

УДК 616.915:616.916.1:616.931:616.981.551]-052-084:615.37

А.П. Волоха, Г.М. Лісовська, А.В. Бондаренко, А.М. Гільфанова

Стан захищеності імуноскомпроментованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5

For citation: Volokha AP, Lisovska HM, Bondarenko AV, Hilfanova AV. (2022). The protection of immunocompromised patients against measles, rubella, diphtheria and tetanus. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5.

Мета — вивчити стан захищеності від вакцинерованих інфекцій у дітей з первинними імунodefіцитами (ПІД) та в дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був рівень напруженості гуморального імунітету проти вірусних (кір, краснуха) і бактеріальних (дифтерія, правець) вакцинерованих інфекцій в імуноскомпроментованих пацієнтів. Захисний рівень специфічних антитіл класу IgG проти вакцинальних антигенів спостерігався у 58 дітей з ПІД та 20 дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Серед 58 дітей з ПІД було 26 дітей зі збереженою функцією антитілоутворення та 32 дитини з дефіцитами антитілоутворення та комбінованими імунodefіцитами, які перебувають на замісній терапії препаратами імуноглобулінів. Стан напруженості імунітету імуноскомпроментованих пацієнтів порівнювали з показниками здорових дітей групи контролю.

Результати. У групі дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення, щеплених вакциною проти кору та краснухи, захисний рівень антитіл проти кору мали 94,4%, проти краснухи — 100%. Захищеними від правця були 78,6% щеплених дітей цієї групи і лише 57,1% — від дифтерії. Усі діти з ПІД із порушенням антитілоутворення, які отримують замісну терапію препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ), були захищені проти кору, краснухи, дифтерії та правця. Серед 10 пацієнтів на імуносупресивній терапії, щеплених вакциною проти кору та краснухи, антитіла проти вірусу кору в захисному титрі відмічалися у 80%, краснухи — у 90% дітей. Майже всі діти з ревматичними захворюваннями на імуносупресивній терапії, щеплені проти правця та дифтерії, були захищені від цих збудників, за винятком 2 (14,2%) із 14 дітей, які не мали антитіл до дифтерії. Діти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом мали недостатній захист від дифтерії та правця, лише 3 (50%) із 6 дітей мали антитіла в захисному титрі проти правця, у жодного пацієнта з цією патологією не виявлено антитіл проти дифтерії.

Висновки. За отриманими даними, більшість пацієнтів із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення можуть формувати достатню імунну відповідь на щеплення проти вірусних (кір, краснуха) та бактеріальних (правець) інфекцій. Замісна терапія препаратами ВВІГ дає змогу захистити дітей з ПІД, які мають порушення функції антитілоутворення, від вакцинерованих інфекцій. Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих за Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, зберігають поствакцинальний захист антитіл проти вакцинерованих інфекцій. Імунний захист від вакцинерованих інфекцій знижений у хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом, вони потребують ретельного спостереження і за необхідності проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

The protection of immunocompromised patients against measles, rubella, diphtheria and tetanus

A.P. Volokha, H.M. Lisovska, A.V. Bondarenko, A.M. Hilfanova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to study the state of protection against vaccine-controlled infections in children with primary immunodeficiency (PID) and in children on immunosuppressive therapy.

Materials and methods. The object of the study was the level of intensity of humoral immunity against viral (measles, rubella) and bacterial (diphtheria, tetanus) vaccine-controlled infections in immunosuppressed patients. Protective levels of specific IgG antibodies against vaccine antigens were determined in 58 children with primary immunodeficiency and 20 children receiving immunosuppressive therapy. Among the 58 children with primary immunodeficiency, there were 26 children with preserved antibody function and 32 children with antibody deficiencies and combined immunodeficiencies on immunoglobulin replacement therapy. The state of immunity of immunocompromised patients was compared with that of healthy children in the control group.

Results. In the group of children with PID with preserved antibody function, vaccinated against measles, rubella and 94.4% of children had a protective level of antibodies against measles, 100% of children against rubella. 78.6% of vaccinated children in this group were protected against tetanus and only 57.1% were protected against diphtheria. All children with PID with impaired antibody production receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy (IVIG) were protected against measles, rubella, diphtheria, and tetanus. Among 10 patients on immunosuppressive therapy vaccinated against measles and rubella, antibodies to the measles virus in the protective titer were detected in 80% of children, to rubella — in 90% of patients in this group. Almost all children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy vaccinated against tetanus and diphtheria were protected against these pathogens, except for 2 out of 14 (14.2%) children who did not have antibodies to diphtheria. Children with glomerulonephritis with nephrotic syndrome had insufficient protection against diphtheria and tetanus, only 3 out of 6 (50%) children had antibodies in the protective titer against tetanus, no patient with this pathology had antibodies against diphtheria.

Conclusions. The findings of the studies suggest that most patients with PID with preserved antibody function may develop a sufficient immune response to vaccination against viral (measles, rubella) and bacterial (tetanus) infections. IVIG replacement therapy protects children with PID against vaccine-controlled infections that impair antibody production. Most children with rheumatic diseases vaccinated according to the Calendar before starting immunosuppressive therapy retain postvaccination protection of antibodies against vaccine-controlled infections. Immune protection against vaccine-controlled infections is reduced in patients with glomerulonephritis with nephrotic syndrome, they need close monitoring and, if necessary, replacement therapy with immunoglobulins.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

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

Вступ

Хронічні хвороби та імуносупресія підвищують ризик захворюваності на вакцинеровані інфекції, частоту виникнення ускладнень і рівень смертності від цих інфекцій [1,14]. Безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на неї стають життєво важливими аспектами супроводження таких пацієнтів [17]. Водночас імунна відповідь на щеплення в імуноскомпроментованих осіб може бути недостатньою [16,18]. Ефективність вакцинації в осіб з імунодефіцитами залежить від характеру ураження імунної системи та ступеня імуносупресії [14]. Серед імуноскомпроментованих осіб виділяють первинні (вроджені) імунодефіцити (ПІД) та вторинні імунодефіцити. На сьогодні описано понад 450 нозологічних форм ПІД, для більшості з яких підтверджено генетичну етіологію. ПІД різняться за характером порушення функцій імунної системи та ступенем імуносупресії, від яких залежить схильність до інфекцій, а також відповідь на імунізацію та ризики ускладнень після вакцинації живими вакцинами [2,3,15]. Пацієнти з первинними дефіцитами антитілоутворення отримують замісну терапію препаратами імуноглобуліну і залежать від наявності в них захисного рівня специфічних антитіл проти інфекційних збудників, у тому числі вакцинерованих інфекцій [5,15]. Діти з ПІД, у яких збережена функція антитілоутворення, здатні формувати імунну відповідь на щеплення, хоча можуть швидше втрачати її з часом. Обмеження у проведенні вакцинації дітей з ПІД стосуються застосування живих вакцин за наявності ураження клітинної ланки імунітету. Навіть субоптимальна поствакцинальна імунна відповідь важлива в захисті від інфекційних хвороб в осіб із ПІД з частково збереженою функцією антитілоутворення [17].

Вторинні імунодефіцити — набуті стани з втратою або дефіцитом компонентів імунної системи, зумовленим прогресуванням деяких захворювань або їх лікуванням. Проведення імуносупресивної терапії в дітей з ревматичними захворюваннями пригнічує імунну відповідь, можлива втрата імунної пам'яті після попередньо проведених щеплень [9]. Пацієнти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом також є вразливою групою щодо вакцинерованих інфекцій, оскільки поствакцинальний імунітет може знижуватися на тлі імуносупре-

сивної терапії, а також характерна втрата специфічних антитіл при протеїнурії [5,14].

Захист від вакцинерованих інфекцій в імуноскомпроментованих пацієнтів є надзвичайно актуальним в Україні. Колективний імунітет проти вакцинерованих інфекцій недостатній, про що свідчать епідемія кору в період 2017–2019 рр., періодичні спалахи поліомієліту. За останні роки в Україні реєструються поодинокі випадки захворювання на дифтерію та правець [6].

Тому актуальним є вивчення імунного захисту від вакцинерованих інфекцій в імуноскомпроментованих осіб. Дослідження, проведені у світі, свідчать про різний рівень захисту від інфекційних хвороб дітей та дорослих, які отримують імуносупресивну терапію. В Україні практично немає даних щодо імунного захисту дітей з ПІД від вакцинерованих інфекцій.

Мета дослідження — вивчити стан імунного захисту від вакцинерованих інфекцій у пацієнтів із ПІД та в дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети в імуноскомпроментованих пацієнтів визначали рівень напруженості гуморального імунітету проти вірусних (кір, краснуха) та бактеріальних (дифтерія, правець) вакцинерованих інфекцій. Дослідження проводили в КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Рівень специфічних антитіл класу IgG проти вакцинальних антигенів визначали у 58 дітей з ПІД, у 20 дітей, які отримують імуносупресивну терапію, та 18 вакцинованих дітей без імуносупресії, які становили групу контролю. Серед 58 дітей з ПІД було 26 дітей із ПІД, які мали збережену або частково збережену функцію антитілоутворення, та 32 дитини з первинними дефіцитами антитілоутворення та комбінованими імунодефіцитами, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобулінів. У групі 20 дітей, які отримували імуносупресивну терапію, було 6 дітей з гломерулонефритом із нефротичним синдромом, 13 дітей з ревматичними захворюваннями та 1 дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом.

У спостережуваних дітей проводили загальноклінічні (збір інформації про тривалість та

схеми лікування імуносупресивними препаратами, про тривалість та дози замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) у пацієнтів із ПІД) та епідеміологічні (збір інформації про вакцинальний статус у пацієнтів основних груп дослідження та групи контролю) методи дослідження.

Для визначення рівня специфічних антитіл класу IgG до кору, краснухи, дифтерії, правця застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) (Enzygnost, захисний титр антитіл до кору — >150 МО/мл, до краснухи — >4 МО/мл, IBL International GMBH, захисний титр антитіл до дифтерії та правця — $>0,1$ МО/мл). Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів математичної статистики із використанням середніх величин з оцінкою достовірності розбіжностей у досліджуваних групах за допомогою Т-критерію Стюдента і критерію Манна—Уїтні.

Математичну обробку даних дослідження виконували із застосуванням стандартних статистичних пакетів «Excell» та «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

1. Характеристика пацієнтів та їхнього вакцинального статусу.

Діти основних груп дослідження та групи контролю отримали щеплення дифтерійним та правцевим анатоксинами в складі вакцини АКДП/АаКДП та ревакцинацію вакцинами АаКДП/АДП/АДП-м. Вакцинація проти кору та краснухи проведена вакциною КПК.

Групу дітей з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення ($n=26$) становили: пацієнти із дефіцитом субкласів IgG (2); пацієнти із селективним дефіцитом IgA (2); пацієнти із загальним варіабельним імунодефіцитом (2); дитина з транзиторною гіпогаммаглобулінемією (1); пацієнти з гіпогаммаглобулінемією недиференційованою (2); дитина з комбінованим імунодефіцитом не уточненим (1); пацієнти із синдромом гіпергаммаглобулінемії Е (2); дитина із синдромом Луї—Бар (1); дитина із синдром Ханнекем (1); пацієнти з хронічною гранулематозною хворобою (2); дитина із синдромом активованої фосфоінозитол-3-кінази, APDS I типу (1); пацієн-

ти з імунодефіцитом недиференційованим (9). Діти цієї групи мали нормальний або частково знижений рівень IgG у сироватці крові і на момент обстеження не отримували замісної терапії імуноглобулінами. Серед пацієнтів цієї групи були діти з вродженими дефектами фагоцитозу та дефектами імунної дизрегуляції. Вік дітей на момент обстеження становив від 4 до 17 років (у середньому — $10,7 \pm 0,9$ року). З цієї групи дослідження вакцинацію проти кору та краснухи отримали 18 дітей (7 дітей — 1 доза, 11 дітей — 2 дози). Проти дифтерії та правця вакциновані 14 дітей, повністю отримали вакцинацію згідно з Календарем профілактичних щеплень проти дифтерії та правця 7 із 14 дітей.

Серед 32 дітей з ПІД, які отримують замісну терапію ВВІГ, були пацієнти з різними формами гіпогаммаглобулінемії: спадковою гіпогаммаглобулінемією (14); загальним варіабельним імунодефіцитом (5); дефіцитом субкласів імуноглобуліну G1 (2); дефіцитом субкласів імуноглобуліну G1+G3 (2); дитина із синдромом гіперімуноглобулінемії М (1); дитина з дефіцитом специфічних антитіл (1) та дитина із гіпогаммаглобулінемією недиференційованою (1). Також замісну терапію препаратами імуноглобулінів отримував 1 пацієнт із синдром Ніймеген, 1 пацієнт із ПІД недиференційованим, 1 хворий з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом та 3 пацієнти із синдромом гіперімуноглобулінемії Е. Вік дітей на момент обстеження становив від 4 до 17 років (у середньому — $10,0 \pm 0,7$ року). Усім дітям цієї групи дослідження замісну терапію ВВІГ призначили як основний метод компенсації імунної недостатності в дозі 200–800 мг/кг/місяць. Рівень антитіл проти кору і краснухи, взятий перед наступним введенням імуноглобуліну (передтрансфузійний), визначали в сироватці крові. Інтервал між введеннями препаратів імуноглобуліну становив 4–4,5 тижня. Тривалість замісної терапії на момент обстеження становила від 6 місяців до 8 років.

Серед 20 вакцинованих дітей на імуносупресивній терапії були 6 пацієнтів із гломерулонефритом із нефротичним синдромом; 9 пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА); 2 дитини із системною склеродермією; 1 дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом; 1 дитина із системним червоним вовчаком та 1 пацієнт із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Діти цієї групи отримували імуносупресивну терапію терміном від 1 місяця до 8 років

Таблиця 1

Стан захищеності від кору та краснухи в дітей обстежених груп

Показник	Група дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення (n=18)	Група дітей з ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=24)	Група дітей на імуносупресивній терапії (n=10)	Група контролю (n=15)
Наявність захисного рівня антитіл				
Проти кору, абс. (%)	17 (94,4)	24 (100,0)	8 (80)	15 (100,0)
Проти краснухи, абс. (%)	18 (100,0)	24 (100,0)	8 (80)	14 (93,3)
Середній рівень антитіл				
Проти кору, МО/мл	3549,2±233,3	1580,1±233,4*, **	12579±7981*	7578,9±2630**
Проти краснухи, МО/мл	222,9±54,9	121,6±24,8	105,9±30,2	145,4±77,5

Примітки: * — різниця достовірна між показниками групи дітей на замісній терапії ВВІГ, групи дітей на імуносупресивній терапії (p<0,01),

** — різниця достовірна між показником групи дітей на замісній терапії ВВІГ та показником групи контролю (p<0,01).

(у середньому — 1,56±0,45 року). Імуносупресивна терапія включала: комбіновану терапію преднізолоном 40 мг і метотрексатом 15 мг/м²/тиждень; монотерапію преднізолоном у дозі 15–60 мг/добу; монотерапію метотрексатом у дозі 7,5–15 мг/м²/тиждень; комбіновану терапію метотрексатом 12,5 мг та адалімумабом 40 мг; комбіновану терапію преднізолоном 60 мг і циклофосфамідом 50 мг; монотерапію метилпреднізолоном у дозі 5–20 мг/добу. Серед 20 дітей цієї групи високодозову імуносупресивну терапію отримували діти з гломеруло-нефритом, нефротичним синдромом — 6 (30%), 1 (5%) дитина із системним червоним вовчаком, 2 (10%) дитини з ЮІА, 1 (5%) дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом. Низькодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження імунного захисту від дифтерії та правця отримували 7 (35%) дітей з ЮІА та 2 (10%) дитини із системною склеродермією, 1 (5%) дитина з недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Усі 20 дітей на імуносупресивній терапії були щеплені проти дифтерії та правця, 10 (50%) з них отримали щеплення вакциною КПК до початку лікування. З цієї групи дослідження 3 (30%) дитини мали дві дози вакцини КПК, інші 7 (70%) дітей були щеплені однією дозою вакцини КПК. У цій групі дітей оцінювали поствакцинальні антитіла до вакцинкованих вірусних та бактеріальних інфекцій. Середній вік дітей, які отримували імуносупресивну терапію, становив 10,6±1,2 року (ранг — 1–17 років).

Показники поствакцинального імунітету основних груп дослідження порівнювали з даними 18 дітей групи контролю (здорові вакциновані діти) віком від 3 до 16 років (у середньому — 9,2±0,9 року), серед яких повністю

щеплені проти дифтерії та правця 14 (77,8%) дітей, 2 дози — 1 (5,6%) дитина, 4 дози — 3 (16,7%) дитини. Щеплення проти кору та краснухи отримали 15 дітей групи контролю: 2 дози вакцини КПК отримали 11 (73,3%) дітей, 1 дозу — 4 (26,6%) дитини.

2. Стан захищеності від вірусних вакцинкованих інфекцій.

Для оцінки захищеності дітей досліджуваних груп від вірусних вакцинкованих інфекцій визначали рівень антитіл проти кору та краснухи (табл. 1).

За даними таблиці 1, захисну концентрацію антитіл класу IgG проти вірусу кору мали 94,4% дітей з ПІД, у яких була збережена функція антитілоутворення, усі діти були захищені від краснухи. Діти цієї групи не мали тяжкого ураження Т-клітинної та В-клітинної ланки імунної системи, вони отримали вакцинацію КПК згідно з Календарем профілактичних щеплень і, як свідчать дані дослідження, сформували імунну відповідь на вакцинальні антигени. Отже, у пацієнтів із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, без протипоказань до вакцинації живими атенуйованими вірусними вакцинами, перевагу потрібно надавати активній імунпрофілактиці вірусних інфекцій перед пасивною.

Дітям із тяжкими комбінованими імунodefіцитами протипоказана жива вакцина проти кору та краснухи, оскільки є ризик розвитку ускладнень. Тому для імунного захисту від кору та краснухи дітей із тяжкими імунodefіцитами необхідно регулярно проводити замісну терапію ВВІГ.

Усі діти з ПІД, які отримували замісну терапію ВВІГ, мали захисний рівень антитіл проти кору та краснухи перед наступним введенням препарату, що свідчить про їхній достат-

Таблиця 2

Рівень антитіл проти дифтерії та правця в імунокомпроментованих пацієнтів

Наявність специфічних антитіл	Група дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення (n=14)	Група дітей з ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=32)	Група дітей, які отримують імуносупресивну терапію (n=20)	Група контролю (n=18)
Проти правця, абс. (%) >0,1 МО/мл 0,1–0,01 МО/мл	11 (78,6) 3 (21,4)	32 (100) –	17 (85) 3 (15)	16 (88,9) 2 (11,1)
Проти дифтерії, абс. (%) >0,1 МО/мл 0,1–0,01 МО/мл	8 (57,1) 6 (42,9)	32 (100) –	12 (60) 8 (40)	13 (72,2) 5 (27,8)
Середній рівень антитіл проти дифтерії	0,85±0,11	0,59±0,11*	0,76±0,09	1,18±0,34*
Середній рівень антитіл проти правця	2,3±0,69	1,58±0,2	1,82±0,45	1,8±0,41

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками групи дітей на замісній терапії та показником групи контролю (p=0,042).

ній захист від цих вакцинерованих інфекцій. Середній передтрансфузійний рівень антитіл до вірусу кору в них був найнижчим у групі ПІД з дефектами антитілоутворення і достовірно відрізнявся від показника дітей групи контролю, однак не виявлено вірогідної різниці в рівні антитіл проти краснухи. Отже, регулярне проведення замісної терапії ВВІГ забезпечує ефективний імунний захист від кору та краснухи.

Дослідження з США щодо визначення концентрації антитіл проти кору в передтрансфузійних зразках сироватки в 10 дітей з ПІД, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну для внутрішньовенного та підшкірного введення, показало, що середній рівень нейтралізуючих антитіл проти кору в пацієнтів був в 11 разів вищим за мінімальний захисний рівень антитіл [13]. Однак вчені з США та європейських країн вказують на поступове зниження кількості антитіл проти кору в зразках плазми донорів за останні десятиліття [11]. Так, в Ізраїлі дослідження концентрації антитіл проти кору в 17 пацієнтів із тяжкими гіпогаммаглобулінами на замісній терапії препаратами імуноглобулінів виявило низький рівень антитіл проти кору в переважній більшості дітей групи дослідження і осіб групи контролю [7]. Отже, імунний захист пацієнтів із гіпогаммаглобулінемією на замісній терапії проти кору залежить від концентрації антитіл проти вірусу кору в плазмі донорів. Як свідчать дані нашого дослідження та роботи інших вчених, замісна терапія препаратами імуноглобулінів у дозі 400–500 мг/кг кожні 4 тижні забезпечує достатній імунний захист від кору та краснухи.

Серед 10 дітей на імуносупресивній терапії, які отримали щеплення КПК (7 (70%) дітей — 1 доза, 3 (30%) дитини — 2 дози), захисний титр

антитіл проти кору мали 8 (80%) дітей, краснухи — 9 (90%) вакцинованих дітей.

При обстеженні 15 вакцинованих дітей групи контролю достатній імунний захист від кору та краснухи мали 12 (80%) дітей. Середня концентрація антитіл проти кору та краснухи в дітей з ревматичними захворюваннями на імуносупресивній терапії не відрізнялася від показника дітей групи контролю.

Відповідно до даних дослідження з Нідерландів, серед 400 пацієнтів з ЮІА поширеність захисної концентрації антитіл проти краснухи була значно нижчою (ВІШ: 0,4; 95% ДІ: 0,3–0,7) порівняно зі здоровими особами групи контролю, тоді як показники серопротекції проти кору не різнилися між хворими та здоровими пацієнтами (ВІШ: 1,4; 95% ДІ: 0,8–2,5) [9]. Дослідження стану поствакцинального захисту 90 дітей з ЮІА [9], показало недостатній захист пацієнтів від вакцинерованих інфекцій. Захисний рівень антитіл проти кору виявили у 45 (50%) дітей з ЮІА, проти краснухи — у 88 (98%). За отриманими даними, у дітей з ревматичними захворюванням, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається достатній імунний захист від вакцинерованих вірусних інфекцій.

3. Стан захищеності від бактеріальних вакцинерованих інфекцій.

За даними таблиці 2, у групі дітей з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення, щеплених проти правця та дифтерії, захисний рівень антитіл проти правця мали 11 (78,6%) з 14 дітей, проти дифтерії — 8 (57,1%) дітей. Понад 40% (6 дітей) з ПІД не мали захисту від дифтерії, що свідчить про недостатній поствакцинальний рівень захисту дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення.

Під час обстеження 32 дітей з ПІД з порушенням антитілоутворення, які отримували замісну терапію ВВІГ, виявлено, що всі діти мали достатній рівень захисту від правця та дифтерії. Хоча середній рівень антитіл проти правцевого та дифтерійного анатоксинів у передтрансфузійних зразках сироватки крові дітей з ПІД вірогідно відрізнявся від показника дітей групи контролю, він був вищим за мінімальний захисний рівень від цих збудників.

Наявність специфічних антитіл у препаратах імуноглобуліну, що отримували діти, залежить від рівня напруженості імунітету в донорів, як поствакцинального, так і після перенесених інфекцій. Це підтверджують дані дослідників із Бразилії, які вказують на гарний захист від дифтерії, правця, кору та вітряної віспи у пацієнтів із тяжкими гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ. Рівень антитіл до вказаних збудників варіює в різних зразках препаратів імуноглобулінів, однак усі пацієнти мають захисний рівень антитіл проти цих вакцинкерованих інфекцій [10].

У дітей з ПІД, які отримували замісну терапію препаратами ВВІГ, ми провели дослідження взаємозв'язку наявності імунного захисту від вакцинкерованих інфекцій з дозою та інтервалом між введенням ВВІГ. За отриманими даними, захисний рівень антитіл від дифтерії перед наступною дозою імуноглобуліну (за 16–35 днів після останньої інфузії) корелював із дозою імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили $r=-0,17$), з інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну (прямий зв'язок слабкої сили $r=0,06$) та передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили, $r=-0,19$). Рівень захисту від правця перед наступною дозою імуноглобуліну (за 16–35 днів після останньої інфузії) також корелював із дозою імуноглобуліну (прямий зв'язок слабкої сили $r=0,21$), з інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили $r=-0,05$) та передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили, $r=-0,19$).

Водночас дослідники з Бразилії не виявили різниці в рівні антитіл проти кору та правця між пацієнтами із тяжкими гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ у дозі 500 мг/кг і групою хворих, які отримували дозу нижче 500 мг/кг.

Під час дослідження поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця у 20 ді-

тей, які отримували імуносупресивну терапію, встановили, що захищеними від правця були 17 (85%) дітей, від дифтерії – 12 (60%) дітей. У всіх 6 (100%) пацієнтів із гломерулонефритом з нефротичним синдромом не було імунного захисту від дифтерії, у 3 (50%) із них також не було імунного захисту від правця.

За результатами оцінки стану захищеності від правця та дифтерії дітей групи контролю, захисний рівень антитіл проти правця мали 16 (88,9%) з 18 дітей, проти дифтерії – 72,2% (13 з 18 дітей). Вірогідної різниці між показниками середнього рівня антитіл до правця та дифтерії в дітей основних груп та групи контролю не виявили ($p>0,05$).

За отриманими даними, переважна більшість дітей з ревматичними захворюваннями мали гарний захисний рівень антитіл проти правця та дифтерії, середня концентрація антитіл проти цих збудників не відрізнялася від показника дітей групи контролю.

Дані літератури суперечливі щодо захищеності проти дифтерії та правця пацієнтів із ревматичними захворюваннями, однак більшість досліджень вказує на достатній поствакцинальний захист дітей, які отримують імуносупресивну терапію. За даними вчених із Нідерландів, у 400 пацієнтів з ЮІА рівень антитіл проти дифтерії та правця був нижчим порівняно з 2176 здоровими особами з групи контролю, виявлена вірогідна різниця між рівнем серопротекції проти цих збудників у хворих на ЮІА та контрольною групою [8]. Відмінність може бути зумовлена різницею у віці, що підтверджує також дослідження М.М. Kostik та інш., яке вказує на старший вік дітей як один із предикторів наявності імунного захисту від дифтерії в дітей з ЮІА [9]. Дослідники відмічають захисний рівень антитіл проти дифтерії лише у 50% дітей з ЮІА. Водночас вчені з США вказують, що у 26 (89,7%) з 29 пацієнтів віком 2–5 років з поліартикулярним ЮІА, які отримують підшкірний абатасепт, виявлені захисні рівні антитіл проти дифтерії. Метотрексат і кортикостероїди в низьких дозах не впливають на рівень антитіл в обох дослідженнях [4,9].

Висновки

У результаті проведеного дослідження доведено, що більшість дітей з ПІД, при яких збережена функція антитілоутворення, мають гарний поствакцинальний захист від кору та краснухи, що свідчить про ефективність вакцинації в за-

хисті дітей від цих інфекцій. Водночас відмічається знижений імунний захист від дифтерії у 42,9% дітей з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення. Вакцинація дифтерійно-правцевим анатоксином безпечна для всіх дітей з ПІД. У пацієнтів з ПІД із збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення важливо контролювати рівень антитіл проти дифтерійного та правцевого анатоксинів і за необхідності розглядати введення додаткових доз вакцини проти дифтерії та правця.

Захищеними проти вакцинкованих вірусних і бактеріальних інфекцій є всі діти з ПІД, які отримують замісну терапію ВВІГ. Хоча рівень антитіл проти цих інфекцій у них вірогідно нижчий за концентрацію специфічних антитіл у дітей групи контролю, однак вищий за необхідний мінімальний захисний рівень.

Більшість дітей із ревматичними захворюваннями, вакцинованих за Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, зберігають поствакцинальний захист антитіл проти вакцинкованих інфекцій. Імунний захист від вакцинкованих інфекцій знижений у хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом. Такі особи потребують ретельного спостереження і за необхідності проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Робота виконана за підтримки фінансування МОЗ України в рамках виконання НДР «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Blanchard-Rohne G. (2021). Vaccination in children with autoimmune disorders and treated with various immunosuppressive regimens: a comprehensive review and practical guide. *Front. Immunol.* 12: 711637.
2. 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.
3. Bonilla FA. (2018). Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 141: 474–481.
4. Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV et al. (2020). Maintenance of antibody response to diphtheria / tetanus vaccine in patients aged 2–5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatric Rheumatology.* 18: 19.
5. Chernyshova LI, Lapiy FI, Volokha AP. (2019). Immunoprofilaktyka infektsiynykh khvorob. 2-e vyd., pererob. Kyiv: VSV Medytyna. [Чернишова ЛІ, Лопій ФІ, Волоха АП. (2019). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. 2-ге вид., перероб. Київ: ВСВ Медицина: 318].
6. Dmytruk VI, Zaslavskaya HO. (2017). Immunoprofilaktyka infektsiynykh zakhvoriuvan u ditei: dosiahnennia ta problemy. Antyvaktsynalni rukh yak faktor pereshkody v provedenni imunizatsii naselennia. *Aktualna infektologiya.* 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].
7. Hassin O, Abu Freih Y, Hazan R et al. (2021). Trough Concentrations of Specific Antibodies in Primary Immunodeficiency Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Med.* 10: 592. doi: 10.3390/jcm10040592.
8. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA et al. (2012). Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 71 (6): 948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.
9. 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: 108. doi: 10.1186/s12969-021-00594-2.
10. 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.
11. Simon TL, FitzGerald P, Kühne M et al. (2018). Longitudinal changes in measles antibody titers in plasma donors and minimum antibody levels of immunoglobulin products for treatment of primary immunodeficiency. *Transfusion.* 58: 3065–3071. doi: 10.1111/trf.15014.
12. Sobh A, Bonilla FA. (2016). Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 4: 1066–1075.
13. Vandeberg P, Cruz MC, Griffin R. (2018). Measles antibody trough levels after treatment with immunoglobulin products and predicted levels assuming lower measles antibody specifications. *Transfusion.* 9999: 1–6. doi: 10.1111/trf.15024.
14. Volokha AP. (2019). Vaktsynatsiya detey s khronicheskimi zabolevaniyami. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa.* 7 (4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей з хроніческими захворюваннями. *Педіатрія. Восточная Европа.* 7 (4): 644–660].
15. Volokha AP, Boiarchuk OR, Bondarenko AV. (2020). Vaktsynatsiya ditei z pervynnymy imunodefitsytamy. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv, Znannia. [Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунодефіцитами. *Методичні рекомендації.* Київ, Знання].
16. Volokha AP, Chernyshova LI, Raus IV, Demchyshyna IV. (2014). Postvaktsynalniy imunitet proty koru ta epidemichnoho parotyty u VIL infikovanykh ditei. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (64): 126–131. [Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ, Демчишина ІВ. (2014). Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ інфікованих дітей. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (64): 126–131]. doi: 10.15574/SP.2014.64.126.
17. Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhysti vid infektsiiy osib z pervynnymi imunodefitsytamy. *Sovremennaya pedyatryia.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунодефіцитами. *Современная педиатрия.* 2: 140–145].
18. Volokha AP, Raus IV, Donskoi Ble ta in. (2016). Imunitet proty dyfterii ta pravtsia v ditei z VIL-infektsiiei. *Zdorove rebenka.* 7 (75): 124–129. [Волоха АП, Раус ІВ, Донской БС та ін. (2016). Імунітет проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією. *Здоровье ребенка.* 7 (75): 124–129]. doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86738.

Відомості про авторів:

Волоха Алла Петрівна — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Лісовська Ганна Миколаївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д. мед. н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика,

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

Гільфанова Анна Михайлівна — к. мед. н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика,

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.