

Г.М. Лісовська

## Сучасні підходи до вакцинації в дітей з різними варіантами первинних та вторинних імунодефіцитів (огляд літератури)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120

**For citation:** Lesovskaya AN. (2023). Modern approaches to vaccination in children with different types of primary and secondary immunodeficiencies (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 120-127; doi: 10.15574/PP.2023.96.120.

Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації, частоту ускладнень і смертність від інфекційних захворювань. Безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на щеплення є вирішальними аспектами ведення таких пацієнтів.

**Мета** — проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної медичної літератури щодо сучасних підходів до вакцинації дітей з різними первинними і вторинними імунодефіцитними захворюваннями.

Більшість дітей з первинним імунодефіцитом, у яких зберігається вироблення антитіл, можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом ця відповідь може швидко втрачатися. Обмеження щодо вакцинації дітей з первинним імунодефіцитом пов'язані з використанням живих вакцин в умовах, коли клітинна імунна система порушена.

Пацієнти з первинним дефіцитом антитіл лікуються препаратами імуноглобулінів і залежать від наявності в них специфічних антитіл на захисному рівні проти інфекційних збудників, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації. Кілька досліджень доводять ефективність лікування внутрішньовенними імуноглобулінами в зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальним дефіцитом.

Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих згідно з Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, мають захисний рівень антитіл від вакцинованих інфекцій. Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але їх потрібно вводити за два тижні до імуносупресивної терапії, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати введення живих атенуйованих вакцин.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, первинні імунодефіцити, дефіцит антитіл, імуносупресивна терапія, інфекційні хвороби.

### Modern approaches to vaccination in children with different types of primary and secondary immunodeficiencies (literature review)

A.N. Lesovskaya

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

Chronic disease and immunosuppression increase the risk of vaccine-preventable infections, complications, and mortality from infectious diseases. Safe vaccination and achieving an adequate serological response to vaccination are crucial aspects of the management of such patients.

**Purpose** — to analyze data from domestic and foreign medical literature regarding modern approaches to vaccination of children with various primary and secondary immunodeficiency diseases.

The majority of children with primary immunodeficiency who have preserved antibody production can demonstrate an immune response to vaccination, but this response can be rapidly lost over time. Limitations to vaccinating children with primary immunodeficiency are related to the use of live vaccines in conditions where the cellular immune system is compromised.

Patients with primary antibody deficiency are treated with immunoglobulin preparations and depend on the presence of specific antibodies at a protective level against infectious pathogens, including vaccine-preventable infections. Several studies have shown the effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in reducing the number and severity of infections in patients with humoral deficiency.

The majority of children with rheumatic diseases vaccinated according to the Schedule of Routine Immunisations before starting immunosuppressive therapy have protective antibody levels against vaccine-preventable infections. All non-live vaccines can be administered without restrictions, but should be administered two weeks before immunosuppressive therapy to increase immunogenicity. Children receiving high doses of immunosuppressive therapy should avoid receiving live attenuated vaccines.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** children, primary immunodeficiencies, antibody deficiency, immunosuppressive therapy, infectious diseases.

### Вступ

Ефективність вакцинації в осіб з ослабленим імунітетом залежить від характеру порушення імунної системи та ступеня імуносупресії [42].

У межах імунодефіциту розрізняють первинний (ПІД) і вторинний імунодефіцит. ПІД вирізняється характером порушення функції імунної системи та ступенем імуносупресії, що

визначає сприйнятливості до інфекцій, реакцію на імунізацію і ризик ускладнень після вакцинації живою вакциною [43]. Сучасна тенденція в лікуванні ревматичних захворювань полягає в більш ранньому призначенні імуносупресивних препаратів і біологічної терапії, що робить цю категорію пацієнтів більш вразливою до інфекцій.

Захист від інфекційних захворювань, яким можна запобігти шляхом вакцинації, у па-

цієнтів з ослабленим імунітетом є актуальним в Україні; як свідчить спалах кору у 2017–2019 рр. та регулярні спалахи поліомієліту, популяційний імунітет проти інфекційних захворювань, яким можна запобігти шляхом вакцинації, є недостатнім. Останніми роками в Україні реєструються поодинокі випадки дифтерії та правця [12].

На сьогодні існує необхідність вивчення захисного рівня специфічних антитіл проти вакцинокерованих інфекцій в імуноскомпрометованих осіб, оскільки в Україні практично немає даних щодо стану захищеності пацієнтів із ПІД від вакцинокерованих інфекцій. Проведені дослідження у світі показують різний рівень імунного захисту від інфекційних збудників дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

**Мета** дослідження — проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної медичної літератури щодо сучасних підходів до вакцинації дітей з різними первинними та вторинними імунодефіцитними захворюваннями.

### **Клініко-імунологічні особливості дітей з первинними імунодефіцитами**

Первинні імунодефіцити — це група вроджених порушень, спричинених генетичними дефектами розвитку імунної системи, що призводять до різноманітних клінічних проявів. Вроджені імунодефіцитні стани можна поділити на чотири основні категорії відповідно до характеру порушення імунної системи: порушення утворення антитіл, дефіцит із переважним ураженням клітинної імунної системи, комбінований імунодефіцит, порушення фагоцитозу і порушення системи комплементу. До найпоширеніших ПІД належить первинна гіпогаммаглобулінемія. Первинні дефіцити антитілоутворення характеризуються порушенням вироблення антитіл до антигенів, що призводить до інфекцій. До первинних порушень вироблення антитіл належать загальний варіабельний імунодефіцит, селективний дефіцит імуноглобуліну G (IgG), імунодефіцит із підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит IgA, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, агаммаглобулінемія з відсутністю В-лімфоцитів (хвороба Брутона), а також дефіцит специфічних антитіл при нормальній концентрації імуноглобулінів [8].

Історія ПІД у дітей зазвичай включає респіраторні інфекції, такі як отит, синусит, бронхіт, пневмонія, плеврит [10]. Спостерігаються сепсис, остеомієліт, менінгіт, мастоїдит

та інфекційні ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та слизових оболонок [50]. В анамнезі цих дітей — хірургічне лікування гнійного середнього отиту та синуситу. Часто виникають пневмонії, розвиваються бронхоектази [10].

Клінічні прояви в дітей з дефіцитами антитілоутворення переважно розвиваються на другому півріччі життя, після зникнення материнських антитіл. Найчастіше інфекції викликаються інкапсульованими мікроорганізмами (стрептококами, стафілококами, пневмококами, *Haemophilus influenzae*) і деякими вірусами (аденовірусом, ротавірусом, ентеровірусом, парвовірусом В19). Клінічні прояви в пацієнтів із загальними варіабельними імунодефіцитами можуть виникати в будь-якому віці, але найчастіше — у віці від 25 до 30 років. Інфекції при хронічній гранулематозній хворобі в дітей переважно спричиняються каталазопозитивними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia sepacia*, *Aspergillus*, *Nocardia*) і рідше — каталазонегативними мікроорганізмами (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). *Staphylococcus aureus* є збудником більшості легеневих інфекцій у дітей з хронічною гранулематозною хворобою [37].

Перші клінічні прояви в дітей з комбінованими імунодефіцитами з'являються у віці від 3 до 6 місяців. 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 [38]. Збудниками тяжких інфекцій у дітей з комбінованими імунодефіцитами є бактерії, віруси (цитомегаловірус, вірус герпесу, вірус Епштейна–Барра), найпростіші та гриби. При дефіциті компонентів комплементу інфекція спричиняється бактеріями *Neisseria* і типовими гноєрідними бактеріями [4]. У дітей з аномаліями фагоцитарної системи інфекції викликаються такими збудниками, як гриби (*Aspergillus*, *Candida albicans*), стафілококи та грамнегативні бактерії [37].

Деякі клінічні прояви характерні для певних форм імунодефіциту, наприклад, атаксія і телеангіектазія в дітей із синдромом Луї–Бара [41], пташині риси обличчя і мікроцефалія при синдромі Ніймегена, альбінізм при синдромі Чедіака–Хігасі [14], фатальний ентеровірусний менінгоенцефаліт у хворих на хворобу

Брутона, криптоспориоз у хворих із синдромом гіперімунноглобулінемії М [9], хворі на синдром Віскотта–Олдрича мають прояви геморагічного синдрому [20]. Запідозрити синдром Ді–Джорджі можна за такими клінічними проявами: вроджені вади серця, гіпоплазія або аплазія тимуса і параситоподібних залоз, аномалії піднебіння [5]. Пацієнти із синдромом Джоба мають грубі риси обличчя та можуть мати аномалії середньої лінії обличчя, такі як заяча губа та вовча паща [41].

Серед аутоімунних захворювань ПІД – артрит [22], нефрит, гепатит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, склерозуючий холангіт, аутоімунна анемія [29], нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія [22] і системний червоний вовчак. Аутоімунні захворювання часто спостерігаються в дітей із загальними варіабельними імунodefіцитами (аутоімунною анемією та гепатитом, первинним біліарним цирозом) [24], синдромом Віскотта–Олдрича [30], синдромом порушення переключення антитіл – гіпергаммаглобулінемією М (аутоімунною ретинопатією та аутоімунним склерозуючим холангітом) [17,46], синдромом Ніймегена [18], синдромом Луї–Барра [32], хронічною гранулематозною хворобою [29], аутоімунним лімфопроліферативним синдромом [7], Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [48].

Багато імунodefіцитних захворювань проявляються симптомами на шкірі та слизових оболонках, що може призводити до підозри на конкретну форму ПІД [6]. Шкірні та слизові прояви в пацієнтів із нейтропенією та дисфункцією гранулоцитів включають пародонтит та афтозний стоматит; при Т-клітинному дефіциті спостерігається поширений кандидоз слизових оболонок і шкіри [27]. Алергічні захворювання (екзема) є важливим клінічним проявом у дітей із синдромом Віскотта–Олдрича [21], хронічною гранулематозною хворобою, селективним дефіцитом IgA, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та синдромом гіперімунноглобулінемії Е [29]. 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 [27].

Пацієнти з дефектами Т-клітинного імунітету та фагоцитозу схильні до грибкових інфекцій. Грибкові інфекції найчастіше трапляються в пацієнтів із комбінованими імунodefіцитами, хронічною гранулематозною хворобою,

вродженою тяжкою нейтропенією, синдромом гіперімунноглобулінемії Е та аутоімунним поліендокринним синдромом 1-го типу [33].

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

У пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією спостерігається зниження кількості В-клітин (CD19+ або CD20+) <2%, відсутність IgA, IgM, IgE та ізогемаглютинінів, зниження рівня сироваткового IgG <2 г/л, відсутність імунної відповіді на вакцинацію полісахаридними та білковими антигенами.

У пацієнтів із дефектними утвореннями антитіл трапляються як загальні зміни імунного статусу (зниження рівня імунoglobulinів у сироватці крові), так і окремі специфічні для захворювання розлади. Наприклад, при синдромі гіперімунноглобулінемії М рівні IgM підвищуються до двох стандартних відхилень від вікової норми або рівні IgM є нормальними з низькими рівнями імунoglobulinів інших класів, підвищеною або нормальною кількістю В-клітин. У разі дефіциту підкласів IgG рівень загального IgG у сироватці крові реєструється в межах норми. Діти із загальними варіабельними імунodefіцитами мають ослаблений Т-клітинний імунітет, зниження рівня двох із трьох основних класів імунoglobulinів (IgA, IgM та IgG) на два стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми, знижену відповідь на імунізацію білковими та полісахаридними антигенами та нормальну або знижену кількість В-клітин [48].

Імунологічні порушення в пацієнтів із комбінованими імунodefіцитами включають відсутність або зменшення кількості Т-лімфоцитів, порушення вироблення антитіл до вакцинних антигенів і зниження рівня імунoglobulinів у сироватці крові. Однак Т-лімфоцити можуть виявлятися при деяких комбінованих імунodefіцитних захворюваннях, таких як синдром Омена [36]. Залежно від оцінювання субпопуляцій лімфоцитів тяжкий комбінований імунodefіцит можна поділити на кілька груп: Т-В+NK+, Т-В-NK+, Т-В+NK- і Т-В-NK-. Наприклад, імунний фенотип Т-В+NK- характеризується дефіцитом сигнальних молекул цитокінів [7].

У пацієнтів із підозрою на Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром або синдром

Віскотта–Олдрича знижена цитотоксичність натуральних кілерів.

В Україні над розробленням клінічних критеріїв ПІД у дітей працювали Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та А.В. Бондаренко [3].

### **Клініко-імунологічні особливості дітей зі вторинними імунодефіцитами**

Вторинні імунодефіцитні захворювання — це набуті стани, пов'язані з втратою або дефіцитом компонентів імунної системи, спричинені прогресуванням певних захворювань або їх лікуванням.

Застосування імуносупресивних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату, мікофенолату мофетилу) може призводити до розвитку вторинного дефіциту антитіл (гіпогаммаглобулінемії). Вторинна гіпогаммаглобулінемія також може бути спричинена прогресуванням онкогематологічних захворювань крові (хронічного лімфоцитарного лейкозу, лімфоми, множинної мієломи), променевою терапією, трансплантацією солідних органів і гіпогаммаглобулінемією, пов'язаною з втратою білка (гломерулонефритом із нефротичним синдромом, ексудативною ентеропатією) [39].

Дефіцит антитіл визначається як зниження рівня IgG удвічі більше від стандартного відхилення (абсолютна гіпогаммаглобулінемія) або відсутність специфічних антитіл при сироватковому IgG у межах норми (функціональна гіпогаммаглобулінемія) [40]. У пацієнтів із вторинними дефіцитами антитіл рівень IgG становить <4 г/л [31].

Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями схильні до ризику розвитку бактеріальних інфекцій, спричинених інкапсульованими мікроорганізмами, такими як стрептококи та гемофільна паличка. Незважаючи на значний рівень гіпогаммаглобулінемії, пацієнти з вторинним дефіцитом антитіл можуть мати безсимптомний перебіг, але наражаються на ризик потенційно небезпечних для життя інфекцій [40].

Одним із найпоширеніших препаратів, що викликають гіпогаммаглобулінемію, є ритуксимаб (моноклональне антитіло проти антигену CD20), який широко використовується для лікування аутоімунних і злоякісних захворювань. 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% [11].

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 [11].

Високі дози і тривале застосування кортикостероїдів також можуть спричинити гіпогаммаглобулінемію. Пацієнти, які застосовують >12,5 мг преднізолону щодня протягом одного року, схильні до гіпогаммаглобулінемії [31,40].

Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, мають рецидивні легеневі інфекції, часто ускладнені бронхоектазами [31].

### **Сучасні підходи до вакцинації дітей із різними формами первинних та вторинних імунодефіцитів**

У людей з ослабленим імунітетом імунна відповідь на щеплення може бути неадекватною.

Діти з ПІД зі збереженим виробленням антитіл можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом імунна відповідь може швидко зникнути. Обмеження щодо вакцинації дітей з ПІД пов'язані з використанням живих вакцин в умовах ослабленої клітинної імунної системи. Недоліком живих вакцин з ослабленим збудником є те, що вакцинація пацієнтів із неадекватним клітинним імунітетом живими вакцинами може пригнічувати клональну проліферацію Т- і В-лімфоцитів, що призводить до неможливості елімінувати репліковані атенуйовані штами вакцинного вірусу, що може спричинити серйозні захворювання та побічні реакції, пов'язані з вакциною [44].

Пацієнти з первинними дефіцитами антитіл лікуються внутрішньовенною імуноглобулінотерапією, яка базується на наявності захисних рівнів специфічних антитіл проти інфекційних агентів, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації; пацієнти з комбінованою дисфункцією В- і Т-клітин також потребують трансфузійної терапії імуноглобулінами [25], що суттєво впливає на якість життя та виживання цих пацієнтів із моменту впровадження внутрішньовенної імуноглобулінової терапії.

Якщо атенуйовані живі вакцини вводяться безпосередньо перед або за 1–4 тижні після внутрішньовенної інфузії імуноглобуліну, імунна відповідь на вакцину може бути зни-

жена, оскільки препарат внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) пригнічує реплікацію атенуєваних живих вірусів. Живі вакцини слід вводити за 2 тижні до або за 3–11 місяців після введення імуноглобуліну. Якщо ВВІГ вводиться протягом 14 діб після введення живої вакцини, то за 3–11 місяців слід перевіряти наявність вакциносpezifічних антитіл і, за потреби, вводити вакцину повторно [15].

М. Farset та співавт. у 2010 р. досліджували концентрацію антитіл проти кору, правця та дифтерії в препаратах ВВІГ різних виробників. Не виявлено суттєвих відмінностей у концентраціях антитіл у препаратах ВВІГ різних виробників щодо інфекційних захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинації. Однак існують відмінності в концентрації антитіл проти правця, дифтерії та кору в різних серіях препаратів ВВІГ одного виробника [13].

Кілька досліджень показують ефективність лікування ВВІГ у зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальними дефіцитами [26,34]. Ефективна доза ВВІГ у пацієнтів із дефіцитами антитіл визначається здатністю ВВІГ контролювати інфекції [28]. Не існує єдиної думки щодо ідеальної дози ВВІГ або ідеального рівня загального IgG, який пацієнти можуть підтримувати в разі регулярного застосування ВВІГ. Наразі рекомендується окремо аналізувати дозування ВВІГ і загальний цільовий рівень IgG у сироватці крові. Однак у деяких пацієнтів з адекватним загальним рівнем IgG все одно розвиваються інфекції, викликані збудниками, які теоретично повинні бути захищені ВВІГ. Нещодавні дослідження свідчать, що деякі пацієнти можуть не мати достатнього рівня специфічних антитіл до різних патогенів, навіть якщо загальний рівень IgG підтримується на адекватному рівні [26].

У дослідженні F. Nobre та співавт. (2014) виявлено кореляцію між сироватковим загальним IgG і специфічними антитілами проти кору, правця, дифтерії та вітряної віспи; у дослідженні Nobre та співавт. зафіксовано достовірну кореляцію між загальним IgG у сироватці крові та специфічними антитілами до дифтерії та вітряної віспи, але не встановлено кореляції між рівнем IgG та антитілами до антигенів правця та кору [28].

У дітей з ревматичними захворюваннями імуносупресивна терапія може пригнічувати імунну відповідь і викликати втрату імун-

ної пам'яті після попередньої вакцинації [23]. Пацієнти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом також є вразливою групою до вакцинокерованої інфекції, оскільки поствакцинальний імунітет може бути порушений імуносупресивною терапією, а втрата специфічних антитіл часто спостерігається при протейнурії. Хронічні захворювання та імуносупресія підвищують ризик інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації, частоту ускладнень і смертність від цих інфекцій [47]. Досягнення безпечної вакцинації та адекватної серологічної відповіді є важливим для ведення таких пацієнтів [45].

Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але за 2 тижні до лікування імуносупресивними препаратами, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати отримання ослаблених живих вакцин [16,19,49]. Отже, забезпечити захисний імунітет проти кору в дітей з ослабленим імунітетом дуже складно.

Ретроспективне дослідження, проведене робочою групою з вакцинації Європейського товариства дитячих ревматологів (PReS), не виявило серйозних побічних реакцій, випадків інфікування вакцинним вірусом або погіршення перебігу основного захворювання в дітей з аутоімунним захворюванням, які отримували низькі дози csDMARDs та які щеплені бустерною дозою вакцини MMR [15,49].

Європейське товариство дитячої ревматології (PReS) опублікувало рекомендації щодо застосування атенуєваних живих вакцин у дітей з ревматичними захворюваннями у 2011 р. [16] та оновило їх у 2015 р. [19]. За даними PReS, проти кору, краснухи, епідемічного паротиту атенуєвані живі вакцини можна безпечно вводити дітям із ревматичними захворюваннями без імуносупресії, відповідно до національних рекомендацій [16,19,49]. Як тільки виникає підозра на імуноопосередковане захворювання, слід систематично проводити скринінг на кір за допомогою анамнезу щеплень і серологічних тестів [2,49]. Якщо серологічні маркери кору нижчі за пороговий рівень, який вважається захисним, серонегативні пацієнти повинні бути вакциновані до початку імуносупресивної терапії. Вакцину слід вводити двічі з інтервалом щонайменше один місяць, останню дозу — за місяць до початку імуносупресивної терапії [2,15,16,49]. Якщо можливо, слід підтвердити наявність вакциносpezifічних антитіл за мі-

сяць після вакцинації, особливо після первинної імунізації або в дітей, які отримували високі дози імуносупресивної терапії та bDMRDs, оскільки деяким дітям можуть знадобитися додаткові дози вакцини [16,19,49]. Перед вакцинацією атенуйованими живими вакцинами ці пацієнти можуть також пройти імунологічні тести, такі як загальний підрахунок лімфоцитів, імунофенотипування лімфоцитів із використанням підрахунку CD4 і CD8 та тести стимуляції Т-клітин [1,2,49].

Рекомендується зачекати з введенням живої вакцини щонайменше 4 тижні після припинення застосування високих доз глюкокортикостероїдів і щонайменше 3 місяці після csDMARD і bDMRD, щоб вивести імуносупресивні препарати з організму [49].

Вакцинація проти кору може розглядатися в клінічно стабільних пацієнтів, які отримують низькі дози глюкокортикостероїдів і метотрексату  $\leq 15$  мг/м<sup>2</sup>/тиждень [16,19]. За наявності імуносупресії рекомендується спочатку провести вакцинацію неживою вакциною (бажано новим антигеном, наприклад, проти гепатиту А), оцінити відповідь антитіл за місяць після вакцинації і виміряти кількість клітин CD4/CD8; якщо відповідь антитіл, у тому числі кількість Т-лімфоцитів, є сприятливою, можна розглянути питання про вакцинацію ослабленою живою вакциною [2].

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 пер-

винну 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 [35].

### Висновки

Отже, більшість дітей з ПІД, у яких зберігається вироблення антитіл, можуть демонструвати імунну відповідь на вакцинацію, але з часом ця відповідь може швидко втрачатися. Обмеження щодо вакцинації дітей з ПІД пов'язані з використанням живих вакцин в умовах, коли клітинна імунна система порушена.

Пацієнти з первинними дефіцитами антитіл лікуються препаратами імуноглобулінів і залежать від наявності в них специфічних антитіл на захисному рівні проти інфекційних збудників, у тому числі інфекцій, яким можна запобігти шляхом вакцинації. Кілька досліджень доводять ефективність лікування ВВІГ у зменшенні кількості та тяжкості інфекцій у пацієнтів із гуморальним дефіцитом.

Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих згідно з Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, мають захисний рівень антитіл від вакцинокерованих інфекцій. Усі неживі вакцини можна вводити без обмежень, але за два тижні до імуносупресивної терапії, щоб підвищити імуногенність. Дітям, які отримують високі дози імуносупресивної терапії, слід уникати введення живих атенуйованих вакцин.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Albert D, Dunham J, Khan S et al. (2008). Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis.* 67: 1724–1731.
2. Au K, Reed G, Curtis JR et al. (2011). High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70: 785–791.
3. Beglaryan SA, Chernyshova LI. (2018). Approaches to the development of clinical criteria for cases suspicious for primary immunodeficiency (literature review). *Sovremennaya pediatriya.* 8(96): 92–98. [Бегларян СА, Чернишова ЛІ. (2018). Підходи до розробки клінічних критеріїв випадків, підозрілих щодо первинного імунодефіциту (огляд літератури). *Современная педиатрия.* 8(96): 92–98].
4. Bergbreiter A, Salzer U. (2009). Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 5(2): 167–180.
5. Bernatowska E, Wolska-Kusnierz B, Pac M et al. (2007). Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and herapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology. Children's Memorial Health Institute in Warsaw between 1980–2006. *Centr. Eur. J. Immunol.* 32 (4): 221–225.
6. Bondarenko AV. (2015). Diagnostics of primary immunodeficiencies. *Family medicine.* 4(60): 154–160.

- [Бондаренко АВ. (2015). Діагностика первинних імунodefіцитів. Сімейна медицина. 4(60): 154–160].
7. Chen N, Zhang ZY, Liu DW et al. (2015). The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott–Aldrich syndrome in China: a single-center study. *Eur. J. Pediatr.* 174(10): 1311–1318.
  8. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). *Pediatric immunology: a textbook*. Kyiv: VSV Medicine: 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). *Дитяча імунологія: підручник*. Київ: ВСВ Медицина: 720].
  9. Chernyshova LI. (2006). Primary immunodeficiencies in children. *Art of healing*. 2: 16–21. [Чернишова ЛІ. (2006). Первинні імунodefіцити у дітей. *Мистецтво лікування*. 2: 16–21].
  10. Chernyshova LI. (2007). Problems and achievements of pediatric clinical immunology in Ukraine in 2006. *Perinatology and pediatrics*. 3(31): 5–6. [Чернишова ЛІ. (2007). Проблеми і досягнення дитячої клінічної імунології в Україні у 2006 році. *Перинатологія і педіатрія*. 3(31): 5–6].
  11. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. (2014, Dec 08). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5(626): 1–6.
  12. Dmytruk VI, Zaslavska HO. (2017). Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. *Antyvaktsynalnyy rukh yak faktor pereshkody v provedenni imunizatsiinaselennia. Aktualna infektolohiia*. 5 (4): 166–171. [Дмитрук ВІ, Заславська ГО. (2017). Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. *Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення. Актуальна інфектологія*. 5 (4): 166–171].
  13. Farcet MR, Planitzer CB, Stein O, Modrof J, Kreil TR. (2010). Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. *J Allergy Clin Immunol*. 125(1): 198–202.
  14. Firinu D, Massida O, Lorrain MM et al. (2011). Successful Treatment of Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by Azole-Resistant *Candida albicans* with Posaconazole. *Clinical and Developmental Immunology*. Article ID 283239. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/283239>.
  15. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon–Levin N, van Assen S, Bijl M et al. (2020). 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 79(1): 39–52.
  16. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J et al. (2014). Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med*. 12: 77.
  17. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP et al. (2009). Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr. Opin. R.* 21(1): 78–84. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831cb939.
  18. Guo LI, Chen BO, Xu B et al. (2015). X-linked hyper-IgM syndrome with eosinophilia in a male child: A case report. *Exp. Ther. Med*. 9(4): 1328–1330.
  19. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT et al. (2013). Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 40: 1875–1880.
  20. Hellerud BC, Aase A, Herstad TK et al. (2010). Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect Immun*. 78(2): 802–809.
  21. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Ksmpe O. (2019). Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Intern. Med*. 265: 514–529.
  22. Kobrynski LJ, Sullivan KE. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 370 (9596): 1443–1452.
  23. Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. (2021). The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of non protective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study. *Pediatric Rheumatology*. 19(1): 108. doi: 10.1186/s12969-021-00594-2.
  24. Kostyuchenko LV, Romanashyn YaYu. (2010). Autoimmune phenomena in children with primary immunodeficiencies. *Pediatrics, obstetrics and gynecology: science and practice journal*. 72 (5): 41–44. [Костюченко ЛВ, Романашин ЯЮ. (2010). Автоімунні феномени у дітей з первинними імунodefіцитами. *Педіатрія, акушерство та гінекологія: наук.-практ. журн*. 72 (5): 41–44].
  25. Lee PP, Woodbine L, Gilmour KC, Bibi S, Cale CM, Amrolia PJ et al. (2013). The many faces of Artemis-deficient combined immunodeficiency: Two patients with DCLRE1C mutations and a systematic literature review of genotype-phenotype correlation. *Clin. Immunol*. 149: 464–474.
  26. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez–Granados E, Misbah S, Chapel H. (2010). Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 125(6): 1354–1360.
  27. Melony A, Willcox N, Meager A et al. (2012). Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J. Clin. Endocr. Metab*. 97: 1114–1124.
  28. Nobre FA, Gonzalez IG, Simao RM et al. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*. 15: 26.
  29. Omelchenko LI, Oshlyanska OA. (2011). Immunopathological mechanisms of development of rheumatic diseases in children as a basis for choosing treatment tactics. *Nowadays Pediatrics*. 1: 135–141. [Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА. (2011). Імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей як підстава вибору лікувальної тактики. *Соврем. педіатрія*. 1: 135–141].
  30. Oshlyanska OA, Omelchenko LI, Chernyshov VP, Galazyuk LV. (2008). The role of a nonspecific cellular immune response in the formation of autoimmunity. *Perinatology and pediatrics*. 3: 83–85. [Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ, Чернишов ВП, Галазюк ЛВ. (2008). Роль неспецифічної клітинної імунної відповіді у формуванні аутоімунітету. *Перинатологія і педіатрія*. 3: 83–85].
  31. Patel SY, Carbone J, Jolles S. (2019, Feb 08). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 10(33): 1–15.

32. Pochynok TV, Omelchenko LI. (2004). Selective Ig A deficiency and chronic fatigue syndrome. *Perinatologiya i pediatriya*. 1: 33–35. [Починюк ТВ, Омельченко ЛІ. (2004). Селективний Іг А дефіцит та синдром хронічної втоми. *Перинатологія та педіатрія*. 1: 33–35].
33. Puel A, Doffinger R, Natividad A. (2010). Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 207(2): 291–297.
34. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C et al. (2011). 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.* 31(3): 315–322.
35. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. (2009). Short- and Long-Term Effects of Anti-CD20 Treatment on B Cell Ontogeny in BoneMarrow of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 11(4): R123. doi: 10.1186/ar2789.
36. Romanyshin YU, Kostyuchenko LV, Vygovska LS. (2011). X-linked lymphoproliferative syndrome. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 179–182. [Романишин ЯЮ, Костюченко ЛВ, Вигівська ЛС. (2011). Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром. *Соврем. педіатрія*. 2: 179–182].
37. Shah I, Rahangdale A, Bhatnagar S. (2013). Liver Abscesses and Hyper IgM Syndrome. *J. Family Med. Prim. Care.* 2(2): 206–208.
38. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P et al. (2007). Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 35(3): 83–89.
39. Srivastava S, Wood P. (2016). Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med.* 16: 571–576. doi: 10.7861/clinmedicine.16–6–571.
40. Srivastava S, Wood P. (2016, Dec). Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine.* 16(6): 571–576.
41. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et al. (2011). Clinical Features That Identify Children with Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics.* 127: 800–816.
42. Voloha AP. (2019). Vaktsynatsiya detey s hronicheskimi zaboлевaniami. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 7(4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей с хроніческими захворюваннями. *Педіатрія. Восточная Европа.* 7(4): 644–660].
43. Volokha AP, Boiarchuk OR, Bondarenko AV. (2020). Vaktsynatsiia ditei z pervynnymy imunodefitsytamy. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv: Znannia. [Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунodefіцитами. *Методичні рекомендації.* Київ: Знання].
44. Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhystivid infektsii osib z pervynnymy imunodefitsytamy. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунodefіцитами. *Современная педіатрія.* 2: 140–145].
45. Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhysti vid infektsii osib z pervynnymy imunodefitsytamy. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунodefіцитами. *Современная педіатрія.* 2: 140–145].
46. Volokha AP, Chernyshova LY, Berezhnoi VV. (2005). Juvenile rheumatoid arthritis in a patient with hereditary hypogammaglobulinemia. *Sovremennaya pediatriya.* 4(9): 180–184. [Волоха АП, Чернишова ЛІ, Бережної ВВ. (2005). Ювенильний ревматоїдний артрит у пацієнта с наследственной гипогаммаглобулинемией. *Современная педіатрія.* 4(9): 180–184].
47. Volokha AP. (2019). Vaccination of children with chronic diseases. *Pediatrics. Eastern Europe.* 7(4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей с хроніческими захворюваннями. *Педіатрія. Восточная Европа.* 7(4):644–660].
48. Wang LL, Zhou W, Zhao W et al. (2014). Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Immunol. Res.* 2014: 683160. Epub 2014 Aug 20. doi: 10.1155/2014/683160.
49. Weaver A, Troum O, Hooper M et al. (2013). Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in radius 1. *J Rheumatol.* 40: 1275–1281.
50. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J et al. (2006). Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin. Vaccine Immunol.* 13(3): 329–332.

**Відомості про авторів:**

**Лісовська Ганна Миколаївна** — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шуплика.  
 Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +38 (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-9220-4403>.  
 Стаття надійшла до редакції 06.10.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.