	
>0,1 МО/мл	38 (76%)
0,1-0,01 МО/мл	12 (24%)
Проти поліомієліту	
>12 МО/мл	30 (60%)

<12 МО/мл	20 (40%)
Проти кору	
>160,0 МО/мл	50 (100%)
<160,0 МО/мл	-
Проти краснухи	
>160,0 МО/мл	45 (90%)
<160,0 МО/мл	5 (10%)

Як видно з таблиці 5.2, захисний рівень антитіл проти правця мали 44 (88%) здорових дітей, проти дифтерії – 38 (76%), проти поліомієліту – 30 (60%), проти кору – 50 (100%), проти краснухи – 45 (90%).

З'ясовано, що середні рівні антитіл проти правця у здорових дітей становили $1,92 \pm 1,52$ МО/мл, проти дифтерії – $1,02 \pm 1,12$ МО/мл, проти поліомієліту – $17,58 \pm 7,27$ МО/мл, проти кору – $7578,5 \pm 9570,1$ МО/мл, проти краснухи – $145,45 \pm 70,26$ МО/мл.

Дана група здорових дітей була використана в якості контрольної під час порівняння ефектів у інших групах.

5.1. Вивчення стану захищеності дітей із первинними імунodefіцитами зі збереженою функцією продукції антитіл від вакцинокерованих інфекцій

З'ясовано, що в І групі (діти з первинними імунodefіцитами та збереженою функцією продукції антитіл) були повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту 24 (46,2%) дітей, 2 дози отримали 13 (25%) дітей, 3 дози – 9 (17,3%), 4 дози – 6 (11,5%) дітей. Щеплення проти кору та зі краснухи отримали 51 (98,1%) дитина І групи, при цьому – 2 дози вакцини КПК отримали 28 (53,8%) дітей, 1 дозу – 23 (44,2%) дітей. Середній термін після останнього щеплення – $5,67 \pm 4,09$ та $5,88 \pm 3,6$ років відповідно.

Для визначення відмінностей між дітьми І групою та групою порівняння проведено розрахунок різниць середніх значень досліджуваних рівнів антитіл до вакцинокерованих інфекцій і їхнє порівняння для двох незалежних вибірок.

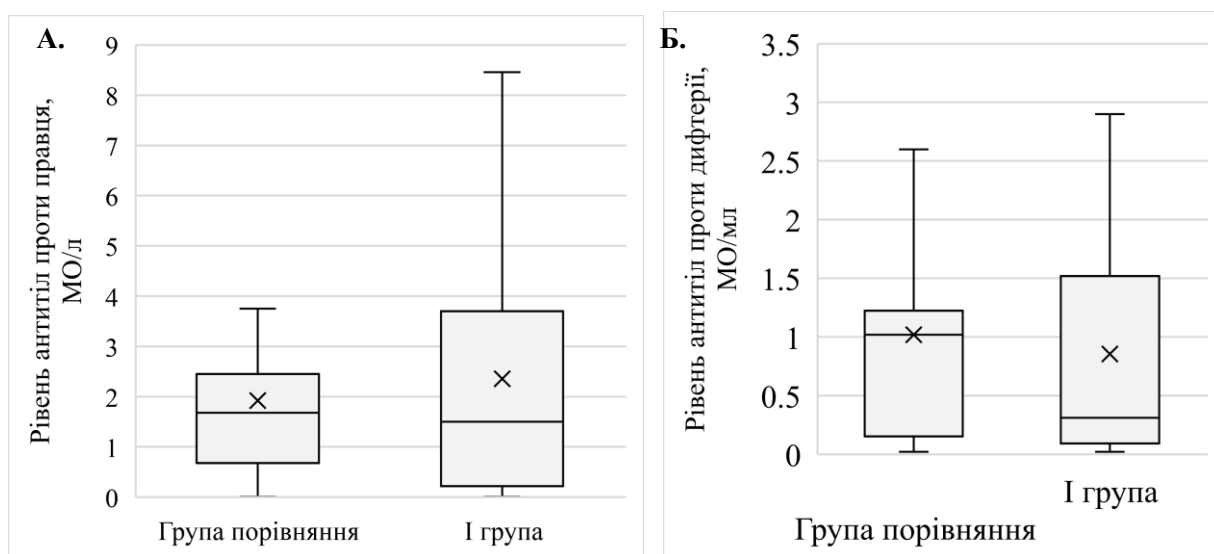
У процесі порівняння цих показників значущих відмінностей рівнів специфічних антитіл проти правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи між досліджуваними групами виявлено не було (табл. 5.3 та рис. 5.1).

Таблиця 5.3

Відмінності рівнів специфічних антитіл проти вакцинокерованих інфекцій між І групою та групою порівняння

Рівень специфічних антитіл	І група (n=52)	Група порівняння (n=50)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
проти правця, МО/мл	$2,36 \pm 2,65$	$1,92 \pm 1,52$
проти дифтерії, МО/мл	$0,85 \pm 0,94$	$1,02 \pm 1,12$
проти поліомієліту, МО/мл	$17,68 \pm 7,43$	$17,58 \pm 7,27$
проти кору, МО/мл	$4429,4 \pm 6550,7$	$7578,5 \pm 9570,1$
проти краснухи, МО/мл	$187,83 \pm 136,5$	$145,45 \pm 70,26$

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.



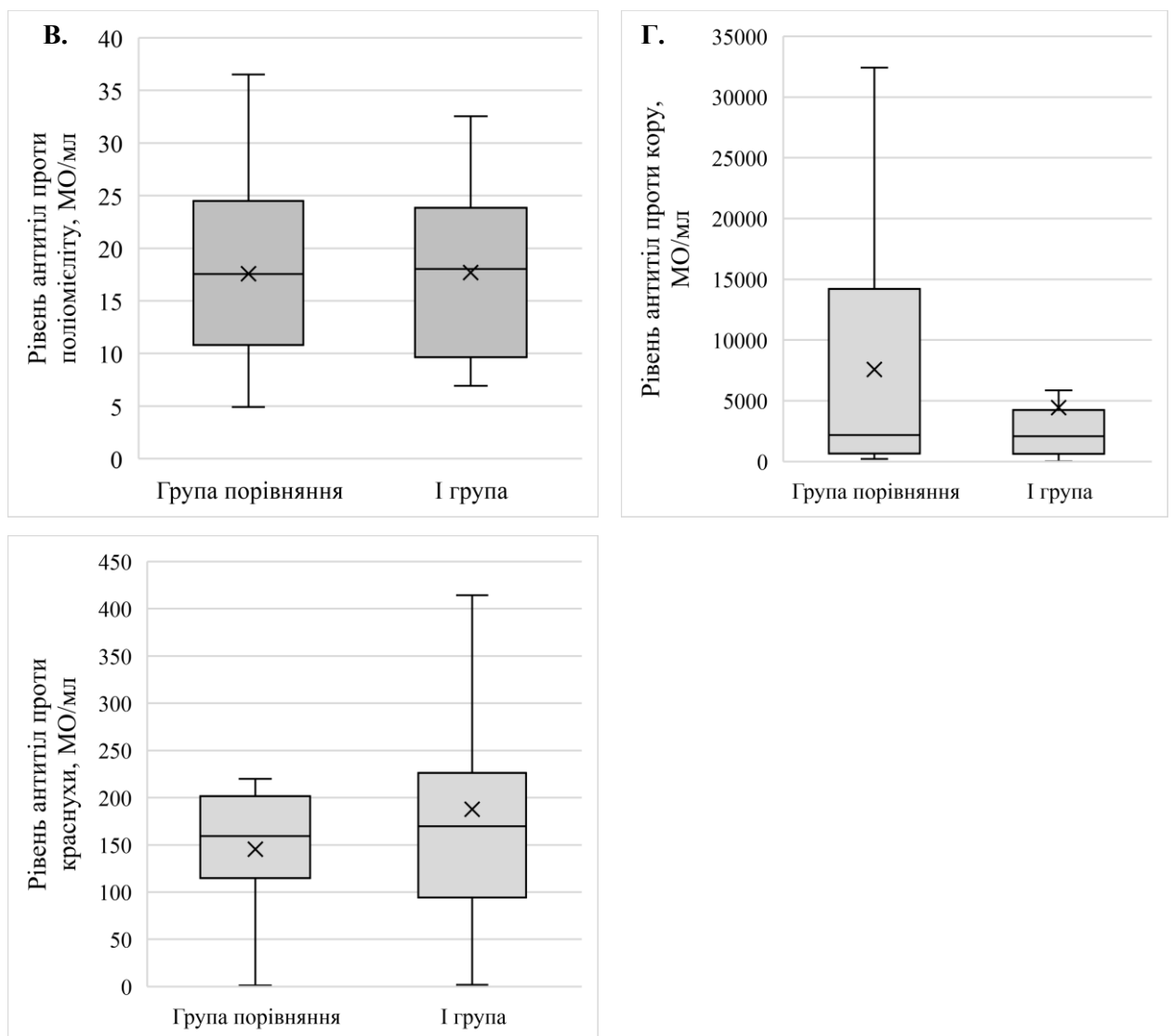


Рис. 5.1. Середні рівні специфічних антитіл проти вакцинерованих інфекцій у здорових дітей групи порівняння (n=50) та дітей I групи (n=52): проти правця (А), дифтерії (Б), поліомієліту (В), кору (Г), краснухи (Д).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м кватилів (коробка) і 10-90-м – кватилів (вуса).

Дані таблиці 5.4 демонструють, що в I групі рівень антитіл проти правця мала 41 (78,8%) дитина, проти дифтерії – 30 (57,7%), що статистично значуще не відрізнялося від аналогічних показників групи порівняння – 44 (88%) і 38 (76%) відповідно ($p > 0,05$). Однак, звертає увагу, що 22 (42,3%) дітей I групи не мали захисту від дифтерії, що свідчить про недостатній поствакцинальний рівень захисту дітей із первинним імунodefіцитом зі збереженою функцією

антитілоутворення. Також встановлено, що як в І групі, так і в групі порівняння, недостатнім є відсоток захищених осіб від поліомієліту – 34 (65,4%) та 30 (60%) відповідно ($p=0,57$). Проте, наявність захисного рівня антитіл проти поліомієліту у 65,4% дітей із первинними імунodefіцитами зі збереженою функцією антитілопродукції свідчить про те, що більшість дітей цієї категорії здатні адекватно відповісти на вакцинацію. Нарешті, захисну концентрацію антитіл класу IgG проти вірусу кору мали 49 (94,2%) дітей І групи та проти вірусу краснухи – 46 (88,5%) осіб.

Таблиця 5.4

Відмінності стану захищеності від вакцинованих інфекцій між І групою та групою порівняння

Рівень специфічних антитіл	І група (n=52)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Проти правця			
>0,1 МО/мл	41 (78,8%)	44 (88%)	0,51 [0,17-14,9]
0,1-0,01 МО/мл	11 (21,2%)	6 (12%)	-
Проти дифтерії			
>0,1 МО/мл	30 (57,7%)	38 (76%)	0,43 [0,18-1,01]
0,1-0,01 МО/мл	22 (42,3%)	12 (24%)	-
Проти поліомієліту			
>12 МО/мл	34 (65,4%)	30 (60%)	1,26 [0,56-2,81]
<12 МО/мл	18 (34,6%)	20 (40%)	-
Проти кору			
>160,0 МО/мл	49 (94,2%)	50 (100%)	-
<160,0 МО/мл	3 (5,8%)	-	-
Проти краснухи			
>160,0 МО/мл	46 (88,5%)	45 (90%)	0,85 [0,24-2,99]
			-

<160,0 МО/мл	6 (11,5%)	5 (10%)	
--------------	-----------	---------	--

Примітки. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Результати нашого дослідження, наведені в розділі 3, свідчать, що діти І групи не мали тяжкого ураження Т-клітинної та В-клітинної ланки імунної системи, вони отримали вакцинацію КПК згідно з Календарем профілактичних щеплень і, згідно з даними таблиці 5.4, сформували імунну відповідь на вакцинальні антигени. Отже, в пацієнтів із первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, без протипоказань до вакцинації живими атенуйованими вірусними вакцинами, перевагу потрібно надавати активній імунoproфілактиці вірусних інфекцій перед пасивною.

5.2. Вивчення стану захищеності дітей із первинними імунodefіцитами з дефіцитом антитілоутворення від вакцинокерованих інфекцій

У пацієнтів із первинними імунodefіцитами з дефіцитом антитілоутворення, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну (ІІ група), вакцинація не проводилася. У цих дітей концентрації антитіл проти збудників вакцинокерованих інфекцій визначали перед наступним введенням імуноглобуліну у передтрансфузійних зразках сироватки.

З'ясовано значущі відмінності між ІІ групою та групою порівняння в середніх значеннях концентрації нейтралізуючих антитіл проти дифтерії, поліомієліту, кору (табл. 5.5): рівні цих антитіл були відповідно в 1,8, 1,4 та 4,8 рази нижчими порівняно з групою порівняння ($p = 0,011$, $p < 0,001$ та

$p < 0,001$), тоді як рівні специфічних антитіл проти правця та краснухи між групами статистично значуще не відрізнялися (рис. 5.2).

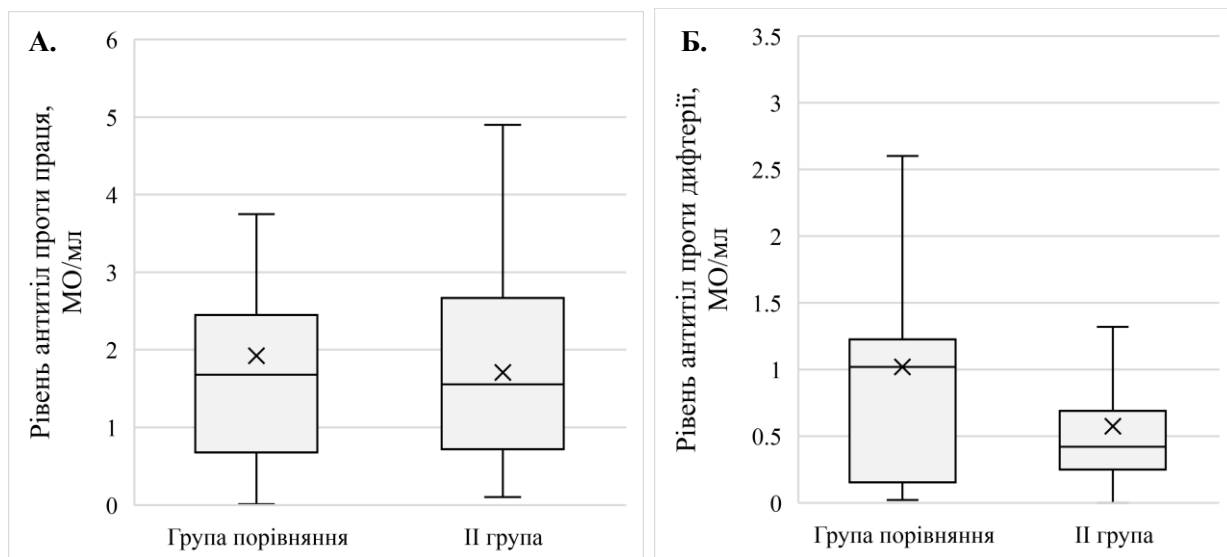
Таблиця 5.5

Відмінності рівнів специфічних антитіл проти вакцинкованих інфекцій між

II групою та групою порівняння

Передтрансфузійний рівень специфічних антитіл	II група (n=64)	Група порівняння (n=50)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
проти правця, МО/мл	$1,71 \pm 1,25$	$1,92 \pm 1,52$
проти дифтерії, МО/мл	$0,57 \pm 0,71^*$	$1,02 \pm 1,12$
проти поліомієліту, МО/мл	$12,88 \pm 5,65^*$	$17,58 \pm 7,27$
проти кору, МО/мл	$1592,1 \pm 1191,7^*$	$7578,5 \pm 9570,1$
проти краснухи, МО/мл	$130,26 \pm 122,4$	$145,45 \pm 70,26$

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.



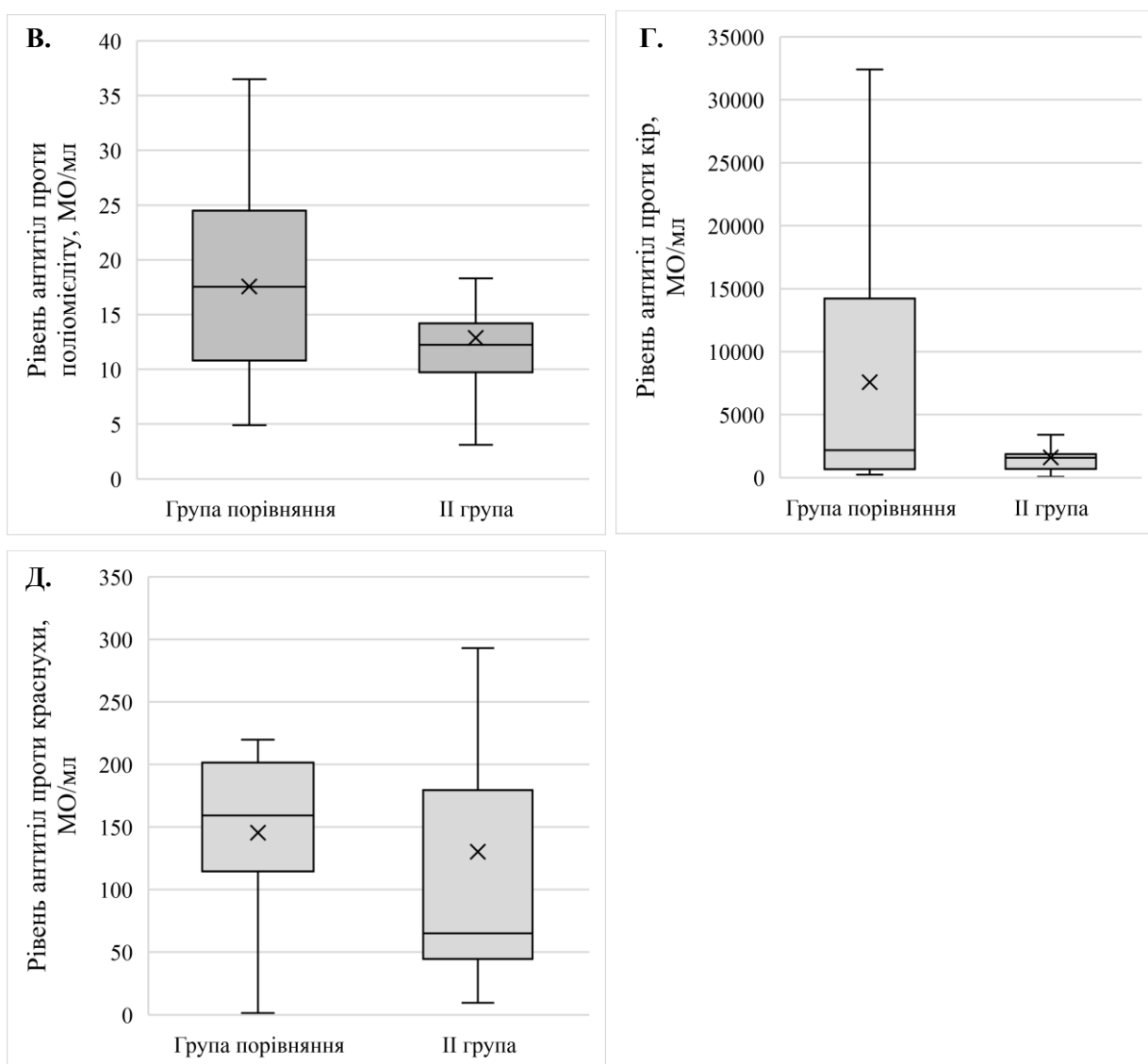


Рис. 5.2. Середні передтрансфузійні рівні специфічних антитіл проти вакцинованих інфекцій у здорових дітей групи порівняння ($n=50$) та дітей II групи ($n=64$): проти правця (А), дифтерії (Б), поліомієліту (В), кору (Г), краснухи (Д).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м кватилів (коробка) і 10-90-м – кватилів (вуса).

Хоча середні передтрансфузійні концентрації антитіл проти дифтерії, поліомієліту, кору в дітей II групи достовірно відрізнялися від аналогічних показників групи порівняння, проте, за виключенням поліомієліту, захисні рівні антитіл були вищими за мінімальні захисні рівні від збудника правця у 62 (96,9%) дітей II групи, дифтерії – у 57 (89,1%), кору – в 61 (95,3%),

краснухи – у 60 (93,8%). Останнє не виявило статистично значущих відмінностей порівняно з групою порівняння та свідчить про те, що всі діти з первинним імунodefіцитом із порушеною функцією антитілоутворення мали достатній рівень захисту від зазначених вище вакцинокерованих інфекцій (табл. 5.6), що може пояснюватися наявністю специфічних антитіл у препаратах імуноглобуліну, що отримували діти II групи. Хоча, безперечно, рівень антитіл до вказаних збудників істотно варіює в різних зразках препаратів імуноглобулінів.

Таблиця 5.6

Відмінності стану захищеності від вакцинокерованих інфекцій між II групою та групою порівняння

Передтрансфузійний рівень специфічних антитіл	II група (n=64)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Проти правця			
>0,1 МО/мл	62 (96,9%)	44 (88%)	4,23 [0,82-21,93]
0,1-0,01 МО/мл	2 (3,1%)	6 (12%)	-
Проти дифтерії			
>0,1 МО/мл	57 (89,1%)	38 (76%)	2,57 [0,93-7,12]
0,1-0,01 МО/мл	7 (10,9%)	12 (24%)	-
Проти поліомієліту			
>12 МО/мл	24 (37,5%)	30 (60%)	0,4 [0,19-0,85]
<12 МО/мл	40 (62,5%)	20 (40%)	-
Проти кору			
>160,0 МО/мл	61 (95,3%)	50 (100%)	-
<160,0 МО/мл	3 (4,7%)	-	-
Проти краснухи			
>160,0 МО/мл	60 (93,8%)	45 (90%)	1,67 [0,42-6,56]
	4 (6,2%)		-

<160,0 МО/мл		5 (10%)	
--------------	--	---------	--

Примітки. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Однак, як видно з таблиці 5.6, передтрансфузійна концентрація антитіл проти збудника поліомієліту була >12 МО/мл у достовірно меншій кількості дітей II групи – 24 (37,5%) проти 30 (60%) у здорових дітей групи порівняння (СШ 0,4; 95% ДІ [0,19-0,85], $p=0,017$). 8г

У дітей II групи ми провели дослідження взаємозв'язку наявності імунного захисту від вакцинерованих інфекцій із дозою та інтервалом між введенням природного імуноглобуліну. Як було зазначено в розділі 2, діти II групи отримували замісну терапію імуноглобуліном людини нормальним Ig G дозою від 200 до 800 мг/кг/місяць внутрішньовенно (в середньому – $496,88 \pm 192,7$ мг/кг/місяць). Згідно з отриманими даними, доза імуноглобуліну корелювала із захисними рівнями антитіл від правця та дифтерії (прямі кореляційні зв'язки помірної сили: $r=0,496$; $p<0,001$ та $r=0,392$; $p=0,001$ відповідно), проти поліомієліту (прямий середній зв'язок: $r=0,532$; $p<0,001$), проти кору (прямий сильний зв'язок: $r=0,864$; $p<0,001$) та краснухи (прямий слабкий зв'язок: $r=0,275$; $p=0,028$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційні зв'язки передтрансфузійних рівнів специфічних антитіл із введенням природного імуноглобуліну ($n=64$)

Передтрансфузійний рівень специфічних антитіл	Коефіцієнти кореляції		
	Доза імуноглобуліну	Інтервал між інфузіями імуноглобуліну	Перед-трансфузійний рівень імуноглобуліну G
проти правця	0,496**	-0,466**	0,397**
проти дифтерії	0,392**	-0,439**	0,356**

проти поліомієліту	0,532 ^{**}	-0,493 ^{**}	0,415 ^{**}
проти кору	0,864 ^{**}	-0,819 ^{**}	0,685 ^{**}
проти краснухи	0,275 [*]	-0,241	0,398 ^{**}

Примітка. ^{*} – $p < 0,05$; ^{**} – $p < 0,01$.

Інтервал між інфузіями імуноглобуліну в пацієнтів II групи становив від 16 до 34 днів (у середньому – $25,34 \pm 4,56$ днів). Як видно з таблиці 5.7, також виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок між інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну та концентраціями антитіл від правця, дифтерії та поліомієліту ($r = -0,466$; $p < 0,001$; $r = -0,439$; $p < 0,001$ та $r = 0,493$; $p < 0,001$ відповідно). Щодо вірусних інфекцій, сильна зворотна кореляція мала місце між інтервалом між введеннями препарату та рівнем антитіл проти кору в передтрансфузійних зразках сироватки ($r = -0,819$; $p < 0,001$), тоді як зв'язок із концентрацією антитіл проти краснухи був дуже слабким ($r = -0,241$; $p = 0,055$).

Нарешті, рівні нейтралізуючих антитіл також корелювали із передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну G (середній показник – $9,17 \pm 5,74$ г/л) й – прямий зв'язок середньої сили з антитілами проти правця ($r = 0,397$, $p = 0,001$), проти дифтерії ($r = 0,356$, $p = 0,004$), проти поліомієліту ($r = 0,415$, $p = 0,001$), проти кору ($r = 0,685$, $p < 0,001$) та проти краснухи ($r = 0,398$, $p = 0,001$).

Таким чином, як свідчать дані нашого дослідження, регулярне проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів дозою 400-500 мг/кг кожні 4 тижні забезпечує достатній рівень імунного захисту від правця, дифтерії, кору та краснухи, але не поліомієліту. Тож, діти цієї категорії є захищеними проти вакцинерованих вірусних і бактеріальних інфекцій, хоча рівень антитіл проти цих збудників у них достовірно нижчий за концентрацію специфічних антитіл у здорових дітей групи порівняння, проте, вищий за необхідний мінімальний захисний рівень.

5.3. Вивчення стану захищеності дітей, які отримували імуносупресивну терапію, від вакцинокерованих інфекцій

Усі діти, які отримували імуносупресивну терапію (ІІІ група), були щеплені до початку проведення імуносупресивної терапії, зокрема, повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту були 17 (50%) дітей, решта 50% отримали 2 дози – 4 (11,8%) дітей, 3 дози – 5 (14,7%), 4 дози – 8 (23,5%) дітей. Повністю щеплення проти кору та зі краснухи отримали також 17 (50%) ІІІ групи (2 дози), решта 50% дітей – 1 дозу. Середній термін після останнього щеплення – $5,3 \pm 3,99$ та $5,64 \pm 4,25$ років відповідно.

Визначення поствакцинальних антитіл до збудників вакцинокерованих інфекцій у пацієнтів цієї групи проводили на тлі імуносупресивної терапії.

Результати порівняння середніх рівнів специфічних антитіл проти вакцинокерованих інфекцій у дітей ІІІ групи та здорових осіб групи порівняння наведені в таблиці 5.8. Встановлено відсутність значущих відмінностей між цими групами в середніх значеннях концентрації нейтралізуючих антитіл проти аналізованих збудників правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи (рис. 5.3).

Таблиця 5.8

Відмінності рівнів специфічних антитіл проти вакцинокерованих інфекцій між ІІІ групою та групою порівняння

Рівень специфічних антитіл	ІІІ група (n=34)	Група порівняння (n=50)
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
проти правця, МО/мл	$1,82 \pm 1,85$	$1,92 \pm 1,52$
проти дифтерії, МО/мл	$0,75 \pm 0,62$	$1,02 \pm 1,12$
проти поліомієліту, МО/мл	$16,45 \pm 6,12$	$17,58 \pm 7,27$
проти кору, МО/мл	$1217,5 \pm 20171,6$	$7578,5 \pm 9570,1$
проти краснухи, МО/мл	$105,1 \pm 88,67$	$145,45 \pm 70,26$

Примітки. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

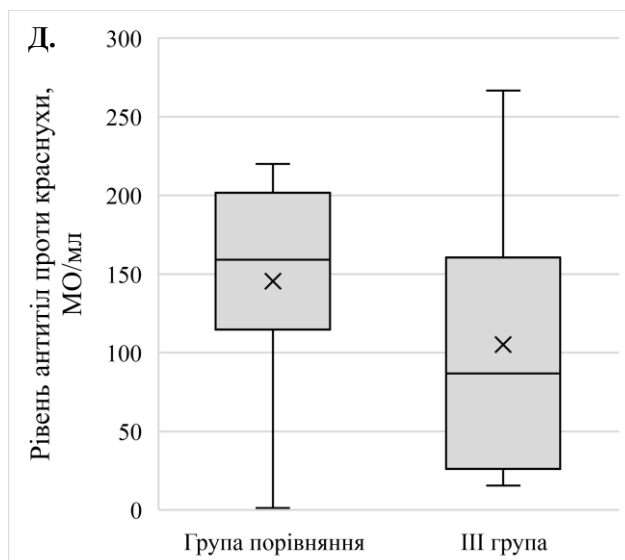
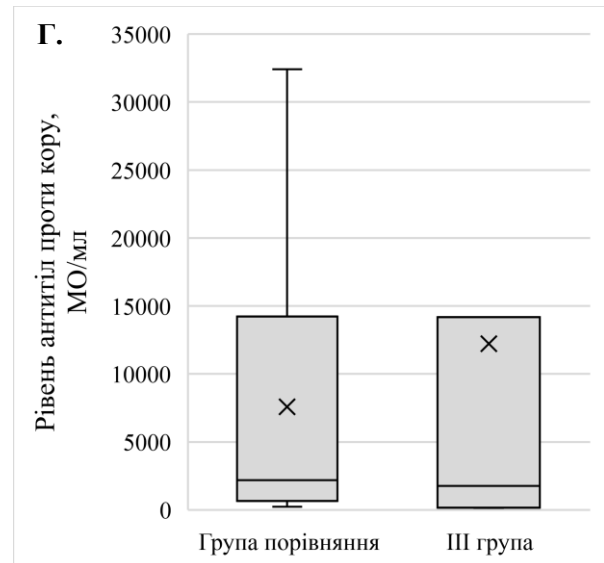
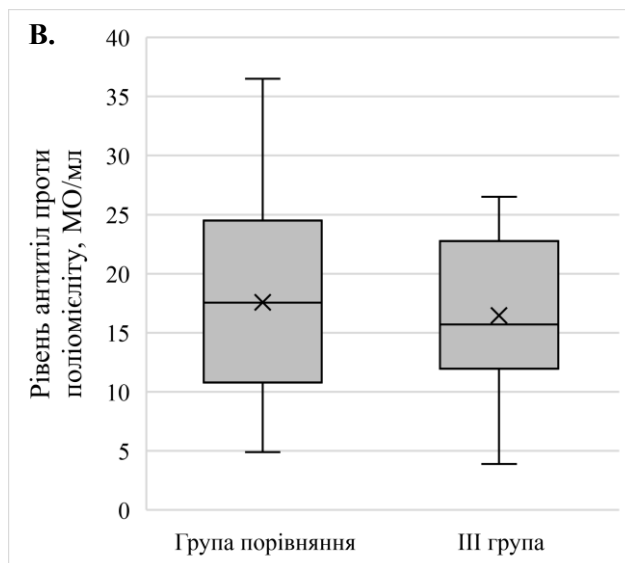
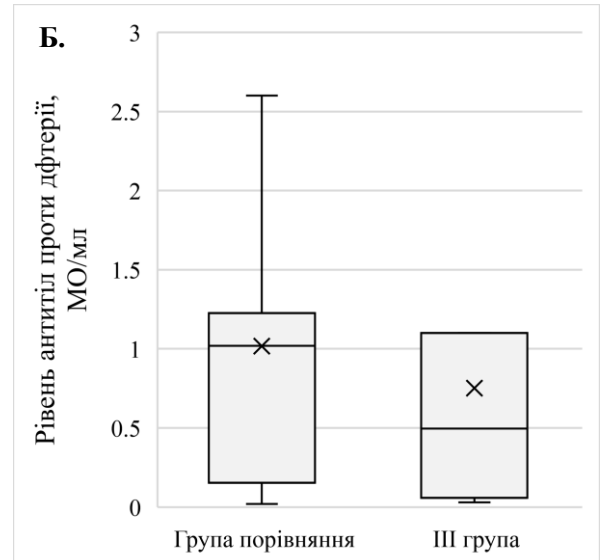
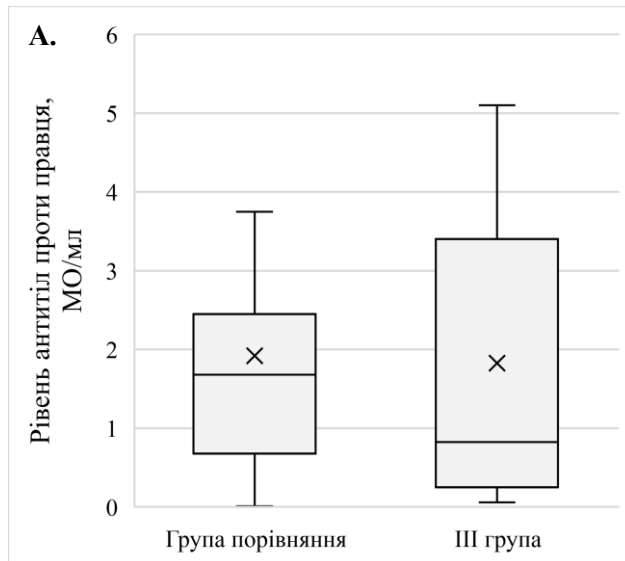


Рис. 5.3. Середні рівні специфічних антитіл проти вакцинованих інфекцій у здорових дітей групи порівняння (n=50) та дітей III групи (n=34): проти правця (А), дифтерії (Б), поліомієліту (В), кору (Г), краснухи (Д).

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

За результатами оцінки стану захищеності дітей III групи від правця, дифтерії та поліомієліту встановлено, що захисний рівень антитіл проти правця мали відповідно 28 (82,4%), 21 (61,8%) та 24 (70,6%) осіб, що статистично значуще не відрізнялося від кількості дітей із достатнім поствакцинальним захистом від правця та дифтерії в групі порівняння ($p>0,05$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Відмінності стану захищеності від вакцинованих інфекцій між III групою та групою порівняння

Рівень специфічних антитіл	III група (n=34)	Група порівняння (n=50)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
	абс. (%)	абс. (%)	
Проти правця			
>0,1 МО/мл	28 (82,4%)	44 (88%)	1,47 [0,49-4,40]
0,1-0,01 МО/мл	6 (17,6%)	6 (12%)	-
Проти дифтерії			
>0,1 МО/мл	21 (61,8%)	38 (76%)	0,51 [0,19-1,31]
0,1-0,01 МО/мл	13 (38,2%)	12 (24%)	-
Проти поліомієліту			
>12 МО/мл	24 (70,6%)	30 (60%)	1,6 [0,63-4,05]
<12 МО/мл	10 (29,4%)	20 (40%)	-
Проти кору			-

>160,0 МО/мл	28	50 (100%)	-
<160,0 МО/мл	(82,4%)* 6 (17,6%)	-	
Проти краснухи			
>160,0 МО/мл	28 (82,4%)	45 (90%)	0,52 [0,14-1,86]
<160,0 МО/мл	6 (17,6%)	5 (10%)	-

Примітки. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 5.8, серед 34 пацієнтів III групи частота наявності захисної концентрації антитіл проти кору була достовірно нижчою ($p = 0,002$) порівняно з групою порівняння, тоді як частота наявності серопротекції проти краснухи між III групою та групою порівняння статистично значуще не відрізнялася ($p > 0,05$).

Аналіз рівнів нейтралізуючих антитіл проти вакцинокованих інфекцій не виявив відмінностей середніх значень цих показників між пацієнтами III групи, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Відмінності в середніх значеннях рівнів специфічних антитіл проти вакцинокованих інфекцій між пацієнтами, які отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження

Рівень специфічних антитіл	Низькодозова імуносупресивна терапія (n=18)	Високкодозова імуносупресивна терапія (n=16)	Значення t_{st}
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
проти правця	15,36 $\pm$ 6,12	17,69 $\pm$ 6,07	-1,113
проти дифтерії	0,41 $\pm$ 0,44	1,13 $\pm$ 1,32	-2,196
проти поліомієліту	1,43 $\pm$ 1,79	2,27 $\pm$ 1,87	-1,327

проти кору	10299,5±18523,3	14375,2±22291,7	-0,582
проти краснухи	106,53±94,99	103,49±84,07	0,098

Таким чином, згідно з виявленими даними, у дітей, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається достатній імунний захист від вакцинокерованих бактеріальних і вірусних інфекцій, за виключенням кору.

Резюме

Отримані нами результати свідчать про знижений імунний захист від дифтерії у 57,7% дітей із первинними імунodefіцитами зі збереженою функцією антитілоутворення. Вакцинація дифтерійно-правцевим анатоксином є безпечною для всіх дітей цієї категорії. Доведено важливість контролю рівнів антитіл проти дифтерійного та правцевого анатоксинів і за необхідності розгляд введення додаткових доз вакцини проти цих бактеріальних вакцинокерованих інфекцій.

Неочікуваними виявилися дані щодо недостатнього рівня захисту проти поліомієліту як у дітей із первинними імунodefіцитами зі збереженою функцією антитілоутворення, так і у здорових дітей групи порівняння, що відносить цих осіб до групи ризику на захворювання та поширення вакцинних штамів вірусу.

Водночас, діти із первинними імунodefіцитами, так само як і група здорових дітей, мають достатній поствакцинальний захист від кору та краснухи, що свідчить про ефективність вакцинації в захисті дітей від цих інфекцій.

З'ясовано, що регулярне проведення замісної терапії природним імуноглобуліном дітям із первинними імунodefіцитами з порушенням функції антитілоутворення забезпечує ефективний імунний захист від правця, дифтерії, кору та краснухи, але не поліомієліту. Отримані дані дозволяють вважати, що ці пацієнти є захищеними проти вакцинокерованих вірусних і

бактеріальних інфекцій, хоча рівень антитіл проти цих збудників у них достовірно нижчий за концентрацію специфічних антитіл у здорових дітей групи порівняння, проте, вищий за необхідний мінімальний захисний рівень.

Встановлено, що у дітей, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається достатній імунний захист від вакцинокованих бактеріальних і вірусних інфекцій, за виключенням кору. Звертає увагу, що рівні нейтралізуючих антитіл проти вакцинокованих інфекцій не залежать від дозування імуносупресивної терапії.

Результати, викладені в розділі, були представлені в таких публікаціях:

1. Волоха АП, Лісовська ГМ, Бондаренко АВ, Гільфанова АМ. (2022). Стан захищеності імунокомпроментованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця. Сучасна педіатрія. Україна. 3(123):5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5.

2. Лісовська ГМ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. (2020). Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Сучасна педіатрія. Україна. 3(107): 29–32; doi 10.15574/SP.2020.107.29

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРВИННИХ ТА ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

6.1. Рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей з первинними імунodefіцитами

Результати проведеного клініко-імунологічного дослідження дітей з первинними імунodefіцитами (ПІД) та оцінки стану їх захищеності від вакцинованих інфекцій свідчать, що пацієнти зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення здатні формувати адекватну імунну відповідь на введення вакцинних антигенів. Натомість у дітей із дефіцитом антитілоутворення активна вакцинація є малоефективною, а основний протиінфекційний захист забезпечується препаратами імуноглобуліну.

У нашій когорті дітей І групи відсутні тяжкі порушення Т- та В-клітинної ланок імунної системи, що було підтверджено результатами імунологічного обстеження. Ці діти отримали вакцинацію відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень, включно з живими атенуйованими вакцинами (КПК), і сформували захисні титри антитіл проти правця, поліомієліту, кору та краснухи на рівні, який статистично не відрізнявся від показників здорових дітей. Водночас у 42,3% пацієнтів цієї групи виявлено недостатній рівень поствакцинального захисту проти дифтерії, що обґрунтовує необхідність проведення додаткової ревакцинації.

Отримані результати узгоджуються з сучасними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України, Європейського товариства з імунodefіцитів (ESID) та Всесвітньої організації охорони здоров'я, які наголошують на доцільності індивідуалізованого підходу до імунoproфілактики у дітей з ПІД.

Основні положення щодо вакцинації дітей з ПІД

1. Попередня оцінка імунного статусу.

Перед проведенням щеплень обов'язковим є комплексне імунологічне обстеження, що включає визначення кількісного та субпопуляційного складу Т- і В-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16/56+), рівнів сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та специфічних антитіл до вакцинокованих інфекцій. Виявлення тяжких порушень Т-клітинної ланки або комбінованих імунодефіцитів є підставою для відмови від застосування живих вакцин.

2. Діти з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення.

На підставі результатів нашого дослідження таким дітям можливе проведення вакцинації відповідно до Національного календаря, включно з живими вакцинами (КПК), за відсутності протипоказань. З огляду на виявлений у частини пацієнтів недостатній рівень антитіл до дифтерії та поліомієліту, доцільним є серологічний контроль і розгляд питання щодо скорочення інтервалів ревакцинації для підтримання захисних титрів.

3. Діти з ПІД з дефіцитом антитілоутворення.

У цій групі активна імунопрофілактика є неефективною, що підтверджується низькими рівнями специфічних антитіл у нашому дослідженні. Основним методом захисту залишається регулярне введення препаратів імуноглобуліну в дозі 400–600 мг/кг кожні 3–4 тижні. Живі вакцини таким пацієнтам протипоказані, а застосування інактивованих вакцин можливе лише індивідуально з урахуванням рівня антитіл і клінічної ситуації.

4. Моніторинг ефективності вакцинації.

Контроль рівнів специфічних антитіл рекомендовано проводити кожні 12–24 місяці або після завершення серії щеплень. У нашому дослідженні найбільш часто зниження серопротекції виявляли щодо дифтерії та поліомієліту, що

обґрунтовує необхідність регулярного лабораторного моніторингу. При зниженні титрів антитіл показана позачергова ревакцинація у дітей І групи або корекція дози імуноглобуліну у дітей ІІ групи.

5. Організаційні аспекти.

Для кожної дитини з ПІД доцільним є формування індивідуальної карти імунопрофілактики та проведення щеплень у закладах охорони здоров'я, що мають можливість надання невідкладної допомоги. Важливою складовою є також активна інформаційна робота з батьками щодо необхідності вакцинації та динамічного контролю імунного статусу.

Показовим є приклад дітей ІІ групи, у яких передтрансузійна концентрація антитіл до поліомієліту перевищувала 12 МО/мл лише у 37,5% випадків, що підкреслює потребу в посиленому лабораторному моніторингу цієї категорії пацієнтів.

Таблиця 6.1. Стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей І групи (адаптовано з таблиці 5.4)

Інфекція	Захисний рівень антитіл, %	Недостатній рівень антитіл, %
Правець	78,8	21,2
Дифтерія	57,7	42,3*
Поліомієліт	65,4	34,6
Кір	94,2	5,8
Краснуха	88,5	11,5

Примітка. * – показник статистично значущого зниження рівня серопротекції ($p < 0,05$)

Аналіз даних, наведених у таблиці 6.1, свідчить, що найбільш проблемною щодо формування поствакцинального імунітету у дітей І групи залишається дифтерія, для якої недостатній рівень антитіл виявлено у 42,3% випадків, що підтверджує доцільність ревакцинації.

Клінічні приклади з дослідження.

1. Пацієнт із селективним дефіцитом IgA – після вакцинації КПК сформував адекватний захисний титр антитіл, що зберігався понад 5 років.
2. Дитина з APDS I типу – мала тяжкі інфекційні епізоди (гемолітична анемія, цитопенія, лімфопроліферативний синдром) та отримувала замісну терапію; вакцинація живими вакцинами не проводилась.
3. Пацієнт із комбінованим імунодефіцитом – після БЦЖ виникла дисемінована інфекція, що підкреслює важливість відмови від живих вакцин при Т-клітинних дефектах.

Висновок.

Активна імунопрофілактика у дітей з ПДД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення є безпечною та ефективною за умови попередньої оцінки імунного статусу, індивідуалізації графіків щеплень і регулярного серологічного контролю. Для пацієнтів з дефіцитом антитілоутворення основою захисту залишаються препарати імуноглобуліну, а живі вакцини є протипоказаними.

6.2. Рекомендації щодо вакцинації проти вірусних і бактеріальних інфекцій дітей з вторинними імунодефіцитами

На підставі результатів проведеного клініко-імунологічного дослідження встановлено, що імуносупресивна терапія у дітей асоціюється зі зниженням окремих показників гуморальної та клітинної ланок імунітету, що потребує диференційованого підходу до планування вакцинації та контролю поствакцинального імунітету.

1. Загальні підходи до вакцинації

1. Перед початком імуносупресивної терапії доцільно забезпечити завершення базового курсу вакцинації відповідно до національного календаря щеплень.

2. У період проведення імуносупресивної терапії перевагу слід надавати інактивованим вакцинам.
3. Живі вакцини можуть застосовуватися лише після завершення імуносупресивної терапії та підтвердження відновлення імунної компетентності.

2. Контроль поствакцинального імунітету

1. Враховуючи виявлене зниження серопротекції проти кору у дітей на імуносупресивній терапії (82,4% проти 100% у здорових дітей, $p=0,002$), рекомендується обов'язковий серологічний контроль рівня антитіл проти кору.
2. Серологічний контроль доцільно проводити:
 - у разі тривалого (>5 років) інтервалу після останньої дози вакцини;
 - у дітей, які отримують високодозову імуносупресивну терапію.
3. У разі зниження рівня антитіл нижче захисного – рекомендовано планування введення додаткової дози вакцини після завершення імуносупресивної терапії.

3. Особливості вакцинації залежно від імунологічного профілю

1. Виявлене зниження кількості В-лімфоцитів та рівнів імуноглобулінів у дітей на високодозовій імуносупресивній терапії обґрунтовує необхідність регулярного моніторингу гуморальної ланки імунітету.
2. У дітей з нефротичним синдромом, зважаючи на втрату імуноглобулінів з сечею, контроль рівнів антитіл доцільно проводити частіше (не рідше одного разу на 12 місяців).

4. Ревакцинація

1. Для кору – введення додаткової дози вакцини КПК після відновлення імунної функції у разі зниження титру антитіл.

2. Для дифтерії та правця – ревакцинація АДП-М за показаннями при зниженні рівня антитіл нижче захисного.
3. Для поліомієліту – проведення бустерної вакцинації у разі зниження рівня специфічних антитіл.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У цьому дослідженні обґрунтовано підходи до розв'язання актуального наукового завдання – визначення шляхів оптимізації програм імунізації в дітей із різними варіантами первинних імунодефіцитів та дітей на імуносупресивній терапії шляхом вивчення стану імунного захисту проти вакцинокерованих інфекцій для забезпечення у них стійкої імунної відповіді проти збудників захворювань цієї категорії.

Ефективність вакцинації у людей з імунодефіцитом залежить від характеру пошкодження імунної системи та ступеня імуносупресії [1]. На сьогодні описано понад 450 патологічних форм ПД, більшість з яких мають підтверджену генетичну етіологію. Вроджений імунодефіцитний стан розрізняють за характером дисфункції імунної системи та ступеня імуносупресії, яка визначає схильність до інфекції, а також відповідь імунітету на щеплення і ризик ускладнень після імунізації живими вакцинами [7,8,9]. Дані аналізу частоти первинних імунодефіцитів (ПД) в Україні підтверджують, що до найпоширеніших форм ПД належать первинні дефіцити антитілоутворення. Первинні порушення вироблення антитіл включають загальний варіабельний імунодефіцит (частота 1 хворий на 25 000 населення), імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит імуноглобуліну G (IgG), селективний дефіцит IgA (частота 1:500 в популяції), агаммаглобулінемію з відсутністю В-лімфоцитів (хвороба Брутона) (частота 1 хворий на 100 000 населення), транзиторну гіпогаммаглобулінемію і дефіцит специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів [10]. На сьогодні все більш актуальними стають вторинні гіпогаммаглобулінемії, які виникають в результаті застосування імуносупресивної терапії запальних та аутоімунних патологій, яка чинить вплив на В-лімфоцити [79,80-86].

150 дітей, які увійшли у дослідження мали імунодефіцитні стани, з них: 116 – первинний імунодефіцит (52 дитини з первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією продукції антитіл та 64 дитини з дефіцитами

антитілоутворення, у зв'язку з чим вони отримували замісну терапію препаратами внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ)) та 34 дітей отримували імуносупресивну терапію.

До 52 дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією продукції антитіл були включені пацієнти з дефіцитом субкласів IgG (n=10), первинними імунодефіцитом недиференційованим (n=9), селективним дефіцитом IgA (n=8), з синдромальними рисами (7), транзиторною гіпогаммаглобулінемією (n=3) та інші визначені синдроми імунодефіциту (n=15). До 64 дітей з первинними імунодефіцитами з дефіцитами антитілоутворення у дослідження увійшли пацієнти зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (n=28), комбінованим імунодефіцитом неуточненим (n=5), гіпогаммаглобулінемією недиференційованою (n=4), загальним варіабельним імунодефіцитом (n=4), з синдромальними рисами (n=9) та інші визначені синдроми імунодефіциту (n=14). До 34 дітей на імуносупресивній терапії увійшли семеро пацієнтів з нефротичним синдромом, восьмеро дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом (n=15) та четверо інших дітей (дитина з системним червоним вовчаком, двоє дітей із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини та дитина із ювенільною системною склеродермією).

При проведенні аналізу частоти виникнення більшості інфекційних захворювань у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення було виявлено статистично значиму відмінність ($p < 0,05$) за більшістю інфекційних захворювань у порівнянні з дітьми групи порівняння. У дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення статистично значимо частіше виникали гострі респіраторні вірусні інфекції ($p = 0,025$), гострий отит ($p = 0,005$), гострий синусит ($p = 0,009$), гострий бронхіт ($p = 0,017$), пневмонії ($p = 0,006$), флегмони ($p = 0,017$). Окрім,

бактеріальної пневмонії, у дітей з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення також були зафіксовані такі важкі інфекційні епізоди, як сепсис та остеомієліт, але частота цих захворювань достовірно не відрізнялася від аналогічних показників групи порівняння ($p > 0,05$). Отже у результаті отриманих даних можна зробити висновок, що діти з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення частіше хворіли на гострі вірусні та бактеріальні інфекції. Окрім цього у деяких дітей з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення були діагностовані випадки хронічного бронхіту, які поєднувалися з рецидивними пневмоніями, що призвело до розвитку бронхоектазів, а також зустрічалися аутоімунні захворювання (гемолітична анемія, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, хронічний аутоімунний гепатит, ювенільний остеопороз, цитопенія).

Згідно з дослідженням, рецидивні бактеріальні інфекції найчастіше зустрічалися серед клінічних ознак у дітей з первинними імунodefіцитами, пов'язаними з порушенням продукування антитіл. Поруч з інфекційним синдромом спостерігалися аутоімунні хвороби. Алергічні захворювання теж фіксувалися у таких пацієнтів. Несвоєчасне виявлення нестачі антитіл та запізнений старт регулярної замісної терапії імуноглобулінами спричиняли виникнення бронхоектазів. Звертає увагу, що у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення значуще вища частота хронічних вогнищ інфекцій у порівнянні з дітьми групи порівняння, а саме: гнійного отиту ($p = 0,028$), хронічного бронхіту ($p = 0,017$), хронічної діареї ($p = 0,039$), рецидивуючий фурункульоз ($p = 0,005$), а також випадків гепатоспленомегалії ($p < 0,001$). Звертається увага й на те, що деякі діти з первинними проблемами антитілоутворення мали в анамнезі важкі інфекційні випадки, а саме сепсис (проти 0% в контрольній групі; $p = 0,028$).

Порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів виявило значущі відмінності середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG, рівні котрих у дітей з первинними імунодефіцитними захворюваннями були нижчими, ніж аналогічні показники групи порівняння ($p < 0,001$). Під час дослідженні субпопуляцій лімфоцитів з'ясовано, що діти з первинними імунодефіцитними станами, порівняно з групою здорових дітей, мали нижчі середні рівні лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+), В-лімфоцитів (CD19+), рівні Т-хелперів (CD3+CD4+), цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) ($p < 0,001$).

Порівняння показників субпопуляцій лімфоцитів між групою дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою дітей з порушенням антитілоутворення статистично значущої різниці у рівнях В-лімфоцитів (CD19+) ($p > 0,05$) в абсолютному значенні не виявило. Водночас, відсоткове співвідношення В-лімфоцитів було більшим у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, у порівнянні з аналогічним показником групи дітей з дефіцитом антитілоутворення ($p = 0,038$). Виявлено суттєво вищі показники NK-клітин (CD3-CD16/56+) у дітей з первинними імунодефіцитами зі збереженим або частково збереженим функціонуванням антитіл порівняно з групою дітей з дефіцитом вироблення антитіл ($p = 0,005$).

У власному дослідженні вивчався стан захищеності від вакцинокерованих інфекцій у пацієнтів з первинними імунодефіцитами та дітей на імуносупресивній терапії. Для вирішення поставленої мети в імуноскомпрометованих пацієнтів визначали рівень напруженості гуморального імунітету (рівень специфічних антитіл класу IgG) проти вірусних (поліомієліт, кір, краснуха) та бактеріальних (дифтерія, правець). Показники поствакцинального імунітету проти вірусних та бактеріальних збудників порівнювались з даними здорових дітей, які становили групу

порівняння. Включені у дослідження діти отримували щеплення дифтерійним та правцевим анатоксинами в складі вакцини АКДП/АаКДП та ревакцинацію вакцинами АаКДП/АДП/АДП-м. Для захисту проти вірусу поліомієліту використовувалися два типи вакцин: інактивована (ІПВ), що вводилася в вигляді ін'єкцій або оральна (ОПВ), яку вводили у вигляді крапель у рот. Вакцинація проти кору і та краснухи проведена вакциною КПК.

Серед здорових дітей ($n=50$) були повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту 39 (78%) дітей, середній термін після останнього щеплення – $4,7 \pm 3,59$ роки. Щеплення проти кору та зі краснухи отримали 46 (92%) здорових дітей (2 дози вакцини КПК отримали 30 (60%) дітей, 1 дозу – 16 (32%) дітей), середній термін після останнього щеплення – $6,83 \pm 4,53$ років. З'ясовано, що в групі дітей з первинними імунodefіцитами та збереженою функцією продукції антитіл ($n=52$) були повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту 24 (46,2%) дітей та проти кору та зі краснухи отримали 51 (98,1%) дитина (2 дози вакцини КПК отримали 28 (53,8%) дітей, 1 дозу – 23 (44,2%) дітей). Середній термін після останнього щеплення – $5,67 \pm 4,09$ та $5,88 \pm 3,6$ років відповідно. Усі діти, які отримували імуносупресивну терапію ($n=34$) були щеплені до початку проведення імуносупресивної терапії, зокрема, повністю щеплені проти дифтерії, правця та поліомієліту були 17 (50%) дітей. Повністю щеплення проти кору та зі краснухи отримали 17 (50%) дітей на імуносупресивній терапії (2 дози). Середній термін після останнього щеплення – $5,3 \pm 3,99$ та $5,64 \pm 4,25$ років відповідно. Пацієнти з первинними дефіцитами антитілоутворення ($n=64$) отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну як основний метод компенсації імунної недостатності в дозі 200 – 800 мг/кг/місяць (в середньому - $496,88 \pm 192,7$ мг/кг/місяць) і залежали від наявності в них захисного рівня специфічних антитіл проти інфекційних збудників, у тому чмслі вакцинокованих інфекцій.

При проведенні аналізу з'ясовано, що середні рівні антитіл проти правця у здорових дітей становили $1,92 \pm 1,52$ МО/мл, проти дифтерії – $1,02 \pm 1,12$ МО/мл, проти поліомієліту – $17,58 \pm 7,27$ МО/мл, проти кору – $7578,5 \pm 9570,1$ МО/мл, проти краснухи – $145,45 \pm 70,26$ МО/мл. У дітей з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення середній рівень IgG до правця становив $2,36 \pm 2,65$ МО/мл, до дифтерії – $0,85 \pm 0,94$ МО/мл, поліомієліту – $17,68 \pm 7,43$ МО/мл, до кору – $4429,4 \pm 6550,7$ МО/мл, до краснухи був $187,83 \pm 136,5$ МО/мл. У процесі порівняння цих показників значущих відмінностей рівнів специфічних антитіл проти правця, дифтерії, поліомієліту, кору та краснухи між групою дітей зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою порівняння виявлено не було ($p > 0,05$). Однак, звертає увагу, що 22/52 (42,3%) дітей групи з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення не мали захисту від дифтерії, що свідчить про недостатній поствакцинальний рівень захисту цих дітей. Також встановлено, що як в групі дітей з первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, так і в групі порівняння, недостатнім є відсоток захищених осіб від поліомієліту – 18/52 (34,6%) та 20/50 (40%) відповідно ($p = 0,57$).

Передтрансфузійні концентрації антитіл проти дифтерії, поліомієліту, кору ($0,57 \pm 0,71$ МО/мл, $12,88 \pm 5,65$ МО/мл, $1592,1 \pm 1191,7$ МО/мл) в дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення достовірно відрізнялися від аналогічних показників групи порівняння ($1,02 \pm 1,12$ МО/мл, $17,58 \pm 7,27$ МО/мл, $7578,5 \pm 9570,1$ МО/мл) ($p < 0,05$). Проте, за виключенням поліомієліту, захисні рівні антитіл були вищими за мінімальні захисні рівні від збудника правця у 62/64 (96,9%) дітей з первинними імунodefіцитами із порушенням антитілоутворення, дифтерії – у 57 (89,1%), кору – в 61 (95,3%), краснухи – у 60 (93,8%). Останнє не виявило статистично значущих відмінностей порівняно з групою порівняння ($p > 0,05$), та свідчить про те, що всі діти з

первинним імунodefіцитом із порушеною функцією антитілоутворення мали достатній рівень захисту від зазначених вище вакцинокерованих інфекцій, що може пояснюватися наявністю специфічних антитіл у препаратах імуноглобуліну, що отримували діти з первинними дефіцитами антитілоутворення. Отже, замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну виявилась ефективною від вакцинокерованих інфекцій у дітей з дефіцитами антитілоутворення. Також у дітей з первинними імунodefіцитами з порушенням функцією антитілоутворення ми провели дослідження взаємозв'язку наявності імунного захисту від вакцинокерованих інфекцій із дозою та інтервалом між введенням природного імуноглобуліну. Як було зазначено вище, діти з порушенням дефіциту антитілоутворення отримували замісну терапію імуноглобуліном людини нормальним Ig G дозою від 200 до 800 мг/кг/місяць внутрішньовенно (в середньому – $496,88 \pm 192,7$ мг/кг/місяць). Згідно з отриманими даними, доза імуноглобуліну корелювала із захисними рівнями антитіл від правця та дифтерії (прямі кореляційні зв'язки помірної сили: $r=0,496$; $p<0,001$ та $r=0,392$; $p=0,001$ відповідно), проти поліомієліту (прямий середній зв'язок: $r=0,532$; $p<0,001$), проти кору (прямий сильний зв'язок: $r=0,864$; $p<0,001$) та краснухи (прямий слабкий зв'язок: $r=0,275$; $p=0,028$). Інтервал між інфузіями імуноглобуліну в пацієнтів з порушенням дефіциту антитілоутворення становив від 16 до 34 днів (у середньому – $25,34 \pm 4,56$ днів). Також виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок між інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну та концентраціями антитіл від правця, дифтерії та поліомієліту ($r=-0,466$; $p<0,001$; $r=-0,439$; $p<0,001$ та $r=0,493$; $p<0,001$ відповідно). Щодо вірусних інфекцій, сильна зворотня кореляція мала місце між інтервалом між введеннями препарату та рівнем антитіл проти кору в передтрансфузійних зразках сироватки ($r=-0,819$; $p<0,001$), тоді як зв'язок із концентрацією антиті проти краснухи був дуже слабким ($r=-0,241$; $p=0,055$). Нарешті, рівні захисних специфічних антитіл також корелювали із передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну G (середній показник –

9,17±5,74 г/л) – прямий зв'язок середньої сили з антитілами проти правця ($r=0,397$, $p=0,001$), проти дифтерії ($r=0,356$, $p=0,004$), проти поліомієліту ($r=0,415$, $p=0,001$), проти кору ($r=0,685$, $p<0,001$) та проти краснухи ($r=0,398$, $p=0,001$). Таким чином, як свідчать дані нашого дослідження, регулярне проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів дозою 400-500 мг/кг кожні 4 тижні забезпечує достатній рівень імунного захисту від правця, дифтерії, кору та краснухи, але не поліомієліту.

У дітей на імуносупресивній терапії (терапія глюкокортикостероїдами з цитостатиком або без нього) серед інфекційних хвороб найчастішими були рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти та пневмонії), шкіри та підшкірної клітковини, внутрішніх органів, а також інвазивні інфекції. Діти на імуносупресивній терапії частіше хворіли на гострі респіраторні вірусні інфекції ($p=0,033$), гострий бронхіт ($p=0,009$), стоматити ($p=0,01$), кон'юнктивіти ($p=0,004$), інфекції м'яких тканин ($p<0,001$). Перенесені дітьми на імуносупресивній терапії інфекційні захворювання частіше, ніж у групі порівняння, мали хронічний перебіг, зокрема, хронічний бронхіт ($p=0,036$), рецидивуючі пневмонії ($p=0,002$), хронічна діарея ($p=0,038$), хронічна інфекції нирок ($p<0,001$), а також більшу частоту розвитку ускладнень: гнійного отиту ($p=0,045$), емпієми плеври ($p=0,032$), орофарингеального кандидозу ($p=0,005$), дисбактеріозу ($p=0,046$), генералізованої герпетичної інфекції ($p=0,032$). Рецидивуючі, ускладнені пневмонії були виявлені лише в підгрупі дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію ($p=0,006$), а частота хронічних інфекцій нирок була вищою при високодозовій терапії порівняно з пацієнтами на низькодозовій терапії ($p=0,013$). Як наслідок, діти на імуносупресивній терапії вимагали більш тривалої антибіотикотерапії, проведення контролю лабораторних та інструментальних досліджень в динаміці. Також закономірно, що різні прояви токсичних ускладнень хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем були більш притаманні пацієнтам, які отримували високодозову імуносупресивну

терапію ($p=0,012$). У деяких дітей на імуносупресивній терапії спостерігалися сепсис та інвазивний аспергільоз.

Порівнюючи середні величини сироваткових імуноглобулінів не було виявлено істотних відмінностей середніх рівнів концентрацій IgA, IgM, IgG між групою дітей на імуносупресивній терапії та здоровими дітьми контрольної групи ($p>0,05$). Порівняння середніх показників сироваткових імуноглобулінів виявило суттєві відмінності показників IgA та IgG залежно від типу патології (нефротичний синдром, ювенільний ревматоїдний артрит, аутоімунний лімфопроліферативний синдром) з приводу якої діти отримували імуносупресивну терапію. Так, при нефротичному синдромі середні рівні IgA та IgG були нижчими, ніж у здорових дітей групи порівняння ($p=0,005$ та $p<0,001$), а також нижчими, ніж у дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом ($p=0,018$ та $p=0,023$) і нижчими, ніж у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом ($p=0,046$ та $p<0,001$). У процесі аналізу показників сироваткових імуноглобулінів як наслідок впливу низько- та високодозової імуносупресивної терапії з'ясовано, що призначення терапії з високим дозуванням пов'язане з меншими показниками IgA ($2,05\pm 0,48$ проти $3,46\pm 1,01$ г/л у дітей з низькими дозами імуносупресивної терапії; $p<0,001$), нижчими концентраціями IgM ($2,13\pm 1,88$ г/л проти $2,68\pm 0,44$ г/л відповідно; $p=0,042$) та меншими показниками Ig G ($12,9\pm 2,27$ г/л проти $15,92\pm 0,99$ г/л відповідно; $p<0,001$).

При оцінюванні субпопуляції лімфоцитів у дітей на імуносупресивній терапії виявлено: у порівнянні зі здоровими дітьми, більші середні показники Т-лімфоцитів (CD3+) у відсотковому та абсолютному значенні відповідно ($p=0,030$ та $p=0,011$), менші відсоткові та абсолютні середні показники В-лімфоцитів (CD19+) відповідно ($p<0,001$ та $p=0,006$), нижчі відсоткові та абсолютні середні значення NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) ($p=0,001$). Зменшення середніх показників В-лімфоцитів (CD19+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) може пояснювати збільшення кількості вірусних інфекцій

верхніх дихальних шляхів у дітей на імуносупресивній терапії. Але, зменшення В-лімфоцитів (CD19+) не мало функціонального впливу на гуморальний імунітет, бо між групою дітей, котрі отримували імуносупресивну терапію, та здоровими дітьми не було виявлено статистично значущих різниць середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG, що свідчить на збереження гуморального імунітету у дітей цієї категорії. Спостерігалась тенденція до підвищення середніх показників Т-хелперів (CD3+CD4+) та Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) у дітей на імуносупресивній терапії, у порівнянні з групою порівняння, однак ці відмінності не були статистично значущими ($p=0,06$ та $p=0,059$ відповідно). Вірогідних відмінностей середніх показників лімфоцитів та їхніх субпопуляцій у підгрупах дітей на імуносупресивній терапії з різними видами патології (нефротичний синдром, ювенільний ревматоїдний артрит, автоімунний лімфопроліферативний синдром), з приводу яких було призначено імуносупресивну терапію, не виявлено ($p>0,05$). Встановлено, що вплив імуносупресивної терапії на кількість лімфоцитів та їхні субпопуляції у крові залежить від дози. Зокрема, призначення високодозової імуносупресивної терапії пов'язане з більшими відсотковими та абсолютними середніми показниками Т-лімфоцитів (CD3+) крові ($p=0,042$ та $p=0,040$), меншими відсотковими та абсолютними середніми показниками В-лімфоцитів (CD19+) ($p<0,001$) та NK-клітин (CD3-CD16/56+) ($p=0,009$ та $p<0,001$).

Зниження рівня сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, так само як і кількість В-лімфоцитів у підгрупі дітей, котрі отримували високодозову імуносупресивну терапію на час обстеження, показує цитотоксичний вплив поліхіміотерапії на дозозалежне зменшення рівня сироваткових антитіл. Через це, захист від бактеріальних, грибкових та вірусних збудників послаблюється, що створює передумови для виникнення важких інвазивних інфекцій та реактивації вірусних інфекцій.

Виявлення поствакцинальних антитіл до збудників вакцинокерованих інфекцій (поліомієліт, кір, краснуха, дифтерія та правець), у пацієнтів, що проходили лікування імуносупресивними препаратами, виконували в процесі цієї терапії. Результати зіставлення рівнів середніх показників захисних специфічних антитіл до вакцинокерованих інфекцій у дітей, які перебували на імуносупресивній терапії, та здорових осіб із групи порівняння показали відсутність значущих розбіжностей між цими групами у середніх рівнях концентрації захисних специфічних антитіл проти досліджуваних збудників правця, дифтерії, поліомієліту та краснухи ($p > 0,05$). Проте, середні рівні специфічних антитіл до кору у дітей на імуносупресивній терапії ($1217,5 \pm 20171,6$) достовірно відрізнялися від групи порівняння ($7578,5 \pm 9570,1$) ($p < 0,05$). Аналіз рівнів захисних специфічних антитіл проти вакцинокерованих інфекцій не виявив відмінностей середніх значень цих показників між пацієнтами на імуносупресивній терапії, які на момент обстеження отримували низько- та високодозову імуносупресивну терапію. Отже, згідно з отриманими даними, у дітей, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається адекватний імунний захист від вакцинокерованих бактеріальних та вірусних інфекцій, що контролюються, окрім кору.

Отже, аналіз захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою спроможністю продукувати антитіла, а також дітей, що отримують імуносупресивну терапію, демонструє, що більшість здатні сформувати адекватну імунну відповідь на щеплення проти вірусних та бактеріальних вакцинокерованих інфекцій, що доводить ефективність вакцинації. До того ж встановлено, що замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну дозволяє захистити дітей з первинними імунодефіцитами, які мають порушення вироблення антитіл від вакцинокерованих інфекцій.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретично обґрунтовано та надане науково-практичне вирішення актуального завдання розробки індивідуальних програм імунізації відповідно до клінічного та імунологічного статусу дітей із первинними імунодефіцитами та дітей на імуносупресивній терапії з метою забезпечення стійкої імунної відповіді проти вакцинокерованих інфекцій.

1. Встановлено, що в дітей із первинним імунодефіцитом зі збереженою функцією продукції антитіл підвищена частота гострих вірусних і бактеріальних інфекцій, а саме: отитів, синуситів, бронхітів, пневмоній ($p < 0,05$). Ці пацієнти мали в 1,7 раза нижчі середні рівні лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+) і В-лімфоцитів (CD19+), на 25,8% нижчі рівні Т-хелперів (CD3+CD4+), на 29,3% – цитотоксичних Т-клітин (CD3+CD8+), на 34,9% – NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) та вдвічі нижчі концентрації IgA, IgM, IgG, ніж здорові діти ($p < 0,001$), що призводить до формування субоптимальної відповіді на імунізацію.

2. У дітей з тяжкими гіпогамаглобулінеміями виявлена вища частота хронічних вогнищ інфекцій, зокрема, гнійного отиту, хронічного бронхіту, хронічної діареї, рецидивуючий фурункульоз ($p < 0,05$). Доведено, що відносна кількість В-лімфоцитів і NK-клітин була достовірно нижчою у дітей із первинним імунодефіцитом та порушення утворення антитіл, ніж при імунодефіциті зі збереженим антитілоутворенням ($p < 0,01$), а концентрація сироваткових IgA, IgM і IgG – у 2, 1,7 та в 1,8 раза меншими відповідно ($p < 0,001$).

3. Встановлено, що проведення імуносупресивної терапії асоціюється зі схильністю пацієнтів до рецидивуючих бактеріальних інфекцій (пневмонії, стоматити). У дітей, які отримували імуносупресивну терапію, виявлено зниження на 30,9% та 22,8% відсоткового та абсолютного середнього значення В-лімфоцитів (CD19+) відповідно ($p < 0,001$ та $p = 0,006$) порівняно зі здоровими особами групи порівняння. Проте, дослідження концентрації IgA, IgM, IgG свідчать про збереження гуморального імунітету у дітей цієї категорії.

Дозозалежне зниження рівня сироваткових IgA, IgM та IgG в 1,7, 1,3 раза та на 18,9% відповідно ($p < 0,05$) виявлено лише в випадках призначення високодозової імуносупресивної терапії.

4. З'ясовано, що більшість дітей із первинними імунодефіцитами зі збереженою функцією антитілоутворення формують довготривалу імунну відповідь на щеплення проти кору (94,2%) і краснухи (88,5%) на рівні з імунокомпетентними дітьми, але втрачають імунний захист проти дифтерії і правця, який визначався у 78,8% та 57,7% дітей, відповідно. Напруженість поствакцинального імунітету проти збудників кору, краснухи, дифтерії, правця і поліомієліту у дітей цієї групи був співставна з такою у здорових дітей групи порівняння.

5. Регулярна замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном у дітей з тяжкими гіпогамаглобулінеміями та комбінованими імунодефіцитами забезпечує захисний рівень антитіл до дифтерії, правця, кору та краснухи, але не забезпечує достатній рівень захисту проти поліомієліту до кінця 4-тижневого періоду після введення чергової дози внутрішньовенного імуноглобуліну із замісною метою.

6. Дослідження продемонструвало достатній рівень поствакцинального імунітету проти вакцинкерованих інфекцій у дітей на тлі імуносупресивної терапії при своєчасно проведеній вакцинації. Рівень специфічних антитіл проти краснухи, поліомієліту, дифтерії та правця у дітей, вакцинованих до початку імуносупресивної терапії, статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових дітей, за виключенням рівня антитіл до кору, які були достовірно нижчі порівняно з такими у імунокомпетентних дітей. Напруженість поствакцинального імунітету не залежала від дозування імуносупресивної терапії. Відсоток захищеності проти у групі дітей вакцинованих до імуносупресивної терапії співставний з таким в групі імунокомпетентних дітей, проте рівень охоплення щепленнями їх є низьким.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, без протипоказань до вакцинації живими атенуйованими вірусними вакцинами, перевагу потрібно надавати активній імунопрофілактиці вірусних інфекцій перед пасивною.

2. У дітей із первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення рекомендується контроль рівнів антитіл проти вакцинокерованих збудників для розв'язання питання щодо доцільності введення додаткових бустерних доз вакцини для досягнення тривалої відповіді на вакцинацію.

3. У пацієнтів із первинними імунodefіцитами зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення рекомендовано визначати субпопуляції лімфоцитів периферичної крові для виявлення осіб із порушенням клітинної ланки імунної системи, які потребують обмеження використання живих вакцин.

4. Дітям із первинними імунodefіцитами з порушенням функції антитілоутворення показано регулярне проведення замісної терапії імуноглобуліном, котре забезпечує ефективний імунний захист від правця, дифтерії, кору та краснухи, але не поліомієліту. Отримані дані дозволяють вважати, що ці пацієнти є захищеними проти вакцинокерованих вірусних і бактеріальних інфекцій, хоча рівень антитіл проти цих збудників у них достовірно нижчий за концентрацію специфічних антитіл у здорових дітей групи порівняння, проте, вищий за необхідний мінімальний захисний рівень.

5. Вакцинацію проти поліомієліту всім пацієнтам із первинними імунodefіцитами, незалежно від отримання ними замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном, доцільно забезпечувати інактивованою поліомієлітною вакциною. Для забезпечення оптимального захисту від поліомієліту (в тому числі вакцинасоційованого) дітей із важкими

гіпогаммаглобулінеміями необхідно дотримуватись інтервалів введення внутрішньовенного імуноглобуліну не більше 28 днів

6. Дітей, які отримують імуносупресивну терапію, можна вакцинувати неживими вакцинами, для підвищення імуногенності їх введення доцільно здійснювати за два тижні до імуносупресивної терапії. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати введення живих атенуйованих вакцин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Blanchard–Rohne G. Vaccination in children with autoimmune disorders and treated with various immunosuppressive regimens: a comprehensive review and practical guide. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12. Article number: 711637.
2. Волоха АП. Вакцинація дітей із хронічними захворюваннями. *Педіатрія. Східної Європи*. 2019; 7(4):644–660.
3. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха АП. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: 2-ге вид., перероб. Київ: ВСВ Медицина. 2019; 318 с.
4. Волоха АП. Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунodefіцитами. *Сучасна педіатрія*. 2010; 2:140–145.
5. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ, Демчишина ІВ. Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих. *Сучасна педіатрія*. 2014; 8(64):126–131.
6. Волоха АП, Раус ІВ, Донской БЄ, та ін. Імунітет проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією. *Здоров'я дитини*. 2016; 7 (75):124–129.
7. Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of nonprotective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study. *Pediatric Rheumatology*. 2021; 19. Article number: 108.
8. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141:474–481.
9. Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. Вакцинація дітей з первинними імунodefіцитами: метод. Рекомендації. Київ: Знання; 2020. 24 с.
10. Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. Дитяча імунологія: підручник. Київ: ВСВ Медицина; 2013. 720 с.

11. Chernyshova L. I., Volokha A. P., Kostyuchenko L. V. Pediatric immunology : a textbook. Kyiv : VSV "Medicine", 2013. P. 265–303.
12. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(5):1186–1205.
13. Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of non-protective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19(1):108.
14. Волоха АП, Лісовська ГМ, Бондаренко АВ. Стан захищеності імуноскомпрометованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022; 3(123):5–11.
15. Дмитрук ВІ, Заславська ГО. Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення. *Актуальна інфектологія.* 2017; 5(4):166–171.
16. Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO Journal.* 2007; 26(4):915–922.
17. Чернишова ЛІ. Проблеми та досягнення дитячої клінічної імунології в Україні у 2006 році. *Перинатологія й педіатрія.* 2007; 3(31):5–6.
18. Кіцера НІ, Поліщук РС, Акоп'ян ГР. Клініко-генеалогічні дослідження в сім'ях з синдромом Ніймеген. *Цитологія й генетика.* 2005; 39(2):12–18.
19. Клініко-генеалогічна класифікація хвороб, розроблена на базі МКХ-10 (проект): [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/>
20. Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. Дитяча імунологія: підручник. Київ: ВСВ Медицина. 2013; 720 с.

21. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J. Exp. Med.* 2005; 202:197–201.
22. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, et al. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(3):329–332.
23. Лолор Г., Фішер Т., Адельман Д. Клінічна імунологія та алергологія / пер. з англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
24. Чернишова ЛІ, Волоха АП. Первинні дефіцити антитілоутворення. *Мистецтво лікування.* 2006; 2:16–21.
25. Чернишова ЛІ, Волоха АП, Лапій ФІ. Імунологічні основи вакцинації. Лекція для проведення симпозіуму в рамках програми післядипломної дистанційної освіти. *Здоров'я дитини.* 2014; 1(52):188–193.
26. Boisson B, Quartier P. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr. Opin. Immunol.* 2015; 32:90–105.
27. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011; 127:800–816.
28. Степанова Є. І., Вдовенко В. Ю., Плєскач О. Я. Імунодефіцитні стани та їх корекція у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (4–6 жовтня 2012 р., м. Донецьк). – Донецьк ; Київ ; Чикаго, 2012. – С. 363.
29. Ten warning signs of primary immunodeficiency [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.info4pi>
30. Кіцера НІ, Костюченко ЛВ, Акоюн ГР. Клініко-генеалогічні дослідження в сім'ях з атаксією-телеангієктазією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2008; 1:36–44.

31. Shah I, Rahangdale A, Bhatnagar S. Liver Abscesses and Hyper IgM Syndrome. J. Family Med. Prim. Care. 2013; 2(2):206 – 208.
32. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. Allergol. Immunopathol. (Madr). 2007; 35(3):83 – 89.
33. Altman DG, Bland JM. Sensitivity & specificity (SnNouts and SpPins) // Stroke. — 1996. — Vol. 27, № 9. — P. 1516–1520.
34. Bergbreiter A, Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. Expert. Rev. Clin. Immunol. 2009; 5(2):167-180.
35. Boisson-Dupuis S, Kong X.F, Okada S, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. Curr. Opin. Immunol. 2012; 24(4):364-378.
36. Rosen FS. Primary immunodeficiency diseases: report of WHO Scientific Group. Clin. Exp. Immunol. 1997; 109:1-28.
37. Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. Nat Rev Immunol. 2007; 7(11):851-861.
38. Омельченко ЛІ, Чернишов ВП. Роль регуляторних молекул в адапційній імунній відповіді у дітей з вродженою та набутою паталогією сполучної тканини. Перинатологія і педіатрія. 2008; 4:33-37.
39. Волоха АП, Костюченко ЛВ, Чернишова ЛІ. Молекулярно-генетичне обстеження 23 хворих на Х-зчеплену агаммаглобулінемію. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008; 3:23-28.
40. Firinu D, Massida O, Lorrai MM, et al. Successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis caused by azole-resistant *Candida albicans* with posaconazole // Clin. Dev. Immunol. — 2011. — Article ID 283239, 4 p. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/283239>.

41. Про затвердження плану заходів з виконання у 2011 році Загальнодержавної програми «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини»: розпорядження Кабінету Міністрів України від 13 квіт. 2011 р. // Урядовий кур'єр. — 2011. — 15 черв.
42. Чернишова ЛІ. Первинні імунodefіцити у дітей. Мистецтво лікування. 2006; 2:16–21.
43. Hellerud BC, Aase A, Herstad TK, et al. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect. Immun.* 2010; 78 (2):802–809.
44. Зверєва В. В., Бойченко М. М. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник. — У 2 т. — Т. 2. — К.: Геотар-Медіа, 2010. — 480 с.
45. Bernatowska E, Wolska-Kusnierz B, Pac M, et al. Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2007; 32 (4):221–225.
46. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27 (5):497–502.
47. Modell V, Quinn J, Orange J, et al. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network // *Immunol. Res.* — 2016. — Published online. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8784-z>.
48. Perez E, Orange J, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3):1–45.
49. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007; 370 (9596):1443–1452.

50. Костюченко ЛВ, Романащин ЯЮ. Автоімунні феномени у дітей з первинними імунodefіцитами. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010; 5 (72):41–44.
51. Senapati J, Devasia AJ, David S, et al. Diffuse large B cell lymphoma in Wiskott-Aldrich syndrome: a case report and review of literature. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014; 30:309–313.
52. Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ, Чернишов ВП, Галазюк ЛВ. Роль неспецифічної клітинної імунної відповіді у формуванні аутоімунітету. Перинатологія і педіатрія. 2008; 3:83–85.
53. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, et al. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. Int. Arch. Allergy Immunol. 2016; 171 (3–4):180–193.
54. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Бережний ВВ. Ювенільний ревматоїдний артрит у пацієнта зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. Сучасна педіатрія. 2005; 4 (9):180–184.
55. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, et al. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorder. Curr Opin Rheuml. 2009; 21(1):78–84.
56. Ramyar A, Aghamohammadi A, Moazzami K, et al. Presence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. Iran. Allergy Asthma Immunol. 2008; 7 (3):169–175.
57. Guo LI, Chen BO, et al. X-linked hyper-IgM syndrome with eosinophilia in a male child: A case report. Exp. Ther. Med. 2015; 9 (4):1328–1330.
58. Починок ТВ, Омельченко ЛІ. Селективний IgA дефіцит та синдром хронічної втомленості. Перинатологія та педіатрія. 2004; 1:33–35.

59. Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА. Імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей як підстава вибору лікувальної тактики. Сучасна педіатрія. 2011; 1:135–141.
60. Chen N, Zhang ZY, Liu DW, et al. The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott-Aldrich syndrome in China: a single-center study. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10):1311–1318.
61. Wang L. L., Zhou W., Zhao W., et al. Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome // *J. Immunol. Res.* — 2014. — Article ID 683160. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1155/2014/683160>.
62. Бондаренко АВ. Діагностика первинних імунodefіцитів. Сімейна медицина. 2015; 4 (60):154–160.
63. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2012; 97 (4):1114–1124.
64. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Intern. Med.* 2009; 265:514–529.
65. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27:517–524.
66. Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases: 2nd ed. — Maryland (USA): Immune Deficiency Foundation, 2008. — 35 p.
67. Костюченко ЛВ, Акопян ГР, Макух ГВ, та ін. Сучасний стан діагностики та лікування синдрому Ніймегена в Україні. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009; 5:5–12.

68. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010; 207(2):291–297.
69. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011; 332(6025):65–70.
70. Волоха А.П. Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Алла Петрівна Волоха; НМУ ім. О. О. Богомольця. — К., 2009. — 40 с.
71. Stray-Pedersen A, Abrahamsen T, Froland S. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J. Clin. Immunol.* 2000; 20:477–485.
72. Browne SK. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Ann. Rev. Immunol.* 2014; 32:635–657.
73. Capalbo D, De Martino L, Giardino G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation // *Int. J. Endocrinol.* — 2012. — Article ID 353250. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://doi.org/10.1155/2012/353250>.
74. Aloï FP, Mishra SS, MacGinniti AJ, et al. Guidelines for «10 warning signs of primary immunodeficiency» neither sensitive nor specific. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119:14.
75. Бочковський В. Робота з дітьми з особливими освітніми потребами. *Психолог*. 2011; 25:3–10.
76. Романишин ЯЮ, Костюченко ЛВ, Виговська ЛС. Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром. *Сучасна педіатрія*. 2011; 2:179–182.

77. Бегларян СА, Чернишова ЛІ. Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунodefіциту (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 2018; 8 (96):92–98.
78. Ma CS, Chew GY, Simpson N, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (7):1551–1557.
79. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin. Med.* 2016; 16 (6):571–576.
80. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2):195–203.
81. Jolles S. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach / S. Jolles, H. Chapel, J. Litzman // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 188. – P. 333–341.
82. Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol. Oncol.* 2016; 34:121–132.
83. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front. Immunol.* 2019; 10 (33):1–15.
84. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front. Immunol.* 2014; 5 (626):1–6.
85. Duraisingham S., Buckland M., Dempster J., et al. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 6. — Article e100324.
86. Riches PG, Hobbs JR. Mechanisms in secondary hypogammaglobulinaemia. *J. Clin. Pathol. Suppl. (R. Coll. Pathol.).* 1979; 13:15–22.
87. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin. Med.* 2016; 16 (6):571–576.

88. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front. Immunol.* 2019; 10 (33):1–15.
89. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13 (2):106–111.
90. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 13(2):106–111.
91. Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S. et al. Secondary antibody deficiency in glucocorticoid therapy clearly differs from primary antibody deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2016.; 36:406–412.
92. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature.* 2007; 448(7157):1058–1062.
93. Rautemaa R, Richardson M, Pfaller M, et al. Reduction of fluconazole susceptibility of *Candida albicans* in APECED patients due to long-term use of ketoconazole and miconazole. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40(11–12):904–907.
94. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front. Immunol.* 2019; 10 (33):1–15.
95. Duraisingham S, Buckland MS, Longhurst HJ, et al. Secondary hypogammaglobulinemia. *Clin. Immunol.* 2014; 10 (5):1–9.
96. Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 1996; 129 (6):898–903.

97. Klaustermeyer WB, Gianos ME, Kurohara HL. IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease. *Chest*. 1992; 102 (4):1137–1142.
98. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR Recomm. Rep*. 2009; 58:1–166.
99. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front. Immunol*. 2019; 10 (33):1–15.
100. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin. Med*. 2016; 16 (6):571–576.
101. Makatsori M, Kiana-Alikhan S, Manson AL, Verma N, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment—incidence and outcomes. *Q J Med*. 2014; 107 (10):821–828.
102. Duraisingham SS, Buckland MS, Longhurst HJ, et al. Secondary hypogammaglobulinemia. *Clinical Immunology*. 2014; 10 (5):1–9.
103. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management. *Front. Immunol*. 2019; 10:586.
104. Про затвердження клінічного протоколу лікування дітей за спеціальністю "Дитяча нефрологія". Лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом: наказ МОЗ України № 436 від 31.08.2004. — Київ, 2004.
105. Marco H, Smith RM, Jones RB, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:178.

106. Misbah S, Kuijpers T, van der Heijden J, et al. Bringing immunoglobulin knowledge up to date: how should we treat today? *Clinical and Experimental Immunology*. 2011; 166:16–25.
107. Kaplan B, Bonagura VR. Secondary hypogammaglobulinemia: An increasingly recognized complication of treatment with immunomodulators and after solid organ transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39 (1):31–47.
108. Bonagura VR, Kaplan B. Successful Rituximab Treatment for Lymphoma, Secondary Immunodeficiency Causing Debilitating Sinusitis: Underlying Primary Immunodeficiency Disease, and Alternative Treatments to Improve the Quality of Life? *J Clin Immunol*. 2019; 39 (3):229–230.
109. Волоха А.П., Чернишова Л.І., Раус І.В., Демчишина І.В. Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей. *Сучасна педіатрія*. 2014; 8 (64):126–131.
110. Волоха АП, Раус ІВ, Донской БС, та ін. Імунітет проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією. *Здоров'я дитини*. 2016; 7 (75):124–129.
111. Волоха АП. Вакцинація дітей з хронічними захворюваннями. *Педіатрія. Східна Європа*. 2019; 7 (4): 644–660.
112. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(5):1186–1205.e1–78; Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141:474–481.
113. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448:1058–1062.

114. Lee PP, Woodbine L, Gilmour KC, et al. The many faces of Artemis-deficient combined immunodeficiency: Two patients with DCLRE1C mutations and a systematic literature review of genotype-phenotype correlation. *Clinical Immunology*. 2013; 149:464–474.
115. Nahum A, Somech R, Shubinsky G, Levy J, Broides A. Unusual phenotype in patients with a hypomorphic mutation in the DCLRE1C gene: IgG hypergammaglobulinemia with IgA and IgE deficiency. *Clinical Immunology*. 2020; 213:108366.
116. Nahum A, Sharfe N, Broides A, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145:1011–1015.
117. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019; 30:277–288.
118. Hassin O, Abu Freih Y, Hazan R, et al. Trough Concentrations of Specific Antibodies in Primary Immunodeficiency Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Med*. 2021; 10:592. <https://doi.org/10.3390/jcm10040592>.
119. Nobre FA., Gonzalez IG., Simão RM., et al. Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*. 2014; 15.:26. doi: 10.1186/1471-2172-15-26.
120. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (1):39–52.

121. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of Measles, Mumps, and Rubella Antibodies in an MMR-Vaccinated Cohort: A 20-Year Follow-up. *J. Infect. Dis.* 2008; 197:950–956.
122. Waaijenborg S, Hahné SJM, Mollema L, Smits GP et al. Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage. *J. Infect. Dis.* 2013; 208 (1):10–16.
123. Mikolajczyk MG, Concepcion NF, Wang T, Frazier D, Golding B, Frasch CE, Scott DE. Characterization of antibodies to capsular polysaccharide antigens of *Haemophilus influenza* type b and *Streptococcus pneumoniae* in human immune globulin intravenous preparations. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004; 11(6):1158–1164.
124. Audet S, Virata-Theimer ML, Beeler JA, Scott DE, Frazier DJ, Mikolajczyk MG, Eller N, Chen FM, Yu MY. Measles-virus-neutralizing antibodies in intravenous immunoglobulins. *J Infect Dis.* 2006; 194(6):781–789.
125. Farcet MR, Planitzer CB, Stein O, Modrof J, Kreil TR. Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(1):198–202.
126. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, Milito C, Trombetta AC, Visentini M, Martini H, Plebani A, Fiorilli M. IPINet Investigators. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol.* 2011; 31(3):315–322.
127. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1354–1360.

128. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010; 137(1):21–30.
129. Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlow M, Nabavi M, Shahrokhi A. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004; 40(2):113–118.
130. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(6):1001–1004.
131. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1):210–211.
132. Bonilla FA. IgG replacement therapy, no size fits all. *Clin Immunol*. 2011; 139(2):107–109.
133. Chua I, Lagos M, Charalambous BM, Workman S, Chee R, Grimbacher B. Pathogen-specific IgG antibody levels in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement do not provide additional benefit to therapeutic management over total serum IgG. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(6):1410–1411.
134. Napiorkowska-Baran K, Janicki R, Koltan S, Szykiewicz E, Bartuzi Z. Lifelong immunoglobulin replacement is not always necessary: A case description of a patient with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *Int J Immunopathol Pharmacol. International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2019; 33:1–5.

135. Vishesh Patel, Juthaporn Cowan. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020; 16 (7):711-716.
136. Bondarenko AV. Social aspects of primary immunodeficiencies. *Modern pediatrics*. 2015; 8(72):120–123.
137. Smith SS, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 6:1–10.
138. Suez D, Kriv 'an G, Jolles S, Stein M, Gupta S, Paris K. Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents. *Immunotherapy*. 2019; 11(12):1057 – 1065.
139. Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. Management of primary antibody deficiency syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117(6):620–626.
140. Chernyshova LI, Volokha AP. Primary antibody deficiencies. The art of treatment. 2006; 2:16-21.
141. Allen UD. Immunizations for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49 (7):1102–1108. doi: 10.1002/pbc.21346.
142. Abzug MJ. Vaccination in the immunocompromised child: a probe of immune reconstitution. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(3):233–236. doi: 10.1097/INF.0b013e31819d31bc.
143. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2009. p. 68–104.
144. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010; 28(19):3278–3284. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.096.

145. Bodey GP. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(1): i3–i13. doi: 10.1093/jac/dkp074.
146. Tamma P. Vaccines in immunocompromised patients. *Pediatr Rev.* 2010; 31(1):38–40. doi: 10.1542/pir.31-1-38.
147. Ruggiero A, Battista A, Coccia P, Attinà G, Riccardi R. How to manage vaccinations in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(7):1104–1108. doi: 10.1002/pbc.23333.
148. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. [...] *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(8):521–526. doi: 10.1038/bmt.2009.263.
149. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer.* 2004; 101(3):635–641. doi: 10.1002/cncr.20384.
150. Fioredda F, Plebani A, Hanau G, et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol.* 2005; 74(1):20–23. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00340.x.
151. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44(5):635–642. doi: 10.1086/511636.
152. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Clinics of North America.* 2008; 55 (1):169–186. doi: 10.1016/j.pcl.2007.10.012.
153. Succi R, Farhat CK. Vaccination in special situations. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(3): 91–100. doi: 10.2223/JPED.1474.
154. Kwon HJ, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, Kang JH. Assessment of serologic immunity to diphtheria-tetanus-pertussis after treatment of Korean

pediatric hematology and oncology patients. J Korean Med Sci. 2012; 27(1):78–83. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.78.

155. Nilsson A., De Mito A., Engström P., et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109, № 6. — Article e91. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1542/peds.109.6.e91>

156. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 1998.; 20 (5): 451–457. doi: 10.1097/00043426-199809000-00008.

157. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis / In: Pickering L. K., Baker C. J., Kimberlin D. W., et al., eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. — 28th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. — P. 680–701.

158. Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H, et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. Bull World Health Organ. 2009; 87(7):505–511. doi: 10.2471/BLT.08.055657.

159. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? Lancet Infect Dis. 2007; 7(9):597–606. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70210-4.

160. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections / In: Pickering L. K., Baker C. J., Kimberlin D. W., et al., eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. — 28th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. — P. 524–535.

161. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant

recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(8):743–747. doi: 10.1038/sj.bmt.1705964.

162. Hoyeraal HM, Mellbye OJ. Humoral immunity in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1974; 33:248–54. doi:10.1136/ard.33.3.248.

163. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol*. 1993; 20(10):1769-73.

164. Heijstek MW, Pileggi GCS, Zonneveld-Huijssoon E, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(10):1384-7. doi:10.1136/ard.2006.063586.

165. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2022; 82(1):35-47. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222574.

166. Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(1):164-170.

167. Minden K, Niewerth M, Borte M, Singendonk W, Haas JP. Immunization in children and adolescents with rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. 2007; 66:111–20. doi:10.1007/s00393-007-0150-z.

168. Morin MP, Quach C, Fortin É, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology*. 2012; 51(11):2046-50. doi:10.1093/rheumatology/kes175.

169. Heijstek MW, De Bruin LM O, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(10):1704-12. doi:10.1136/ard.2011.150193.

170. Taine M, Offredo L, Drouin J, Toubiana J, Weill A, Zureik M, et al. Mandatory infant vaccinations in France during the COVID-19 pandemic in 2020. *Front Pediatr.* 2021; 28:9:666848. doi: 10.3389/fped.2021.666848.9:666848.
171. Campos LMA, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JCB, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013; 65(7):1121-7. doi: 10.1002/acr.21948.65:1121-7.
172. Stefanski AL, Rincon-Arevalo H, Schrezenmeier E, Karberg K, Szelinski F, Ritter J, et al. B cell characteristics at baseline predict vaccination response in RTX treated patients. *Front Immunol.* 2022; 13:822885. doi: [10.3389/fimmu.2022.822885](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822885).
173. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, van der Klis F, Sanders EAM, Teunis PFM, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(4):728-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561.
174. Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 2012; 30(5):936-40. doi: 10.1016/j.
175. Carvalho L. M., de Paula F. E., Silvestre R. V., Roberti L. R., Arruda E., Mello W. A., et al. Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* — 2013. — Vol. 11. — Article 10. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-10>
176. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, Takezaki T, Kubota T, Yamato T, et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile idiopathic

arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(3):368-71. doi: 10.3109/14397595.2015.1085608.

177. Aytac MB, Kasapcopur Ö, Aslan M, Erener-Ercan T, Cullu-Cokugras F, Arisoy N. Paediatric rheumatology hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29:882–6.

178. Aikawa NE, Campos LMA, Goldenstein-Schainberg C, Saad CGS, Ribeiro AC, Bueno C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013; 42(1):34-40. doi: 10.3109/03009742.2012.709272.

179. Camacho-Lovillo MS, Bulnes-Ramos A, Goycochea-Valdivia W, Fernández-Silveira L, Núñez-Cuadros E, Neth O, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy using the microneutralization assay. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15(1):62. doi: 10.1186/s12969-017-0190-0.

180. Jansen MH, Rondaan C, Legger G, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in pediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (pedAIIRD): a systematic literature review for the 2021 update of the EULAR/PRES recommendations. *Front Pediatr*. 2022; 10:910026. doi: 10.3389/fped.2022.910026.

181. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012; 22:871–6. doi: 10.1007/s10165-012-0595-z.

182. Toplak N, Šubelj V, Kveder T, Čučnik S, Prosenc K, Trampuš-Bakija A, et al. Paediatric rheumatology safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30:436–44.

183. Gorelik M, Elizalde A, Wong Williams K, Gonzalez E, Cole JL. Immunogenicity of sequential 13-valent conjugated and 23-valent unconjugated pneumococcal vaccines in a population of children with lupus. *Lupus*. 2018; 27(14):2228-2235. doi: 10.1177/0961203318808589.
184. Aikawa NE, França ILA, Ribeiro AC, Sallum AME, Bonfa E, Silva CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015; 33(5):604-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.030.
185. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology*. 2009; 48(2):144-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken436.
186. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-Rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis A randomized trial. *JAMA*. 2013; 309 (23):2449-56. doi: 10.1001/jama.2013.6768.
187. Uziel Y, Moshe V, Onozo B, Kulcsár A, Tróbert-Sipos D, Akikusa JD, et al. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection. *Vaccine*. 2020; 38(9):2198-2201. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.037.
188. Toplak N, Avčin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine*. 2015; 33:4056–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.086.
189. Groot N, Pileggi G, Sandoval CB, Grein I, Berbers G, Ferriani VPL, et al. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine*. 2017; 35(21):2818-2822. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.015.

190. Speth F, Hinze CH, Andel S, Mertens T, Haas JP. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16(1):15. doi: 10.1186/s12969-018-0231-3.
191. Jeyaratnam J, ter Haar NM, Lachmann HJ, Kasapcopur O, Ombrello AK, Rigante D, et al. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16(1):19. doi: 10.1186/s12969-018-0235-z.
192. Pileggi GS, de Souza CBS, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(7):1034-9. doi: 10.1002/acr.20183.
193. Barbosa C, Terreri M, Rosário P, de Moraes-Pinto M, Silva C, Hilário M, et al. Paediatric rheumatology immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(5):791-8.
194. Toplak N, Uziel Y. Vaccination for children on biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22(7):26. doi: 10.1007/s11926-020-00905-8.
195. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J. Exp. Med.* 2005; 202(2):197-201. doi: 10.1084/jem.20050854.
196. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med.* 2014; 12:77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.
197. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol.* 2013; 40(11):1875-80. doi: 10.3899/jrheum.130170.

198. Weaver A, Troum O, Hooper M, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in radius 1. *J Rheumatol*. 2013; 40(8):1275-81. doi: 10.3899/jrheum.121288.
199. Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5):785-91. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
200. Dirven L, Huizinga TWJ, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2012; 41(5):359-65. doi: 10.3109/03009742.2012.670729.
201. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, et al. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13:158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
202. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti- CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12):1724-31. doi: 10.1136/ard.2007.083162.
203. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and Long-Term Effects of Anti-CD20 Treatment on B Cell Ontogeny in Bone Marrow of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(4): R123. doi: 10.1186/ar2789.
204. Au K, Reed G, Curtis JR et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5):785-91. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
205. Weaver A, Troum O, Hooper M et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in radius 1. *J Rheumatol*. 2013; 40(8):1275-81. doi: 10.3899/jrheum.121288.
206. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs,

corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med.* 2014; 12:77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.

207. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol.* 2013; 40:1875–1880.

208. Albert D, Dunham J, Khan S et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(12):1724-31. doi: 10.1136/ard.2007.083162.

209. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, Al-Zaharani D, Atkinson A, Roifman CM, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:868–9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.018.

210. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. Official authorized addenda: human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR Recomm Rep.* 1994; 43(RR-12):1–19.

211. Platonov AE, Vershinina IV, Kuijper EJ, Borrow R, Kayhty H. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2003; 21(27–30):4437–47. doi: 10.1016/s0264-410x (03)00440-7.

212. Rosenzweig S. D., Holland S. M. White blood cell defects / In: Leung D. Y. M., Sampson H. A., Geha R., Dzeffler S. J., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* — 2nd ed. — London: Elsevier, 2010. — P. 133–145.

213. Gumede N, Muthambi V, Schoub BD. Immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus type 3 in infant, South Africa, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:992–4. doi: 10.3201/eid1806.120037.

214. Alexander JP, Ehresmann K, Seward J, Wax G, Harriman K, Fuller S, et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis.* 2009; 199:391–7. doi: 10.1086/596052.
215. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Prevention of Poliomyelitis: Recommendations for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. *Pediatrics.* 1999; 104:1404. doi: 10.1542/peds.104.6.1404.
216. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ.* 2013; 347: f4249. doi: 10.1136/bmj. f4249.
217. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendation on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(RR-2):1–64.
218. American Academy of Pediatrics. 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. P. 553–566.
219. Alexander JP Jr, Gary HE Jr, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. *J Infect Dis.* 1997; 175:176–82. doi: 10.1093/infdis/175.Supplement 1.S176.
220. Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, McDonough MJ, Prevots DR, Quick L, et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J Clin Microbiol.* 1998; 36:2893–9.
221. Shahmahmoodi S, Mamishi S, Aghamohammadi A, Aghazadeh N, Tabatabaie H, Gooya MM, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in immunodeficient children, Iran, 1995–2008. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16:1133–6. doi: 10.3201/eid1607.091606.

222. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:868-869.
223. Azzari C, Gambineri E, Resti M. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine*. 2005; 23:1668-1671.
224. Valenzise M, Cascio A, Wasniewska M. Post vaccine acute disseminated encephalomyelitis as the first manifestation of chromosome 22q11.2 deletion syndrome in a 15-month old baby: a case report *Vaccine*. 2014; 32:5552-5554.
225. Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y *et al*. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: a 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38:1025-1030.
226. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG *et al*. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2773-2780.
227. Beukelman T, Xie F, Braddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, *et al*. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1384-1389.
228. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, *et al*. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20:285.
229. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, *et al*. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14:34.

230. Jansen MH, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, *et al.* EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(1):35-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
231. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology.* 2002; 41:937-41; PMID:12154212; <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.937>.
232. Dell' Era L, Esposito S, Corona F, Principi N. Vaccination of children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:1358-65; PMID:21482543; <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker102>.
233. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1704-12; PMID:21813547; <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.150193>.
234. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, Bijl M. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol.* 2014; 178:40-7; PMID:24889761; <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12390>.
235. Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38:164-170.
236. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2021–2022. — SBIm, 2021. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
237. Embree J, Law B, Voloshen T, Tomovici A. Immunogenicity, safety, and antibody persistence at 3, 5, and 10 years postvaccination in adolescents randomized

to booster immunization with a combined tetanus, diphtheria, 5-component acellular pertussis, and inactivated poliomyelitis vaccine administered with a hepatitis B virus vaccine concurrently or 1 month apart. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22:282-290.

238. Brunner, HI, Tzaribachev N, Cornejo GV, Joos R, Gervais E, Cimaz R, *et al.* Maintenance of antibody response to diphtheria/tetanus vaccine in patients aged 2-5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18:19.

239. Uziel Y, Moshe V, Onozo B, Kulcsár A, Tróbert-Sipos D, Akikusa JD, *et al.* Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection. *Vaccine.* 2020; 38:2198-2201.

240. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, *et al.* Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis. J.* 2002; 21:555-561.

241. Meloni A, Willcox N, Meager A, *et al.* Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2012; 97:1114-1124.

242. Altman DG, Bland JM. Sensitivity & Specificity (SnNouts and SpPins). *Stroke.* 1996; 27(9):1516-1520.

243. Костюченко ЛВ, Романишин ЯЮ. Автоімунні феномени у дітей з первинними імунодефіцитами. *Педіатрія, акушерство та гінекологія: науково-практичний журнал.* 2010; 72(5):41-44.

244. Волоха АП, Чернишова ЛП, Бережний ВВ. Ювенільний ревматоїдний артрит у пацієнта зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. *Сучасна педіатрія.* 2005; 4 (9):180-184.

245. Guo LI, Chen BO, Xu B, et al. X-linked hyper-IgM syndrome with eosinophilia in a male child: A case report. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(4):1328-1330.
246. Wang LL, Zhou W, et al. Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Journal of Immunology Research*. 2014; 2014:683160. doi: 10.1155/2014/683160. Epub 2014 Aug 20.
247. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L, Gyöngyi Z, Kiss Z, Márta K, Simon M, Szilágyi ÁL, Veres G, Mosdósi B. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17(1):4.
248. Nagy2 A, Mosdosi B, Simon D, Dergez T, Berki T. Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr.* 2020; 8:614354. doi: 10.3389/fped.2020.614354.

ДОДАТОК

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Лісовська Г. М, Волоха А. П, Бондаренко А. В, Марушко Т. В, Голубовська Ю. Є. Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Сучасна педіатрія. Україна. 2020. 3(107): 29–32; doi 10.15574/SP.2020.107.29 (стаття у фаховому виданні України).
2. Волоха А.П., Бондаренко А.В., Лісовська Г.М. Імунний захист проти поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», м. Київ, 2020. Журнал "Актуальна інфектологія" Том 8, №2, 2020. (публікація тез).
3. Волоха А. П, Лісовська Г. М, Бондаренко А. В, Гільфанова А. М. Стан захищеності імунокомпроментованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця. Сучасна педіатрія. Україна. 2022. 3(123):5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5. (стаття у Scopus).
4. Лісовська Г. М. Сучасні підходи до вакцинації в дітей з різними варіантами первинних та вторинних імунодефіцитів (огляд літератури). Український журнал перинатології і педіатрії. Україна. 2023. 4(96):120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120 (стаття у Scopus).
5. Лісовська Г. М. Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними імунодефіцитами. Український журнал перинатології і педіатрії. Україна. 2024 2(98):70-76; doi: 10.15574/PP.2024.98.70 (стаття у Scopus).
6. Кравців М. І, Лісовська Г. М, Дудченко В. М, Шамрай В. А, Таран О.А, Титаренко Н.В, Вознюк А.В, Костюченко А.В., Качула С.О. Вплив імуносупресивної терапії на стан імунного захисту в дітей. Сучасна педіатрія.

Україна. 2024. 6(142): 20-26. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).2026 (стаття у Scopus)

7. Волоха А. П., Лісовська Г. М., Демчишина І.В. Стан захищеності проти поліомієліту дітей з первинними імунodefіцитами. Сучасна педіатрія. Україна. 2025. 7(.) (стаття у Scopus).

8. A. Volokha, A. Bondarenko, A. Hilfanova, A. Lisovska, I. Demchyshina. Immunity to polioviruses in immunocompromised children. ESPID, 6-11 May, 2019, Ljubljana, Slovenia. Abstract # ESPID19-0570 (публікація тез).

9. A. Volokha, A. Bondarenko, A. Lisovska. Antibodies to vaccine-preventable diseases in children with primary immunodeficiency on intravenous immunoglobulin treatment. ESPID, May 9-13, 2022, Athens, Greece. Abstract #1049 (публікація тез).

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати проведеного дисертаційного дослідження були репрезентовані в доповідях і тезах на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях:

- 1) International Rumi Pediatric Conference, IRUPEC, 4-7 December 2019, Konya, Turkey (*стендова доповідь*);
- 2) 37th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases (ESPID19), May 6-11, 2019, Ljubljana, Slovenia (*стендова доповідь і публікація тез*);
- 3) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекції та імунітет», м. Київ, 2019 рік (*стендова доповідь*);
- 4) 40th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2022), May 9-13, 2022, Athens, Greece (*публікація тез*);
- 5) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», м. Київ, 2020 р. (*публікація тез*);
- 6) науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Організація та досягнення невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2024 році», м. Вінниця, 2024 р. (*стендова доповідь*).