

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Клініко-імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 66-73; doi 10.15574/PP.2021.85.66

For citation: Marunchyn TA, Volokha AP. (2021). Clinical and immunological features in children with secondary hypogammaglobulinemiae. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 66-73. doi 10.15574/PP.2021.85.66

Дефіцит антитіл може бути проявом первинного імунodefіциту або мати вторинне походження внаслідок дії зовнішніх чинників. Частота вторинних гіпогаммаглобулінемії суттєво зросла останніми роками в дітей з онкогематологічною патологією.

Мета — вивчити клініко-імунологічні показники в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями для визначення тактики ведення і лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Дітей поділено на 4 групи відповідно до основного діагнозу (гострий мієлобластний, лімфобластний лейкоз і лейкоз зі змішаним фенотипом, гломерулонефрит, нефротичний синдром). У дітей зібрано детальний клінічний анамнез і проведено оцінку даних імунологічного (рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) обстеження до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Результати. Інфекційні захворювання спостерігались у 22 (42,3%) дітей. Алергічна патологія виявлена в 11 (21%) дітей. Рівень IgG був найнижчим у групі дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л). Рівень CD3+ T-лімфоцитів ($0,89 \pm 0,93 \times 10^9$ /л) та CD8+ цитотоксичних T-лімфоцитів ($0,33 \pm 0,38 \times 10^9$ /л) був найнижчим у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а рівень T-хелперів (CD3+CD4+) був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом ($0,39 \pm 0,4 \times 10^9$ /л). Низький рівень B-лімфоцитів спостерігався у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9$ /л) та мієлобластним лейкозом (0), а також у групі дітей з нефротичним синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9$ /л).

Висновки. Інфекційні захворювання зустрічаються часто в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У групі дітей з гострими лейкозами бактеріальні та грибові захворювання виникали частіше та мали тяжчий перебіг, ніж у групі дітей з нефротичним синдромом. Враховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з онкогематологічними захворюваннями потребують контролю рівня сироваткових імуноглобулінів до початку імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку та після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань та їх ускладнень. У дітей з нефротичним синдромом є необхідним моніторинг рівня сироваткових антитіл.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вторинна гіпогаммаглобулінемія, діти, сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів, нефротичний синдром, протеїнурія, гострий лейкоз.

Clinical and immunological features in children with secondary hypogammaglobulinemiae

T.A. Marunchyn, A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Antibody deficiency may be a manifestation of primary immunodeficiency or can be generated by extrinsic factors. The frequency of secondary hypogammaglobulinemias has increased significantly in recent years in children with oncohematological pathology.

Purpose — to study of clinical, biochemical and immunological indicators in children with secondary hypogammaglobulinemiae in order to determine management and treatment tactics.

Materials and methods. 52 children with secondary hypogammaglobulinemiae were examined. Children were divided into 4 groups according to the primary diagnosis (acute myeloblastic, lymphoblastic leukemia and mixed phenotype leukemia, glomerulonephritis, nephrotic syndrome). Anamnesis and data of immunological (levels of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, subpopulations of lymphocytes) evaluation prior to immunoglobulin replacement therapy.

Results. Infectious diseases were observed in 22 children (42.3%). Allergic diseases occurred in 11 children (21%). Toxic complications of chemotherapy by internal organs and systems were found in 38 children (73%). Chronic kidney disease was diagnosed in 5 children (10%). The level of IgG was the lowest in children with nephrotic syndrome (2.6 ± 1.54 g/l). The level of T lymphocytes — CD3+ ($0.89 \pm 0.93 \times 10^9$ /l) and T cytotoxic lymphocytes — CD3+CD8+ ($0.33 \pm 0.38 \times 10^9$ /l) were the lowest in the group of children with acute lymphoblastic leukemia. The level of T helper cells (CD3+CD4+) was low in the group of children with acute lymphoblastic ($0.39 \pm 0.4 \times 10^9$ /l) and myeloblastic leukemia ($0.69 \pm 0.39 \times 10^9$ /l). Level of B lymphocytes was low in the group of children with acute lymphoblastic ($0.23 \pm 0.23 \times 10^9$ /l) and myeloblastic leukemia (0), as well as in the group of children with nephrotic syndrome ($0.18 \pm 0.13 \times 10^9$ /l).

Conclusions. Infectious diseases are common in children with secondary hypogammaglobulinemiae. In the group of children with acute leukemia bacterial and fungal diseases occurred more frequently and were more severe compared to the group of children with nephrotic syndrome. Therefore children with secondary hypogammaglobulinemia require control of serum immunoglobulin levels before starting immunosuppressive therapy, bone marrow transplantation and after its completion for the timely initiation of immunoglobulin replacement therapy in order to prevent infectious diseases and their complications. There is a need to determine serum antibody levels in children with nephrotic syndrome.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of a participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: secondary hypogammaglobulinemia, children, serum immunoglobulins, subpopulations of lymphocytes, nephrotic syndrome, proteinuria, acute leukemia.

Клинико-иммунологическая характеристика детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Дефицит антител может быть проявлением первичного иммунодефицита или иметь вторичное происхождение вследствие воздействия внешних факторов. Частота вторичных гипогаммаглобулинемиий существенно увеличилась у детей с онкогематологической патологией.

Цель — изучить клинико-иммунологические показатели у детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями для определения тактики наблюдения и лечения.

Матеріали і методи. Обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями. Дітей розподілили на 4 групи в залежності від основного діагнозу (острий мієлобластний, лімфобластний лейкоз, лейкоз со змішаним фенотипом, гломерулонефрит, нефротический синдром). У дітей зібрано детальний клінічний анамнез і проведена оцінка даних імунологічного (рівень сироваточних імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) обстеження до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Результати. Інфекційні захворювання спостерігалися у 22 (42,3%) дітей. Алергічні захворювання зустрічалися в 11 (21%) дітей. Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів і систем виникли у 38 (73%) дітей. Хронічна хвороба нирок діагностована у 5 (10%) дітей. Рівень IgA був найнижчим в групі дітей з острим лімфобластним лейкозом ($0,63 \pm 0,414$ г/л), а рівень IgG у дітей з нефротическим синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л). Рівень Т-лімфоцитів — CD3+ ($0,89 \pm 0,93 \times 10^9$ /л) і Т-цитотоксических лімфоцитів — CD3+CD8+ ($0,33 \pm 0,38 \times 10^9$ /л) були найнижчими в групі дітей з острим лімфобластним лейкозом, а рівень Т-хелперів (CD3+CD4+) був низьким в групі дітей з острим лімфобластним ($0,39 \pm 0,4 \times 10^9$ /л) і мієлобластним лейкозом ($0,69 \pm 0,39 \times 10^9$ /л). Рівень В-лімфоцитів був низьким в групі дітей з острим лімфобластним ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9$ /л) і мієлобластним лейкозом (0), а також в групі дітей з нефротическим синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9$ /л).

Висновки. Інфекційні захворювання зустрічаються часто у дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями і можуть придбати хронічний характер. В групі дітей з острими лейкозами бактеріальні і грибкові захворювання виникали частіше і мали більш тяжке течение, ніж в групі дітей з нефротическим синдромом. Ураховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з вторинними гіпогаммаглобулініями потребують контролю рівня сироваточних імуноглобулінів до початку імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку і після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань і ускладнень. У дітей з нефротическим синдромом необхідним є моніторинг рівня сироваточних антитіл.

Дослідження виконано в відповідності з принципами Хельсінкської декларації. Протокол дослідження одобрено Локальним етичним комітетом закладу. На проведення дослідження отримано інформоване згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вторинна гіпогаммаглобулінія, діти, сироваточні імуноглобуліни, субпопуляція лімфоцитів, нефротический синдром, протеїнурія, острий лейкоз.

Вступ

Частота вторинної гіпогаммаглобулінії сьогодні значно перевищує частоту первинних дефіцитів антитілоутворення, що пов'язано зі зростанням кількості патологій, які супроводжуються зниженням рівня сироваткових імуноглобулінів (аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення), а також лікуванням препаратами з імуносупресивною дією (цитостатиками, моноклональними антитілами зі специфічністю до В-лімфоцитів, аналогами пурину), проведенням променевої терапії і трансплантації [14,15]. Пацієнти з вторинними гіпогаммаглобулініями потребують своєчасної діагностики та замісної терапії препаратами імуноглобулінів, оскільки мають ризик розвитку тяжких форм інфекції, патології органів та систем [4]. Частота розвитку інфекційного синдрому та інших порушень, зумовлених недостатністю антитіл у пацієнтів із вторинними гіпогаммаглобулініями, на сьогодні вивчена недостатньо [6].

Мета дослідження — вивчити клініко-імунологічні показники в дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями для визначення тактики ведення й лікування.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 52 дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями, з них 45 дітей хворіли на гострий лейкоз (гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, гострий лейкоз із змішаним фенотипом), а у 7 дітей з гломерулонефритом діагностовано нефротический синдром. Дітей поділено на 4 групи відповідно до основного діагнозу (1-ша — гострий

лімфобластний лейкоз, 2-га — гострий мієлобластний лейкоз, 3-я — лейкоз зі змішаним фенотипом, 4-та — гломерулонефрит, нефротический синдром). Терапію моноклональним антитілом ритуксимаб зі специфічністю до антигену CD20 В-лімфоцитів отримували 20 дітей з гострими лейкозами (17 дітей із гострим лімфобластним лейкозом, 2 дітей з гострим мієлобластним лейкозом, 1 дитина з гострим лейкозом із змішаним фенотипом) та 1 дитина з нефротическим синдромом. Крім ритуксимабу, застосовано інші моноклональні антитіла з подібним механізмом дії — обінітузумаб, базиликсимаб. Аlogenну трансплантацію кісткового мозку проведено в 11 дітей з гострим лейкозом. Також діти з гострими лейкозами отримували променево-терапію, антинеопластичні засоби (етопозид, вінкристин, цитарабін, мітоксантрон, алкеран), імунодепресанти (метотрексат, циклоспорин), аналоги пурину (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін), імуноглобулін антитимоцитарний.

У дітей зібрано клінічний анамнез (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, госпіталізацій, застосування антибіотикотерапії, інших клінічних проявів — алергічні реакції, ускладнення основного захворювання або проведення терапії), дані клінічного та імунологічного обстеження (рівень сироваточних імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів). У статті наведено дані дітей з вторинними гіпогаммаглобулініями на момент виникнення гіпогаммаглобулінії до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Таблиця 1

Клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Клінічні прояви	Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями	
	абс.	%
Інфекції верхніх дихальних шляхів	10	19
Інфекції нижніх дихальних шляхів	20	39
Інфекції ока	2	4
Інфекції вуха	5	10
Аспергільоз	2	4
Інфекції шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів	7	14
Інвазивні інфекції	7	14
Алергічні захворювання	11	21
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	38	73
Хронічна хвороба нирок	5	10
Анемія	5	10

Діагноз верифіковано на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження, які відповідали критеріям наказів Міністерства охорони здоров'я України від 12.12.2004 № 593 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Нефрологія» та від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія». Дизайн дослідження — когортне ретроспективне. Діти з гострими лейкозами перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ», а діти з нефротичним синдромом — у нефрологічному відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1.

Кількісне визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів здійснено методом імунотурбидиметрії, а підрахунок субпопуляцій лімфоцитів крові — методом проточної цитометрії. Статистичну обробку даних за результатами дослідження проведено за допомогою авторського пакету MedStat (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, 2004–2011) і IBM SPSS Statistics Base v.22. Для обчислення середнього значення застосовано непараметричний критерій Крускала–Волліса для порівняння між групами, хі-квадрат для проведення порівняльної оцінки відсоткових значень і попарний критерій Данна для порівняння кожної пари. Статистично значущою обрано відмінність $p < 0,05$. Для кореляційного аналізу застосовано коефіцієнт Спірмена.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним коміте-

том установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Інфекційні захворювання спостерігались у 22 (42,2%) дітей. Найчастішими інфекційними захворюваннями були інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів, а також інвазивні інфекції.

Пневмонія виникла в 11 (21%) дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, а емпієма плеври — у 3 (6%) дітей. На бронхіт хворіло 6 (12%) дітей, на синусит — 10 (19%) дітей. Інвазивні інфекції були характерними для групи дітей з гострими лейкозами 7 (14%).

На тлі поліхіміотерапії і терапії із застосуванням цитотоксичних препаратів у 38 (73%) дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями виникли токсичні ускладнення з боку внутрішніх органів і систем. Алергічні захворювання спостерігалися в 11 (21%) дітей, розлади психіки та поведінки — у 8 (15%), хронічна хвороба нирок та анемія — у 5 (10%) дітей.

У таблиці 2 наведено клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій.

Гострий лімфобластний лейкоз відмічався в дітей віком 2–18 років. У цій групі пневмонія виникла у 10 (31%) дітей, із них у 3 (9%) ускладнилась емпіємою плеври. Двобічне ураження легень спостерігалось у 4 (12,5%) дітей, а бактеріально-грибкова етіологія інфекційного процесу — у 3 (9%) пацієнтів. На бронхіт хворіло 2 (6%) дитини, в 1 (3%) дитини спостерігався хронічний перебіг. У 5 (16%) дітей з гострим лімфобластним лейкозом виник синусит. Хронічний перебіг синуситу та бронхіту спостерігався в дитини з ініціальним ураженням, злякисним процесом центральної нервової системи, придаткових пазух носу, нирок. На отит хворіло 2 (6%) дитини, в 1 (3%) дитини діагностувався двобічний мастоїдит. Серед 2 (6%) випадків кон'юнктивіту гнійний спостерігався в 1 (3%) дитини. Серед інфекцій шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів у дітей з гострим лімфобластним лейкозом спостерігався рецидивний фурункульоз, панарицій пальця, перианальний целюліт, абсцес нирки. Сепсис виник у 3 (9%) дітей з групи гострого лімфобластного лейкозу. У 2 (6%) випадках сепсис був викликаний

Таблиця 2

Клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)		Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)		Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 3) (n=3)		Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	5	15,6	2	20	–	–	1	14,3	0,87
Інфекції нижніх дихальних шляхів	15	47	2	20	–	–	3	43	0,23
Інфекції ока	2	6,3	–	–	–	–	–	–	0,73
Інфекції вуха	2	6,3	1	10	–	–	2	29	0,30
Аспергільоз	2	6,3	–	–	–	–	–	–	0,73
Інфекції шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів	4	9,4	1	20	–	–	–	–	0,71
Інвазивні інфекції	6	19	1	10	–	–	–	–	0,49
Алергічні захворювання	7	22	3	30	–	–	1	14,3	0,69
Токсичні ускладнення хіміотерапії з боку внутрішніх органів та систем	30	93,8	7	70	–	–	1	14,3	<0,001
Хронічна хвороба нирок	–	–	1	10	–	–	4	57,1	<0,001
Остеопороз	1	3,1	1	10	–	–	–	–	0,69
Анемія	3	9,4	–	–	–	–	2	29	0,23

Примітки: n – об'єм вибірки (кількість дітей); порівняння проведено за критерієм хі-квадрат.

P. aureginosa та *K. pneumoniae*, в 1 (3%) дитини супроводжувався розвитком ДВЗ-синдрому, а в іншій – діагностувався катетер-сепсис. Менінгоенцефаліт і перитоніт відмічалися в 1 (3%) дитини. У 2 (6%) дітей діагностовано аспергільоз, в 1 (3%) з них – інвазивний. Терапія пневмоній та інвазивних інфекцій у дітей з гострим лімфобластним лейкозом потребувала застосування антимікробної терапії тривало, проведення лабораторних та інструментальних обстежень в динаміці, а в деяких випадках – оперативних втручань.

За даними дослідження М. Makatsori та співавт. (2014), серед 19 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували терапію препаратом ритуксимаб (12 – для лікування гострого лімфобластного лейкозу, 5 – аутоімунної патології), зафіксовано 10 випадків інфекцій нижніх дихальних шляхів (bronхіт/пневмонія), 6 епізодів синуситу, 2 кон'юнктивіти, 3 отити, 3 випадки інфекцій сечовивідних шляхів, остеомієліт, ентерит, аспергільоз, езофагеальний кандидоз, 3 епізоди менінгоенцефаліту [13], а за даними дослідження С. Casulo та співавт. (2013), серед дітей з гострим лімфобластним лейкозом на терапії препаратом ритуксимаб виникали синопульмонарні інфекції (10), інфекції верхніх дихальних шляхів (45), пневмонії (3), целюліт (1), інфекції очей (1) і сечовивідних шляхів (1). Ці дані

подібні до результатів власного дослідження і підтверджують значущість інфекційних захворювань у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Токсичні ускладнення хіміотерапії спостерігалися найчастіше і виявились у 30 (70%) дітей із гострим лімфобластним лейкозом ($p < 0,001$) у вигляді мієло-, нефро-, гепато-, кардіо-, гастроінтестинальної токсичності, дерматиту, периферичної полінейропатії, циститу. Нефротоксичність зумовлена проведенням масивної антибіотикотерапії. Гастроінтестинальна токсичність мала такі клінічні прояви: мукозит, гострий панкреатит, субатрофічний гастродуоденіт, гіпотонія кишечника, паретична кишкова непрохідність, ерозивний гастрит, езофагіт та дуоденіт, вторинна трофічна виразка шлунка (верхня третина малої кривизни) із розвитком шлункової кровотечі та геморагічного шоку, кишкова кровотеча. Двобічний парез *n. abducens*, *n. facialis* та паралітична косоокість, що сходиться, діагностовано в дитини з ініціальним ураженням центральної нервової системи. Подібні токсичні ускладнення хіміотерапії в дітей з гострими лейкозами також описані в дослідженнях інших вчених [16,17].

У 2 (6%) дітей з групи гострого лімфобластного лейкозу виник синдром масивного клітинного лізису з гострою токсичною нирковою недостатністю, артеріальною гіпертензією,

а в 1 (3%) дитини супроводжувалися нирковою кровотечею. Реакція трансплантат проти хазяїна відмічалася у 2 (6%) дітей, яким проведено аlogenну трансплантацію кісткового мозку. Дифузний остеопороз і білково-енергетична недостатність виникли в 1 (3%) дитини з групи гострого лімфобластного лейкозу, дефіцитна анемія — у 3 (9%) дітей.

У більшості випадків гострий мієлобластний лейкоз діагностувався у віці 1–5 років, у 3 дітей — у віці 14–16 років. У 2 (20%) дітей з гострим мієлобластним лейкозом спостерігався бронхіт та синусит. В 1 (10%) дитини діагностовано отит, в іншій абсцес селезінки (10%) та ще в однієї — сепсис (10%). Токсичні ускладнення хіміотерапії виникли у 7 (70%) дітей та здебільшого проявлялись у вигляді мієло-, нефро-, гепато-, кардіо-, гастроінтестинальної токсичності, дерматиту, периферичної полінейропатії.

Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом діагностувався в дітей віком 12 років, 5 років і 2 років. До початку замісної терапії в дітей з гострим лейкозом зі змішаним фенотипом не зафіксовано інфекційних захворювань, оскільки проведено моніторинг рівня сироваткових імуноглобулінів, а замісну терапію препаратами імуноглобулінів розпочато вже за поступового їх зниження.

Гломерулонефрит, нефротичний синдром спостерігався в дітей у період раннього дитинства, а у 2 (29%) дітей — у віці 7 років, 14 років і 16 років. У цій групі пневмонія та синусит діагностувалися в 1 (14%) дитини, бронхіт — у 2 (29%) дітей. Бронхіальна астма виникла в 1 (14%) дитини, анемія — у 2 (29%) дітей. Хронічна хвороба нирок у цій групі відмічалася найчастіше і виявлена у 4 (57%) дітей ($p < 0,001$).

Діти з гломерулонефритом, нефротичним синдромом мали набряки внаслідок втрати білка (протеїнурії), потребували проведення

терапії цитостатиками та глюкокортикоїдами. В 1 (14%) дитини виникла цитостатично індукована нейтропенія і резистентність до терапії кортикостероїдами.

Наявність численних інфекційних ускладнень потребувала дослідження імунологічних показників. У таблиці 3 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Під час аналізу виявлено статистичну значущу відмінність в усіх групах вторинних гіпогаммаглобулінемії за критерієм Крускала-Волліса за рівнем IgA і IgG ($p=0,04$ і $p=0,004$ відповідно). При попарному порівнянні за критерієм Данна ($p < 0,05$) виявлено статистичну значущу відмінність рівня сироваткового IgA між групою дітей з нефротичним синдромом і групою дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а також статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgG між групою дітей з нефротичним синдромом, гострим лімфобластним і мієлобластним лейкозом. Рівень IgA був найнижчим у групі дітей із гострим лімфобластним лейкозом ($0,63 \pm 0,414$ г/л) та найвищим у групі дітей із нефротичним синдромом ($1,79 \pm 0,791$ г/л). Рівень IgG був найнижчим у дітей з нефротичним синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л) і найвищим у групі дітей з гострим мієлобластним лейкозом ($5,94 \pm 1,75$ г/л). У 2 (67%) дітей з групи лейкозу зі змішаним фенотипом рівень IgA становив 1,03 г/л і 0,63 г/л.

У власному дослідженні доведено, що недостатність антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями може призводити до виникнення інфекцій з тяжким перебігом. Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у визначенні рівня сироваткових імуноглобулінів у дослідженні А.К. Bansal та співавт. (2015) у дітей з гострим мієлобластним лейкозом вже на 15-ту добу хіміотерапії виявлено, що їх рівень знизився від вихідного

Таблиця 3

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)	Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)	Гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 3) (n=3)	Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)	p
IgA, г/л	$0,63 \pm 0,41^4$	$0,71 \pm 0,42$	1,03	$1,79 \pm 0,79^1$	0,04
IgM, г/л	$0,42 \pm 0,32$	$0,53 \pm 0,61$	$0,45 \pm 0,45$	$1,18 \pm 0,67$	0,18
IgG, г/л	$4,81 \pm 1,21^4$	$5,94 \pm 1,75^4$	$5,71 \pm 0,99$	$2,6 \pm 1,54^{1,2}$	0,004

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ — середнє значення \pm стандартне відхилення; n — об'єм вибірки (кількість дітей); IgA — імуноглобулін А; IgM — імуноглобулін М; IgG — імуноглобулін G. Порівняння проведено за критерієм Крускала-Волліса; апостеріорні (попарні порівняння) проведені за критерієм Данна: ¹ — відмінність від групи 1 статистично значуща ($p < 0,05$); ² — відмінність від групи 2 статистично значуща ($p < 0,05$); ⁴ — відмінність від групи 4 статистично значуща ($p < 0,05$)

Таблиця 4

Показники нейтрофілів і лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	$\bar{X} \pm SD$			
	гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (група 1) (n=3)	гострий лімфобластний лейкоз (група 2) (n=32)	гострий мієлобластний лейкоз (група 3) (n=10)	гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)
Рівень нейтрофілів, %	29,3±17,5	28,7±28,6	25,7±29,4	57,8±24,6
Рівень нейтрофілів $\times 10^9/\text{л}$	0,12±0,14	0,75±0,97	1,51±2,46	2,61±1,48
Рівень лімфоцитів, %	51,2±13,4	45,2±30,5	62,6±30,2	29±12,7
Рівень лімфоцитів $\times 10^9/\text{л}$	0,42±0,56	3,04±7,48	1,32±1,93	2,04±0,88

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ – середнє значення±стандартне відхилення; порівняння проведено за критерієм Крускала–Волліса.

(IgG p=0,46, IgA p=0,027, IgM p<0,001), а також рівень IgG був нижчим у пацієнтів зі стійкою лихоманкою >7 днів (p=0,029) і грибовою інфекцією (p=0,035). Доведено, що рівень IgG корелював із параметрами, пов'язаними з інфекцією [2]. Під час поліхіміотерапії в дітей з гострим мієлобластним лейкозом найбільше знижувався рівень IgM та IgG у сироватці крові. Стійкий дефіцит IgM асоціювався з вищим ризиком рецидиву та смерті, у пацієнтів із помірним зниженням рівнів сироваткових імуноглобулінів нормалізувався до року після лікування [10]. Рівень IgG до початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями становив 3,30 г/л, рівень IgA – 0,6 г/л, а рівень IgM – 0,47 г/л, за даними дослідження S. Duraisingham та співавт. (2014) [5], а за даними дослідження S. Alanko, T.T. Pelliniemi та співавт. (1992), у дітей, які отримували терапію ритук-

симабом, гіпогаммаглобулінемія може спостерігатися протягом 6 місяців після завершення такого лікування [1].

У таблиці 4 наведено показники нейтрофілів і лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Виникнення нейтропенії, лімфопенії та недостатності антитіл пов'язано із застосуванням антинеопластичних засобів (етопозид, вінкристин, цитарабін, мітоксантрон, алкеран), аналогів пурину (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін), імуносупресивних препаратів (метотрексат, циклоспорин), променевої терапії, аlogenної трансплантації кісткового мозку. Статистично значущої відмінності між групами не виявлено.

У таблиці 5 наведено дані субпопуляцій лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Рівень Т-лімфоцитів – CD3+ (0,89±0,93 $\times 10^9/\text{л}$) і Т-цитотоксичних лімфоцитів – CD3+CD8+ (0,33±0,38 $\times 10^9/\text{л}$) був най-

Таблиця 5

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Гострий лімфобластний лейкоз (група 1) (n=32)	Гострий мієлобластний лейкоз (група 2) (n=10)	Гломерулонефрит, нефротичний синдром (група 4) (n=7)
Т-лімфоцити (CD3+), %	62,9±18,5	86	78,1±1,3
Т-лімфоцити (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	0,89±0,93	1,29	1,36±0,64
Т-хелпери (CD3+CD4+), %	32,5±13,3	11,7	38,3±6,5
Т-хелпери (CD3+CD4+), $\times 10^9/\text{л}$	0,39±0,4	0,18	0,69±0,39
Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+, %	24,3±11,8	72,5	28,6±9,9
Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,33±0,38	1,09	0,45±0,15
Співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,62±0,74	0,16	1,52±0,77
CD3+CD4+CD8+, %	0,18±0,12	0	0,3±0,2
CD3+CD4-CD8-, %	12±6,9	2,9	15±10,1
В-лімфоцити (CD19+), %	10,5±6,8	0	9,4±3,9
В-лімфоцити (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0,23±0,23	0	0,18±0,13
NK-клітини (CD3-CD16/56+), %	20,8±25,1	10,8	12,1±4,5
NK-клітини (CD3-CD16/56+), $\times 10^9/\text{л}$	0,19±0,17	0,16	0,19±0,05

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ – середнє значення ± стандартне відхилення; n – об'єм вибірки (кількість дітей); порівняння проведено за критерієм Крускала–Волліса. Даних по 3-й групі немає у зв'язку з недостатністю вибірки.

нижчим у групі дітей з гострим лімфобластним лейкозом, а рівень Т-хелперів (CD3+CD4+) був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним і мієлобластним лейкозом. Рівень В-лімфоцитів був низьким у групі дітей з гострим лімфобластним ($0,23 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$) і мієлобластним лейкозом (0), а також у групі дітей з нефротичним синдромом ($0,18 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$). Зниження рівня В-лімфоцитів обумовлено застосуванням моноклональних антитіл зі специфічністю до антигену CD20 В-лімфоцитів. Зниження рівня Т- і В-лімфоцитів виникає в результаті лікування антинеопластичними засобами, променевої терапії і трансплантації кісткового мозку. Під час аналізу показників субпопуляцій лімфоцитів статистично значущої відмінності не виявлено.

Висновки

Виявлено, що інфекційні захворювання часто зустрічаються в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та можуть набувати хронічного перебігу, потребувати довготривалої антибіотикотерапії, лабораторно-інструментального моніторингу та оперативних втручань. У групі дітей з гострими лейкозами бактеріальні та грибові захворювання виникали частіше та мали тяжчий перебіг, ніж у групі дітей з нефротичним синдромом.

Цитотоксичний вплив поліхіміотерапії (у тому числі ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамід, циклоспорин, мофетилу мікофенолат тощо), променевої терапії, злоскісного ураження кісткового мозку пухлинними клітинами в дітей з гострими лейкозами

приводили до зниження рівня сироваткових антитіл, лімфопенії та нейтропенії, тому здатність протистояти бактеріальним, грибковим і вірусним збудникам у них знижувалась і виникав ризик розвитку тяжких інвазивних інфекцій, реактивації вірусних інфекцій. Постійна втрата білка із сечею, застосування імуносупресивних препаратів приводили до виникнення гіпогаммаглобулінемії, порушення утворення антитіл у дітей з нефротичним синдромом, а у деяких випадках — комбінованого імунодефіциту (зниження рівня субпопуляцій лімфоцитів і сироваткових імуноглобулінів).

Враховуючи ризик розвитку дефіциту антитіл, діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями потребують контролю рівня сироваткових імуноглобулінів до імуносупресивної терапії, трансплантації кісткового мозку та після її завершення для своєчасного початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики розвитку інфекційних захворювань, їх ускладнень для підвищення рівня виживаності цих дітей та поліпшення їх клінічного прогнозу. У дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом вторинна гіпогаммаглобулінемія виникає внаслідок протеїнурії, тому є необхідність у визначенні рівня сироваткових антитіл.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей клінічних проявів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є необхідним і перспективним.

Подяка. Автори висловлюють подяку НДСЛ «ОХМАТДИТ» і КМДКЛ № 1.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. (1992). Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 69 (6): 1481–1486.
- Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. (2015). Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 32 (2): 129–137.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. (2013). Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 13 (2): 106–111.
- Compagno N, Malipiero G, Agostini C et al. (2014). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5 (626): 1–6.
- Duraisingham S, Buckland M, Dempster J et al. (2014). Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. *Plos one*. 9 (6): e100324.
- Duraisingham SS, Buckland MS, Longhurst HJ et al. (2014). Secondary hypogammaglobulinemia. *Clinical immunology*. 10 (5): 1–9.
- EL Mashad GM, El Hady Ibrahim SA, Abdelnaby SAA. (2017). Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electronic Physician*. 9 (2): 3728–3732.
- Farhat L, Dara J, Duberstein S et al. (2018). Secondary Hypogammaglobulinemia After Rituximab for Neuromyelitis Optica: A Case Report. *Drug Saf*. 5: 22.
- Guruprasad B, Kavitha S, Aruna Kumari BS et al. (2014). Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India. *Pediatric blood and cancer*. 61 (9): 1616–1619.
- Ibanez IM, Casasa AA, Martinezb OC et al. (2003). Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol et Immunopathol*. 31 (6): 303–310.
- Kado R, Sanders G, McCune WJ. (2017). Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 29 (3): 228–233.

12. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A et al. (2014). Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2 (5): 594–600.
13. Makatsori M, Kiana Alikhan S, Manson AL et al. (2014). Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment — incidence and outcomes. *Q J Med.* 107: 821–828.
14. Patel SY, Carbone J and Jolles S. (2019). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology.* 10 (33): 1–15.
15. Pierpont TM, Limper CB and Richards KL. (2018). Past, Present, and Future of Rituximab — The world's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in Immunology J.* 8 (163): 1–23.
16. Rokita OI, Rudenko YuV. (2017). Treatment of cancer and cardiovascular toxicity. Opinion of the European Society of Cardiologists. Part I. Diagnostic and treatment standards. 2: 11–19.
17. Zawitkowska J, Lejman M, Agnieszka Z-P. (2019). Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 33: 1333–1339.

Відомості про авторів:

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Марунчин Тетяна Андріївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Стаття надійшла до редакції 27.10.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів). Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Для інших статей реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада, робоча адреса, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID. Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія