

УДК 616.988.23053.4/.7085.371085.357/.36109706036.8:612.017:313.13

**М.І. Кравців¹, Г.М. Лісовська², В.М. Дудченко¹,
В.А. Шамрай³, О.А. Таран³, Н.В. Титаренко³, А.В. Вознюк³,
А.В. Костюченко³, С.О. Качула³**

Вплив імуносупресивної терапії на стан імунного захисту в дітей

¹Полтавський державний медичний університет, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 6(142): 20-26. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).2026

For citation: Kravtsov MI, Lisovska AM, Dudchenko VM, Shamrai VA, Taran OA, Tytarenko NV et al. (2024). Influence of immunosuppressive therapy on the state of immune protection in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 20-26. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).2026.

Для лікування ревматологічних захворювань, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому і нефротичного синдрому в дітей застосовується глюкокортикостероїдна терапія з цитостатиками або без них. Серйозним побічним ефектом цих препаратів є імуносупресія. **Мета** — дослідити імунологічні показники в дітей, які отримують імуносупресивну терапію, для визначення тактики вакцинації.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 50 здорових дітей (група порівняння) та 34 дитини, які отримували імуносупресивну терапію з приводу ревматологічної патології, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому або нефротичного синдрому (досліджувана група). Пацієнти, які отримували високодозову імуносупресивну терапію (n=16), становили I підгрупу, а ті, хто отримував низькодозову імуносупресивну терапію (n=18), — II підгрупу. Субпопуляції лімфоцитів крові визначали методом проточної цитометрії, сироваткові імуноглобуліни — методом радіальної імунодифузії. Статистичний аналіз виконували з використанням пакета програм «SPSS 23.0».

Результати. У дітей, які отримували імуносупресивну терапію, встановлено достовірне збільшення кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниження В-лімфоцитів (CD19+) і НК-клітин (CD3-CD16/56+), тоді як середні рівні сироваткових IgA, IgM, IgG не відрізнялися від показників здорових дітей, що свідчить про збереження гуморального імунітету. Проте в дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію, виявлено дозозалежне зниження рівня сироваткових IgA, IgM та IgG відповідно в 1,7, 1,3 раза і на 18,9%.

Висновки. Вакцинація дітей до початку імуносупресивної терапії з приводу ревматологічної патології або нефротичного синдрому є доцільною.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імуносупресивна терапія, субпопуляції лімфоцитів, сироваткові імуноглобуліни, вакцинація, діти.

Influence of immunosuppressive therapy on the state of immune protection in children

**M.I. Kravtsov¹, A.M. Lisovska², V.M. Dudchenko¹, V.A. Shamrai³, O.A. Taran³, N.V. Tytarenko³,
A.V. Vozniuk³, A.V. Kostiuhenko³, S.O. Kachula³**

¹Poltava State Medical University, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

For the treatment of rheumatological diseases, autoimmune lymphoproliferative syndrome and nephrotic syndrome in children, glucocorticosteroid therapy with/without cytostatics is used. Immunosuppression is a serious side effect of these medications.

Aim — to investigate immunological parameters in children receiving immunosuppressive therapy in order to determine vaccination tactics.

Materials and methods. 50 healthy children (comparison group) and 34 children who received immunosuppressive therapy for rheumatological pathology, autoimmune lymphoproliferative syndrome or nephrotic syndrome (study group) participated in the study. Patients who received high-dose immunosuppressive therapy (n=16) made up the subgroup I, low-dose immunosuppressive therapy (n=18) — the subgroup II. Determination of subpopulations of blood lymphocytes was carried out by the method of flow cytometry, serum immunoglobulins — by the method of radial immunodiffusion. Statistical analysis was performed using the SPSS 23.0 software package.

Results. In children who received immunosuppressive therapy, a significant increase in the number of T-lymphocytes (CD3+), a decrease in B-lymphocytes (CD19+) and NK cells (CD3-CD16/56+) was established, while the average levels of serum IgA, IgM, IgG did not differ from the indicators of healthy children, which demonstrates the preservation of humoral immunity. However, in children who received high-dose immunosuppressive therapy, a dose-dependent decrease in the level of serum IgA, IgM, and IgG was found, respectively, by 1.7, 1.3 times, and by 18.9%.

Conclusions. It is advisable to vaccinate children before starting immunosuppressive therapy for rheumatological pathology or nephrotic syndrome.

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 all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: immunosuppressive therapy, lymphocyte subpopulations, serum immunoglobulins, vaccination, children.

Сучасний менеджмент ревматологічних захворювань, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому і нефротичного синдрому, передбачає призначення глюкокортикостероїдів і цитостатиків, ефективність і безпека яких підтверджена в численних клінічних дослідженнях [9,12,14,17]. Однак слід враховувати їхній імуносупресивний ефект. При цьому варто зазначити, що клінічне застосування таких препаратів значно випереджає накопичення даних щодо механізмів їхньої імуносупресивної дії, а їхня імунорегуляторна функція й досі залишається сферою значного наукового інтересу.

Наразі в сучасній літературі залишається відкритим питання або збільшення частоти інфекцій є наслідком аутоімунного і/або запального генезу основного захворювання, що призводить до імунної дисрегуляції, чи це результат впливу імуносупресивної терапії [1,2,6]. Так, наприклад, J.F. Swart та співавт. (2013) дійшли висновку, що ризик розвитку інфекції є наслідком самого аутоімунного ураження, а не терапії [13]. Це узгоджується з іншими дослідженнями щодо різних цитостатиків [3,5,15]. Водночас інші автори наводять докази, що стероїдзберігаюча терапія асоціюється зі зниженням ризику тяжких інфекцій у дітей, адже високі дози глюкокортикостероїдів можуть збільшувати частоту інфекцій у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом утриті [1,2]. Також існує думка, що зміни імунологічного статусу пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, можуть бути наслідком більш агресивного перебігу захворювання, а не лише медикаментозного лікування [11].

Іншим відкритим питанням є безпечність вакцинації та можливість досягнення адекватної серологічної відповіді на щеплення в дітей цієї категорії [16], адже імуносупресивна терапія може не тільки пригнічувати імунну відповідь, але й спричиняти втрату імунної пам'яті після попередньої вакцинації [4]. Пацієнти з нефротичним синдромом також є вразливою групою до вакцинокерованої інфекції, оскільки поствакцинальний імунітет може бути порушений імуносупресивною терапією, а втрата специфічних антитіл часто спостерігається при протеїнурії. Тому розуміння змін імунного статусу, що відбуваються через вплив імуносупресивної терапії, є важливим для вирішення питання про доцільність вакцинації таких пацієнтів.

Мета дослідження — проаналізувати імунологічні показники в дітей, які отримують імуносупресивну терапію, для визначення тактики вакцинації.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження визначено дітей, які отримували імуносупресивну терапію з приводу ревматологічних захворювань або нефротичного синдрому на базі педіатричного та нефрологічного відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (НУОЗ України ім. П.Л. Шупика).

До дослідження залучено 84 дитини, які становили дві групи, зіставні за статтю та віком. До групи порівняння увійшли 50 (27 хлопчиків, 23 дівчаток) здорових дітей середнім віком $8,34 \pm 4,24$ року, до досліджуваної групи — 34 (18 хлопчиків, 16 дівчаток) дитини середнім віком $10,24 \pm 4,76$ року, які отримували імуносупресивну терапію з приводу ювенільного ревматоїдного артрити (суглобова форма — 14 (41,2%) дітей, системна форма — 1 (2,9%) хворий), нефротичного синдрому при гострому або хронічному гломерулонефриті — 5 (14,7%) та 2 (5,9%) випадки, відповідно, аутоімунного лімфопроліферативного синдрому — 8 (23,5%) випадків, системної склеродермії — 2 (5,9%) випадки, системного червоного вовчка та недиференційованого дифузного захворювання сполучної тканини — по 1 (2,9%) випадку (рис. 1).



Рис. 1. Розподіл пацієнтів (n=34) досліджуваної групи за видами патології, з приводу якої призначена імуносупресивна терапія, %

Таблиця 1

Відмінності в середніх значеннях показників лімфоцитів та їхніх субпопуляцій

| Показник | Досліджувана група (n=34) | Група порівняння (n=50) | Значення t_{st} |
|---|---------------------------|-------------------------|-------------------|
| | M±σ | M±σ | |
| Лімфоцити, % | 68,72±19,76 | 70,37±9,42 | -0,510 |
| Лімфоцити/мкл | 4936,5±1807,84 | 5268,6±912,9 | -1,110 |
| T-лімфоцити (CD3+), % | 95,79±29,2* | 86,26±7,75 | 2,203 |
| T-лімфоцити (CD3+), мкл | 6508,5±1840,4* | 5574,2±1444,7 | 2,602 |
| T-хелпери (CD3+CD4+), % | 45,16±10,7 | 42,4±7,02 | 1,429 |
| T-хелпери (CD3+CD4+), мкл | 3708,5±1044,6 | 3494,3±775,1 | 1,079 |
| T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), % | 48,85±14,33 | 45,32±17,1 | 0,990 |
| T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+)/мкл | 4624,1±1176,7 | 4519,3±988,0 | 0,442 |
| B-лімфоцити (CD19+), % | 22,54±14,07** | 32,6±4,14 | 4,774 |
| B-лімфоцити (CD19+), мкл | 509,5±316,5* | 660,0±172,9 | 2,807 |
| NK-клітини (CD3-CD16/56+), % | 21,52±11,59* | 27,78±4,1 | 3,514 |
| NK-клітини (CD3-CD16/56+), мкл | 824,1±529,1* | 1111,8±231,6 | 3,403 |

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

Усім дітям досліджуваної групи призначено імуносупресивну терапію з мінімальним терміном один місяць на момент обстеження, із максимальним терміном вісім років (у середньому — $1,56 \pm 0,45$ року). Імуносупресивна терапія: монотерапія преднізолоном (15–60 мг/добу), комбінована терапія преднізолоном (40 мг) і метотрексатом (15 мг), комбінована терапія метотрексатом (12,5 мг) та адалімумабом (40 мг), монотерапія метотрексатом (7,5–15 мг/тиждень), монотерапія метилпреднізолоном (5–20 мг/добу), комбінована терапія преднізолоном (60 мг) і циклофосфамідом (50 мг).

Дітей, які на момент обстеження отримували високодозову імуносупресивну терапію (n=16), віднесено до I підгрупи, із них: усі діти з нефротичним синдромом при гострому (5 випадків) або хронічному (2 випадків) гломерулонефриті, 5 дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, 3 дитини з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом та 1 дитина із системним червоном вовчаком.

До II підгрупи залучено 18 дітей із ревматологічними захворюваннями, які отримували низькодозову імуносупресивну терапію: 10 дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, 5 дітей з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, 2 дитини із системною склеродермією, 1 дитина із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

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

Статистичний аналіз виконано з використанням стандартних статистичних пакетів

Excel та пакета програм «SPSS 23,0». Дані наведено у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Для оцінювання відмінності середніх у незв'язаних вибірках застосовано t-критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок або U-критерій Манна–Вітні у разі розподілу даних, що суперечить закону нормального розподілу. Результати вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Від підлітків, батьків усіх дітей або їхніх законних представників отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняння середніх значень показників лімфоцитів та їхніх субпопуляцій у крові виявило значущі відмінності середніх значень загальної кількості T-лімфоцитів (CD3+), B-лімфоцитів (CD19+) та NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) (табл. 1).

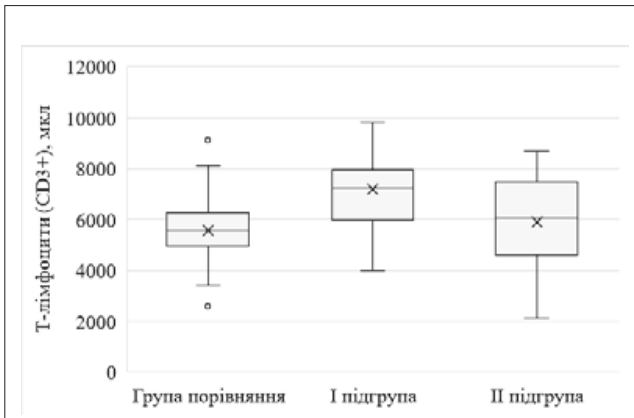
За даними таблиці 1, діти досліджуваної групи порівняно з групою порівняння мали на 9,9% та 14,4% вищі середні рівні T-лімфоцитів (CD3+) у відсотковому та абсолютному значеннях, відповідно ($p=0,030$ та $p=0,011$), на 30,9% та 22,8% нижчі відсоткові та абсолютні середні значення B-лімфоцитів (CD19+) відповідно ($p < 0,001$ та $p=0,006$), на 22,5% та 25,9% нижчі відсоткові та абсолютні середні значення NK-клітин (CD3-CD16+ CD56+) ($p=0,001$). Звертає увагу тенденція до збільшення середніх рівнів T-хелперів (CD3+CD4+) та T-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) у досліджуваній

Таблиця 2

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

| Показник | I підгрупа (n=18) | II підгрупа (n=16) | Значення t_{st} |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|
| | M±σ | M±σ | |
| Лімфоцити, % | 69,89±19,95 | 67,42±20,11 | 0,359 |
| Лімфоцити/мкл | 5091,4±1884,2 | 4762,3±1762,0 | 0,524 |
| T-лімфоцити (CD3+), % | 86,28±21,73 | 106,5±33,31* | -2,119 |
| T-лімфоцити (CD3+), мкл | 5909,8±1927,5 | 7182,1±1525,2* | -2,145 |
| T-хелпери (CD3+CD4+), % | 47,33±10,35 | 42,72±10,89 | 1,267 |
| T-хелпери (CD3+CD4+), мкл | 4008,9±1095,7 | 3370,6±900,1 | 1,842 |
| T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), % | 51,94±15,99 | 45,38±11,74 | 1,350 |
| T-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), мкл | 4785,4±1219,1 | 4442,8±1138,2 | 0,844 |
| B-лімфоцити (CD19+), % | 33,64±3,78 | 10,04±10,23** | 9,127 |
| B-лімфоцити (CD19+), мкл | 725,6±184,33 | 266,4±250,8** | 6,130 |
| NK-клітини (CD3-CD16/56+), % | 26,29±5,07 | 16,17±14,44* | 2,661 |
| NK-клітини (CD3-CD16/56+), мкл | 1149,8±308,3 | 457,7±487,6** | 5,006 |

Примітки: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з I підгрупою $p < 0,05$; ** — рівень значущості відмінностей показників порівняно з I підгрупою $p < 0,001$.



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

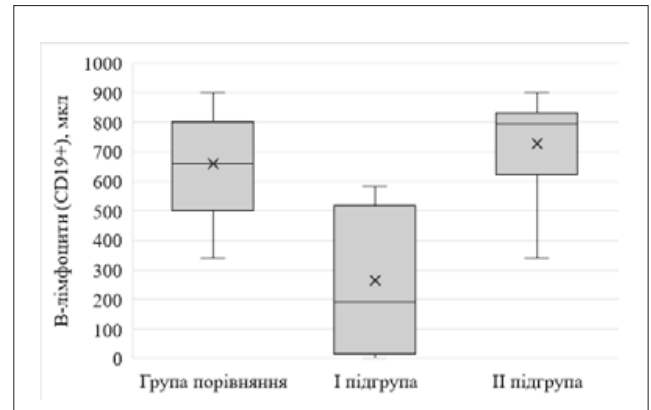
Рис. 2. Середні рівні T-лімфоцитів (CD3+) у дітей групи порівняння (n=50), I (n=16) та II (n=18) підгруп досліджуваної групи

групи, порівняно з групою порівняння, проте ці різниці не досягли рівня значущості ($p=0,06$ та $p=0,059$ відповідно).

У I підгрупі пацієнтів встановлено більші відсоткові та абсолютні середні значення T-лімфоцитів (CD3+) крові відповідно на 18,9% та 17,7%, ніж у дітей II підгрупи ($p=0,042$ та $p=0,040$), B-лімфоцитів (CD19+) у 3,4 та 2,7 раза, відповідно ($p < 0,001$) та NK-клітин (CD3-CD16/56+) в 1,6 та 2,5 раза, відповідно ($p=0,009$ та $p < 0,001$) (табл. 2, рис. 2–4).

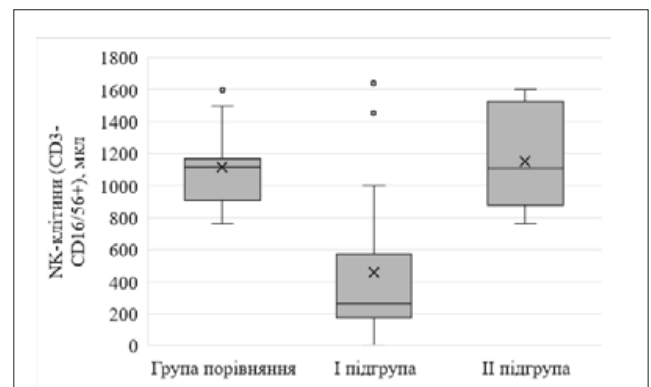
Порівняння середніх значень сироваткових імуноглобулінів не виявило значущих відмінностей середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG між дослідною групою та групою порівняння ($p > 0,05$) (табл. 3).

Відмінності між впливом низько- і високодозової імуносупресивної терапії на рівні сироваткових імуноглобулінів наведено в таблиці 4, за даними якої, у I підгрупі пацієнтів ви-



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

Рис. 3. Середні рівні B-лімфоцитів (CD19+) у дітей групи порівняння (n=50), I (n=16) та II (n=18) підгруп досліджуваної групи



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

Рис. 4. Середні рівні NK-клітин (CD3-CD16/56+) у дітей групи порівняння (n=50), I (n=16) та II (n=18) підгруп досліджуваної групи

явлено в 1,7 раза нижчі рівні IgA ($2,05 \pm 0,48$ г/л проти $3,46 \pm 1,01$ г/л у дітей II підгрупи; $p < 0,001$), в 1,3 раза нижчі концентрації IgM ($2,13 \pm 1,88$ г/л проти $2,68 \pm 0,44$ г/л, відповідно; $p=0,042$) та на 18,9% нижчі показни-

Таблиця 3

Відмінності в середніх значеннях сироваткових імуноглобулінів

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

Таблиця 4

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

| Показник | I підгрупа (n=18) | II підгрупа (n=16) | Значення t_{st} |
|----------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | M±σ | M±σ | |
| IgA, г/л | 3,46±1,02 | 2,05±0,48** | 5,078 |
| IgM, г/л | 2,68±0,44 | 2,13±1,88* | 2,424 |
| IgG, г/л | 15,92±0,99 | 12,9±2,27** | 5,086 |

Примітки: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з I підгрупою $p < 0,05$; ** — рівень значущості відмінностей показників порівняно з I підгрупою $p < 0,001$.

ки IgG (12,9±2,27 г/л проти 15,92±0,99 г/л, відповідно; $p < 0,001$) (табл. 4).

Лікування ревматологічних захворювань (таких як ювенільний ревматоїдний артрит, системна склеродермія, системний червоний вовчак тощо), аутоімунного лімфопроліферативного синдрому, нефротичного синдрому на тлі запальних уражень нирок глюкокортикостероїдними гормонами та цитостатиками приводить до зменшення запалення та поліпшення стану пацієнтів цієї категорії. Водночас одним із серйозних побічних ефектів цих препаратів є імуносупресія, яка, своєю чергою, може підвищувати ризик розвитку інфекцій.

За даними імунологічного обстеження, загальна кількість лімфоцитів у дітей досліджуваної групи достовірно не відрізнялася від показників у групі порівняння. Хоча слід зазначити, що Т-клітини відіграють важливу роль у патогенезі ревматологічних захворювань, зокрема, ювенільного ревматоїдного артриту, при якому в стадії загострення виявляється підвищена кількість як загальної кількості лімфоцитів, так і значно вищі рівні CD4+ і CD8+ Т-клітин [18].

Виявлено значну різницю в кількості Т-лімфоцитів (CD3+) між пацієнтами досліджуваної групи та дітьми групи порівняння (6508,5±1840 мкл проти 5574,2±1444 мкл; $p = 0,011$), тоді як збільшені рівні Т-хелперів (CD3+CD4+) і Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) не досягли рівня значущості порівняно з аналогічними показниками дітей групи порівняння. Кількість NK-клітин (CD3-CD16/56+) і В-лімфоцитів (CD19+) виявилася достовірно меншою в досліджуваній групі порівняно з групою порівняння. Знижен-

ня NK-клітин (CD3-CD16/56+) може пояснювати збільшення числа вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, наведених у попередніх дослідженнях [10]. Тоді як зниження В-лімфоцитів, що функціонують як антигенпрезентуючі клітини і відповідають за вироблення антитіл, може призводити до порушення гуморальної ланки імунної відповіді. Проте зниження рівня В-лімфоцитів (CD19+), виявлене в пацієнтів, не мало функціональних наслідків, оскільки досліджуваною та групою порівняння не виявлено статистично значущих відмінностей середніх значень концентрацій IgA, IgM, IgG. Проте рівні сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM та IgG, як і кількість В-лімфоцитів, були найнижчими в підгрупі пацієнтів, які отримували високодозову імуносупресивну терапію, що повною мірою показує цитотоксичний вплив поліхіміотерапії на дозозалежне зниження рівня сироваткових антитіл, тому захист від бактеріальних, грибкових і вірусних збудників знижується і виникають передумови для розвитку тяжких інвазивних інфекцій та реактивації вірусних інфекцій.

Отже, отримані дані свідчать про збереження гуморального імунітету в дітей, яким проведено курс імуносупресивної терапії, що, імовірно, пов'язано з показаним у попередніх дослідженнях підвищеним рівнем В-клітин пам'яті, які є найбільш широко представленою підмножиною клітин синовіальної рідини [8,11]. Наведені нами дані пояснюють результати нашого попереднього дослідження щодо збереження імунного захисту проти вакцинерованих інфекцій, який пацієнти цієї категорії отримували до початку лікування імуносупресивними препаратами [7]. При цьому цікаво, що суттєвої

різниці напруженості поствакцинального імунітету проти цих інфекцій у дітей, які отримували імуносупресивну терапію низького і високого ступеня, не виявлено [7]. За умови дотримання календаря щеплень і за своєчасної вакцинації більшість дітей на імуносупресивній терапії є захищеними від відповідних вакцинкерованих інфекцій.

Висновки

Імунологічне обстеження дітей, які отримували імуносупресивну терапію з приводу ревматологічної патології (ювенільного ревматоїдного артриту, системної склеродермії, системного червоного вовчака тощо), аутоімунного лімфопроліферативного синдрому або нефротичного синдрому, виявило збільшення кількості Т-лімфоцитів (CD3+), тенденцію до збільшення рівнів Т-хелперів (CD3+CD4+), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+) та одночасне

зниження В-лімфоцитів (CD19+) і НК-клітин (CD3-CD16/56+).

Встановлено, що незважаючи на виявлене нами зниження В-лімфоцитів (CD19+), середні значення рівнів сироваткових IgA, IgM, IgG у хворих, які отримували імуносупресивну терапію, достовірно не відрізнялися від показників здорових дітей ($p > 0,05$), що свідчить про збереження гуморального імунітету в пацієнтів цієї категорії. Проте наслідком цитотоксичного впливу поліхіміотерапії є дозозалежне зниження рівня сироваткових антитіл – в 1,7, 1,3 раза і на 18,9% нижчі рівні IgA, IgM та IgG відповідно в дітей, які отримували високодозову імуносупресивну терапію.

Вакцинація дітей до початку імуносупресивної терапії з приводу ревматологічної патології або нефротичного синдрому є доцільною.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG et al. (2016). The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 18(1): 210. doi: 10.1186/s13075-016-1109-8.
2. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG et al. (2012). Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 64(8): 2773–2780. doi: 10.1002/art.34458.
3. Brunner HI, Nanda K, Toth M, Foeldvari I, Bohnsack J, Milojevic D et al. (2020). Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 72(10): 1420–1430. doi: 10.1002/acr.24044.
4. Hamad Saied M, van Straalen JW, de Roock S, de Joode-Smink GCJ, Verduyn Lunel FM, Swart JF et al. (2023). Long-term immunoprotection after live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 41(37): 5477–5482. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.052.
5. Horneff G, Minden K, Rolland C, Daly ACH, Borlenghi C, Ruperto N. (2023). Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 21(1): 20. doi: 10.1186/s12969-023-00798-8.
6. Hurd A, Beukelman T. (2013). Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 15(5): 327. doi: 10.1007/s11926-013-0327-1.
7. Lisovska AM, Volokha AP, Bondarenko AV, Marushko TV, Golubovskaya YuE. (2020). State of protection against polio in children, who receive immunosuppressive therapy. *Modern pediatrics(Ukraine).* 3(107):29–32. [ЛісовськаАМ, ВолохаАП, Бондаренко АВ, Марушко ТВ, Голубовська ЮЕ. (2020). Стан захищеності від поліомієліту у дітей, які отримують імуносупресивну терапію. *Сучасна педіатрія (Україна).* 3(107): 29–32]. doi: 10.15574/SP.2020.107.29.
8. Marasco E, Aquilani A, Cascioli S, Moneta GM, Caiello I, Farroni C et al. (2018). Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 70(4): 606–615. doi: 10.1002/art.40410.
9. Matson DR, Yang DT. (2020). Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview. *Arch Pathol Lab Med.* 144(2): 245–251. doi: 10.5858/arpa.2018-0190-RS.
10. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L et al. (2019). The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 17(1): 4. doi: 10.1186/s12969-019-0305-x.
11. Nagy A, Mosdosi B, Simon D, Dergez T, Berki T. (2020). Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr.* 8: 614354. doi: 10.3389/fped.2020.614354.
12. Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T et al. (2024). Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial). *Clin Exp Nephrol.* 28(4): 337–348. doi: 10.1007/s10157-023-02431-0.
13. Swart JF, de Roock S, Wulfraat NM. (2013). What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Res Ther.* 15(3): 213. doi: 10.1186/ar4213.

14. Tan J, Renton WD, Whittle SL, Takken T, Johnston RV, Tiller G et al. (2024). Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2(2): CD003129. doi: 10.1002/14651858.CD003129.pub2.
15. Thiele F, Klein A, Windschall D, Hospach A, Foeldvari I, Minden K et al. (2021). Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatol Int.* 41(4): 751–762. doi: 10.1007/s00296-020-04774-3.
16. 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 педиатрия.* 2: 140–145].
17. Wang B, Zhang Y, Zhao Z, Ping J, Zhou L, Wang Y, Zhang Y. (2024). Comparative efficacy and safety of different drugs in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 103(18): e38002. doi: 10.1097/MD.00000000000038002.
18. Zahran AM, Abdallah AM, Saad K, Osman NS, Youssef MAM, Abdel-Raheem YF et al. (2019). Peripheral Blood B and T Cell Profiles in Children with Active Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 67(6): 427–432. doi: 10.1007/s00005-019-00560-7.

Відомості про авторів:

Кравців Микола Ігорович — к.мед.н., доц., зав. каф. хірургії № 1 ПДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: +38 (0532) 60-20-51. <https://orcid.org/0000-0002-9602-4714>.

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. <http://orcid.org/0000-0001-9220-4403>.

Дудченко Варвара Максимівна — аспірант каф. акушерства і гінекології № 1 ПДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: +38 (0532) 60-20-51. <https://orcid.org/0009-0008-7414-6965>.

Шамрай Володимир Анатолійович — д.мед.н., доц. каф. променевої діагностики, променевої терапії та онкології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8226-1455>.

Таран Оксана Анатоліївна — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-8808-7539>.

Титаренко Наталія Василівна — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0192-1613>.

Вознюк Андрій Вікторович — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432)570-360. <https://orcid.org/0000-0003-0014-4904>.

Костюченко Андрій Володимирович — к.мед.н., доц. каф. нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432)570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8930-0795>.

Качула Сергій Олександрович — к.мед.н., доц. каф. біохімії ім. проф. О.О. Пентюка ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: +38 (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0001-7925-6348>.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2024 р., прийнята до друку 15.10.2024 р.