

УДК 616-053.2-097-036-07:612.017.1

Г.М. Лісовська

## Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними імунодефіцитами

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 70-76; doi: 10.15574/PP.2024.98.70

**For citation:** Lesovskaya AN. (2024). Clinical and immunological characteristics of children with primary immunodeficiencies. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 70-76; doi: 10.15574/PP.2024.98.70.

**Мета** — проаналізувати клініко-імунологічні показники в дітей із первинними імунодефіцитами (ПІД) для визначення тактики вакцинації.

**Матеріали та методи.** Обстежено 51 дитину з ПІД, які становили основну групу дослідження, та 22 дитини без імуносупресії, які становили групу контролю. З 51 дитини з ПІД у 22 дітей збережена функція антитілоутворення, а у 29 дітей — дефіцит антитілоутворення, і вони отримували замісну імуноглобулінову терапію. Імунологічні лабораторні дані (субпопуляції лімфоцитів, рівні IgA, IgM та IgG у сироватці крові) порівняно з показниками дітей групи контролю. Отримані дані проаналізовано за допомогою методів математичної статистики.

**Результати.** Рецидивні бактеріальні інфекції були найпоширенішими в дітей із ПІД: середній отит — у 34/51 (66,7%), пневмонія — у 33/51 (64,7%), бронхіт — у 32/51 (62,7%), синусит — у 19/51 (37,3%). Бронхоектатична хвороба виникла у 5 (9,8%) дітей. Тяжкі інвазивні інфекції, такі як сепсис і остеомиєліт, відзначалися по 4 (7,8%) випадки. У групі дітей із ПІД на замісній терапії імуноглобулінами рівні сироваткових імуноглобулінів IgA ( $0,798 \pm 1,341$  г/л), IgM ( $0,98 \pm 1,44$  г/л) та IgG ( $0,99 \pm 1,44$  г/л) і В-лімфоцитів ( $8,7 \pm 7,5\%$ ,  $302,8 \pm 291,1 \times 10^9$ /л) були найнижчими порівняно з групою дітей із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою контролю.

**Висновки.** Рецидивні бактеріальні інфекції є найпоширенішим клінічним проявом у дітей із ПІД. У деяких пацієнтів унаслідок частих бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи та несвоєчасної діагностики дефіциту антитіл розвивалися бронхоектази. Своєчасна і відповідна замісна терапія та рання корекція дефіциту антитіл можуть мінімізувати прогресування багатьох інфекцій та ускладнень у таких пацієнтів, у тому числі вакцинокерованих інфекцій. Очікується, що діти з ПІД зі збереженим або частково збереженим виробленням антитіл матимуть субоптимальну відповідь на первинну імунізацію і потребуватимуть додаткових доз вакцини для досягнення довготривалої відповіді на щеплення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** первинний імунодефіцит, замісна терапія, діти, сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів, бактеріальні інфекції, бронхоектази.

### Clinical and immunological characteristics of children with primary immunodeficiencies

A.N. Lesovskaya

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

**Aim** — to study of clinical and immunological indicators in children with primary immunodeficiencies to determine vaccination tactics.

**Materials and methods.** 51 children with primary immunodeficiency diseases (PID), who made up the main group of the study, were examined. Of the 51 children with PID, 22 children had preserved antibody-forming function, and 29 children had a deficiency of antibody formation, and they received replacement immunoglobulin therapy. Immunological laboratory data (subpopulations of lymphocytes, levels of IgA, IgM and IgG in blood serum) were compared with healthy children in the control group.

**Results.** Recurrent bacterial infections were most common in children with primary immunodeficiency: otitis media in 34/51 (66.7%), pneumonia in 33/51 (64.7%), bronchitis in 32/51 (62.7%), and sinusitis in 19/51 (37.3%). Bronchiectatic disease occurred in 5 (9.8%) children. Severe invasive infections such as sepsis occurred in 4 (7.8%) children and osteomyelitis in 4 (7.8%) children. In the group of children with PID on immunoglobulin replacement therapy, the levels of serum immunoglobulins IgA ( $0.798 \pm 1.341$  g/l), IgM ( $0.98 \pm 1.44$  g/l) and IgG ( $0.99 \pm 1.44$  g/l) and B-lymphocytes ( $8.7 \pm 7.5\%$ ,  $302.8 \pm 291.1 \times 10^9$ /l) were the lowest in comparison with the group of children with PID with preserved or partially preserved function of antibody formation and the control group.

**Conclusions.** Recurrent bacterial infections are the most common clinical manifestation in children with primary immunodeficiency. Some patients developed bronchiectasis as a result of frequent bacterial infections of the bronchopulmonary system and an untimely diagnosis of antibody deficiency. Timely and appropriate replacement therapy and early correction of antibody deficiency can minimize the progression of many infections and complications in such patients, including vaccine-directed infections. Children with PID with preserved or partially preserved antibody production are expected to have a suboptimal response to primary immunization and require additional doses of vaccine to achieve a long-lasting response to vaccination.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Institution's Local Ethics Committee. Informed consent of parents and children was obtained for conducting research.

The author declares no conflict of interest.

**Keywords:** primary immunodeficiency, replacement therapy, children, serum immunoglobulins, lymphocyte subpopulations, bacterial infections, bronchiectasis.

## Вступ

Нині описано понад 450 форм первинного (вродженого) імунодефіциту (ПІД), більшість із яких мають генетичну етіологію. ПІД відрізняються за характером дисфункції імунної системи і ступенем імуносупресії, що визначає сприйнятливність до інфекцій, відповідь на імунізацію та ризики ускладнень після вакцинації живими вакцинами [2,3,12]. Вроджені імунодефіцитні стани можна поділити на чотири основні категорії за характером порушення імунної системи: порушення утворення антитіл; дефіцит із переважним ураженням клітинної ланки імунітету; комбінований імунодефіцит; порушення фагоцитозу і дефекти системи комплементу [6].

Діти з ПІД більш схильні до респіраторних інфекцій, таких як отит, синусит, бронхіт, пневмонія та плеврит [4]. Ці діти мають в анамнезі сепсис, остеомієліт, менінгіт, мастоїдит, інфекційні ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри та слизових оболонок, а також хірургічне лікування гнійного середнього отиту та синуситу [13]. Часто виникають пневмонії та розвиваються бронхоектази [4]. Клінічні прояви в дітей із дефектами антитілоутворення з'являються переважно в другому півріччі життя, після втрати материнських антитіл [9]. Комбінований імунодефіцит проявляється у віці 3–6 місяців [10]. Клінічні симптоми в пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом (ЗВІД) можуть виникати в будь-якому віці, але найчастіше у віці від 25 до 30 років [9]. Важливо звернути увагу на характерні ранні діагностичні ознаки ПІД, оскільки пацієнти з ПІД мають високий ризик розвитку серйозних побічних ефектів після вакцинації живою вакциною.

**Мета** дослідження — проаналізувати клініко-імунологічні показники в дітей із ПІД для визначення тактики вакцинації.

## Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети обстежено 51 дитину з ПІД (основна група) та 22 дитини без імуносупресії, які становили групу контролю. З 51 дитини з ПІД 22 мали збережену або частково збережену функцію антитілоутворення, а 29 — ПІД антитілоутворення, які отримували замісну терапію імуноглобулінами.

До групи дітей із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (n=22) увійшли пацієнти з дефіцитом субкласу IgG (2), загальним варіабельним

імунодефіцитом (1), діти з недиференційованою гіпогаммаглобулінемією (2), недиференційованим імунодефіцитом (7) та діти із транзиторною малюковою гіпогаммаглобулінемією (2). До дослідження також увійшли 8 дітей з іншими імунодефіцитними синдромами (селективний дефіцит IgA, синдром Луї–Бар, синдром Хеннекама, синдром гіпергаммаглобулінемії Е, синдром активованої фосфоінозитид-3-кінази  $\delta$  (Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS)) та 2 дитини з хронічною гранулематозною хворобою (ХГХ)). Ця група дітей мала нормальний або частково знижений рівень IgG у сироватці крові та не отримувала замісної імуноглобулінової терапії на момент обстеження.

Серед 29 дітей із ПІД, які отримували замісну терапію внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ), були пацієнти з різними формами гіпогаммаглобулінемії: спадкова гіпогаммаглобулінемія (11 пацієнтів), загальний варіабельний імунодефіцит (4 пацієнти), дефіцит субкласу IgG (4 пацієнти), недиференційована гіпогаммаглобулінемія (1 пацієнт), ПІД недиференційований (2 пацієнти), інші імунодефіцитні синдроми (7 пацієнтів): синдром гіпергаммаглобулінемії М (1 пацієнт), дефіцит специфічних антитіл (1 пацієнт), синдром Ніймегена (1 пацієнт), X-зчеплений лімфопроліферативний синдром (1 пацієнт), синдром гіпергаммаглобулінемії Е (3 пацієнти).

Дослідження проведено в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 1 (КМДКЛ № 1), на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Особливості перебігу ПІД у дітей вивчено за допомогою ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних. Анамнестичні дані зібрано з медичної документації (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, інших клінічних проявів (рецидивний стоматит, абсцеси м'яких тканин, рецидивний фурункульоз, атопічний дерматит, опортуністичні вірусні інфекції, наприклад, генералізована цитомегаловірусна (ЦМВ) або Епштейна–Барра вірусна (ЕБВ) інфекція. Для імунологічного обстеження визначено субпопуляції лімфоцитів та рівні IgA, IgM та IgG у сироватці крові. Імунологічне обстеження проведено до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Дані імуно-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

логічного обстеження дітей із ПІД порівняно з даними 22 здорових дітей без імуносупресії, які увійшли до групи контролю.

Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів крові виконано методом проточної цитометрії, а рівень імуноглобулінів у сироватці крові — методом радіальної імунодифузії.

Отримані дані проаналізовано за допомогою методів математичної статистики, а для оцінювання достовірності відмінностей між досліджуваними групами використано t-критерій Стюдента. Статистично значущими прийнято відмінності за  $p < 0,05$ . Математичну обробку даних дослідження виконано з використанням стандартних статистичних пакетів «Excell» і «Statistica 6.0».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

### Результати дослідження та їх обговорення

Найчастішими інфекціями в дітей із різними формами ПІД до встановлення діагнозу були рецидивні бактеріальні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти та пневмонії), бактеріальні захворювання шкіри та інвазивні інфекції.

Пневмонія спостерігалася у 33 (64,7%) з 51 дитини із різними формами ПІД. За даними анамнезу, пневмонію в більшості випадків лікували в стаціонарі, яка мала тривалий перебіг. У деяких (у 4 (7,8%) із 51) пацієнтів розвинулися ускладнення у вигляді плевриту, ателектазу та фібротораксу, що потребувало тривалого лікування антибіотиками (1 дитина зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, 2 дитини зі ЗВІД, 1 дитина з недиференційованим ПІД). Чотирирічній дитині з групи недиференційованого ПІД провели хірургічне втручання (торакоцентез, бронхоскопія).

Хронічний бронхіт спостерігали у 8 (15,7%) з 51 пацієнта, переважно в дітей із тяжкою гіпогаммаглобулінемією. Характерним симптомом у більшості пацієнтів був тривалий вологий кашель із гнійним мокротинням, переважно вранці. У деяких пацієнтів розвивалися бронхоектази внаслідок частих бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи. Бронхоектази спостерігалися в 1 дитини з ПІД із близькими до норми рівнями IgG у віці 8 років (близько 30 разів діагностували бронхіт, рецидиви синусу-

ситу), в 1 дитини з недиференційованим ПІД, в 1 дитини із синдромом Луї–Бар, у 2 пацієнтів із синдромом підвищеного рівня IgE, як наслідок тривалого запального процесу в бронхах.

Середній отит часто відзначали в 34 (66,7%) дітей із різними ПІД. Гнійний середній отит спостерігали у 2 дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, в 1 дитини з ХГХ, у 4 дітей із недиференційованим ПІД, в 1 дитини зі ЗВІД, в 1 дитини з недиференційованою гіпогаммаглобулінемією, в 1 дитини із синдромом Ніймегена та в 1 дитини із селективним дефіцитом IgA. В 1 дитини із селективним дефіцитом IgG у віці 5 місяців розвинувся гнійний середній отит лівого вуха з перфорацією барабанної перетинки.

Синусит відзначали у 19 (37,3%) з 51 пацієнта. У 8-річної дитини з групи недиференційованого первинного імунодефіциту розвинувся гострий гнійний пансинусит, і їй провели пункцію та дренажування правої лобової та верхньощелепної пазух.

Деякі діти мали в анамнезі тяжкі інфекційні епізоди. Сепсис виник у дітей із синдромом гіпер-IgM, спадковою гіпогаммаглобулінемією, хронічною гранулематозною хворобою та недиференційованим ПІД. У двомісячної дитини з ХГХ на тлі сепсису розвинувся псевдофурункульоз і аденофлегмона в правій підщелепній ділянці (хірургічне лікування). Вісцеральні абсцеси виникали в дитини з недиференційованим ПІД. Гострий гематогенний остеомієліт лівої великогомілкової кістки діагностували у 2-місячної дитини із синдромом активованої фосфоінозитид-3-кінази  $\delta$  (APDS I типу). У 6-річної дитини з ХГХ розвинувся аспергільозний остеомієліт правого II ребра справа та VIII-X ребер зліва. У нашому дослідженні остеомієліт був також в 1 дитини зі спадковою гіпогаммаглобулінемією.

При деяких ПІД захворюваннях можуть розвиватися аутоімунні захворювання разом із тяжкими інфекційними процесами [1,5,7,11]. У нашому дослідженні в дитини із синдромом активованої фосфоінозитид-3-кінази  $\delta$  (APDS I типу) діагностували гемолітичну анемію у віці 1–2 роки, а у віці 2 роки і 11 місяців — цитопенію (лейкопенію, тяжку анемію, тяжку нейтропенію) та ЕБВ-асоційований лімфопроліферативний синдром із високим ризиком розвитку лімфоми. Інша дитина з групи недиференційованого ПІД мала аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, хронічний аутоімун-

Таблиця 1

## Клінічні прояви в дітей із первинними імунodefіцитами за групами нозологій

Клінічний прояв	Дефіцит субкласів IgG (n=6)		ЗВІД (n=5)		Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=11)		ПІД недиференційованих (n=9)		Інші визначені синдроми імунodefіциту (n=15)		Гіпогаммаглобулінемія недиференційована (n=3)		Транзиторна малюкова гіпогаммаглобулінемія (n=2)		Усього (n=51)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Отит	6	100	3	60	10	90,9	4	44,4	8	53,3	2	66,7	1	50	34	66,7
Гнійний отит	1	16,7	1	20	2	18,2	4	44,4	3	20	1	33,3			13	25,5
Синусит	2	33,3	1	20	2	18,2	7	77,8	7	46,7					19	37,3
Часті пневмонії	6	100	3	60	10	90,9	5	55,6	8	53,3			1	50	33	64,7
Бронхіт	6	100	3	60	8	72,7	4	44,4	7	46,7	2	66,7	2	100	32	62,7
Хронічний бронхіт			2	40	2	18,2	2	22,2	2	13,3					8	15,7
Остеомієліт					1	9,1	1	11,1	2	13,3					4	7,8
Тонзиліт			1	20			5	55,6	3	23,1					9	17,6
Сепсис					1	9,1	1	11,1	2	13,3					4	7,8
Вісцеральний абсцес							1	11,1							1	2,0
Хронічна діарея	1	16,7			4	36,4	2	22,2	2	13,3	1	33,3	2	100	12	23,5
Підермія									1	6,7						
Флегмона	1	16,7					1	11,1	4	26,7					6	11,8
Шкірний абсцес					1	9,1			7	46,7					8	15,9
Орофарингеальний кандидоз									1	7,7			1	50	2	3,9
Рецидивний стоматит			3	60			2	22,2	2	13,3	1	33,3			8	15,9
Гнійний лімфаденіт									2	13,3					2	3,9
Аспергілез									1	6,7					1	2,0
Рецидивний фурункульоз					1	9,1					1	33,3			2	3,9
Генералізована ЕБВ-інфекція			1	20			1	11,1	2	13,3					4	7,8
Генералізована ЦМВ-інфекція									2	13,3					2	3,9
Генералізована лімфаденопатія							1	11,1	3	20					4	7,8
Гепатоспленомегалія							3	33,3	4	26,7					7	13,7
Дерматит	2	33,3	1	20	1	9,1	1	11,1	5	33,3	1	33,3			11	21,6
Бронхоектаз							1	11,1	4	30,8					5	9,8

ний гепатит і ювенільний остеопороз. У дитини із селективним дефіцитом IgA в неонатальному періоді діагностували гемолітичну анемію. У дитини з транзиторною гіпогаммаглобулінемією діагностували ревматоїдний артрит, суглобова форма, моноартрит у віці 3 роки.

У таблиці 1 наведено частоту інфекцій у різних групах дітей із ПІД. Основними клінічними проявами в дітей у групі дефіциту субкласів IgG були рецидивні бактеріальні інфекції (отити, синусити, бронхіти та пневмонії), а діагноз основного захворювання встановили у віці 7–8 років. В 1 дитини в цій групі з'явилися флегмона, в іншій дитини з дефіцитом субкласів IgG — хронічна діарея.

Пацієнти групи ЗВІД мали часті клінічні прояви рецидивних синопультмональних інфекцій (синусити, гнійні середні отити, бронхіти і пневмонії). У 2 дітей цієї групи основний діагноз встановили в ранньому віці, а у 3 дітей — у підлітковому віці. Діти з групи ЗВІД мали тривалі і тяжкі бактеріальні інфекції, які потребували тривалого лікування антибіотиками.

Аутоімунну патологію відзначали у 2 пацієнтів зі ЗВІД (в 1 дитини — гемолітичну анемію, а в іншій — ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру). Аутоімунні захворювання успішно лікували заміною терапією препаратами імунoglobulinів у комбінації з коротким курсом кортикостероїдів. Діти зі ЗВІД також мали реактивний гепатит та атопічний дерматит; 1 дитина мала непухлинний лімфопроліферативний процес.

За даними таблиці 1, бактеріальні інфекції (середні отити, часті пневмонії, бронхіти, синусити, бактеріальні інфекції м'яких тканин та інвазивні інфекції) були поширеними клінічними проявами в дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. В історії хвороби пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією часто є записи про госпіталізацію у зв'язку з тяжкими бактеріальними інфекціями. Серед дітей із запізнілою діагностикою агаммаглобулінемії спостерігали тяжкі інвазивні інфекції, такі як остеомієліт та сепсис. У нашому дослідженні 1 дитину госпіталізували із сепсисом, а іншу — з остеомієлітом. У дитини з агаммаглобулі-



немією був мастоїдит як ускладнення гнійного середнього отиту, а в іншій — двобічна нейросенсорна приглухуватість. У 4 дітей в анамнезі була емпієма плеври. Бактеріальні інфекції шкіри та її придатків також діагностували в пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (в 1 дитини — абсцес шкіри, в іншій — рецидивний фурункульоз). Пацієнти з агаммаглобулінемією мали симптоми артриту: 5 з 11 пацієнтів мали запальні ураження суглобів; 2 дитини — ювенільний ревматоїдний артрит. У деяких літературних джерелах також описані випадки ювенільного ревматоїдного артриту в дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією [1,7,8]. Своєчасна і відповідна замісна терапія та рання корекція дефіциту антитіл можуть звести до мінімуму прогресування багатьох інфекцій та ускладнень у цих пацієнтів.

У дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією порушення антитілоутворення діагностували у віці 2 роки. Усі діти цієї групи мали хронічну діарею та часті рецидивні бронхіти. В 1 дитини із транзиторною гіпогаммаглобулінемією у віці 3 роки встановили діагноз «Ревматоїдний артрит, суглобова форма, моноартрит».

У всіх дітей із синдромом гіпер-IgE були шкірні абсцеси, в 1 дитини — флегмона, у 3 дітей — тяжкий екземоподібний дерматит. Рецидивні бактеріальні інфекції в дітей із синдромом гіпер-IgE включали пневмонію, бронхіт, гнійний середній отит і синусит, а у 2 дітей — бронхоектатичну хворобу.

У віці 3 роки в дитини з гіпер-IgM синдромом на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції розвинувся гострий стенозуючий ларинготрахеїт, дитину лікували у відділенні КМДКЛ № 1, де виявили нейтропенію; у віці 4,5 року у зв'язку з вираженою нейтропенією і розвитком сепсису пацієнта госпіталізували до онкогематологічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ», де встановили діагноз ПІД. Після цього дитина отримувала замісну імуноглобулінову терапію кожні 3 тижні; у віці 6 років пройшла обстеження в м. Падуа (Італія), де їй встановили діагноз «Гіпер-IgM синдром»; у віці 9 років — туберкульоз лімфатичних вузлів.

У дитини із синдромом Ніймегена діагностували вроджену пневмонію та мікроцефалію у віці 6 діб; часті бактеріальні інфекції (отити, пневмонії, гнійні середні отити, бронхіти) з 2 років; гіпогаммаглобулінемію виявили у віці 7 років. У дитини із синдромом Ніймегена

також спостерігали затримку фізичного розвитку та дизморфізм обличчя. У віці 8 років йому встановили діагноз «Ювенільний ревматоїдний артрит».

У дитини із синдромом Луї–Бар спостерігали хронічний синусит, atopічний дерматит та алергічний риніт, а основне захворювання діагностували у віці 9 років.

У дитини із синдромом Хеннекама діагностували у віці 10 років дефіцит антитіл і CD4+ лімфопенію. До встановлення діагнозу дитину віком 8 років лікували від целиакії (безглютенова дієта, пробіотики та ферментні препарати), але загальний стан не поліпшився. У дитини також була асиметрія обличчя через набряк м'яких тканин зліва (лімфедема обличчя).

У дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом у віці 1 рік і 2 місяці спостерігали гепатомегалію, спленомегалію, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів і зниження кількості тромбоцитів у загальному аналізі крові; гострий гнійний середній отит — у віці 1 рік і 9 місяців; пневмонію і печінкову недостатність — у 3 роки, провели гемотрансфузію з приводу корекції тяжкої анемії; бронхіт — кожні 1–1,5 місяця. Гіпогаммаглобулінемію виявили у віці 4 років.

У дитини із селективним дефіцитом IgA діагностували гемолітичну анемію в неонатальному періоді. У дитини також були часті бактеріальні інфекції (тонзиліт, пневмонія, гнійний середній отит і бронхіт) та бронхоектатична хвороба.

У пацієнта із синдромом активованої фосфоінозитид-3-кінази  $\delta$  (APDS I типу) у віці 2 місяці розвинувся гострий гематогенний остеомиеліт лівої великогомілкової кістки та флегмона гомілковостопного суглоба, у віці 1–2 роки діагностували гемолітичну анемію та ЕБВ-асоційований лімфопроліферативний синдром із високим ризиком лімфоми.

У таблиці 2 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей основних груп і груп контролю. За допомогою t-критерію Стьюдента виявлено статистично значущу різницю між рівнями імуноглобулінів у сироватці крові в основних групах і групі контролю дітей ( $p < 0,01$ ). Порівнюючи показники середніх рівнів сироваткових імуноглобулінів між групою дітей із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою дітей із ПІД на замісній терапії ВВІГ, виявлено статистично значущу

Таблиця 2

## Середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей досліджуваних груп, г/л

Показник	Група дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення (n=22)	Група дітей із ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=29)	Група контролю (n=22)
IgA	1,94±1,72*	0,798±1,341*	2,95±1,16
IgM	1,51±0,88	0,98±1,44	2,69±1,0
IgG	9,14±4,56**	0,99±1,44**	15,3±0,9

Примітки: різниця вірогідна між усіма показниками основних груп і показниками групи контролю ( $p<0,01$ ); \* — різниця вірогідна між показником групи дітей на замісній терапії і та показником групи дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення ( $p<0,05$ ), \*\* — різниця вірогідна між показником групи дітей на замісній терапії ВВІГ і показником групи дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення ( $p<0,01$ ).

Таблиця 3

## Показники субпопуляцій лімфоцитів у дітей обстежуваних груп

Показник	Група дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення (n=22)	Група дітей із ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=29)	Група контролю (n=22)
	середнє значення	середнє значення	середнє значення
T-лімфоцити (CD3+), %	51,8±10,9	72,3±17,3	85,7±9,2
T-лімфоцити (CD3+) × 10 <sup>9</sup> /л	1991±1013	3098±2442	5491±1569
T-хелпери (CD3+CD4+), %	32,7±11,5	39,6±9,3*	41,9±7,8*
T-хелпери (CD3+CD4+) × 10 <sup>9</sup> /л	952±776	1529±1183	3514±865
T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), %	33,4±13,4	32,6±11,2	49,7±13,3
T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+) × 10 <sup>9</sup> /л	936±848	1309±1173	4535±1119
B-лімфоцити (CD19+), %	19,6±10,3	8,7±7,5	32,9±4,9
B-лімфоцити (CD19+) × 10 <sup>9</sup> /л	530,9±565,6**	302,8±291,1	604,9±212,6**
NK-клітини (CD3-CD16/56+), %	17,6±15,5	14,5±8,2	27,4±5,0
NK-клітини (CD3-CD16/56+) × 10 <sup>9</sup> /л	421±469	356,3±317,2	1104±253

Примітки: \* — різниця недостовірна між показником групи дітей на замісній терапії ВВІГ та групи контролю ( $p>0,05$ ), \*\* — різниця недостовірна між показником групи дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення та групи контролю ( $p>0,05$ ).

відмінність рівня сироваткового IgA ( $p<0,05$ ) і рівня сироваткового IgG ( $p<0,01$ ). Концентрація IgA в сироватці крові була найнижчою в групі дітей на замісній терапії ВВІГ (0,798±1,341 г/л) і найвищою — у групі контролю (2,95±1,16 г/л). Сироваткові рівні IgM (0,98±1,44 г/л) та IgG (0,99±1,44 г/л) були найнижчими в групі дітей, які отримували замісну терапію ВВІГ. Рівень IgG був вищим у групі дітей зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (9,14±4,56 г/л), ніж у групі дітей, які отримували замісну терапію ВВІГ (0,99±1,44 г/л), але нижчим, ніж у групі контролю (15,3±0,9 г/л).

У таблиці 3 наведено результати субпопуляцій лімфоцитів в основних групах та групі контролю. Рівень T-лімфоцитів був дещо більшим у дітей із ПІД на замісній терапії ВВІГ (72,3±17,3%) порівняно з дітьми з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (51,8±10,9%), але був нижчим, ніж у дітей групи контролю (85,7±9,2%). Між групою ПІД на замісній терапії ВВІГ і групою контролю статистичної значущості не виявлено за рівнем CD4+ T-хелперів (за t-критерієм Стьюдента  $p>0,05$ ) у відсотковому значенні, а за всіма іншими показниками субпопуляцій лімфоцитів виявлено достовірну

різницю ( $p<0,01$ ). За результатами проведення порівнянь показників субпопуляцій лімфоцитів між групою ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою контролю статистичної значущості не виявлено для B-лімфоцитів (CD19+) ( $p>0,05$ ) в абсолютному значенні, а за всіма іншими показниками виявлено статистично значущу відмінність ( $p<0,01$ ). Порівнюючи групу дітей з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення з групою дітей із ПІД, які отримували замісну терапію ВВІГ, не виявлено статистично значущих відмінностей у таких субпопуляціях: абсолютна кількість B-лімфоцитів (CD19+) ( $p>0,05$ ), абсолютна кількість T-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) ( $p>0,05$ ), NK-клітин (CD3-CD16/56+) ( $p>0,05$ ) у відсотковому значенні.

Відносна та абсолютна кількість B-лімфоцитів була найнижчою в групі дітей із ПІД, які отримували замісну імуноглобулінову терапію, 8,7±7,5% (302,8±291,1×10<sup>9</sup>/л), при цьому рівень B-лімфоцитів (CD19+) в інших групах був вищим. Як відомо, B-лімфоцити забезпечують антитілоопосередковий імунітет.

## Висновки

Дослідження показало, що найчастішим клінічним проявом у дітей із ПІД були реци-

дивні бактеріальні інфекції, які потребували госпіталізації і тривалого лікування антибіотиками. Розвиток бронхоектазів пов'язаний із рецидивними хронічними бронхітами та пневмоніями, несвоєчасним діагностуванням дефіциту антитіл і запізнлим початком регулярної замісної імуноглобулінової терапії. Аутоімунні захворювання в деяких дітей із ПІД спостерігалися поряд з інфекційними патологіями. Серед дітей із запізнлюю діагностикою агаммаглобулінемії спостерігалися тяжкі інвазивні інфекції, такі як остеомієліт і сепсис.

Дані імунологічного обстеження показали, що більшість показників субпопуляцій лімфоцитів основних груп достовірно відрізнялися від показників групи контролю, що призвело до порушення формування імунного захисту після вакцинації в дітей основних груп. Однак між групою дітей із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення та групою контролю не виявлено статистично значущої відмінності показників абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD19+).

Тому в дітей із ПІД, 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 дітей із ПІД пов'язані з використанням живих вакцин у разі порушення клітинної ланки імунної системи. У пацієнтів із ПІД, 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 є найнижчими в групі дітей із ПІД на замісній імуноглобуліновій терапії. Діти з ПІД антитіл отримують замісну терапію імуноглобулінами і залежать від наявності в них захисних рівнів специфічних антитіл проти інфекційних агентів, у тому числі інфекції, яким можна запобігти за допомогою вакцинації.

Розуміння клінічних та імунологічних особливостей дітей із ПІД дає змогу швидко визначити відсутність антитіл і призначити замісну терапію препаратами імуноглобулінів для запобігання ускладненням бактеріальних інфекцій та підвищення якості життя пацієнта.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. (2016). Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol.* 171(3–4): 180–193.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (5): 1186–1205.e1–78.
- Bonilla FA. (2018). Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 141: 474–481.
- 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].
- Chernyshova LI, Kostyuchenko LV, Romanushyn Yalu ta in. (2011). *Diahnostyka ta vybir terapii u khvorykh iz syndromom Viskota–Oldricha. Sovremennaia pedyatryia.* 4: 116–121. [Чернишова ЛІ, Костюченко ЛВ, Романишин ЯЮ та ін. (2011). Діагностика та вибір терапії у хворих із синдромом Віскота–Олдріча. *Современная педиатрия.* 4: 116–121].
- Chernyshova LI, Lapiy FI, Volokha AP (redaktery). (2019). *Imunoprofilaktyka infektsiynykh khvorob. 2-e vyd., pererob.* Kyiv: VSV Medytsyna: 318. [Чернишова ЛІ, Лопій ФІ, Волоха АП (редактори). (2019). *Імунопрофілактика інфекційних хвороб. 2-е вид., перероб.* Київ: ВСВ Медицина: 318].
- 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].
- Liu L, Okada S, Kong XF et al. (2011). Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL–17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Experimental Medicine.* 208 (8): 1635–1648.
- Shah I, Rahangdale A, Bhatnagar S. (2013). Liver Abscesses and Hyper IgM Syndrome. *J. Family Med. Prim. Care.* 2(2): 206–208.
- 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.
- Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et al. (2011). Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics.* 127 (5): 810–816.
- Volokha AP, Boiarchuk OR, Bondarenko AV. (2020). *Vaktsynatsiia ditei z pervynnymu imunodefitsytamy. Metodichni rekomendatsii.* Kyiv: Znannia. [Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. (2020). *Вакцинація дітей з первинними імунодефіцитами. Методичні рекомендації.* Київ: Знання].
- 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 ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +38 (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0001-9220-4403>.  
Стаття надійшла до редакції 13.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.