



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Zane Lucāne

ORCID 0000-0002-5356-2037

SARS-CoV-2 vakcinācija iedzimto
imunitātes traucējumu pacientiem Latvijā:
imūnās atbildes reakcija un
iemesli atteikumam no
rekomendētas vakcinācijas

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – imunoloģija

Rīga, 2025

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Bioloģijas un mikrobioloģijas katedrā, Latvijā

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. profesore **Natalja Kurjāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Dace Zavadska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Laura Malinauskiene**,
Viļņas Universitāte, Lietuva

Dr. med. **Krista Ress**,
Tallinas Austrumu centrālā slimnīca, Igaunija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācijas promocijas padomes atklātā sēdē 2025. gada 4. decembrī plkst. 13.00 2. auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Europas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Pētījums veikts ar projekta Nr. 8.2.2.0/20/1/004

“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” atbalstu



FLPP
FUNDAMENTĀLO UN
LIETŠĶO PĒTĪJUMU
PROJEKTI

Promocijas darbs veikts ar Latvijas zinātņu padomes
Fundamentālo un lietišķo pētījumu projektu Nr. lzp-2020/1-0269 atbalstu



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju grantu atbalstu

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. asociētais profesors **Ingus Skadiņš**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	6
Darba mērķis	9
Darba uzdevumi	9
Darba hipotēzes.....	10
Darba novitāte	10
Diskusija.....	12
1. Iedzimto imunitātes traucējumu izplatība Latvijas populācijā.....	12
2. PAD pacientu imunoloģiskā atbildes reakcija pret SARS-CoV-2 antigēnu	14
2.1. Humorālā atbilde.....	15
2.2. T-šūnu atbilde	20
3. PAD pacientu citokīnu sekrēcijas profils pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas	24
4. Iemesli atteikumam no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas	29
4.1. Bailes un nenoteiktība.....	30
4.2. Riska un ieguvuma novērtējums	30
4.3. Ārējās ietekmes.....	31
4.4. Neuzticēšanās un nevēlēšanās pakļauties jeb “indivīds pret sistēmu”.....	31
4.5. Personīgie uzskati par vakcināciju un Covid-19	33
Secinājumi.....	36
Priekšlikumi	37
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	38
Literatūras un avotu saraksts.....	41
Pateicības.....	58

Darbā izmantotie saīsinājumi

BAFF	B šūnu aktivācijas faktors
CD	Diferenciācijas kopa
Covid-19	2019. gada koronavīrusa slimība
CXCL13	CXC motīva hemokīna ligands 13
ELISA	Enzīmu saistīts imūnsorbcijas tests
ESID	Eiropas Imūndeficītu biedrība
ICOS	Inducējams kostimulators
Ig	Imūnglobulīns
IGRA	Interferona- γ izdalīšanās tests
IIT	Iedzimti imunitātes traucējumi
IL	Interleikīns
IFN	Interferons
LTBR	Limfotoksīna beta receptors
mRNA	Informatīvā ribonukleīnskābe
NFKB2	Kodola faktora kapa B apakšvienība 2
NK	Dabiskās galētājšūnas
NRAS	Neirolblastomas RAS vīrusa onkogēna homologs
PAD	Pārsvārā antivielu deficīts
PMID	Parasts mainīgs imūndeficīts
PTEN	Fosfatāzes un tensīna homologs
SARS-CoV-2	Smaga akūta respiratorā sindroma koronavīruss 2
SigAD	Selektīvs IgA deficīts
SKID	Smags kombinēts imūndeficīts
SMAD7	Drozofilu proteīna Mad homologs 7
TGF- β 1	Tumora augšanas faktors β 1
TFH	T folikulārā līdzētājšūna

TFR	T folikulārā regulatorā šūna
TNF- α	Tumora nekrozes faktors α
Treg	T regulatorās šūnas

Ievads

Iedzimti imunitātes traucējumi (IIT) ir heterogēna reto slimību grupa, kurai raksturīga imūnsistēmas disregulācija (Bousfiha et al., 2020). Klīniski šīs slimības izpaužas ar atkārtotām vai neparastām infekcijām, autoimunitāti, autoiekaisīgiem sindromiem, atopiju un/vai ļaundabīgām slimībām (Poli et al., 2025). IIT diagnoze tiek noteikta atbilstoši klīniskajiem un laboratorajiem slimības kritērijiem un ģenētiskās testēšanas rezultātam (Costagliola & Consolini, 2023). IIT ārstēšana ir atkarīga no diagnozes un traucējumu smaguma pakāpes un var ietvert allogēnu cilmes šūnu transplantāciju, imūnglobulīnu aizstājterapiju, bioloģisko medikamentu lietošanu, profilaktisku antibiotiku lietošanu un cita veida infekciju profilaksi, tai skaitā vakcināciju, kā arī komplikāciju ārstēšanu (Fevang, 2023; Hanitsch et al., 2020). Vakcinācija tiek uzskatīta par vienu no efektīvākajiem infekciju profilakses veidiem. Tiek pieņemts, ka vakcīnas iedarbojas, izraisot patogēnam specifiskas imūnās atbildes reakcijas, kuru rezultātā veidojas aizsargājošas antivielas un atmiņas imūnšūnas (Shoja Doost et al., 2024), tomēr pacientiem ar dažiem IIT traucējumu veidiem šis mehānisms var būt defektīvs (Paris, 2023; Tangye et al., 2022).

Visbiežāk sastopamais IIT veids, kura gadījumā arī var būt vērojami traucējumi pēcvakcinācijas atbildē, ir pārsvarā antivielu deficīti (PAD) (Poli et al., 2025). Biežākie no PAD ir selektīvs IgA deficīts (SIgAD) un parasts mainīgs imūndeficīts (PMID). Klīniski šos traucējumus raksturo paaugstināta uzņēmība pret infekcijas slimībām, kā arī ar imūnregulācijas traucējumiem saistītas neinfekciozas komplikācijas (Edwards et al., 2019). Abiem traucējumiem raksturīgi B šūnu defekti vai funkcionāli traucējumi citās imūnšūnu līnijās, kas noved pie samazinātas imūnglobulīnu sintēzes (Bagheri et al., 2023; Milito et al., 2021). Līdztekus samazinātam imūnglobulīnu daudzumam, kas raksturīgs visiem PAD pacientiem, PMID diagnostiskajos kritērijos ietilpst arī traucēta pēcvakcinācijas imūnatbilde un/vai zems pārslēgto

atmiņas B šūnu skaits, kas liecina par sekundāros limfoīdos orgānos esošo reaktīvo centru darbības traucējumiem (Seidel et al., 2019). Reaktīvie centri ir galvenā vieta, kur noris imūnglobulīnu klases pārslēgšanās, somatiskā hipermutācija un antivielu afinitātes nobriešana. Pacientiem ar PMID var būt disfunkcionāli un neregulāri reaktīvie centri (Schouwenburg van et al., 2022). Reaktīvo centru disfunkcijā var būt iesaistīti vairāki mehānismi, tostarp hroniska infekcija, transkripcijas faktora T-bet pastiprināta ekspresija un ar to saistīta pastiprināta CD21low atmiņas B šūnu veidošanās, CXCL13 disfunkcija (B šūnu hemoatraktants), kā arī T folikulāro līdzētājšūnu (TFH) un T folikulāro regulatoro šūnu (TFR) darbības traucējumi (Gupta et al., 2022; Romberg et al., 2019; Yang et al., 2022). TFH, izdalot interleikīnu (IL)-4 un IL-21, reaktīvo centru reakcijās limfmezglos ir būtiskas B šūnu diferenciācijai par imūnglobulīnus ražojošām plazmas šūnām un atmiņas B šūnām (Baumjohann & Fazilleau, 2021), savukārt TFR piedalās TFH regulācijā, kontrolējot imūno sinapsi starp B šūnu un TFH. Šo šūnu disfunkcija var būt saistīta ar autoimunitātes attīstību (Gupta et al., 2024; Padron & Hernandez-Trujillo, 2023). B šūnu darbības traucējumi varētu negatīvi ietekmēt arī T-šūnu atbildi PAD pacientiem, jo B šūnas kā viens no antigēnprezentējošo šūnu veidiem var piedalīties T-šūnu aktivācijā (Apostolidis et al., 2021).

Papildus B šūnu darbības traucējumiem PAD var būt saistīti arī ar traucējumiem mehānismos, kas ietekmē imūnsistēmas koordināciju un regulāciju, tai skaitā defektiem T-šūnu signālceļos, iedzimtās imunitātes šūnu, piemēram, makrofāgu, dendrītisko šūnu, dabisko galētājšūnu (NK) un iedzimto limfoīdo šūnu, darbības traucējumiem. Traucējumi var rasties arī ārpus specifiskām imūnšūnu populācijām, piemēram, primāro vai sekundāro limfoīdo orgānu mikrovidē (Fernando et al., 2021; Ho & Cunningham-Rundles, 2020; Le Saos-Patrinis et al., 2020; Martelius et al., 2023). Šo dažādo šūnu disregulācijas sekas atspoguļojas arī izmainītos citokīnu līmeņos (Polito et al.,

2019; Poto et al., 2023; Rodríguez-Ubreva et al., 2024). Tomēr PAD patogēnēzē, tostarp neinfekciozo komplikāciju attīstībā, vēl aizvien ir daudz nezināmā. Tā kā biežāk sastopamie PAD parasti attīstās pieaugušo vecumā, viens no hipotētiskajiem vides faktoriem, kas varētu ietekmēt slimības un komplikāciju attīstību, ir traucējumi imūnsistēmas reakcijā uz antigēnu, tostarp vīrusa antigēnu (Al-Hakim et al., 2024; Ameratunga et al., 2023; Strohmeier et al., 2023). 2019. gada nogalē Ķīnā tika identificēts jauns vīruss – smaga akūta respiratorā sindroma koronavīruss 2 (SARS-CoV-2), kas izraisīja pneimoniju un ātri izplatījās, sasniedzot pandēmijas apmērus (Zhou et al., 2020). Pacientu saskare ar SARS-CoV-2 antigēnu deva iespēju analizēt, kā PAD un citu IIT pacientu imunitātes defekti ietekmē imūnsistēmas reakciju uz šo jauno antigēnu (Quinti et al., 2022; Rodríguez-Ubreva et al., 2024).

Kaut arī atbildīgās institūcijas rekomendēja IIT pacientiem saņemt SARS-CoV-2 vakcināciju (ESID, 2022), daļa IIT pacientu no vakcinācijas pret SARS-CoV-2 tomēr atteicās. Ir svarīgi apzināt šo pacientu biežākās bažas vakcinācijas sakarā, lai efektīvi varētu kļiedēt nepamatotās bažas un pacienti varētu saņemt nepieciešamo vakcināciju. Arī gadījumos, kad pacientam neveidojas aizsargājošas antivielas, SARS-CoV-2 vakcīna joprojām varētu būt efektīva, jo T atmiņas šūnu klātbūtne var palīdzēt kontrolēt infekciju (Amodio et al., 2021). T-šūnu nozīmi aizsardzībā pret 2019. gada koronavīrusa slimību (Covid-19) apstiprina arī ziņojumi par to, ka Covid-19 pacientiem ar smagu slimības gaitu konstatēts vīrusam specifisko T-šūnu trūkums, savukārt pacientiem ar vieglāku slimības gaitu raksturīgas agrīni inducētas funkcionālas SARS-CoV-2 specifiskās T-šūnas, kā arī tas, ka asimptomātiskiem cilvēkiem ar SARS-CoV-2 infekciju T-šūnu atbildes reakcijas var noritēt bez humorālas atbildes reakcijas (Sahin et al., 2021; Sekine et al., 2020; Sette & Crotty, 2021; Tan et al., 2021).

Promocijas darbs ir sadalīts trijās daļās: 1) IIT izplatības analīze Latvijas populācijā (Prokofjeva et al., 2022); 2) SARS-CoV-2 imūnās atbildes novērtējums PAD pacientiem (Lucane, Slisere, Gersone, et al., 2023; Lucane, Slisere, Ozola et al., 2023); 3) faktoru, kas attur IIT pacientus no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas, analīze (Lucane, Kursite et al., 2023).

Darba mērķis

Raksturot iedzimto imunitātes traucējumu (IIT) izplatību Latvijas populācijā, izvērtēt SARS-CoV-2 antigēnam specifisko humorālo un T-šūnu imūno atbildi, tās saistību ar slimības fenotipu un smagumu pacientiem ar predomanti antivielu deficītiem (PAD), kā arī identificēt faktorus, kas ietekmē atteikšanos no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas IIT pacientiem Latvijā.

Darba uzdevumi

1. Apkopot IIT pacientu datus izplatības noteikšanai Latvijas populācijā.
2. Noteikt SARS-CoV-2 specifisko T-šūnu un antivielu imūno atbildi pētāmajā (PMID un SIgAD pacienti) un kontroles grupā. Novērtēt atšķirības starp grupām. Izvērtēt SARS-CoV-2 specifiskās imūnās atbildes saistību ar slimības fenotipu un smagumu pētāmajā grupā.
3. Noteikt citokīnu izmaiņas pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas pētāmajā (PMID un SIgAD pacienti) un kontroles grupā. Novērtēt atšķirības starp grupām. Izvērtēt, kā citokīnu līmeņi pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas ir saistīti ar slimības fenotipu un smagumu pētāmajā grupā.
4. Izpētīt IIT pacientu iemeslus atteikumam no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas.

Darba hipotēzes

1. PMID pacientiem ir zemāks SARS-CoV-2 specifisko antivielu titrs, bet T-šūnu atbilde neatšķiras no SIgAD un kontroles grupām, savukārt SARS-CoV-2 antigēna inducētais citokīnu sekrēcijas profils atšķiras starp grupām un korelē ar slimības fenotipu un smagumu.
2. Papildus vispārējā populācijā aprakstītajiem iemesliem atteikties no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas IIT pacientu grupā pastāv specifiski iemesli, kam ir saistība ar slimību vai tās ārstēšanu.

Darba novitāte

Pētījumā sākotnēji tika noteikta IIT izplatība Latvijas populācijā. Šis bija pirmais pētījums, kurā analizēti IIT izplatības rādītāji Latvijas populācijā. No kopējās IIT pacientu populācijas nākamā pētījuma posma veikšanai atlasīti pacienti ar PAD – specifisku IIT grupu, kurai raksturīga traucēta imūnā atbilde pēc vakcinācijas un bieži novērojamas neinfekciozas komplikācijas.

Pētījumos par SARS-CoV-2 specifisko imūno atmiņu PAD pacientiem kā surogātmarķieri visbiežāk izmantoti tieši antivielu līmeņi (Abo-helo et al., 2021; Bergman et al., 2021; Delmonte et al., 2021; Ponsford et al., 2022), savukārt par SARS-CoV-2 specifisko T-šūnu atmiņu ir pieejams mazāk pētījumu, turklāt līdz šim nevienā pētījumā nav analizēta šūnu imūnā atbilde pret SARS-CoV-2 antigēnu specifiski SIgAD pacientiem.

Ņemot vērā, ka vides faktori, tostarp saskare ar antigēniem, var ietekmēt gan PAD, gan specifiski neinfekciozo komplikāciju attīstību (Rodríguez-Ubreva et al., 2024), pētījumi par imūnās reakcijas atšķirībām pret SARS-CoV-2 antigēnu PAD pacientiem varētu sniegt jaunas atziņas par slimības patoģenēzi. Tā kā citokīniem ir svarīga loma T-šūnu izdzīvošanā un diferenciācijā, to sekrēcijas raksturojums varētu atklāt funkcionālas atšķirības ar klīnisku nozīmi (Abyazi et al., 2022). Tikai dažos pētījumos ir analizētas klīnisko fenotipu un

dažādu imunoloģisko rādītāju (imūnglobulīnu, T un B šūnu subpopulāciju, bāzes citokīnu līmeņu) saistības ar imūnsistēmas atbildes reakciju pret SARS-CoV-2 antigēnu. Tāpat pētījumos lielākoties ir pētītas T-šūnu atbildes reakcijas pret SARS-CoV-2 antigēnu, nosakot IL-2 un/vai IFN- γ sekrēciju (Hagin et al., 2021; Pham et al., 2022; Leeuwen van et al., 2022). Šis ir pirmais pētījums, kurā noteikts plašāks citokīnu spektrs pēc pilnasiņu stimulācijas ar SARS-CoV-2 antigēnu PAD pacientiem.

Tā kā dažu IIT diagnožu gadījumā antivielu atbildes reakcija pret SARS-CoV-2 vakcināciju var būt samazināta un sākotnējie vakcīnu pētījumi neiekļāva pacientus ar IIT, daļai pacientu tieši datu trūkums specifiskajai populācijai kļuva par iemeslu vilcināties ar izvēli par labu vakcinācijai, tādēļ pētījumi imūnās atbildes jomā, tai skaitā izmantojot surogātmarķierus, reto imūnsistēmas slimību pacientiem ir būtiski (Aberumand et al., 2022). Tomēr pastāv arī citi iemesli atteikumam no vakcinācijas. Līdz šim veikti tikai trīs pētījumi par IIT pacientu iemesliem atteikumam no SARS-CoV-2 vakcinācijas (Aberumand et al., 2022; Pergent et al., 2023; Więsik-Szewczyk et al., 2022), turklāt neviens no tiem nebija kvalitatīva dizaina pētījums. Izmantojot kvalitatīvo pētniecības pieeju, iespējams, varētu atklāt jaunus, vispārējai populācijai neraksturīgus un tieši IIT pacientiem specifiskus faktorus, kas nosaka pacientu atteikumu no vakcinācijas un kas nav bijuši paredzami, izmantojot pētnieka izstrādātus vairāku atbilžu variantu jautājumus.

Diskusija

1. Iedzimto imunitātes traucējumu izplatība Latvijas populācijā

Pirmajā pētījuma daļā no pacientu medicīniskās dokumentācijas tika iegūti dati par Latvijā diagnosticētajiem IIT pacientiem, lai novērtētu IIT izplatību Latvijas populācijā, kā arī veiktu pacientu atlasī turpmākiem pētījuma posmiem. Latvijā IIT pacientu novērošana notiek Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā un Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, un dati tika iegūti no šīm abām slimnīcām.

Divdesmit septiņu gadu periodā no 1994. līdz 2020. gadam Latvijā tika diagnosticēti 173 pacienti ar IIT. IIT punkta prevalence Latvijā 2020. gada decembrī bija 7,1 uz 100 000 iedzīvotāju. Salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, pēc Eiropas Imūndeficītu biedrības (ESID) reģistra datiem, kopējā IIT izplatība svārstās no 1,3 uz 100 000 iedzīvotāju Polijā līdz 8,85 uz 100 000 iedzīvotāju Īrijā (Bonilla et al., 2016; Ryan et al., 2022). Jāatzīmē, ka IIT izplatības rādītāji sākotnēji Latvijā bija ļoti zemi un ir auguši pēdējo gadu laikā: no 0,08 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 1994. gadā un 1,1 uz 100 000 iedzīvotāju 2004. gadā līdz 7,1 gadījumam uz 100 000 iedzīvotāju 2020. gadā. 2004. gadā tika uzsākts starptautiskais “J projekts” – izglītības un klīnisko pētījumu sadarbības programma imūndeficītu jomā, kas šobrīd aptver jau 32 valstis. “J projekta” mērķis ir veicināt informētību un IIT pacientu agrīnu diagnostiku un ārstēšanu. Latvijas un arī citu Austumeiropas un Centrāleiropas valstu gadījumā tas ir sekmējis IIT pacientu atpazīšanu un diagnostiku, rezultējoties pacientu skaita pieaugumā (Abolhassani et al., 2022). Tāpat IIT diagnostika ir uzlabojusies, arī ieviešot praksē jaunas diagnostikas metodes un uzlabojoties ģenētisko izmeklējumu pieejamībai.

Latvijā visbiežāk diagnosticētā IIT diagnožu grupa ir kombinēti imūndeficīti ar sindromiskām iezīmēm, savukārt citās valstīs dominējošā grupa

ir PAD: no 20 % Islandē līdz 63 % Itālijā (Lougaris et al., 2020; Ludviksson et al., 2014). “J projekta” valstīs PAD īpatsvars bija 46,3 % no kopējā pacientu skaita, bet otrs biežākais IIT veids bija kombinēti imūndeficīti (14,3 %) (Abolhassani et al., 2022). Savukārt Latvijā PAD veido 21 % no kopējā IIT pacientu skaita. Mazāka PAD proporcija IIT pacientu vidū varētu būt skaidrojama ar nepietiekamu šīs slimības pacientu atpazīšanu.

Smagākās IIT formas, smaga kombinēta imūndeficīta (SKID) incidence, Latvijā no 1994. līdz 2020. gadam bija 1 no 32 963 dzīvi dzimušajiem jaundzimušajiem. Agrīna šīs slimības atklāšana ir nozīmīga, jo ļauj nekavējoties sākt izolāciju un nosūtīt pacientu allogēnai hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas veikšanai, turklāt ārstēšanas rezultāti ir labāki tiem bērniem, kuriem transplantācija veikta līdz 3,5 mēnešu vecumam pirms smagu infekcijas slimību pārslimošanas (Thakar et al., 2023). Agrīnai slimības diagnostikai ir izstrādāts jaundzimušo skrīnings, kas ir ticis ieviests 17 Eiropas valstīs (Blom et al., 2024). Kopš 2023. gada skrīnings ir ieviests arī Latvijā (LR Veselības ministrija, 2023). Pēc skrīninga ieviešanas SKID rādītājiem valstī ir tendence pieaugt, jo tiek diagnosticēti arī gadījumi, kad cilvēki būtu agrīni miruši no infekcijas slimībām, pirms tiktu diagnosticēts SKID, tādējādi patiesā incidence varētu būt augstāka (Ricci et al., 2024).

Šis ir pirmais pētījums par IIT izplatību Latvijas populācijā. Pētījuma galvenā priekšrocība ir ilga pētījuma periods un datu pieejamība no visiem Latvijas centriem, kuros ārstē šīs retās slimības. Potenciāls ierobežojums ir tas, ka Latvijā nav iedzimto imunitātes traucējumu pacientu reģistra, dati medicīniskajā dokumentācijā mēdz būt nepilnīgi, kā arī daži pacienti varētu nebūt diagnosticēti un novirzīti tālākai novērošanai pie imunologa, kas nozīmē, ka IIT izplatība varētu būt novērtēta kā pārāk zema.

2. PAD pacientu imunoloģiskā atbildes reakcija pret SARS-CoV-2 antigēnu

Otrajai pētījuma daļai no visiem Latvijā diagnosticētajiem IIT tika atlasīti pacienti ar biežākajiem PAD. Šajā pētījuma daļā tika iekļauti 47 dalībnieki: 17 pacienti ar PMID, 15 pacienti ar SIgAD un 15 kontroles grupas indivīdi. Atbilstoši klīniskie dati par PMID un SIgAD pacientiem tika iegūti no pacientu slimības vēsturēm un anketām. Mūsu pētījuma pacienti un kontroles grupas dalībnieki bija saņēmuši homologu vakcinācijas shēmu ar kādu no šīm vakcīnām – *Pfizer-BioNTech/BNT162b2* (divas vai trīs devas), *Spikevax mRNA-1273* (divas vai trīs devas) vai *Jcovden Ad26.COV2* (vienu devu); 50 % pacientu un 53 % kontroles grupas dalībnieku bija saņēmuši balstvakcīnas devu vismaz 6 mēnešus pēc primārās sērijas pabeigšanas. Vidējais laiks pēc pēdējās vakcīnas devas saņemšanas bija 173 dienas pacientu grupā un 215 dienas kontroles grupā. Šajā pētījuma daļā tika noteikta PAD pacientu humorālā un T-šūnu imūnā atbilde pret SARS-CoV-2 antigēnu.

Pētījuma dalībnieku asins paraugi tika iegūti no 2022. gada aprīļa līdz jūlijam. Lai noteiktu SARS-CoV-2 specifisko humorālo atbildi, tika mērīts SARS-CoV-2 specifiskais IgG antivielu līmenis pret smailes proteīna S1 domēnu, izmantojot enzīmu imūnsorbenta analīzi (ELISA). Lai noteiktu pret SARS-CoV-2 smailes proteīna S1 un S2 domēnu specifisko T-šūnu reakciju, tika izmantots interferona- γ (INF- γ) izdalīšanās tests (IGRA) *QuantiFERON SARS-CoV-2*, ar kuru mērtāja INF- γ līmeņa pieaugumu pēc SARS-CoV-2 peptīdu antigēnu stimulācijas. Citokīnu izmaiņu noteikšanai pirms un pēc SARS-CoV-2 smailes proteīna antigēnu stimulācijas tika izmantota xMAP *Luminex* tehnoloģija. Tika vērtētas antivielu līmeņu, T-šūnu izdalītā INF- γ un citu citokīnu atšķirības starp pacientu un kontroles grupām un pacientu grupā – arī saistība ar slimības klīnisko ainu un smagumu.

2.1. Humorālā atbilde

Serokonversija jeb SARS-CoV-2 smailes proteīnam specifisko IgG klases antivielu līmenis, kas pārsniedza pozitivitātes sliekšni, bija vērojams 93 % PMID pacientu un visiem kontroles grupas un SIgAD pacientiem. Savukārt citos pētījumos PAD pacientu grupā ir ievērojamas seropozitivitātes līmeņa atšķirības, pieaugušo populācijā seropozitivitātes līmenim variējot no 15 līdz 100 % (Abella et al., 2022; Amodio et al., 2021; Barmettler et al., 2022; Bergman et al., 2021; Delmonte et al., 2021; Göschl et al., 2022; Hagin et al., 2021; Lin et al., 2022; Oyaert et al., 2022; Pham et al., 2022; Pulvirenti et al., 2021; Salinas et al., 2021; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Walder, et al., 2022a; Squire & Joshi, 2021; Steiner et al., 2023; A. M. Zhang et al., 2024). Tomēr jāņem vērā, ka lielā daļā šo pētījumu bija salīdzinoši neliels izlases lielums. Pētījumos ar lielāku PMID pacientu izlasi seropozitivitātes līmenis variēja no 66 līdz 81 % (Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022; Leeuwen van et al., 2022). Plašo seropozitivitātes diapazonu dažādos pētījumos varētu skaidrot arī ar atšķirīgu pētījumu metodoloģiju un slimības heterogenitāti, Covid-19 pārslimošanu anamnēzē, atšķirīgu vakcinācijas shēmu lietojumu, kā arī laiku pēc pēdējās vakcīnas devas ievades (Quinti et al., 2022; Steiner et al., 2023).

Lai gan lielākajai daļai mūsu pētījuma dalībnieku specifisko antivielu titrs sasniedza pozitivitātes līmeni, SARS-CoV-2 specifisko antivielu līmenis bija zemāks PMID pacientiem, salīdzinot ar veselīgiem kontrolgrupas indivīdiem vai SIgAD pacientiem. Šis rezultāts saskan ar citiem pētījumiem, kur PMID pacientiem tika novērota gan zemāka sākotnējā specifiskā SARS-CoV-2 antivielu atbilde, gan vakcinācijas antivielu līmenis samazinājās straujāk nekā citiem IIT pacientiem vai kontroles grupas dalībniekiem (Pino-Molina del et al., 2021; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022; Leeuwen van et al., 2023). Mūsu pētījumā netika vērtēta antivielu neitralizācijas spēja, tomēr jāņem vērā, ka PMID gadījumā pat kvantitatīvi pietiekamā antivielu daudzumā var būt

nepilnīga antivielu kvalitāte – aviditāte, neitralizācijas spēja un ierobežots antivielu repertuārs (Nadesalingam et al., 2023; Pham et al., 2022; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Walder et al., 2022a; Steiner et al., 2023; Troelnikov et al., 2023). Pētījumos šie rezultāti skaidroti ar traucējumiem reaktīvo centru un atmiņas B šūnu veidošanā, piemēram, pacientiem ar PMID pēc vakcinācijas ar *Pfizer-BioNTech/BNT162b2* vakeīnu, salīdzinot ar veseliem kontrolgrupas indivīdiem, bija samazināts SARS-CoV-2 specifisko atmiņas B šūnu daudzums, kā arī tika konstatēts vairāk atipisku atmiņas B šūnu, kas varētu būt radušās ektrafolikulārās, nevis reaktīvo centru, reakcijās, un šajā gadījumā antivielu līmenis serumā saglabājas īsāku laiku (Salinas et al., 2021). Savukārt citā pētījumā tika novērots, ka PAD pacientiem pēc primārās mRNA vakcinācijas sērijas bija samazināts IgG1+ un CD11c+ atmiņas B šūnu skaits, kas varētu liecināt par B šūnu receptoru signālceļu traucējumiem un/vai samazinātu T-šūnu palīdzību (Lin et al., 2022).

Mūsu pētījumā ne Covid-19 pārslimošana anamnēzē, ne Covid-19 smaguma pakāpe nebija saistīta ar SARS-CoV-2 specifisko antivielu līmeni vai seropozitivitāti. Tomēr jāņem vērā, ka pētījuma veikšanas brīdī, 2022. gada aprīlī, lielākā daļa pacientu (59 %) un kontroles grupas dalībnieku (53 %) jau iepriekš bija saskārušies ar SARS-CoV-2 vīrusu. Kā arī jāņem vērā šī pētījuma ierobežojums: izlases lielums bija ierobežots šo slimību retuma dēļ, kas ievērojami samazināja statistisko spēku un ierobežoja spēju noteikt nozīmīgas asociācijas. Iepriekšējos pētījumos konstatēts, ka PAD pacientiem, kuri bija pārslimojuši Covid-19, pēcvakcinācijas antivielu līmenis bija augstāks nekā tiem, kuri nekad nebija inficējušies (Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Walder et al., 2022). Tomēr ir arī pētījumi, kur Covid-19 pārslimošana nebija saistīta ar SARS-CoV-2 specifiskās antivielu atbildes intensitāti (Erra et al., 2022).

Tāpat mūsu pētījumā netika novērota atšķirība starp dažādiem vakeīnu veidiem un SARS-CoV-2 specifisko antivielu līmeni vai seropozitivitāti.

Arī COV-AD pētījumā nebija atšķirības starp vairāku atšķirīgu homologu vakcīnu imunogenitāti PAD pacientiem (Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022), savukārt citā pētījumā, kas iekļāva dažādu IIT pacientus, *Spikevax mRNA-1273* uzrādīja augstāku imunogenitāti, salīdzinot ar citām vakcīnām (*Sputnik V*, *Oxford-AstraZeneca ChAdOx1*, *Sinopharm/BIBP* un *Pfizer-BioNTech/BNT162b2*) (Erra et al., 2022). Mūsu pētījuma pacienti bija saņēmuši tikai homologus vakcīnu režīmus, savukārt citos pētījumos seropozitivitātes līmenis paaugstinājās, izmantojot heterologus vakcīnu režīmus (piemēram, *Oxford-AstraZeneca ChAdOx1* primārā shēma un revakcinācija ar *Pfizer-BioNTech/BNT162b2*) (Kamar et al., 2021; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022; Zimmerman et al., 2022). Mūsu pētījumā saņemto vakcīnas devu skaits nebija saistīts ar seropozitivitāti un nekorelēja ar SARS-CoV-2 specifisko antivielu līmeni, un mūsu pētījuma dizains neļāva novērtēt antivielu attīstības dinamiku pēc katras vakcinācijas devas saņemšanas, taču citos pētījumos daļai PMID pacientu, kuriem serokonversiju nenovēroja pēc pirmās mRNS vakcīnas devas, pozitīvs antivielu līmenis tika konstatēts pēc vairākām vakcīnu devām, kā arī uzlabojās antivielu aviditāte (Delmonte et al., 2021; Goda et al., 2022; Shin et al., 2022; Barmettler et al., 2022; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022; Tandon et al., 2023; Zimmerman et al., 2022). Tas liecina, ka vairāku SARS-CoV-2 vakcīnu devu saņemšana ir klīniski izdevīga, īpaši augsta riska PAD pacientiem (A. M. Zhang et al., 2024). Citā pētījumā secināts, ka pēc revakcinācijas PAD pacientu atmiņas B šūnās tiek novērstas IgG1 klases pārslēgšanās defekts (Lin et al., 2022). Tomēr literatūrā ir atrodamī arī pretēji ziņojumi, kuros PMID pacientiem antivielu reakcija neuzlabojas pēc trešās un/vai ceturrtās mRNS vakcīnu devas, ja sākotnēji netika novērota SARS-CoV-2 specifiskā antivielu atbilde uz pirmajām divām/trim SARS-CoV-2 mRNS vakcīnu devām (Nielsen et al., 2022; Leeuwen van et al., 2023). Kopumā jāsecina, lai gan lielai daļai PMID pacientu ir nosakāmas

specifiskās SARS-CoV-2 antivielas, daļai PMID pacientu joprojām ir traucēta SARS-CoV-2 specifiskās imūnās atbildes veidošanās, un teorētiski to varētu prognozēt, ņemot vērā sākotnējo imūnsistēmas profilu un klīnisko ainu.

Iepriekš ziņots, ka pacientiem ar PAD un autoimunitāti vai citām neinfekciozām komplikācijām anamnēzē ir sliktāka atbildes reakcija uz vakcināciju (Durkee-Shock & Keller, 2022; Goda et al., 2022; Pulvirenti et al., 2021; Shin et al., 2022; Leeuwen van et al., 2023), taču ir atrodami arī pētījumi, kuros imūnā atbilde nav saistīta ar klīniskajām izpausmēm (Mizera et al., 2023; Steiner et al., 2023). Mūsu pētījumā netika konstatēta saistība starp SARS-CoV-2 specifisko IgG līmeni un slimības klīniskajām izpausmēm, taču šo datu interpretācijā jāņem vērā pētījuma izlases lielums, kas ierobežoja spēju noteikt nozīmīgas asociācijas. Tomēr jāpiemin, lai gan mūsu pētījumā SARS-CoV-2 smailes proteīnam specifiskā IgG līmenis tieši nekorelēja ar klīniskajiem rādītājiem, tika atrasta saistība starp citokīnu līmeni, ko veido šūnas, kas iesaistītas antivielu sintēzē, un autoantivielu klātbūtni pacientu serumā. Šī saistība tiks apskatīta tālāk diskusijas sadaļā.

Starp SARS-CoV-2 specifisko antivielu un T-šūnu atbildes reakciju netika novērota statistiski nozīmīga korelācija PMID grupā, savukārt SIgAD un kontroles grupās tika novērota korelācija starp SARS-CoV-2 specifisko antivielu un T-šūnu imunitāti, un arī citos pētījumos ar veseliem indivīdiem ir konstatēta šī tendence – pozitīva korelācija starp SARS-CoV-2 smailes proteīnam specifisko T-šūnu (CD4+ un CD8+) daudzumu un IgG antivielu līmeni agrīni pēc vakcinācijas, kas liecina par vienlaicīgu adaptīvās humorālās un šūnu imunitātes attīstību (Boppana et al., 2021; Sahin et al., 2021). Savukārt citos pētījumos, kas iekļāva PAD pacientus, specifisko antivielu titri nekorelēja ar T-šūnu atmiņu (Göschl et al., 2022; Mizera et al., 2023). Attiecībā uz T-šūnu subpopulāciju korelāciju ar SARS-CoV-2 specifisko humorālo atbildi mūsu pētījumā tika atrasta saistība starp humorālo reakciju un centrālo atmiņas CD8+

šūnu daudzumu un specifiski SIgAD pacientu grupā arī ar centrālo atmiņas CD4+ šūnu daudzumu, tāpat kā iepriekš aprakstīts PAD pacientiem (Rosenthal et al., 2023; Shin et al., 2022).

Mūsu pētījumā netika konstatēta saistība starp SARS-CoV-2 specifisko antivielu atbildi un B šūnu subpopulāciju skaitu, un līdzīgi rezultāti ir arī citā pētījumā par agrīno pēcvakcinācijas atbildi IIT pacientiem (Amodio et al., 2021). Tomēr ir pētījumi, kur PAD pacientu sākotnējais IgG, IgA, kopējais B šūnu, pārslēgto atmiņas B šūnu, marginālās zonas B šūnām līdzīgo šūnu, B regulatoro šūnu vai CD21^{low} B šūnu daudzums ir saistīts ar SARS-CoV-2 pēcvakcinācijas humorālo atbildi (Antolí et al., 2022; Barmettler et al., 2022; Gupta et al., 2024; Pham et al., 2022; Sauerwein et al., 2022; Shin et al., 2022). Mūsu pētījumā arī *EUROclass* klasifikācijas fenotipiem nebija saistības ar SARS-CoV-2 specifisko humorālo atbildi, un SARS-CoV-2 vakcinācijas sakarā citi ziņojumi par šo jautājumu nav pieejami.

Jāņem vērā, ka SARS-CoV-2 specifisko antivielu daudzuma interpretāciju šajā un citos pētījumos var ietekmēt tas, ka pacienti ar PMID saņem imūnglobulīnu aizstājterapiju. Ir iespējams, ka imūnglobulīna preparāti saturēja specifiskas antivielas pret SARS-CoV-2 antigēnu asins paraugu ņemšanas brīdī, 2022. gada aprīlī (Babaha & Rezaei, 2020; Göschl et al., 2022). Lai novērstu potenciālo ietekmi, mūsu pētījumā pacientu asins paraugi tika ņemti pirms kārtējās imūnglobulīnu ievades. Laiks no donora plazmas nodošanas līdz gatava imūnglobulīnu produkta izplatīšanas sākumam parasti ilgst līdz gadam (Zimmerman et al., 2022). Arī citos pētījumos PMID pacienti, kuriem pēc vakcinācijas netika konstatēta SARS-CoV-2 specifiskā humorālā atbilde, saņēma IgG aizstājterapiju, tādēļ ir maz ticams, ka pasīvā imunizācija, ko izraisa IgG aizstājterapija, ietekmēja SARS-CoV-2 antivielu analīzes rezultātus (Arroyo-Sánchez et al., 2022; Nielsen et al., 2022; Pham et al., 2022; Sauerwein et al., 2022; Shin et al., 2022; Volk et al., 2022). Līdzīgs gadījums tika novērots

arī mūsu pētījuma grupā: pacientei, kura saņem imūnglobulīnu aizstājterapiju un tādējādi tiek sasniegts normāls seruma IgG līmenis (kas pierāda līdzestību terapijai), specifisko SARS-CoV-2 antivielu titrs bija zem references intervāla pozitivitātes robežas. Tāpat vēl 2022. gada pirmajā pusē testētajiem imūnglobulīnu aizvītiņiem bija zems antivielu titrs gan pret SARS-CoV-2 smailas proteīnu, gan receptorus saistošo domēnu (Farcet et al., 2022; Nielsen et al., 2022; Romero et al., 2022; Zimmerman et al., 2022).

2.2. T-šūnu atbilde

CD8⁺ T-šūnām ir izšķiroša nozīme pretvīrusu atbildes reakcijā akūtas infekcijas gadījumā, savukārt B un CD4⁺ T-šūnām ir būtiska loma vīrusu infekcijas novēršanā un galīgajā vīrusa iznīcināšanā (Wolf et al., 2022). Ja vīruss inficē imūnkompetentu cilvēku ar iegūto imunitāti pret šo vīrusu, pēc aktivācijas CD8⁺ citotoksiskie T limfocīti ierobežo intracelulāro vīrusa komponentu izplatību, izdalot granzīmus un perforīnus, pārveidojot apoptozes signālus un izdalot imūnstimulējošus citokīnus, tostarp IFN- γ un TNF- α , bet CD4⁺ T-šūnu dažādo subpopulāciju funkcija vīrusinfekciju gadījumā ir pretvīrusu imunitātes koordinēšana un regulēšana (Apostolidis et al., 2021; Piazza di et al., 2021).

Mūsu pētījumā lielākajai daļai PMID (93 %) un SIGAD (92 %) pacientu tikai konstatēta T-šūnu atbildes reakcija pret SARS-CoV-2 antigēnu, kas tika mērīta kā INF- γ sintēzes pieaugums uz SARS-CoV-2 specifisko antigēnu stimulāciju IGRA testā. Citos pētījumos T-šūnu atbildes reakcija tika konstatēta no 53 līdz 90 % ITT pacientu (Amodio et al., 2021; Antolí et al., 2022; Delmonte et al., 2021; Gernez et al., 2022; Goda et al., 2022; Göschl et al., 2022; Hagin et al., 2021; Lin et al., 2022; Mizera et al., 2023; Oyaert et al., 2022; Salinas et al., 2021; Steiner et al., 2023).

Mūsu darbā netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības SARS-CoV-2 specifiskajā T-šūnu atbildes reakcijā starp PAD pacientu un

kontroles grupām, tāpat kā citos pētījumos (Abolhassani et al., 2022; Goda et al., 2022; Göschl et al., 2022; Gupta et al., 2024; Hagin et al., 2021; Murray et al., 2023; Pham et al., 2022; Leeuwen van et al., 2023), kas atbilst slimības patoģenēzei, jo PAD pacientiem galvenokārt ir traucēta tieši antivielu sintēze, nevis T-šūnu funkcija perifērijā (Tangye et al., 2022). Vairākos pētījumos PAD pacientu grupā T-šūnu atbilde pat bija intensīvāka, salīdzinot ar kontroles grupu (Ainsua-Enrich et al., 2022; Amodio et al., 2021; Delmonte et al., 2021). Viens no skaidrojumiem varētu būt T-šūnu kompensatorā funkcija pacientiem ar primāriem B šūnu funkciju traucējumiem (Amodio et al., 2021). Tomēr PAD ir heterogēna slimību grupa un ir pieejami pētījumi, kuros secināts, ka PMID pacientiem T-šūnu atbilde ir samazināta, salīdzinot ar kontroles grupu (Ainsua-Enrich et al., 2022; Antolí et al., 2022; Gupta et al., 2021; Sauerwein et al., 2022; Leeuwen van et al., 2023). Piemēram, pētījumā, kurā noteica SARS-CoV-2 smailes proteīnam specifisko citotoksisko T-šūnu aktivāciju, PMID pacientiem tika konstatēts mazāks smailes proteīnam specifiski aktivēto CD8+CD25+ T-šūnu skaits, salīdzinot ar kontroles grupu, kas neuzlabojās arī pēc trešās vakcīnas devas saņemšanas. Lai gan INF- γ pozitivitātes sliekšni PMID pacientu grupā sasniedza tikpat bieži kā kontroles grupā, tomēr IFN- γ sekretējošo T-šūnu skaits bija ievērojami zemāks PMID pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu (Ainsua-Enrich et al., 2022). Tāpat citā nelielā pētījumā PMID pacientiem tika konstatēts samazināts SARS-CoV-2 smailes proteīnam specifisko citotoksisko T-šūnu skaits (CD8+ CD107a+ granulīms B+ perforīns+), salīdzinot ar veselīem kontrolgrupas dalībniekiem vai Brutona slimības pacientiem (Gupta et al., 2021). Rezultātu pretrunīgums varētu tikt skaidrots ar atšķirīgo pētījumu metodoloģiju un slimības heterogenitāti. Lai gan lielai daļai PAD pacientu T-šūnu imunitātē netiek novēroti primāri traucējumi, dažos gadījumos ir iespējams viegls šūnu imunitātes defekts, piemēram, daļai pacientu antivielu sintēzes defekts var būt saistīts nevis ar primāriem B šūnu darbības

traucējumiem, bet ar samazinātu T folikulāro līdzētājšūnu palīdzību B šūnām sekundāro limfoīdo orgānu reaktīvo centru reakcijās (Amodio et al., 2021; Sepahi et al., 2024). Arī dažu specifisku patogēno gēnu variantu rezultātā varētu tikt traucēta T-šūnu imūnā atbilde, piemēram, NFkB1 gēna patogēno variantu gadījumā ir traucēts kodola faktora kB (NF-kB) signālceļš, kas ir galvenais regulējošais transkripcijas faktors antigēnam specifisko imūnās atbildes reakciju attīstībā, kā arī proiekaisuma citokīnu (IL-1 β , TNF- α , INF- γ) pārmērīgā ekspresijā, kas var būt saistīta ar autoimunitāti (Dielis-Crimi et al., 2018). Lai gan statistiski ticama saistība starp klīnisko ainu un T-šūnu atbildi mūsu pētījumā netika konstatēta, tomēr jāpiemin, ka vienīgajai PMID pacientei, kurai netika konstatēta pozitīva T-šūnu atbilde, klīniski izpaudās trīs autoimūnas slimības un ģenētiskajā testēšanā bija apstiprināts NRAS gēna patogēnis variants. Mūsu pētījuma pacientei INF- γ līmeņa pieaugums netika novērots, jo bāzes INF- γ līmenis serumā pirms antigēna stimulācijas bija līdzīgā līmenī kā citiem paraugiem pēc antigēna stimulācijas. Iepriekš pacientiem ar NRAS gēna patogēnajiem variantiem ir aprakstīta I tipa INF signālceļu pastiprināta aktivācija (Papa et al., 2021), bet paaugstināts II tipa INF līmenis līdz šim literatūrā nav aprakstīts. Tāpat arī imūnsupresīva terapija var būt iemesls samazinātai T-šūnu atbildei pēc vakcinācijas. Mūsu pētījumā SIgAD pacientu grupā vienīgā paciente, kurai netika novērota pozitīva T-šūnu atbilde (INF- γ līmenis serumā bija zems gan pirms, gan pēc antigēna stimulācijas), bija paciente ar reimatoīdo artrītu, kura saņēma imūnsupresējošu terapiju, tai skaitā bioloģiskos medikamentus. Arī iepriekšējos pētījumos pacienti, kuri saņēma imūnsupresējošu terapiju, uzrādīja vāju T-šūnu atbildi (Liebers et al., 2022; Oyaert et al., 2022; Sleen van et al., 2023).

Mūsu pētījumā nebija atšķirības T-šūnu atbildē starp dažādu vakeīnu saņēmējiem, un līdzīgi ziņots arī citos pētījumos IIT pacientiem (Arroyo-Sánchez et al., 2022; Erra et al., 2022; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei,

Walder et al., 2022). Mūsu pētījumā netika konstatēta saistība starp T-šūnu atbildes intensitāti un Covid-19 pārslimošanu anamnēzē vai slimības smagumu. Citos pētījumos šajā jautājumā dati ir atšķirīgi – ir pieejami pētījumi ar līdzīgiem rezultātiem (Erra et al., 2022), savukārt COV-AD pētījumā T-šūnu atbildes reakcijas pacientiem ar iepriekš pārslimotu Covid-19 bija izteiktākas, salīdzinot ar Covid-19 neskarto PAD grupu (Shields et al., 2022).

Šajā pētījumā netika konstatēta statistiski ticama saistība starp SARS-CoV-2 specifisko T-šūnu atbildi un T-šūnu apakštipiem, un līdzīgi ziņots arī citos pētījumos (Antolí et al., 2022; Goda et al., 2022; Shields et al., 2022). Arī pacientiem, kuriem neizveidojās nosakāma T-šūnu atbilde, netika novērotas statistiski nozīmīgas saistības ar T-šūnu subpopulāciju biežumu ne šajā pētījumā, ne arī citos pētījumos (Amodio et al., 2021). Mūsu pētījumā netika novērota nozīmīga korelācija starp SARS-CoV-2 specifisko T-šūnu reakciju un B šūnu apakštipiem vai kopējo IgG, IgM vai IgA līmeni, un līdzīgi ziņots arī citos pētījumos (Goda et al., 2022; Shields et al., 2022). Pašreizējā pētījumā arī *EUROclass* klasifikācijas fenotipiem nebija saistības ar T-šūnu atbildi, un SARS-CoV-2 vakcinācijas sakarā citi ziņojumi par šo jautājumu nav pieejami.

T-šūnu imūnās atbildes reakcijas atšķirības nebija saistītas ar pacienta klīniskajiem parametriem, izņemot SIgAD grupu, kurā pacientiem ar recidivējošu otītu bija statistiski nozīmīgi zemāka T-šūnu atbildes reakcija, salīdzinot ar pacientiem bez šīs infekcijas. Tomēr citos pētījumos, tāpat kā SARS-CoV-2 specifisko antivielu atbildes trūkuma gadījumā, arī SARS-CoV-2 specifiskā T-šūnu atbilde neizveidojās pacientiem ar autoimūnām slimībām (Amodio et al., 2021; Hagin et al., 2021; Leeuwen van et al., 2022) un labdabīgu limfoprolifērāciju anamnēzē (Arroyo-Sánchez et al., 2022), lai gan ir arī pētījumi, kuros šāda T-šūnu atbildes saistība ar klīniskajām izpausmēm nav atrodamā (Goda et al., 2022). Arī šo datu interpretācijā jāņem vērā pētījuma izlases lielums, kas ierobežoja spēju noteikt nozīmīgas asociācijas.

Metodei, kas tika izmantota T-šūnu atbildes noteikšanai, ir ierobežojumi, kas jāņem vērā: T-šūnu atbildes reakcijas ir sarežģītas un var aktivizēt dažādus molekulāros ceļus, kā rezultātā var aktivēties atšķirīgi funkcionālie citokīnu ekspresijas profili. Šajā pētījumā tika izmantots komerciāli pieejams IGRA tests SARS-CoV-2 T-šūnu imūnās atbildes noteikšanai, taču pastāv liela metožu dažādība (piemēram, metodes, kas balstās uz T-šūnām raksturīgo citokīnu sekrēciju, antigēna izraisītu proliferatīvu šūnu reakciju vai noteiktu aktivācijas marķieru ekspresiju, ādas vēlīnā tipa hipersensitivitātes reakciju, un citas) un nav skaidras vienprātības par metodi, kura visprecīzāk raksturo antigēnam specifisku T-šūnu atbildes reakciju, kas apgrūtina pētījumu rezultātu savstarpējo salīdzināšanu (Barrios et al., 2022; Friedmann et al., 2020).

Kopumā, lai gan mūsu pētījumā netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība SARS-CoV-2 specifiskās IFN- γ atbildes reakcijā starp PMID, SIgAD pacientu grupām un kontroles grupu, tas neizslēdz iespēju, ka dažos gadījumos PAD pacientiem varētu būt traucējumi citu citokīnu sekrēcijā (Lin et al., 2022).

3. PAD pacientu citokīnu sekrēcijas profils pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas

Šī pētījuma rezultāti atklāja, ka PAD pacientiem pēc pilnasiņu SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas statistiski nozīmīgs pieaugums vērojams IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-15 un IL-17A, bet ne IL-21, IL-4 un IL-6 līmenī, savukārt TGF- β 1 līmenis pēc inkubācijas ar SARS-CoV-2 antigēnu bija zemāks, nekā pirms. Citokīnu līmeņu izmaiņu dinamikā netika novērota atšķirība starp grupām (SIgAD, PMID un kontroles grupa), savukārt mērījumā bez paraugu inkubācijas ar SARS-CoV-2 antigēnu (citokīnu bāzes līmenis) tika novērotas vairāku citokīnu līmeņu atšķirības: PAD pacientiem bija raksturīgs augstāks bāzes IL-10 un IL-4 līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu. Iepriekš ziņots, ka IL-4 signālceļu traucējumi ir saistīti ar PMID smagumu (Taraldsrud et al., 2017). Savukārt citā pētījumā ziņots, ka citokīnu līmeņa pieaugums (IL-10, IL-12,

IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-22) vienu mēnesi pēc SARS-CoV-2 vakcinācijas, salīdzinot ar līmeni pirms vakcinācijas, PMID pacientiem bija augstāks, bet citu citokīnu līmeņu pieaugums neatšķīrās no kontroles grupas (IL-1 β , IL-4, IL-5 un TNF- α) (Rosenthal et al., 2023).

Kā minēts iepriekš, augstāks INF- γ līmenis pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas vakcinētiem PAD pacientiem bija augstāks salīdzinājumā ar nevakinētiem pacientiem, kuri bija pārslimojuši Covid-19. Šajā pētījumā mēs neatklājām atšķirības citu citokīnu līmeņu izmaiņās pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas, salīdzinot vakcinētus un nevakinētus pacientus, lai gan iepriekš veiktā pētījumā ar veseliem indivīdiem TNF- α atbildes reakcija uz stimulāciju ar SARS-CoV-2 specifisko peptīdu kopumu (smailes, nukleokapsīda un membrānas) bija ievērojami augstāka vakcinētiem indivīdiem, salīdzinot ar nevakinētiem Covid-19 pārslimojušiem pētījuma dalībniekiem (Li et al., 2021). Šī atšķirība varētu būt saistīta ar atšķirīgu SARS-CoV-2 peptīdu kopumu, kas tika izmantots antigēna stimulācijas testā, kā arī nelielo promocijas pētījuma dalībnieku skaitu.

Tālāk darbā tika pētīts, vai SARS-CoV-2 specifiskā citokīnu reakcija ir saistīta ar PAD pacientu imunoloģiskajiem un klīniskajiem fenotipiem jeb neinfekciozajām komplikācijām. Šajā promocijas pētījumā autoantivielu esamība PAD pacientu serumā bija saistīta ar augstāku bāzes IL-4 un TNF- α līmeni, kā arī IL-4 līmeņa pieaugumu pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas. IL-4 pieaugums korelēja arī ar kopējo IgG un IgM līmeni, bet ne SARS-CoV-2 specifiskā IgG līmeni. Pētījumā tika konstatēta korelācija arī starp IL-21 līmeņa pieaugumu pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas un PMID smaguma pakāpi (punktu skaits PMID smaguma izvērtēšanas skalā pieaug, palielinoties gan infekciozo, gan neinfekciozo komplikāciju skaitam). Ir zināms, ka reaktīvajos centros TFH galvenokārt sintezē IL-21 un IL-4, atbalstot B šūnu izdzīvošanu, proliferāciju un diferenciāciju (Ueno, 2016). Savukārt TFH izdalītā IL-4 trūkums

izraisa nepilnvērtīgu palīdzību B šūnām (Yusuf et al., 2010), un IL-21 defekti ir saistīti ar ilgdzīvojošo plazmas šūnu traucējumiem. Izmantojot peļu modeļus bez IL-21 receptoriem, IL-21R^{-/-} pelēm sākotnējā reaktīvo centru veidošanās, imūnglobulīnu klašu pārslēgšanās un vīrusam specifiskā IgG reakcija bija normāla, tomēr šo peļu limfmezglos reaktīvie centri izzuda ātrāk un tika novēroti traucējumi ilgdzīvojošo plazmas šūnu veidošanā un ilgtermiņa antivielu līmeņa uzturēšanā (Rasheed et al., 2013). Citos pētījumos gan PMID, gan SIgAD pacientiem IL-4 un IL-21 signālceļu defekti ir saistīti ar biežāku neinfekciozo komplikāciju izplatību, tai skaitā autoimunitāti (Desjardins et al., 2018; Ho & Cunningham-Rundles, 2020; Salzer et al., 2014; Singh et al., 2014; Yazdani et al., 2019). Lai gan tieša saikne starp Covid-19 un autoimūnu slimību attīstību nav pierādīta, ir vairāki ziņojumi par autoimūno slimību attīstību pēc Covid-19 pārslimošanas (Banjongjit et al., 2024; Catriona & Paolo, 2022; Diao et al., 2020; Halpert & Shoenfeld, 2020; Kasperkiewicz & Woodley, 2023; Kouranloo et al., 2023; Laxminarayana, 2022; Lyons-Weiler, 2020; Nabizadeh et al., 2022; Shoenfeld, 2020; Stathi et al., 2023; Y. Zhang et al., 2020). Pētījumā ar imūnkompetentiem Covid-19 pacientiem tika novērota pārmērīga plazmoblastu ekspansija, kas bija saistīta ar autoantivielu veidošanos. Šie plazmoblasti attīstījās IL-4 un B šūnu aktivācijas faktora (BAFF) ietekmē, un tika identificētas divas atšķirīgas atmiņas šūnu populācijas (CD80+/ISG15+ un CD11c+/SOX5+/T-bet+/-), kurām bija autoreaktivitātes pazīmes, kas, iespējams, kalpoja kā autoantivielu avots (Schultheiß et al., 2021). Iepriekšējos pētījumos arī ziņots, ka specifiski IL-4 un IL-10 gēnu promotera polimorfismi ir saistīti ar PMID attīstību (Rezaei et al., 2010).

Šajā promocijas darbā pacientiem ar labdabīgu poliklonālu limfoprolifērāciju, kas izpaužas kā hepatomegālija, splenomegālija un limfadenopātija, IL-10 līmeņa pieaugums pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas bija mazāks nekā pacientiem bez šīm izpausmēm vai kontroles

grupā. IL-10 ražo galvenokārt T-šūnas, īpaši Treg un TFH šūnas, kā arī monocīti un B regulatorās šūnas. Tam piemīt regulatora funkcija, IL-10 ir pretiekaisuma citokīns, kas var kavēt proiekaisuma citokīnu sintēzi (Varzaneh et al., 2014). Iepriekš veiktos pētījumos splenomegālija bija saistīta ar B šūnu homeostāzes disregulāciju, tostarp samazinātu pārslēgto atmiņas B šūnu skaitu, kas varētu liecināt par reaktīvo centru attīstības traucējumiem (Wehr et al., 2008).

Interesanti, ka 2024. gadā publicētā pētījumā PMID pacientu ārstēšanā pirmo reizi tika lietota CD4⁺ T-šūnu inducējamā kostimulatora (ICOS) aktivizēšana ar vopratelimabu, kas ievērojami palielināja kopējo TFH, TFH2 šūnu skaitu, kā arī normalizēja IL-4, IL-10 un IL-21 sekrēciju *in vitro*. Ārstēšana ar vopratelimabu palielināja arī plazmocītu, IgG⁺ B šūnu, samazināja naīvo un pārejas B šūnu skaitu un ievērojami palielināja IgG1 sekrēciju PMID pacientiem. Interesanti, ka ārstēšana ar vopratelimabu atjaunoja arī IgA sekrēciju *in vitro* vairākiem PMID pacientiem, kuriem serumā bija pilnīgs endogēnā IgA trūkums. Tādējādi arī klīniskie pētījumi apstiprina IL-4, IL-10 un IL-21 disfunkcijas nozīmi PMID patoģenēzē (Sepahi et al., 2024).

Mūsu pētījumā papildus vairāku citu jau minēto citokīnu līmeņu izmaiņām tika novērota arī TGF-β1 līmeņa samazināšanās pēc pilnasiņu stimulācijas ar SARS-CoV-2 antigēnu, turklāt šis samazinājums bija izteiktāks pacientiem, kuriem bija zemāks SARS-CoV-2 specifisko IgG antivielu titrs. TGF-β1 loma antivielu sintēzē izpaužas galvenokārt kā inducēto Treg šūnu darbības ierosināšana, lai nomāktu B šūnas (Strainic et al., 2013; Xu et al., 2016), un antivielu klases pārslēgšanās ierosināšana, galvenokārt uz IgA1 un IgA2 klases antivielām (Ferreira-Gomes et al., 2021). TGF-β1 var ražot dažādas šūnas, tai skaitā lielāko daļu imūnšūnu, reaģējot uz infekciju, un galvenokārt tas darbojas kā vairāku imūnšūnu, piemēram, Treg, NK šūnu un makrofāgu, regulators (Ramírez-Martínez et al., 2022). Jāpiemin, ka TGF-β1 sākotnēji veidojas kā latents komplekss un pirms bioloģisko funkciju veikšanas tam

nepieciešama aktivizācija, kas var notikt dažādos veidos, tostarp ar Treg starpniecību (Liénart et al., 2018). TGF- β 1 var aktivizēt NF- κ B, kas var tālāk regulēt dažādu citokīnu ekspresiju, tostarp INF- γ , TNF- α un IL-1 β (Hamidi et al., 2021; Yan et al., 2022). Mūsu pētījumā PAD pacientu grupā TGF- β 1 līmeņa izmaiņas negatīvi korelēja ar IL-1 β un TNF- α līmeni. Viens no iespējamiem skaidrojumiem TGF- β 1 līmeņa samazinājumam pēc SARS-CoV-2 antigēna stimulācijas varētu būt TNF- α un IL-1 β izraisīta SMAD7 (galvenie signālu pārnēsēji TGF- β receptoru darbībai) ekspresijas aktivācija (Bitzer et al., 2000), jo SMAD7 inhibē TGF- β 1 sintēzi (Liang et al., 2024). Mūsu pētījumā arī TNF- α līmenis bija ievērojami augstāks pacientiem ar zemu pārslēgto atmiņas B šūnu skaitu (*EUROclass* B+SmB $^{-}$).

Pētījumam ir vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, izlases lielums, kas bija ierobežots šo slimību retuma dēļ, kā arī kontroles grupas nelīdzsvarots apjoms attiecībā pret pētāmo grupu samazina statistisko spēku un ierobežo spēju noteikt nozīmīgas asociācijas. Otrkārt, pētījuma novērošanas plāns un plašais laika periods pēc imunizācijas shēmas pabeigšanas neļauj izvērtēt imūnās atbildes reakcijas dinamiku. Treškārt, SARS-CoV-2 infekcijas anamnēze šajā pētījumā tika noteikta, balstoties uz medicīnisko dokumentāciju un veiktajiem PCR testiem, nevis nosakot antivielas pret vīrusa nukleokapsīda proteīnu, kas var ierobežot hibrīdimunitātes noteikšanas precizitāti, īpaši vieglu vai asimptomātisku SARS-CoV-2 infekciju gadījumā. Ceturtkārt, pētījumā netika iekļauts SARS-CoV-2 specifisko atmiņas B šūnu novērtējumu vai antivielu neitralizācijas spēja. Attiecībā uz ilgtermiņa imunoloģisko atmiņu veseliem pacientiem pēc Covid-19 pārslimošanas ir novērota tendence SARS-CoV-2 specifiskās atmiņas B šūnu daudzumam pieaugt vairākus mēnešus pēc inficēšanās (Dan et al., 2021). Tāpat pilnasiņu stimulācijai ar vīrusa antigēnu ir ierobežojumi, kas jāņem vērā: T-šūnu atbildes reakcijas ir sarežģītas un var aktivizēt dažādas šūnu subpopulācijas un molekulāros ceļus, kā rezultātā var

rasties atšķirīgi funkcionālie citokīnu ekspresijas profili. Tāpat ierobežojums ir tas, ka tika izmantots tikai SARS-CoV-2 smailes proteīna antigēns un netika iekļauti citi SARS-CoV-2 proteīni, piemēram, nukleokapsīda vai membrānas proteīns. Tehnisku iemeslu dēļ analizē netika iekļauts citokīns IL-2. Tāpat pastāv arī ierobežojums, salīdzinot mūsu rezultātus ar citiem pētījumiem, jo pētījumos izmantotās izmeklēšanas metodes bieži atšķiras.

4. Iemesli atteikumam no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas

Kā minēts, IIT slimību grupas biežākā klīniskā izpausme ir paaugstināta uzņēmība pret infekcijas slimībām, kas varētu rosināt domāt, ka šie pacienti būtu īpaši ieinteresēti infekciju profilakses pasākumos. Tomēr, neraugoties uz to, ka atbildīgās institūcijas rekomendēja SARS-CoV-2 vakcināciju IIT pacientiem (ESID, 2022), kā arī to, ka vairākos pētījumos tika pierādīta vakcīnu drošība specifiski šajā pacientu grupā, kā arī tika ziņots par pozitīvu imūnatbildes marķieru parādīšanos pēc vakcinācijas (Bergman et al., 2021; Milito et al., 2023), bija pacienti, kuri no vakcinācijas pret SARS-CoV-2 atteicās.

Šis ir pirmais pētījums, kurā tika izmantotas kvalitatīvas pētniecības metodes, lai iegūtu plašāku izpratni par motivāciju, kas ir pamatā IIT pacientu lēmumam atteikties no vakcinācijas. Promocijas darbā secināts, ka pacientu izvēli atteikties no SARS-CoV-2 vakcinācijas ietekmēja vairāki savstarpēji saistīti un pastiprinoši iemesli. Galvenās tēmas, kas tika identificētas kā iemesli atteikumam no SARS-CoV-2 vakcinācijas: (1) bailes un nenoteiktība, (2) bažas par riskiem un ieguvumu nesaskatīšana, (3) ārējās ietekmes no apkārtējiem cilvēkiem, (4) neuzticēšanās un nevēlēšanās pakļauties, (5) uzskati par vakcināciju un Covid-19.

4.1. Bailes un nenoteiktība

Pētījumā vairāki pacienti atzīmēja, ka izjūt bailes no SARS-CoV-2 vakcinācijas. Daži no šiem pacientiem spēja konkretizēt baiļu iemeslu, tomēr bija pacienti, kuru bailes bija nekonkrētas un nebija saistītas ar racionāliem apsvērumiem. Tāpat pacienti atzina, ka jūtas unikāli savas slimības dēļ un nevar uz sevi attiecināt rekomendācijas, kuras vispārējai populācijai piedāvā sabiedrības veselības speciālisti. Daži dalībnieki akcentēja arī apjukuma un nenoteiktības izjūtu, nezinot, ko uzskatīt par patiesību un ko par mītu. Tādēļ, raugoties no vakcīnu komunikācijas viedokļa, veselības aprūpes speciālistiem būtu izšķiroša loma uzticības veidošanā, informēšanā par vakcinācijas personīgajiem ieguvumiem, kā arī šo pacientu specifisko bažu un dezinformācijas novēršanā attiecībā uz SARS-CoV-2 vakcīnām (Silver et al., 2022). Uzticēšanās starp ārstiem un pacientiem ir īpaši svarīga, un ir pierādīts, ka veselības aprūpes speciālistu personīgs ieteikums saņemt vakcīnu pozitīvi ietekmē vakcinācijas izvēli (Fernandes et al., 2021; Silver et al., 2022). Šie rezultāti arī uzsver, cik svarīgi ir nodrošināt ārstu un medicīnas māsu informētību par SARS-CoV-2 vakcinācijas efektivitāti un drošību personām ar IIT (Pergent et al., 2023).

4.2. Riska un ieguvuma novērtējums

Samazināta iespējamā ieguvuma uztvere apvienojumā ar bažām par veselības pasliktināšanos pēc vakcinācijas lika dažiem dalībniekiem uzskatīt, ka ar vakcināciju saistītie riski ir lielāki par tās potenciālajiem ieguvumiem. Iepriekšējos pētījumos IIT pacienti, kas atteicās no vakcinācijas, visbiežāk izteica tieši bažas par to, ka vakcinācija nenodrošinās pietiekamu aizsardzību pret Covid-19, un tikai tad sekoja bažas par alerģiskas reakcijas, vēl nezināmas vakcīnas blakusparādības vai slimības paasinājuma iespējamību (Aberumand et al., 2022; Pergent et al., 2023), kamēr vispārējā populācijā visbiežāk minētās

bija tieši bažas par iespējamām vakcīnas blaknēm. Arī mūsu pētījumā pacienti ar antivielu deficītu atzīmēja, ka iemesls atteikties no vakcinācijas bija tas, ka iepriekš pret citām vakcīnregulējamām slimībām viņiem nebija izveidojušās antivielas. Turklāt, lai gan lielākā daļa šī pētījuma grupas cilvēku bija pārliecināti, ka Covid-19 ir smaga slimība, vakcīnas potenciāli radītos draudus daļa pacientu uztvēra kā smagākus nekā saslimšanu ar Covid-19. Pētījums Latvijas vispārējā populācijā atklāja, ka pacientu subjektīvi uztvertā uzņēmība pret Covid-19 netika identificēta kā faktors, kas ietekmētu vakcinācijas uzvedību SARS-CoV-2 sakarā (Šuriņa et al., 2021), pretēji citām valstīm (Al-Amer et al., 2022).

4.3. Ārējās ietekmes

Naratīvs par negatīvām veselības sekām pēc SARS-CoV-2 vakcinācijas ir klātesošs arī Latvijas populācijā (Šuriņa et al., 2021) un var ietekmēt IIT pacientu attieksmi pret vakcināciju. Daži dalībnieki dalījās ar negatīvas pieredzes stāstiem no ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, bet citi no attālākiem avotiem, tai skaitā mediķiem un likumdevējiem.

Vairāki pētījumā iesaistītie dalībnieki atzina, ka šos stāstus dzirdējuši sociālo mediju platformās. Arī pētījumos apstiprināta saistība starp mediju diskursu un iedzīvotāju vēlmi vakcinēties: valstīs, kur diskusija sociālajos plašsaziņas līdzekļos koncentrējas vairāk uz blakusparādībām vai negatīvām emocijām saistībā ar SARS-CoV-2 vakcināciju, ir zemāka vakcinācijas aptvere (Jun et al., 2022).

4.4. Neuzticēšanās un nevēlēšanās pakļauties jeb “indivīds pret sistēmu”

Iepriekšējos pētījumos lielākajai IIT pacientu daļai bažas bija saistītas specifiski ar SARS-CoV-2 vācīnu un tikai 1,7–4,7 % pacientu pauda neuzticību vācīnām kopumā (Aberumand et al., 2022; Pergent et al., 2023). Mūsu pētījumā

dalībnieki pauda viedokli arī par tādām tēmām kā neuzticēšanās medicīnas sistēmai vai politikas veidotājiem.

Vairāki no šiem minētajiem faktoriem, kas varētu ietekmēt vilcināšanos vakcinēties, ir konstatēti arī Latvijas vispārējā populācijā, tāpēc tie nav raksturīgi tikai konkrētām iedzīvotāju grupām ar novājinātu imunitāti. Interesanti, ka citā pētījumā, kas veikts Latvijas vispārējā populācijā, tika atklāts, ka uzticēšanās valsts institūcijām un bailes no Covid-19 ir SARS-CoV-2 vakcinācijas uzvedību noteicošie faktori (Šuriņa et al., 2022). Uzticēšanos vakcinācijas kontekstā var aplūkot trijos dažādos līmeņos: uzticēšanās konkrētajam vakcīnas produktam (piemēram, SARS-CoV-2 vakcīnai un tās izstrādātājiem), uzticēšanās vakcīnas nodrošinātājam (piemēram, medicīnas darbiniekiem) un ticība politikas veidotājiem (piemēram, valdībai un veselības aprūpes sistēmas vadībai) (Maciuszek et al., 2023; Prati, 2020). Saskaņā ar mūsu pētījuma datiem pacientu uztveri par vakcīnas efektivitāti un drošību ietekmē neuzticēšanās visos trijos minētajos līmeņos. Arī pētījumi apstiprina, ka neuzticēšanās valsts iestādēm tieši ietekmē iedzīvotāju vēlmi rīkoties saskaņā ar šo iestāžu ieteikumiem, savukārt uzticēšanās un paļāvība uz valsti un veselības aprūpes sistēmu ir saistīta ar lielāku gatavību vakcinēties pret SARS-CoV-2 (Chan et al., 2020). Tiek uzskatīts, ka neuzticēšanās politikas veidotājiem kopā ar psiholoģiskajiem un strukturālajiem faktoriem ir svarīgs aspekts, kas veido ticību sazvērētības teorijām (Kim & Kim, 2020; Simione et al., 2021; Uscinski et al., 2020; Prooijen van, 2019).

Tāpat daži dalībnieki atzīmēja izjūtu, ka vakcinācija viņiem tika uzspiesta un ir tikusi ierobežota personīgā autonomija attiecībā uz ķermeni, radot lielāku vēlmi pretoties SARS-CoV-2 vakcinācijai, un līdzīga tendence tika novērota arī pētījumā Latvijas medicīnas darbinieku vidū (Lielsvagere-Endele et al., 2022). Lai gan obligātā vakcinācija ir veiksmīga stratēģija tūlītējā perspektīvā, tā potenciāli var izraisīt pretestību un nelabvēlīgu attieksmi pret vakcināciju ilgtermiņā (Bardosh et al., 2022).

4.5. Personīgie uzskati par vakcināciju un Covid-19

Arī negatīvā personīgā pieredze saistībā ar vakcināciju un maldīgi uzskati mūsu pētījumā bija faktori, kas atturēja IIT pacientus no vakcinācijas. Lai gan daži kļūdaini uzskati bija plaši izplatīti vakcinācijas mīti, piemēram, mīts, ka vakcīnas var “pārslogot” vai “novājināt” imūnsistēmu (Geoghegan et al., 2020), citi bija raksturīgi specifiski IIT pacientiem, piemēram, pārliecība, ka vakcinācija nav nepieciešama, ja pacients saņem imūnglobulīna aizstājējterapiju. Šī būtu uzskatāma par kļūdainu pārliecību un nav atbilstoša ESID ieteikumiem (ESID, 2022). Pirmkārt, imūnglobulīna preparātu sagatavošana ir sarežģīts process, kas ilgst vairākus mēnešus (līdz pat aptuveni gadam), tāpēc sagaidāms, ka šajos preparātos pietiekams SARS-CoV-2 specifisko antivielu daudzums parādījās ar novēlošanos (Jin et al., 2021; Pham et al., 2022). Otrkārt, pat ja konkrētam pacientam neizveidojas specifiska antivielu reakcija uz vakcināciju, T-šūnu imūnā atbilde var būt normāla un kalpot kā papildu aizsardzība pret SARS-CoV-2 infekciju (Amodio et al., 2021; Bergman et al., 2021; Li et al., 2021; Moss, 2022; Shields, Faustini, Hill, Al-Taei, Tanner et al., 2022).

Arī cerība, ka vakcīnas nodrošinās pilnīgu sterilu imunitāti, apvienojumā ar tendenci novērtēt vacīnu efektivitāti, pamatojoties nevis uz empīriskiem pierādījumiem, bet gan uz ierobežotu skaitu gadījumu, kas novēroti tuvākajā sociālajā lokā, bija papildu faktors, kas veicināja dalībnieku skepsi pret vacīnu efektivitāti. Šie maldīgie priekšstati var būt saistīti ar Latvijas iedzīvotāju nepietiekamo veselības pratības līmeni. Iepriekš veikti pētījumi liecina, ka aptuveni 79 % Latvijas iedzīvotāju ir vājas veselības pratības kompetences, kas varētu veicināt plašāku riskantas veselības uzvedības izplatību populācijā, tai skaitā nevakcinēšanos (Gatulytė et al., 2022). Lai gan, no otras puses, iepriekšējie pētījumi rāda, ka izglītībai vispārējā populācijā ir mazāka ietekme uz vilcināšanos vakcinēties nekā uzticībai veselības aprūpei un zinātnei. Tas liecina,

ka zināšanu trūkums var nebūt tik nozīmīgs faktors kā sabiedrības uzticība veselības aprūpei un zinātnei (Rughiniş et al., 2022).

Šai pētījuma daļai ir atzīmējami vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, intervijas notika no 2023. gada aprīļa līdz augustam, proti, ap pandēmijas stāvokļa beigām 2023. gada maijā. Ņemot vērā, ka vakcinācijas iniciatīvas galvenokārt tika veiktas 2021. un 2022. gadā, ir iespējama atcerēšanās kļūda. Tomēr šis datu vākšanas laiks ļāva arī izslēgt tos IIT pacientus, kuri bija noskaņoti vakcinēties. Otrkārt, dažas specifiskas IIT diagnožu grupas varētu būt mazāk pārstāvētas. Treškārt, pieejami vairāki modeļi, kas skaidro vilcināšanos vakcinēties. Mūsu pētījumā intervijas jautājumu izstrādāšanā tika izmantots Veselības pārliecību modelis. Taču pieejami arī citi modeļi, piemēram, 5C modelis, kurā par vakcinācijas vilcināšanos ietekmējošiem faktoriem uzskata uzticēšanos, pašefektivitāti, ierobežojumus, riska aprēķinu un kolektīvo atbildību (Gendler & Ofri, 2021). Šī pētījuma intervijas jautājumos mēs neiekļāvām jautājumus par ierobežojumiem saņemt vakcināciju (fizisko pieejamību vai cenu pieejamību), pašefektivitāti un uzskatus par kolektīvās atbildības jautājumiem, jo netika prognozēts, ka šie jautājumi varētu būt nozīmīgi, lai atturētu pacientus ar imūndeficītu no vakcinācijas (Aberumand et al., 2022; Pergent et al., 2023; Więsik-Szewczyk et al., 2022). Lai gan šie specifiskie jautājumi netika iekļauti, daļēji strukturētās intervijas formāts un atvērtie jautājumi ļāva pacientiem paust jebkāda veida bažas saistībā ar vakcināciju. Vēl jāatzīmē, ka vakcinācija bija viegli pieejama, izmantojot specializētus vakcinācijas centrus vai ģimenes ārstu prakses visā Latvijā, vakcinācija bija pieejama bez maksas, tādējādi līdz minimumam samazinot bažas par pieejamību kā vienu no būtiskiem SARS-CoV-2 vakcinācijas uzvedību ietekmējošiem faktoriem.

Nobeigumā jāpiemin, ka iemesli atteikumam no rekomendētas SARS-CoV-2 vakcinācijas IIT pacientu grupā Latvijā ir daudzšķautņaini un nozīme ir gan politiskajam kontekstam, gan sabiedrības un individuāliem

psiholoģiskajiem faktoriem. Tāpat starp identificētajām tēmām, iespējams, pastāv cēloņsakarības, taču šādas teorētiskas tēmu hierarhijas struktūras izstrādei būtu nepieciešama papildu metodoloģija. Lai gan lielākā daļa vakcinācijas vilcināšanās iemeslu šajā grupā ir līdzīgi vispārējai populācijai, iegūtie dati liecina, ka personām ar imūndeficītu ir arī unikāli uzskati un bažas, kas ietekmē viņu lēmumus attiecībā uz vakcināciju.

Secinājumi

1. IIT punkta prevalence Latvijā 2020. gada decembrī bija 7,1 uz 100 000 iedzīvotāju.
2. SARS-CoV-2 specifiskā T-šūnu atbilde PMID un SIgAD pacientiem neatšķiras no kontroles grupas pacientiem, savukārt SARS-CoV-2 humorālā atbilde PMID ir statistiski ticami zemāka, salīdzinot ar SIgAD pacientiem un kontroles grupu.
3. Humorālās atbildes reakcijas statistiski ticami neatšķiras starp dažādiem PAD pacientu klīniskajiem fenotipiem, savukārt vairāku citokīnu (IL-4, IL-10, IL-21, TNF- α) līmeņu izmaiņām pēc SARS-CoV-2 stimulācijas ir novērojama tendence uz saistību ar slimības klīniskajām izpausmēm vai fenotipiem.
4. IIT pacientu grupā tika konstatēti specifiski ar slimību saistīti vakcinācijas atteikuma iemesli: uzskats, ka vakcinācija imūndeficīta pacientiem ir kontrindicēta, kā arī uzskats, ka imūnglobulīnu aizstājterapijas saņemšanas gadījumā SARS-CoV-2 vakcinācija nav nepieciešama.

Priekšlikumi

1. Latvijā ir mazāks PAD īpatsvars starp diagnosticētajiem IIT pacientiem. Nepieciešams turpināt uzlabot PAD atpazīšanu un diagnostiku Latvijas populācijā, izglītojot veselības aprūpes speciālistus, kuri varētu būt iesaistīti šo pacientu aprūpē.
2. PAD pacientu SARS-CoV-2 specifiskā T-šūnu atbilde neatšķīrās no kontroles grupas, turklāt lielākā daļa pacientu uzrādīja arī pozitīvu humorālo atbildi. SARS-CoV-2 vakcinācija būtu rekomendējama šajā pacientu grupā.
3. Veselības aprūpes speciālistiem būtu izšķiroša loma uzticības veidošanā, informēšanā par vakcinācijas personīgajiem ieguvumiem, kā arī šo pacientu specifisko bažu un dezinformācijas novēršanā attiecībā uz SARS-CoV-2 vakcīnām.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Prokofjeva, T., Lucane, Z., Kovalova, Z., Kurjane, N. 2022. Inborn Errors of Immunity in Latvia: Analysis of Data from 1994 to 2020. *J Clin Immunol.* 24.02.2022. 42:876-879. doi: 10.1007/s10875-022-01229-1.
2. Lucane, Z., Freidenberga, D., Kurjane, N. 2021. Inborn error of immunity as the cause of recurrent pericarditis. *BMJ Case Rep.* 19.05.2021. 14:e241449. doi: 10.1136/bcr-2020-241449.
3. Lucane, Z., Davidsons, Z., Micule, I., Auzenbaha, M., Kurjane, N. 2022. A novel frameshift variant in the ADA2 gene of a patient with a neurological phenotype: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 17.12.2022. 20:118. doi: 10.1186/s12969-022-00781-9.
4. Lucane, Z., Slisere, B., Ozola, L., Rots, D., Papirote, S., Vilne, B., Gailite, L., Kurjane, N. 2023. Long-Term Immunological Memory of SARS-CoV-2 Is Present in Patients with Primary Antibody Deficiencies for up to a Year after Vaccination. *Vaccines (Basel).* 03.02.2023. 11:354. doi: 10.3390/vaccines11020354.
5. Lucane, Z., Slisere, B., Gersone, G., Papirote, S., Gailite, L., Tretjakovs, P., Kurjane, N. 2023. Cytokine Response Following SARS-CoV-2 Antigen Stimulation in Patients with Predominantly Antibody Deficiencies. *Viruses.* 10.05.2023. 15:1146. doi: 10.3390/v15051146.
6. Lucane, Z., Kursite, M., Sablinskis, K., Gailite, L., Kurjane, N. 2023. COVID-19 Vaccination Coverage and Factors Influencing Vaccine Hesitancy among Patients with Inborn Errors of Immunity in Latvia: A Mixed-Methods Study. *Vaccines (Basel).* 25.10.2023. 11:1637. doi: 10.3390/vaccines11111637.

Ziņojumi un tēzes:

1. Lucāne, Z., Šlisere, B., Nokalna-Spale, I., Krike, P., Gerula, N., Jaunalksne, I., Kurjāne, N. Serum B-cell Activating Factor (BAFF) Levels are Unrelated to SARS-CoV-2-Specific T cell and Spike-Specific Antibody Responses. 2025. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. *Abstract book*, 26–28.03.2025., 142.
2. Rozevska, M., Lucane, Z., Ozola, L., Nartiša, I., Gailite, L., Rots, D., Kurjane, N. 2023. Clinical and genetic diversity of PAD: what is hidden behind PAD? Rīga Stradiņš University Conference “Baltic Immunology Day”, 17.11.2023.
3. Nartisa, I., Gailite, L., Lucāne, Z., Neiburga, K. D., Ozola, L., Rozevska, M., Vilne, B., Rots, D., Kurjane, N. 2023. Molecular characterization of Inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies) using Genome sequencing – first findings of the Latvian Council of Science project. Rīga Stradiņš University Conference “Baltic Immunology Day”, 17.11.2023.

4. Lucāne, Z., Papirte, S., Gersone, G., Straupmane, D., Šlisere, B., Vilne, B., Gailīte, L., Tretjakovs, P. & Kurjāne, N. 2023. Cytokine Profile in Patients with Primary Antibody Deficiency in Response to SARS-CoV-2 Antigen. Rīga Stradiņš University Research week 2023: "Knowledge for Use in Practice". In: *Medicina (Kaunas)*. 59, Suppl.2, 359.
5. Nartisa, I., Gailīte, L., Lucāne, Z., Vilne, B., Rots, D., Kurjāne, N. 2023. First results of using genome sequencing in discovering the molecular cause of primary immunodeficiencies. Rīga Stradiņš University Research week 2023: "Knowledge for Use in Practice". In: *Medicina (Kaunas)*. 59, Suppl.2, 370.
6. Neiburga, K. D., Lucāne, Z., Nartisa, I., Rots, D., Gailīte, L., Kisand, K., Pajusalu, S., Vilne, B., Kurjane, N. 2023. Opportunities of RNA-seq in the molecular diagnosis of primary immunodeficiencies. Rīga Stradiņš University Research week 2023: "Knowledge for Use in Practice". In: *Medicina (Kaunas)*. 59, Suppl.2, 584.
7. Lucane, Z., Slisere, B., Ozola, L., Straupmane, D., Nartisa, I., Rots, D., Papirte, S., Gailīte, L., Vilne, B., Kurjane, N. 2022. Long-term humoral and cellular SARS-CoV-2 vaccine specific immune response in patients with primary antibody deficiencies, International online conference "Vaccines and Vaccination During and Post Covid Pandemics". *Abstract book*, 07.-09.12. 2022, 53: 3rd Place Award Certificate.
8. Lucane, Z., Slisere, B., Ozola, L., Gerula, N., Jaunalksne, I., Straupmane, D., Kurjane, N. 2022. T Cell Response to SARS-CoV-2 in patients with Common Variable Immunodeficiency and Selective IgA deficiency, "20th biennial Meeting of the ESID". *Abstract book*, 12.10.2022, PD550.
9. Lucane, Z. 2022. Primary antibody deficiency – a pediatric diagnosis? "3rd European Advanced School of Internal Medicine postgraduated course endorsed by EFIM", 03.07.2022.
10. Lucāne, Z. 2022. Bieži slimojošs bērns un ģenētiskās testēšanas nozīme imūndeficīta diagnostikā. Klīniskā gadījuma demonstrācija. Rīgas Stradiņa universitātes konference "Primārie prevalējoši antivielu deficīti – dažādās sejas klīniskajā praksē", 25.05.2022.
11. Lucane, Z., Prokofjeva, T., Ozola, L., Kurjane, L. 2022. Atopic and autoimmune manifestations in patients with selective IgA deficiency in Latvia. "80th International Scientific Conference of the University of Latvia". In: *Medicina (Kaunas)*. 2022, 58, Suppl.1, 136.
12. Lucāne, Z. 2021. Perikardīts kā primārs imūndeficīts. Latvijas Ārstu biedrības starpdisciplinārā konference "Primāri imūndeficīti klīniskajā praksē – bērniem un pieaugušajiem. Klīnisko gadījumu analīze", 24.04.2021.
13. Milta, S., Lucane, Z., Kurjane, N., Hartmane, I. 2021. Severe atopic dermatitis in patient with common variable immunodeficiency: case report. RSU International Research Conference on Medical and Health Care Sciences "Knowledge for Use in Practice – Abstracts", 467.

14. Lucane, Z., Prokofjeva, T., Gailite, L., Aleksejeva, E., Ozola, L., Nartisa, I., Krike, P., Gerula, N., Jaunalksne, I., Kurjane, N. 2021. Predominantly antibody deficiencies in children and adults in Latvia 1994–2020. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. *Abstracts*, 24.–26.03.2021, 515.
15. Kurjāne, N., Prokofjeva, T., Lucāne, Z., Gerula, N., Kriķe, P., Jaunalksne, I. 2020. Prevalence of antibody deficiencies in patients with primary immunodeficiencies in Latvia. “78th International Scientific Conference of the University of Latvia”. In: *Medicina*. 2020, 56 Suppl.1, 236.
16. Kurjane, N., Lucane, Z., Jaunalksne, I., Prokofjeva, T., Gerula, N., Krike, P., Mihailova, I., Kenina, V. 2019. Common variable immunodeficiency in Latvia's population: clinical and immunological features. International Rumi Pediatric Conference (IRUPEC), J project poster sessions, 04.–07.12.2019., 52.

Literatūras un avotu saraksts

1. Abella, E., Trigueros, M., Pradenas, E., ... Massanella, M., 2022. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccination in patients with monoclonal gammopathies: A cross sectional study. *Life Sci Alliance* 5. Available from: <https://doi.org/10.26508/LSA.202201479>
2. Aberumand, B., Ayoub Goulstone, W., Betschel, S., 2022. Understanding attitudes and obstacles to vaccination against COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 18. Available from: <https://doi.org/10.1186/S13223-022-00679-X>
3. Abo-helo, N., Muhammad, E., Ghaben-amara, S., ... Cohen, S., 2021. Specific antibody response of patients with common variable immunodeficiency to BNT162b2 coronavirus disease 2019 vaccination. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 127, 501–503. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2021.07.021>
4. Abolhassani, H., Avcin, T., Bahceciler, N., ... Volokha, A., 2022. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J Project countries between 2004 and 2021. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032358>
5. Abyazi, M. L., Bell, K. A., Gyimesi, G., ... Maglione, P. J., 2022. Convergence of cytokine dysregulation and antibody deficiency in common variable immunodeficiency with inflammatory complications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 149. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.008>
6. Ainsua-Enrich, E., Pedreño-Lopez, N., Bracke, C., ... Carrillo, J., 2022. Kinetics of immune responses elicited after three mRNA COVID-19 vaccine doses in predominantly antibody-deficient individuals. *iScience* 25. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.105455>
7. Al-Amer, R., Maneze, D., Everett, B., ... E., Salamonson, Y., 2022. COVID-19 vaccination intention in the first year of the pandemic: A systematic review. *J Clin Nurs* 31, 62–86. Available from: <https://doi.org/10.1111/JOCN.15951>
8. Al-Hakim, A., Kacar, M., Savic, S., 2024. The Scope and Impact of Viral Infections in Common Variable Immunodeficiency (CVID) and CVID-like Disorders: A Literature Review. *J Clin Med* 13, 1717. Available from: <https://doi.org/10.3390/JCM13061717>
9. Ameratunga, R., Edwards, E. S. J., Lehnert, K., ... Bryant, V. L., 2023. The Rapidly Expanding Genetic Spectrum of Common Variable Immunodeficiency-Like Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.048>
10. Amodio, D., Ruggiero, A., Sgrulletti, ... Palma, P., 2021. Humoral and Cellular Response Following Vaccination With the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients Affected by Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 12. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.727850/FULL>

11. Antolí, A., Rocamora-Blanch, G., Framil, ... Solanich, X., 2022. Evaluation of Humoral and Cellular Immune Responses to the SARS-CoV-2 Vaccine in Patients With Common Variable Immunodeficiency Phenotype and Patient Receiving B-Cell Depletion Therapy. *Front Immunol* 13, 1876. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.895209/BIBTEX>
12. Apostolidis, S. A., Kakara, M., Painter, M. M., ... Bar-Or, A., 2021. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 27, 1990–2001. Available from: <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01507-2>
13. Arbuckle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., ... Harley, J. B., 2003. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 349, 1526–1533. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMOA021933/ASSET/0175DE18-2FE7-4DAF-84DB-1991C85B2264/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJMOA021933_F3.JPG
14. Arroyo-Sánchez, D., Cabrera-Marante, O., Laguna-Goya, ... D., Paz-Artal, E., 2022. Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 42, 240–252. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-021-01174-5/FIGURES/4>
15. Babaha, F., Rezaei, N., 2020. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci* 360, 740–741. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.AMJMS.2020.07.027>
16. Bagheri, Y., Moeini Shad, T., Namazi, S., ... A., Yazdani, R., 2023. B cells and T cells abnormalities in patients with selective IgA deficiency. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00775-6>
17. Banjongjit, A., Thammathiwat, T., Townamchai, N., Kanjanabuch, T., 2024. SARS-CoV-2 infection associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis (ANCA-GN): a systematic review and two case reports. *J Nephrol* 37, 53–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/S40620-023-01777-8>
18. Bardosh, K., Figueiredo de, A., Gur-Arie, R., ... Baral, S., 2022. The unintended consequences of COVID-19 vaccine policy: why mandates, passports and restrictions may cause more harm than good. *BMJ Glob Health*. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-008684>
19. Barmettler, S., DiGiacomo, D. V., Yang, N. J., ... Farmer, J. R., 2022. Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Initial Series and Additional Dose Vaccine in Patients With Predominant Antibody Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 1622–1634. e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.03.017>
20. Barrios, Y., Franco, A., Alava-Cruz, C., ... Matheu, V., 2022. Easy approach to detect cell immunity to COVID vaccines in common variable immunodeficiency patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 50, 101–105. Available from: <https://doi.org/10.15586/AEI.V50I3.583>

21. Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S. I., Cossmann, A., ... Behrens, G. M. N., 2021. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine* 2021 27:9 27, 1525–1529. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>
22. Baumjohann, D., Fazilleau, N. 2021. Antigen-dependent multistep differentiation of T follicular helper cells and its role in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Eur J Immunol* 51, 1325–1333. Available from: <https://doi.org/10.1002/EJI.202049148>
23. Bergman, P., Blennow, O., Hansson, ... Aleman, S., 2021. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine* 74. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103705>
24. Bitzer, M., Gersdorff von, G., Liang, D., ... Böttinger, E. P., 2000. A mechanism of suppression of TGF- β /SMAD signaling by NF- κ B/RelA. *Genes Dev* 14, 187. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.14.2.187>
25. Blom, M., Soomann, M., Soler-Palacín, P., ... Burg van der, M., 2024. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 0. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2024.10.018/ATTACHMENT/C616EAD9-D3A5-4F11-BDB8-89030FEBF615/MMC2.XLSX>
26. Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., ... Warnatz, K., 2016. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 4, 38–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2015.07.025>
27. Boppana, S., Qin, K., Files, K., ... Goepfert, P. A., 2021. SARS-CoV-2-specific circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. *PLoS Pathog* 17. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009761>
28. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., ... Tangye, S. G., 2020. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
29. Catriona, C., Paolo, P., 2022. SARS-CoV-2 induced post-translational protein modifications: A trigger for developing autoimmune diabetes? *Diabetes Metab Res Rev*. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3508>
30. Chan, H. F., Brumpton, M., Macintyre, A., ... Torgler, B., 2020. How confidence in health care systems affects mobility and compliance during the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 15, e0240644. Available from: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0240644>
31. Chapel, H., Lucas, M., Lee, M., ... Hammarstrom, L., 2008. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 112, 277–286. Available from: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-11-124545>

32. Costagliola, G., Consolini, R., 2023. Primary Immunodeficiencies: Pathogenetic Advances, Diagnostic and Management Challenges. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol. 12, Page 4651 12, 4651. Available from: <https://doi.org/10.3390/JCM12144651>
33. Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., ... Crotty, S., 2021. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 371. Available from: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABF4063>
34. Delmonte, O. M., Bergerson, J. R. E., Burbelo, P. D., ... Freeman, A. F., 2021. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccine in individuals with various inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 148, 1192. Available from: <https://doi.org/10.1016/JACI.2021.08.016>
35. Desjardins, M., Béland, M., Dembele, M., ... Mazer, B. D., 2018. Modulation of the Interleukin-21 Pathway with Interleukin-4 Distinguishes Common Variable Immunodeficiency Patients with More Non-infectious Clinical Complications. *J Clin Immunol* 38, 45–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-017-0452-0>
36. Diao, B., Wang, C., Tan, Y., ... Chen, Y., 2020. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
37. Dieli-Crimi, R., Martínez-Gallo, M., Franco-Jarava, C., ... Colobran, R., 2018. Th1-skewed profile and excessive production of proinflammatory cytokines in a NFKB1-deficient patient with CVID and severe gastrointestinal manifestations. *Clinical Immunology* 195, 49–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2018.07.015>
38. Durkee-Shock, J. R., Keller, M. D., 2022. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 129, 562-571. e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2022.06.009>
39. Edwards, E. S. J., Bosco, J. J., Aui, P. M., ... Zelm van, M. C., 2019. Predominantly Antibody-Deficient Patients With Non-infectious Complications Have Reduced Naive B, Treg, Th17, and Tfh17 Cells. *Front Immunol* 10. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02593>
40. Erra, L., Uriarte, I., Colado, A., ... Almejun, M. B., 2022. COVID-19 Vaccination Responses with Different Vaccine Platforms in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2019, 271–285. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01382-7>
41. ESID (European Society for Immunodeficiencies). ESID COVID-19 Statement March 2022. 2022. Available from: <https://esid.org/COVID-19/ESID-COVID-19-Statement-March-2022> [viewed 28.04.2022.]

42. Farcet, M. R., Karbiener, M., Knotzer, S., ... Kreil, T. R., 2022. Omicron Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Neutralization by Immunoglobulin Preparations Manufactured From Plasma Collected in the United States and Europe. *Journal of Infectious Diseases* 226. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac358>
43. Fernandes, N., Costa, Daniela, Costa, Diogo, ... Arantes, J., 2021. Predicting covid-19 vaccination intention: The determinants of vaccine hesitancy. *Vaccines (Basel)* 9. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines9101161>
44. Fernando, S. L., Jang, H. S. I., Li, J., 2021. The Immune Dysregulation of Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Immunol Lett*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.12.002>
45. Ferreira-Gomes, M., Kruglov, A., Durek, P., ... Mashreghi, M. F., 2021. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun* 12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22210-3>
46. Fevang, B., 2023. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2198208>
47. Friedmann, D., Goldacker, S., Peter, H. H., Warnatz, K., 2020. Preserved Cellular Immunity Upon Influenza Vaccination in Most Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 2332-2340. e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.04.019>
48. Gatulytė, I., Verdiņa, V., Vārpiņa, Z., Lublōy, Ā., 2022. Level of health literacy in Latvia and Lithuania: a population-based study. *Archives of Public Health* 80. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00886-3>
49. Gendler, Y., Ofri, L., 2021. Investigating the influence of vaccine literacy, vaccine perception and vaccine hesitancy on Israeli parents' acceptance of the COVID-19 vaccine for their children: A cross-sectional study. *Vaccines (Basel)* 9, 1391. Available from: <https://doi.org/10.3390/VACCINES9121391/S1>
50. Geoghegan, S., O'Callaghan, K. P., Offit, P. A., 2020. Vaccine Safety: Myths and Misinformation. *Front Microbiol*. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00372>
51. Gernez, Y., Murugesan, K., Cortales, C. R., ... Pham, M. N., 2022. Immunogenicity of a third COVID-19 messenger RNA vaccine dose in primary immunodeficiency disorder patients with functional B-cell defects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 10, 1385-1388. e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.030>
52. Goda, V., Kriván, G., Kulcsár, A., ... Vályi-Nagy, I., 2022. Specific Antibody and the T-Cell Response Elicited by BNT162b2 Boosting After Two ChAdOx1 nCoV-19 in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907125>

53. Göschl, L., Mrak, D., Grabmeier-Pfistershammer, K., ... Vossen, M. G., 2022. Reactogenicity and immunogenicity of the second COVID-19 vaccination in patients with inborn errors of immunity or mannan-binding lectin deficiency. *Front Immunol* 13, 5063. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.974987/BIBTEX>
54. Gupta, S., Demirdag, Y., Gupta, A. A., 2022. Members of the Regulatory Lymphocyte Club in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864307>
55. Gupta, S., Su, H., Agrawal, S., ... Gollapudi, S., 2024. Adaptive Cellular Responses following SARS-CoV-2 Vaccination in Primary Antibody Deficiency Patients. *Pathogens* 13. Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens13060514>
56. Gupta, S., Su, H., Narsai, T., Agrawal, S., 2021. SARS-CoV-2-Associated T-Cell Responses in the Presence of Humoral Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 182, 195. Available from: <https://doi.org/10.1159/000514193>
57. Hagin, D., Freund, T., Navon, ... Freund, N. T., 2021. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 148, 739. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.05.029>
58. Halpert, G., Shoenfeld, Y., 2020. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102695>
59. Hamidi, Seyed Hootan, Kadamboor Veethil, S., Hamidi, Seyedeh Harir, 2021. Role of pirfenidone in TGF- β pathways and other inflammatory pathways in acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a theoretical perspective. *Pharmacological Reports* 73, 712. Available from: <https://doi.org/10.1007/S43440-021-00255-X>
60. Hanitsch, L., Baumann, U., Boztug, K., ... Bernuth von, H., 2020. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol* 50, 1432–1446. Available from: <https://doi.org/10.1002/EJI.202048713>
61. Ho, H. E., Cunningham-Rundles, C., 2020. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol* 11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00149>
62. Hong, R., Agrawal, S., Gollapudi, S., Gupta, S., 2010. Impaired pneumovax-23-induced monocyte-derived cytokine production in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 30, 435–441. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-010-9371-Z>
63. Hou, X., Zaks, T., Langer, R., Dong, Y., 2021. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>

64. Jin, D. K., Nesbitt, D. J., Yang, J., ... Luchsinger, L. L., 2021. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a cohort of New York City metro blood donors using multiple SARS-CoV-2 serological assays: Implications for controlling the epidemic and “Reopening.” *PLoS One* 16. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250319>
65. Jun, J., Zain, A., Chen, Y., Kim, S. H., 2022. Adverse Mentions, Negative Sentiment, and Emotions in COVID-19 Vaccine Tweets and Their Association with Vaccination Uptake: Global Comparison of 192 Countries. *Vaccines (Basel)* 10. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050735>
66. Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., ... Izopet, J., 2021. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open*. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36030>
67. Kasperkiewicz, M., Woodley, D. T., 2023. COVID-19 and autoimmune bullous diseases: Lessons learned.
68. Kim, Seoyong, Kim, Sunhee, 2020. Searching for General Model of Conspiracy Theories and Its Implication for Public Health Policy: Analysis of the Impacts of Political, Psychological, Structural Factors on Conspiracy Beliefs about the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 266 18, 266. Available from: <https://doi.org/10.3390/IJERPH18010266>
69. Kouranloo, K., Dey, M., Elwell, H., Nune, A., 2023. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19. *Rheumatol Int* 43, 1221–1243. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00296-023-05283-9>
70. Laxminarayana, D., 2022. Molecular insights into onset of autoimmunity in SARS-CoV-2 infected patients. *Rheumatology and Autoimmunity* 2, 198–202. Available from: <https://doi.org/10.1002/rai2.12056>
71. Le Saos-Patrinis, C., Loizon, S., Blanco, ... J. F., Duluc, D., 2020. Functions of Tfh Cells in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* 11, 6. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00006/BIBTEX>
72. Leeuwen van, L. P. M., GeurtsvanKessel, C. H., Ellerbroek, P. M., ... Dalm, V. A. S. H., 2022. Immunogenicity of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine in adult patients with inborn errors of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 149, 1949–1957. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.04.002>
73. Leeuwen van, L. P. M., Grobden, M., Geurts van Kessel, ... Nierkens, S., 2023. Immune Responses 6 Months After mRNA-1273 COVID-19 Vaccination and the Effect of a Third Vaccination in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 1104–1117. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01514-7>

74. Li, Z., Xiang, T., Liang, B., Deng, H., ... Liu, J., 2021. Characterization of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immune Responses Induced by Inactivated COVID-19 Vaccines in a Real-World Setting. *Front Immunol* 12, 5559. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.802858/BIBTEX>
75. Liang, S., Zheng, R., Zuo, B., ... Yan, B., 2024. SMAD7 expression in CAR-T cells improves persistence and safety for solid tumors. *Cell Mol Immunol* 21, 213–226. Available from: <https://doi.org/10.1038/S41423-023-01120-Y>,
76. Liebers, N., Speer, C., Benning, L., ... Dietrich, S., 2022. Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. *Blood* 139, 142–147. Available from: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2021013445>
77. Lielsvagere-Endele, S., Kolesnikova, J., Puzanova, ... Millere, I., 2022. Motivators and barriers to COVID-19 vaccination of healthcare workers in Latvia. *Front Psychol* 13, 903506. Available from: <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2022.903506/BIBTEX>
78. Liénart, S., Merceron, R., Vanderaa, C., ... Lucas, S., 2018. Structural basis of latent TGF- β 1 presentation and activation by GARP on human regulatory T cells. *Science* 362, 952–956. Available from: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAU2909>
79. Lin, F. J., Doss, A. M. A., Davis-Adams, H. G., ... Laidlaw, B. J., 2022. SARS-CoV-2 booster vaccination rescues attenuated IgG1 memory B cell response in primary antibody deficiency patients. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033770>
80. Lougaris, V., Pession, A., Baronio, M., ... Plebani, A., 2020. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999–2019). *J Clin Immunol* 40, 1026. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-020-00844-0>
81. LR Veselības Ministrija. Paplašina Jaundimušo skrīningu. 2023. Available from: <https://www.vm.gov.lv/lv/jaunums/paplasina-jaundzimuso-skriningu> [viewed 28.08.2024.]
82. Lucane, Z., Kursite, M., Sablinskis, K., ... Kurjane, N., 2023a. COVID-19 Vaccination Coverage and Factors Influencing Vaccine Hesitancy among Patients with Inborn Errors of Immunity in Latvia: A Mixed-Methods Study. *Vaccines (Basel)* 11. Available from: <https://doi.org/10.3390/VACCINES11111637>
83. Lucane, Z., Slisere, B., Gersone, G., ... Kurjane, N., 2023b. Cytokine Response Following SARS-CoV-2 Antigen Stimulation in Patients with Predominantly Antibody Deficiencies. *Viruses* 15. Available from: <https://doi.org/10.3390/V15051146>
84. Lucane, Z., Slisere, B., Ozola, L., ... Kurjane, N., 2023c. Long-Term Immunological Memory of SARS-CoV-2 Is Present in Patients with Primary Antibody Deficiencies for up to a Year after Vaccination.
85. Ludviksson, B. R., Sigurdardottir, S. T., Johannsson, J. H., ... Hardarson, T. O., 2014. Epidemiology of Primary Immunodeficiency in Iceland. *Journal of Clinical Immunology* 2014 35:1 35, 75–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-014-0107-3>

86. Lyons-Weiler, J., 2020. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun* 3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>
87. Maciuszek, J., Polak, M., Stasiuk, K., Rosiński, J., 2023. Declared Intention to Vaccinate against COVID-19 and Actual Vaccination—The Role of Trust in Science, Conspiratorial Thinking and Religiosity. *Vaccines (Basel)* 11, 1–13. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines11020262>
88. Martelius, T., Seppänen, M. R. J., Warnatz, K., 2023. Editorial: Updates on the pathogenesis of common variable immunodeficiency (CVID). *Front Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1130418>
89. Milito, C., Cinetto, F., Garzi, G., ... Firinu, D., 2023. Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Patients with Inborn Errors of Immunity: an Italian Multicentric Study. *J Clin Immunol* 43, 299–307. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01402-6>
90. Milito, C., Soccodato, V., Collalti G., ... Cinetto, F., 2021. Vaccination in pads. *Vaccines (Basel)* 9, 626. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines9060626>
91. Mizera, D., Dziedzic, R., Drynda, A., ... Bazan-Socha, S., 2023. Cellular immune response to SARS-CoV-2 in patients with primary antibody deficiencies. *Front Immunol* 14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275892>
92. Moss, P., 2022. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>
93. Murray, C. E., O'Brien, C., Alamin, S., ... Conlon, N., 2023. Cellular and humoral immunogenicity of the COVID-19 vaccine and COVID-19 disease severity in individuals with immunodeficiency. *Front Immunol* 14, 1–13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1131604>
94. Nabizadeh, F., Balabandian, M., Sodeifian, F., ... Naser Moghadasi, A., 2022. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 62. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2022.103795>
95. Nadesalingam, A., Cantoni, D., Aguinam, E. T., ... Heeney, J. L., 2023. Vaccination and protective immunity to SARS-CoV-2 omicron variants in people with immunodeficiencies. *Lancet Microbe* 4, e58–e59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00297-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00297-X)
96. Nielsen, B. U., Drabe, C. H., Barnkob, M. B., ... Rasmussen, L. D., 2022. Antibody response following the third and fourth SARS-CoV-2 vaccine dose in individuals with common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.934476>
97. Oyaert, M., Scheerder de, M. A., Herrewewe van, ... Padalko, E., 2022. Evaluation of Humoral and Cellular Responses in SARS-CoV-2 mRNA Vaccinated Immunocompromised Patients. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858399>

98. Padron, G. T., Hernandez-Trujillo, V. P., 2023. Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies (PID). *Clin Rev Allergy Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08942-0>
99. Papa, R., Rusmini, M., Schena, F., ... Volpi, S., 2021. Type I interferon activation in RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD). *Clin Immunol* 231. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2021.108837>
100. Paris, R., 2023. SARS-CoV-2 Infection and Response to COVID-19 Vaccination in Patients With Primary Immunodeficiencies. *J Infect Dis* 228, S24–S33. Available from: <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAD145>
101. Pergent, M., Haerynck, F., Hoste, L., Gardulf, A., 2023. COVID-19 vaccination in patients with primary immunodeficiencies: an international survey on patient vaccine hesitancy and self-reported adverse events. *Front Immunol* 14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1166198>
102. Pham, M. N., Murugesan, K., Banaei, N., ... Gernez, Y., 2022. Immunogenicity and tolerability of COVID-19 messenger RNA vaccines in primary immunodeficiency patients with functional B-cell defects. *J Allergy Clin Immunol* 149, 907-911. e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.11.022>
103. Piazza di, A. T., Graham, B. S., Ruckwardt, T. J., 2021. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 538. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.060>
104. Pino-Molina del, L., López-Granados, E., Lecrevisse, Q., ... Orfao, A., the EuroFlow PID Consortium, 2021. Dissection of the Pre-Germinal Center B-Cell Maturation Pathway in Common Variable Immunodeficiency Based on Standardized Flow Cytometric EuroFlow Tools. *Front Immunol* 11. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.603972/FULL>
105. Poli, M. C., Aksentijevich, I., Bousfiha, A. A., ... Tangye, S. G., 2025. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity* 1. Available from: <https://doi.org/10.70962/JHI.20250003>
106. Polito, R., Nigro, E., Pecoraro, A., ... Daniele, A., 2019. Adiponectin Receptors and Pro-inflammatory Cytokines Are Modulated in Common Variable Immunodeficiency Patients: Correlation With Ig Replacement Therapy. *Front Immunol* 10. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02812>
107. Ponsford, M. J., Evans, K., Carne, ... El-Shanawany, T., 2022. COVID-19 Vaccine Uptake and Efficacy in a National Immunodeficiency Cohort. *J Clin Immunol* 42, 728–731. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01223-7/FIGURES/1>
108. Poto, R., Pecoraro, A., Ferrara, A. L., ... Varricchi, G., 2023. Cytokine dysregulation despite immunoglobulin replacement therapy in common variable immunodeficiency (CVID). *Front Immunol* 14. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1257398>

109. Pozzetto, B., Legros, V., Djebali, S., ... Trouillet-Assant, S., 2021. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1-BNT162b2 vaccination. *Nature* 2021 600:7890 600, 701–706. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>
110. Prati, G., 2020. Intention to receive a vaccine against SARS-CoV-2 in Italy and its association with trust, worry and beliefs about the origin of the virus. *Health Educ Res* 35, 505–511. Available from: <https://doi.org/10.1093/HER/CYAA043>
111. Prokofjeva, T., Lucane, Z., Kovalova, Z., Kurjane, N., 2022. Inborn Errors of Immunity in Latvia: Analysis of Data from 1994 to 2020. *J Clin Immunol* 42, 876–879. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01229-1>
112. Prooijen van, J. W., 2019. An Existential Threat Model of Conspiracy Theories. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000381> 25, 16–25. Available from: <https://doi.org/10.1027/1016-9040/A000381>
113. Pulvirenti, F., Salinas, A. F., Milito, C., ... Quinti, I., 2021. B cell response induced by SARS-CoV-2 infection is boosted by the BNT162b2 vaccine in primary antibody deficiencies. *Cells* 10. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10112915>
114. Quinti, I., Locatelli, F., Carsetti, R., 2022. The Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination: Insights Learned From Adult Patients With Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol* 12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815404>
115. Ramírez-Martínez, G., Jiménez-Álvarez, L. A., Cruz-Lagunas, A., ... Zúñiga, J., 2022. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 42, 352. Available from: <https://doi.org/10.1089/JIR.2021.0222>
116. Rasheed, M. A. U., Latner, D. R., Aubert, R. D., ... Ahmed, R., 2013. Interleukin-21 Is a Critical Cytokine for the Generation of Virus-Specific Long-Lived Plasma Cells. *J Virol* 87, 7737. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00063-13>
117. Rezaei, N., Aghamohammadi, A., Mahmoudi, Mahdi, Shakiba, Y., ... Amirzargar, A. A., 2010. Association of IL-4 and IL-10 gene promoter polymorphisms with common variable immunodeficiency. *Immunobiology* 215, 81–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.IMBIO.2009.01.011>
118. Ricci, S., Guarnieri, V., Capitanini... Azzari, C., 2024. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity: The Experience of Tuscany. *J Allergy Clin Immunol Pract* 12, 1622-1630. e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2024.04.011>
119. Rodríguez-Ubreva, J., Calafell-Segura, J., Calvillo, ... Ballestar, E., 2024. COVID-19 progression and convalescence in common variable immunodeficiency patients show dysregulated adaptive immune responses and persistent type I interferon and inflammasome activation. *Nat Commun* 15. Available from: <https://doi.org/10.1038/S41467-024-54732-X>

120. Romberg, N., Le Coz, C., Glauzy, S., ... Meffre, E., 2019. Patients with common variable immunodeficiency with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.012>
121. Romero, C., Díez, J. M., Gajardo, R., 2022. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in healthy donor plasma pools and IVIG products—an update. *Lancet Infect Dis*. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00755-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00755-6)
122. Rosenthal, J. A., Papa, M. P., Sanz, M., ... Ein, D., 2023. Antibody and T-cell responses to coronavirus disease 2019 vaccination in common variable immunodeficiency and specific antibody deficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 130. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.01.025>
123. Rughiniş, C., Vulpe, S. N., Flaherty, M. G., Vasile, S., 2022. Vaccination, life expectancy, and trust: patterns of COVID-19 and measles vaccination rates around the world. *Public Health* 210, 114–122. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.PUHE.2022.06.027>
124. Ryan, P., Redenbaugh, V., McGucken, J., ... Edgar, J. D. M., 2022. Inborn Errors of Immunity on the Island of Ireland – a Cross-Jurisdictional UKPID/ESID Registry Report. *J Clin Immunol* 42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01274-w>
125. Sahin, U., Muik, A., Vogler, I., ... Türeci, Ö., 2021. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021 595:7868 595, 572–577. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03653-6>
126. Salinas, A. F., Mortari, E. P., Terreri, S., ... Quinti, I., 2021. SARS-CoV-2 Vaccine Induced Atypical Immune Responses in Antibody Defects: Everybody Does their Best. *J Clin Immunol* 41, 1709–1722. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-021-01133-0>
127. Salzer, E., Kansu, A., Sic, H., ... Boztug, K., 2014. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 133. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2014.02.034>
128. Sauerwein, K. M. T., Geier, C. B., Stemberger, R. F., ... Wolf, H. M., 2022. Antigen-Specific CD4+ T-Cell Activation in Primary Antibody Deficiency After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827048>
129. Schouwenburg van, P., Unger, S., Payne, K. J., ... Warnatz, K., 2022. Deciphering imprints of impaired memory B-cell maturation in germinal centers of three patients with common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.959002>

130. Schultheiß, C., Paschold, L., Willscher, E., ... Binder, M., 2021. Maturation trajectories and transcriptional landscape of plasmablasts and autoreactive B cells in COVID-19. *iScience* 24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103325>
131. Seidel, M. G., Kindle, G., Gathmann, B., ... Zhang, S. Y., 2019. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7, 1763–1770. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.02.004>
132. Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., ... Buggert, M., 2020. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 183, 158-168. e14. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.08.017/ATTACHMENT/257742BE-0E7E-4069-9681-368C87E6B550/MMC3.PDF>
133. Sepahi, A., Ho, H. en, Vyas, P., ... Cunningham-Rundles, C., 2024. ICOS agonist vopratelimab modulates follicular helper T cells and improves B cell function in common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology* 264, 110217. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2024.110217>
134. Sette, A., Crotty, S., 2021. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184, 861–880. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2021.01.007>
135. Shields, A. M., Faustini, S. E., Hill, H. J., ... Burns, S. O., 2022a. Increased Seroprevalence and Improved Antibody Responses Following Third Primary SARS-CoV-2 Immunisation: An Update From the COV-AD Study. *Front Immunol* 13, 2704. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.912571/BIBTEX>
136. Shields, A. M., Faustini, S. E., Hill, H. J., ... Walder, S., 2022b. SARS-CoV-2 Vaccine Responses in Individuals with Antibody Deficiency: Findings from the COV-AD Study. *J Clin Immunol* 42, 923–934. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01231-7>
137. Shields, A. M., Tadros, S., Al-Hakim, A., Richter, A. G., 2022c. Impact of vaccination on hospitalization and mortality from COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *Front Immunol* 13, 5142. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.984376/BIBTEX>
138. Shin, J. J., Par-Young, J., Unlu, S., ... Kang, I., 2022. Defining Clinical and Immunological Predictors of Poor Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 42, 1137–1150. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01296-4/TABLES/2>
139. Shoenfeld, Y., 2020. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
140. Shoja Doost, J., Fazel, F., Boodhoo, N., Sharif, S., 2024. mRNA Vaccination: An Outlook on Innate Sensing and Adaptive Immune Responses. *Viruses* 16. Available from: <https://doi.org/10.3390/V16091404>

141. Silver, D., Kim, Y., McNeill, E., ... Abramson, D., 2022. Association between COVID-19 vaccine hesitancy and trust in the medical profession and public health officials. *Prev Med (Baltim)* 164. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2022.107311>
142. Simone, L., Vagni, M., Gnagnarella, C., ... Pajardi, D., 2021. Mistrust and Beliefs in Conspiracy Theories Differently Mediate the Effects of Psychological Factors on Propensity for COVID-19 Vaccine. *Front Psychol* 12, 683684. Available from: <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.683684>
143. Singh, K., Chang, C., Gershwin, M. E., 2014. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 13, 163–177. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.005>
144. Sleen van, Y., Geest van der, K. S. M., Huckriede, A. L. W., ... Brouwer, E., 2023. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol* 19, 560–575. Available from: <https://doi.org/10.1038/S41584-023-00992-8>
145. Squire, J., Joshi, A., 2021. Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination in patients with immune deficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 127, 383. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2021.05.015>
146. Stathi, D., Triantafyllidis, K. K., Zafeiri, M., ... Kechagias, K. S., 2023. COVID-19 induced type 1 diabetes: A systematic review of case reports and series. *J Int Med Res* 51. Available from: <https://doi.org/10.1177/03000605231210403>
147. Steiner, S., Schwarz, T., Corman, V. M., ... Hanitsch, L. G., 2023. Impaired B Cell Recall Memory and Reduced Antibody Avidity but Robust T Cell Response in COVID Patients After COVID-19 Vaccination. *J Clin Immunol* 43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01468-w>
148. Strainic, M. G., Shevach, E. M., An, F., ... Medof, M. E., 2013. Absence of signaling into CD4 + cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF- β 1 signaling and induction of Foxp3 + regulatory T cells. *Nat Immunol* 14. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.2499>
149. Strohmeier, V., Andrieux, G., Unger, S., ... Warnatz, K., 2023. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency–Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection. *J Clin Immunol* 43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01379-2>
150. Šuriņa, S., Martinsone, K., Perepjolkina, V., ... Rancans, E., 2021. Factors Related to COVID-19 Preventive Behaviors: A Structural Equation Model. *Front Psychol* 12, 676521. Available from: <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.676521>
151. Šuriņa, S., Martinsone, K., Upesleja, G., Perepjolkina, V., 2022. Factors associated with COVID-19 vaccination behaviour in Latvian population: cross-sectional study. *Health Psychol Behav Med* 10, 514. Available from: <https://doi.org/10.1080/21642850.2022.2085108>

152. Tan, A. T., Linster, M., Tan, C. W., ... Bertoletti, A., 2021. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep* 34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108728>
153. Tandon, M., DiGiacomo, D. V., Zhou, B., ... Farmer, J. R., 2023. Response to SARS-CoV-2 initial series and additional dose vaccine in pediatric patients with predominantly antibody deficiency. *Front Immunol* 14. Available from: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1217718>
154. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., ... Meyts, I., 2022. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 42. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01289-3>
155. Taraldsrud, E., Fevang, B., Jørgensen, S. F., ... Olweus, J., 2017. Defective IL-4 signaling in T cells defines severe common variable immunodeficiency. *J Autoimmun* 81, 110–119. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2017.04.004>
156. Thakar, M. S., Logan, B. R., Puck, J. M., ... Notarangelo, L. D., 2023. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 402, 129–140. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00731-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00731-6)
157. Troelnikov, A., Armour, B., Putty, T., ... Wang, J. J., 2023. Immunoglobulin repertoire restriction characterizes the serological responses of patients with predominantly antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 152, 290-301. e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2023.02.033>
158. Ueno, H., 2016. Human Circulating T Follicular Helper Cell Subsets in Health and Disease. *J Clin Immunol* 36 Suppl 1, 34–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/S10875-016-0268-3>
159. Uscinski, J. E., Enders, A. M., Klofstad, C., ... K., Murthi, M., 2020. Why do people believe COVID-19 conspiracy theories? *Harvard Kennedy School Misinformation Review* 1. Available from: <https://doi.org/10.37016/MR-2020-015>
160. Varzaneh, F. N., Keller, B., Unger, S., ... Rezaei, N., 2014. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - A review of the current knowledge. *J Clin Immunol*. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0053-0>
161. Volk, A., Covini-Souris, C., Kuehnel, D., ... Schmidt, T., 2022. SARS-CoV-2 Neutralization in Convalescent Plasma and Commercial Lots of Plasma-Derived Immunoglobulin. *BioDrugs* 36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-021-00511-9>
162. Wehr, C., Kivioja, T., Schmitt, C., ... Warnatz, K., 2008. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 111, 77–85. Available from: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-06-091744>

163. Więsik-Szewczyk, E., Ziętkiewicz, M., Będzichowska, A., ... Jahnz-Różyk, K., 2022. Coronavirus disease 2019 vaccination uptake and hesitancy among Polish patients with inborn errors of immunity, autoinflammatory syndromes, and rheumatic diseases: A multicenter survey. *Front Immunol* 13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1010899>
164. Wolf de, S., Laracy, J. C., Perales, M.A., ... Vardhana, S., 2022. SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals. *Immunity* 55, 1779–1798. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2022.09.006>
165. Xu, A., Liu, Y., Chen, W., ... Zheng, S. G., 2016. TGF- β –Induced Regulatory T Cells Directly Suppress B Cell Responses through a Noncytotoxic Mechanism. *The Journal of Immunology* 196. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501740>
166. Yan, T., Tan, Y., Deng, G., ... Chen, Q., 2022. TGF- β induces GBM mesenchymal transition through upregulation of CLDN4 and nuclear translocation to activate TNF- α /NF- κ B signal pathway. *Cell Death & Disease* 2022 13:4 13, 1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04788-8>
167. Yang, R., Avery, D. T., Jackson, K. J. L., ... Tangye, S. G., 2022. Human T-bet governs the generation of a distinct subset of CD11chighCD21low B cells. *Sci Immunol* 7. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abq3277>
168. Yazdani, R., Abolhassani, H., Kiaee, F., ... Aghamohammadi, A., 2019. Comparison of Common Monogenic Defects in a Large Predominantly Antibody Deficiency Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7, 864–878. e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2018.09.004>
169. Yazdani, R., Azizi, G., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A., 2017. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 85, 3–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/SJI.12499>
170. Yusuf, I., Kageyama, R., Monticelli, L ... Crotty, S., 2010. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150). *J Immunol* 185, 190–202. Available from: <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0903505>
171. Zhang, A. M., Elmoursi, A., DiGiacomo, D. V., ... Barmettler, S., 2024. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine response in adults with predominantly antibody deficiency. *The journal of allergy and clinical immunology. Global* 3. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JACIG.2024.100234>
172. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, Shulan, ... Zhang, Shuyang, 2020. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 382. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
173. Zhou, P., Yang, X. Lou, ... Shi, Z. L., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273. Available from: <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2012-7>

174. Zimmerman, O., Altman Doss, A. M., Kaplonek, P., ... Diamond, M. S., 2022. mRNA vaccine boosting enhances antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron variant in individuals with antibody deficiency syndromes. *Cell Rep Med* 3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100653>

Pateicības

Vēlos izteikt visdziļāko pateicību savai zinātniskajai vadītājai profesorei Natalijai Kurjānei par nenovērtējamo atbalstu, vērtīgajām vadlīnijām un pacietību visā pētniecības procesā. Jūsu zināšanas un iedvesma ir bijušas būtiskas šī darba tapšanā. Sirsnīgs paldies arī zinātniskajai konsultantei Lindai Gailītei par sniegtajiem ieskatiem un idejām.

Esmu ļoti pateicīga PSKUS Apvienotajai laboratorijai, īpaši Baibai Šliserei, par nozīmīgu ieguldījumu šī pētījuma attīstībā un laboratorisko analīžu veikšanā, kā arī laboratorijas vadītājai Dagnijai Straupmanei un laborantēm Elvirai Haginai un Jeļenai Serovai par atbalstu un palīdzību.

No sirds pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijas kolektīvam – īpaši Ingai Ķempei, Dmitrijam Rotam un Ingai Nartišai – par atsaucību, padomiem un ieguldījumu pētījuma īstenošanā.

Izsaku pateicību arī Rīgas Stradiņa universitātes Fizioloģijas katedrai, īpaši Gitai Gersonei un Pēterim Tretjakovam, par palīdzību citokīnu analīžu veikšanā.

Liels paldies Rīgas Stradiņa universitātes Sabiedrības veselības institūta docētājai un pētniecei Mirdzai Kursītei par atsaucību un nenovērtējamo atbalstu kvalitatīvās pētījuma daļas izstrādē.

Sirsnīga pateicība pētījumā iesaistītajiem pacientiem un viņu vecākiem par atsaucību un uzticēšanos, kā arī kontroles grupas dalībniekiem.

Pateicos projekta finansētājiem – Rīgas Stradiņa universitātei un Eiropas Sociālajam fondam, kas finansē Latvijas Zinātnes padomes Fundamentālo un lietišķo pētījumu projektus.

Visbeidzot, visdziļāko pateicību veltu savai ģimenei par pacietību, izpratni un neizsīkstošo morālo atbalstu.