

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРУНЧИН ТЕТЯНА АНДРІЇВНА

УДК: 616.151-053.2-097-036.1-07-08:615.37:612.017.1

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ТА
ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ

Спеціальність 228 «Педіатрія»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Марунчин Т. А.

Науковий керівник Волоха Алла Петрівна
професор, доктор медичних наук

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Марунчин Т. А. Оптимізація тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – НУОЗ України імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Дана робота присвячена вивченню первинних та вторинних гіпогаммаглобулінемії з метою підвищення ефективності лікування дітей з даною патологією, покращення якості їх життя, попередження виникнення інфекційних хвороб та їх ускладнень, а також зниження смертності.

На підставі ретроспективного та проспективного дослідження дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, що отримують замісну терапію препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ), проведено оцінку різних схем лікування із врахуванням дозування ВВІГ та регулярності проведеної терапії, а також уточнені критерії ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями (переважно імунодефіцитами антитіл), а також гіпогаммаглобулінеміями, які асоціюються з іншими первинними імунодефіцитами. Наукова цінність роботи полягає в тому, що вперше описані клініко-імунологічні показники у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та науково обґрунтовано призначення замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну. В результаті представлено клінічну характеристику та проведено аналіз імунологічних показників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, визначено тактику динамічного спостереження пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, здійснено оцінку своєчасності корекції дефіциту антитіл у таких пацієнтів та впливу різних схем замісної терапії ВВІГ на перебіг захворювання. Також надана порівняльна характеристика гіпогаммаглобулінемії у залежності від ступеня тяжкості у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Ефективність лікування оцінювалась за допомогою аналізу рівня сироваткових імуноглобулінів, частоти виникнення інфекційних захворювань, застосування антибіотикотерапії та кількості госпіталізацій до та після проведення замісної терапії ВВІГ.

У дане дослідження було включено 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Їх було поділено на групи: спадкова гіпогаммаглобулінемія (16 дітей), загальний варіабельний імунодефіцит (6 дітей), первинні комбіновані імунодефіцити (4 дитини), транзиторна гіпогаммаглобулінемія (10 дітей), гіпогаммаглобулінемія неуточнена (4 дитини), дефіцит субкласів IgG (3 дитини), інші визначені синдроми імунодефіциту (6 дітей: одна із синдромом Незертона, одна із синдромом Луї Бар, двоє із синдромом Ніймегена, двоє із синдромом Ді-Джорджі). Також у дослідження увійшли: одна дитина з гіпер-IgM синдромом, дві дитини з первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем IgG та одна дитина з дефектом імунної регуляції (X-зчеплений лімфопроліферативний синдром).

Середній вік встановлення діагнозу пацієнтів у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії складав 4,1 роки, у групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії – 0,8 роки, у групі ЗВІД – 10,1 роки, у групі гіпогаммаглобулінемії неуточненої – 3,7 роки, у групі інших визначених первинних імунодефіцитів – 0,8 роки, у групі первинних комбінованих імунодефіцитів – 1 рік, у групі дефіциту субкласів IgG – 8,3 роки, у групі первинного імунодефіциту з близьким до нормального рівнем імуноглобулінів – 6,8 роки. У дитини з гіпер-IgM синдромом діагноз встановлено у віці 2 років, а у дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом гіпогаммаглобулінемія виявлена у віці чотирьох років. Отже серед 53 дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями діти грудного віку склали 32% (17 дітей), діти раннього віку – 26% (14 дітей), діти дошкільного віку – 17% (9 дітей), діти молодшого шкільного віку – 17% (9 дітей), діти старшого віку – 8% (4 дитини). При цьому хлопчиків було 34/64%, а дівчаток – 19/36%. Враховуючи X-зчеплений тип

передачі у групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, дітей з гіпер-IgM синдромом та X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом спостерігались тільки хлопчики.

Серед інфекційних захворювань найчастіше у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями були інфекції верхніх (синусити) і нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), бактеріальні захворювання шкіри, її придатків та м'яких тканин (піодермія, пароніхій, панарицій, фурункульоз, абсцес, флегмона, гнійний лімфаденіт, гнійний мастит), гнійні отити, інвазивні інфекції (сепсис, менінгіт, остеомієліт). Не так часто у них виникали інфекції ротової порожнини, інфекції ока та його придаткового апарату, інфекції сечових шляхів, хронічна діарея, грибкові захворювання, мікобактеріальні інфекції. Актуальними для дітей цієї групи були також алергічні (бронхіальна астма, atopічний дерматит, алергічний риніт, еритродермія) та аутоімунні захворювання (аутоімунна гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна нейтропенія, ідіопатичний ювенільний артрит, геморагічний васкуліт).

Переважає більшість дітей до початку замісної терапії ВВІГ хворіла на інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Пневмонія зустрічалась у 23 із 53 дітей (37,7%), найчастіше – у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (10/53, 62,5%), у 3 (50%) дітей із групи ЗВІД, у 3 (75%) дітей із групи первинних комбінованих імунодефіцитів. У 24 дітей (45,3%) з первинною гіпогаммаглобулінемією виникало запалення вух. Гнійним отитом захворіло 11 дітей з первинною гіпогаммаглобулінемією, у 2 дітей отит ускладнився мастоїдитом. У трьох хворих встановлено діагноз хронічний отит. Також у 12 з 53 (22,6%) дітей діагностовано хронічний синусит, а серед 8 (15%) дітей виявлено хронічний бронхіт.

У результаті рецидивних пневмоній та частих бронхітів у 5/9,4% дітей виникла бронхоектатична хвороба (у 2 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, у дитини із ЗВІД, у дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом та дитини з імунодефіцитом з близьким до норми рівнем антитіл). Бронхоектатичну

хворобу виявлено у 3-х дітей у віці 8 років, у однієї дитини із ЗВІД - у віці 12 років. Регулярну замісну терапію було розпочато у двох дітей з бронхоектазами у віці 10 років, у інших двох – у 16 років. Регулярну замісну терапію препаратами ВВІГ у дитини із Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом розпочато у віці 4 років. На цей час у дитини вже були виявлені бронхоектази. Частина пацієнтів (9/53, 18,8%) мали ускладнення у вигляді емпієми плеври (7 – у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та 2 – у групі ЗВІД).

Інвазивні бактеріальні інфекції зафіксовано у 7 дітей (13,2%) дітей. У 3 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією (в одному з випадків сепсис синьогнійної етіології) спостерігався сепсис, у двох пацієнтів з групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії, в дитини з гіпер-IgM синдромом та пацієнта з первинним комбінованим імунодефіцитом (одонтогенний сепсис). Бактеріальний менінгіт діагностовано у дитини із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, остеомієліт – у дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Найбільш значущими імунологічними показниками у пацієнтів з первинними дефіцитами антитіл є рівень сироваткових імуноглобулінів та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів. Практично у всіх групах гіпогаммаглобулінемій спостерігалось зниження рівня IgG на два стандартних відхилення від вікової норми. Найнижчі показники сироваткових IgA, IgM, IgG були у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та ЗВІД. Виявлено, що показники сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемій (спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунодефіцит, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, неуточнена гіпогаммаглобулінемія, дефіцит субкласів IgG, первинний комбінований імунодефіцит, інші визначені синдроми імунодефіциту) виявились відмінними за критерієм Крускала–Уолліса ($p=0,01$; $p=0,006$ і $p=0,01$ відповідно). Рівень IgG ($1,77\pm 2,61$ г/л) у сироватці крові був найнижчим у дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії. Найвищий рівень IgG спостерігався у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG і становив $8,45\pm 1,361$ г/л. Порівняльний аналіз показників клітинного імунітету виявив статистично

значиму відмінність субпопуляцій лімфоцитів між досліджуваними групами згідно критерія Крускала–Уолліса. Вірогідним виявилось зниження рівня субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3+) ($p=0,0048\%$) та В-лімфоцитів (CD19+) ($p=0,01\%$) у відсотковому значенні.

У даному дослідженні діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ. Більшість дітей (43/81%) лікувались на регулярній основі (щомісяця), інші ж 10 дітей (19%) отримували терапію нерегулярно з різних причин (складність у встановленні діагнозу, відсутність забезпечення замісної терапії препаратами ВВІГ). Восьмеро дітей (15%) з первинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200-400 мг/кг, 36 дітей (68%) – 400-600 мг/кг, дев'ятеро (17%) - за схемою 600-800 мг/кг кожні 4 тижні.

У результаті проведеного аналізу доведено ефективність замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення. Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями рівень IgG на 3 місяць, 6 місяць та через 12 місяців статистично значимо підвищився ($p<0,05$) ніж до лікування. Також у результаті відбулося зниження кількості госпіталізацій ($p<0,001$) в середньому на 2,5 (95% ВІ 1,5 – 3,0) після початку замісної терапії препаратами ВВІГ ($2,72\pm 2,41$ та $0,11\pm 0,5$, відповідно). Через 12 місяців після початку замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявлено зниження кількості випадків таких інфекційних захворювань як пневмонія, бронхіт, гнійний отит, інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин ($p<0,001$), а також інвазивних інфекцій ($p=0,031$).

При проведенні аналізу ефективності замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей, які перебували на регулярній основі виявлено, що кількість пневмоній ($p=0,001$), інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин ($p<0,001$), отитів ($p=0,001$), а також госпіталізацій ($p<0,001$) зменшилась. Спостерігалась також тенденція щодо зменшення захворюваності на бронхіти, інвазивні інфекції. У

дітей на нерегулярній замісній терапії відбулось зменшення захворюваності та госпіталізацій ($p=0,023$) після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, проте все ж таки спостерігались пневмонії та бронхіти. Інвазивні інфекції на фоні лікування ВВІГ не виникали. Регулярне застосування препаратів ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями є ефективнішим, ніж нерегулярна замісна терапія препаратами ВВІГ.

З метою аналізу якості життя у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями застосовувались опитувальниками PedsQL. Опитування проведене у 5 дітей та їх батьків. Троє дітей отримували замісну терапію препаратами ВВІГ регулярно більше року (одна дитина із ЗВІД, двоє дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією) та двоє дітей, які почали отримувати замісну терапію препаратами ВВІГ не так давно (одна дитина із транзиторною гіпогаммаглобулінемією та одна дитина з дефіцитом субкласів IgG). Діти, які отримували регулярну замісну терапію або мали більш сприятливий перебіг не відмічали особливих складнощів у спілкуванні з однолітками та у своєму фізичному стані, проте іноді відчували низький рівень енергії, біль та сум, нездатність фізично бути на рівні з іншими дітьми, іноді пропускали школу через необхідність відвідати лікаря або лікарню. Діти, які почали отримувати лікування нещодавно, часто переживали страх через те, що з ними може щось трапитись, а також біль, сум, злість. У цих дітей відзначались складність у запам'ятовуванні матеріалу, вони не завжди встигали за шкільною навчальною програмою у порівнянні з однолітками, часто пропускали школу через необхідність відвідати лікаря та майже завжди усвідомлювали нездатність бути фізично на рівні з іншими дітьми. Відповіді батьків та дітей практично повністю збігались.

Отже, у дітей з важкими формами первинної гіпогаммаглобулінемії (спадкова гіпогаммаглобулінемія, ЗВІД, гіпер-IgM синдром) замісна терапія препаратами імуноглобулінів призначається у дозі 400 – 600 мг/кг кожні 3 – 4 тижні. Діти із спадковою гіпогаммаглобулінемією, ЗВІД та гіпер-IgM синдромом отримують

замісну терапію пожиттєво. У пацієнтів з первинними імунodefіцитами, які супроводжуються гіпогаммаглобулінемією (первинний комбінований імунodefіцит, інші визначені синдроми імунodefіциту, дефекти імунної регуляції) замісна терапія препаратами ВВІГ призначається у дозі 400 – 500 мг/кг з інтервалом 4 тижні з метою профілактики інфекційного синдрому. При транзиторній гіпогаммаглобулінемії, гіпогаммаглобулінемії неуточненій, дефіциті субкласів IgG, первинному імунodefіциті з близьким до норми рівнем IgG доза ВВІГ з метою проведення замісної терапії складає 200 – 400 мг/кг з інтервалом 4 тижні на певний період часу в залежності від важкості перебігу гіпогаммаглобулінемії.

З метою дослідження захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які перебували на замісній терапії препаратами ВВІГ, проведено визначення специфічних антитіл до гепатиту В, поліомієліту, правця, дифтерії, кору та краснухи. До гепатиту В захисний титр IgG визначався у 10/19% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а до краснухи – у 13/24%. До кору захисний титр IgG визначався майже у всіх обстежених дітей (14/26%), крім однієї дитини. Захисний титр IgG до поліомієліту визначався у 7 (13%) дітей, у 4 (7,5%) дітей титр IgG не досягав захисного, а у 9 (17%) дітей його значення було невизначеним (знаходилося у сірій зоні). За результатами дослідження IgG до дифтерії у 18 (34%) дітей знаходився в межах 0,1 – 1,0 МО/мл, що є достатнім для захисту. У 20 (38%) обстежених дітей виявився захисний титр IgG до правця. Отже, замісна терапія препаратами імунoglobulinів дозволяє захистити пацієнтів з дефіцитами продукції антитіл проти більшості вакцинокерованих інфекційних захворювань.

На замісній терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями середній рівень IgG до дифтерії становив 0,465 (0,315 – 0,775) МО/мл, до правця – 1,325 (0,835 – 2,925) МО/мл, поліомієліту – 11,2 (8,85 – 16,75) МО/мл. Середній рівень IgG до кору був 1367 (640,375 – 1834,1) МО/мл, до краснухи – 97,8 (49,3 – 299,15) МО/мл та до гепатиту В – 109,9 (62,925 – 141,6)

МО/мл. Ці показники свідчать про достатній рівень захищеності від вакцинокерованих вірусних та бактеріальних інфекцій.

З метою удосконалення тактики ведення дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та підвищення ефективності проведення у них замісної терапії препаратами імуноглобулінів у наше дослідження було включено 45 дітей з онкогематологічними захворюваннями (гостра лімфоїдна лейкемія, гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лейкемія зі змішаним фенотипом) та семеро дітей з нефротичним синдромом, який виник внаслідок гострого та хронічного гломерулонефриту. До вторинних гіпогаммаглобулінемії також відноситься гіпогаммаглобулінемія, яка виникає на фоні прийому препарату ритуксимаб, після проведення трансплантації кісткового мозку. 20 дітей із 45 з гострими лейкеміями отримували терапію препаратом ритуксимаб та одна дитина з 7 дітей з нефротичним синдромом. В 11 дітей з гострими лейкеміями було проведено аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).

Середній вік встановлення діагнозу у дітей з гострою лімфоїдною лейкемією становив 8,2 роки, з гострою мієлоїдною лейкемією – 5,9 роки, з гострим лейкозом зі змішаним фенотипом – 6,3 роки, а у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом – 5,6 роки. У групі дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями хлопчики склали 63,5 % (33), а дівчатка – 36,5% (19).

У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями серед інфекційних хвороб найчастіше зустрічались інфекції верхніх (синусити) та нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів (рецидивний фурункульоз, панарицій, періанальний целюліт, абсцес нирки, абсцес селезінки та абсцес печінки), а також інвазивні інфекції (сепсис, перитоніт, менінгоенцефаліт). Не так часто виникали інфекції ока, отити, грибкові інфекції (аспергільоз). Пневмонія виникла в одинадцяти дітей (21%) з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, а емпієма плеври – у трьох дітей (6%). Бронхіт діагностовано у шістьох дітей (12%). Синуситом хворіло десятеро дітей (19%), отитом 4 дитини (8%), в однієї виник двосторонній мастоїдит (2%).

Спостерігались три (6%) випадки інвазивного аспергільозу. У трьох (9%) пацієнтів з гострою лімфоїдною лейкемією виник сепсис, а перитоніт і менінгоенцефаліт в одного пацієнта (3%). Також сепсис виник в однієї дитини з групи гострої мієлоїдної лейкемії. Збудниками сепсису виявились *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* у двох випадках.

Також у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (38/73%) спостерігались токсичні ускладнення з боку внутрішніх органів та систем, гострі алергічні реакції (набряк Квінке, анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз) та алергічні захворювання (алергічний дерматит, бронхіальна астма; 11/21%), розлади психіки та поведінки, хронічна хвороба нирок (5/10%), дефіцитна анемія (5/10%), остеопороз (2/4%), білково-енергетична недостатність. У деяких дітей діагностовано гепатити В та С.

Під час аналізу рівня сироваткових імуноглобулінів у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл виявлено статистичну значущу відмінність в усіх групах вторинних гіпогаммаглобулінемії (гостра лімфоїдна лейкемія, гостра мієлоїдна лейкемія, гострий лейкоз із змішаним фенотипом та гломерулонефрит, нефротичний синдром) за критерієм Крускала–Уолліса за рівнем IgA і IgG ($p=0,04$ та $p=0,004$ відповідно). Найнижчим рівень IgA виявився у дітей з гострою лімфоїдною лейкемією ($0,63 \pm 0,414$ г/л), а у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом – найвищим ($1,79 \pm 0,791$ г/л). Найнижчий рівень IgG визначався у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом ($2,6 \pm 1,54$ г/л), а у дітей з гострою мієлоїдною лейкемією – найвищим ($5,94 \pm 1,75$ г/л).

Зниження рівня В-лімфоцитів у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл обумовлено застосуванням моноклональних антитіл до поверхневого антигену В-лімфоцитів CD20 (ритуксимаб, обінітузумаб, базиліксимаб). Застосування антинеопластичних засобів, аналогів пурину, імунодепресантів, проведення променевої терапії і трансплантації кісткового мозку призводить до зниження рівня Т- і В- лімфоцитів.

Діти з гострими лейкеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200-500 мг/кг, більша кількість дітей – 200-400 мг/кг. Інтервали між інфузіями були різними – 1 – 4 тижні, іноді перерва у замісній терапії тривала декілька місяців, а потім відновлювалась. При призначенні замісної терапії препаратами ВВІГ орієнтувались на рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG. Деякі діти перебували на замісній терапії препаратами ВВІГ 3 місяці, інші від 6 місяців до 1,2 років. Дане лікування супроводжувалось покращенням клінічної динаміки. На фоні проведення замісної терапії препаратами ВВІГ рівень сироваткового IgG у пацієнтів підвищився через 3 та 6 місяців ($p < 0,001$).

У групі дітей з гломерулонефритом і втратою білка (нефротичний синдром) спостерігалось семеро дітей, двоє (28,5%) з них отримували інфузії препаратами ВВІГ у дозі 400-500 мг/кг (одна дитина – 7 інфузій, інша – одну інфузію). Одна дитина (14%) перебувала на лікуванні ВВІГ впродовж декількох років: два роки отримувала терапію 200 мг/кг двічі на рік, далі 400 – 500 мг/кг з інтервалом 1 місяць впродовж 8 місяців. При регулярному застосуванні ВВІГ рівень IgG нормалізувався. Двоє дітей (28,5%) отримували замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200 мг/кг (одна отримала одну інфузію, інша 4 інфузії з інтервалом 1 місяць), а одна дитина (14%) – 300 мг/кг однократно. Нормалізація рівня сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) відбувалась швидше у дітей, які досягли позитивного ефекту від лікування основного захворювання (гломерулонефриту) при зникненні протеїнурії. Діти з хронічним перебігом гломерулонефриту, хронічною хворобою нирок та персистенцією нефротичного синдрому, а отже, довготривалою втратою антитіл, не досягли повної нормалізації рівнів імуноглобулінів (IgG підвищився, але коливався в межах 2-3,8 г/л), а також у них спостерігалось зниження субпопуляцій лімфоцитів. Згідно проведеного аналізу рівень сироваткового IgG у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом підвищився через 6 місяців після початку проведення замісної терапії препаратами ВВІГ з 1,8 г/л до 5,6 г/л. Дане лікування проводилось за

узгодженням з дитячими нефрологами. У результаті кількість інфекційних захворювань зменшилась.

Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями середній рівень IgG підвищився від 4,5 г/л до 6,19 г/л. Передтрансфузійний рівень IgG через 3 і 6 місяців від початку терапії препаратами ВВІГ становив відповідно 6,13 г/л (4,137–7,427) та 6,19 г/л (5,377–7,785). Замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну мала позитивний ефект, захворюваність на інфекції знизилась, що є підставою для її подальшого застосування у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

При визначенні специфічних антитіл до інфекційних збудників до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ (CMV, EBV, HSV I, II, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Varicella zoster* та ін.) у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями виявлено статистично значущі зміни рівня сироваткового IgG для цитомегаловірусної ($p=0,027$), Епштейн-Барр вірусної ($p<0,001$) інфекцій та токсоплазмозу ($p=0,031$). В динаміці рівень IgG до Епштейн-Барр вірусної інфекції, вітряної віспи та токсоплазми підвищився. Позитивні значення IgG до цитомегаловірусної інфекції, герпес вірусів I та II типів виявлялись як до, так і після початку замісної терапії препаратами ВВІГ. В однієї дитини на фоні замісної терапії препаратами ВВІГ виник грип. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на фоні проведення хіміотерапії може відбуватись реактивація раніше перенесених інфекцій, а також порушення продукції специфічних антитіл. Підвищення рівня IgG до вище вказаних збудників може свідчити про наявність антитіл у препаратах імуноглобулінів. Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ може профілактизувати виникнення інфекційних захворювань.

При проведенні аналізу частоти виникнення більшості інфекційних захворювань у залежності від ступеня тяжкості гіпогаммаглобулінемії (0-2 г/л, 2-4 г/л, 4-7 г/л) не було виявлено статистично значимої відмінності ($p>0,05$) за більшістю інфекційних захворювань у різних групах дітей з первинними та

вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями статистично значимо частіше виникали бронхіти у групі дітей з тяжкою гіпогаммаглобулінемією, а також були виявлені тенденції до збільшення кількості інфекційних та аутоімунних хвороб у дітей з тяжкою та середньою гіпогаммаглобулінемією. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями частіше виникали інфекційні хвороби при середній та помірній гіпогаммаглобулінемії.

У дітей з гострими лейкеміями, вторинною гіпогаммаглобулінемією рівень сироваткового IgG рекомендовано визначати до початку хіміотерапії, під час її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці у залежності від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії. При зниженні рівня IgG до 7 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми) у дітей з гострими лейкеміями, при наявності рецидивних бактеріальних інфекцій або ризику розвитку інфекцій із тяжким перебігом рекомендовано проводити замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг з інтервалом 4 тижні під контролем рівня сироваткового IgG. У разі подальшого зниження рівня сироваткового IgG та виникнення бактеріальних інфекцій, також у дітей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, на терапії препаратом ритуксимаб доза ВВІГ може бути підвищена до 500 – 700 мг/кг. Враховуючи схильність до виникнення вірусних гепатитів у пацієнтів з гострими лейкеміями постає питання проведення щеплення від гепатиту В, яке повинно бути обговорено з онкогематологом. Нейтропенія обумовлює призначення антибіотикопрфілактики.

Дітям з гломерулонефритом, нефротичним синдромом рекомендовано визначення рівня сироваткового IgG з інтервалом 4 тижні. У разі отримання пацієнтом імуносупресивної терапії рекомендовано визначати рівень сироваткового IgG перед початком імуносупресивної терапії, на фоні її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці у залежності від тяжкості перебігу

гіпогаммаглобулінемії. У дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом замісна терапія ВВІГ показана при наявності рекурентних інфекцій або розвитку інфекцій при зниженні рівня IgG < 4 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми). Рекомендована початкова доза ВВІГ 200 мг/кг з подальшим підвищенням до 400 – 500 мг/кг. У разі відсутності інфекційного синдрому та позитивній динаміці у терапії гострого гломерулонефриту замісна терапія ВВІГ може бути відкладена.

Ключові слова: діти, первинні гіпогаммаглобулінемії, вторинні гіпогаммаглобулінемії, сироваткові імуноглобуліни, ритуксимаб.

ABSTRACT

Marunchyn T. A. Optimization of management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for the PhD degree in specialty 228 – Paediatrics. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2023.

This scientific work is devoted to improving the study of primary and secondary hypogammaglobulinemias with the aim of increasing the efficacy of treatment of children with this pathology, improving their quality of life, preventing the occurrence of infectious diseases and their complications, as well as reducing mortality.

On the basis of a retrospective and prospective study of children with primary hypogammaglobulinemia receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy an assessment of various treatment regimens was carried out, taking into account the dosage of intravenous immunoglobulin and the regularity of the therapy, as well as specified criteria for the efficacy of immunoglobulin replacement therapy in children with primary hypogammaglobulinemia (mainly antibody immunodeficiencies), and hypogammaglobulinemias associated with other primary immunodeficiencies. The scientific value of the work lies in the fact that, for the first time the clinical and immunological indicators of children with secondary hypogammaglobulinemia are described and the appointment of IVIG replacement is scientifically justified. As a result, the clinical characteristics are presented and the analysis of immunological parameters in children with secondary hypogammaglobulinemias is carried out, the tactics of dynamic monitoring of patients with secondary hypogammaglobulinemias is determined, the timeliness of the correction of antibody deficiency in such patients and the impact of various schemes of IVIG replacement therapy on the course of the disease are evaluated. Also comparative characteristic of hypogammaglobulinemias depending on the degree of severity in children with primary and secondary hypogammaglobulinemia was provided.

The efficacy of the treatment was evaluated by analyzing the level of serum immunoglobulins, the frequency of infectious diseases, the use of antibiotic therapy, and the number of hospitalizations before and after IVIG replacement therapy.

53 children with various forms of primary hypogammaglobulinemia were included in this study. They were divided into groups: hereditary hypogammaglobulinemia (16 children), common variable immunodeficiency (CVID) (6 children), primary combined immunodeficiency (4 children), transient hypogammaglobulinemia (10 children), unspecified hypogammaglobulinemia (4 children), selective deficiency of immunoglobulin IgG subclasses (3 children), other defined immunodeficiency syndromes (6 children: one with Netherton syndrome, one with Louis-Bar syndrome (ataxia telangiectasia), two with Nijmegen breakage syndrome, two with DiGeorge syndrome). The study also included: one child with hyper-IgM syndrome, two children with specific antibody deficiency (SAD), and one child with a defect in immune regulation (X-linked lymphoproliferative disease (XLP), Duncan's syndrome).

The average age of diagnosis of patients in the group of hereditary hypogammaglobulinemia was 4.1 years, in the group of transient hypogammaglobulinemia – 0.8 years, in the group of CVID – 10.1 years, in the group of unspecified hypogammaglobulinemia – 3.7 years, in the group of other defined primary immunodeficiencies – 0.8 years, in the group of primary combined immunodeficiencies – 1 year, in the group of deficiency of IgG subclasses – 8.3 years, in the group of SAD – 6.8 years. A child with hyper-IgM syndrome was diagnosed at the age of 2 years, and a child with XLP was diagnosed with hypogammaglobulinemia at the age of four.

So, among 53 children with primary hypogammaglobulinemia, 32% (17 children) were infants, 26% (14 children) – of early childhood, 17% (9) – children of preschool age, and 17% (9) – children of primary school age, older children – 8% (4 children). At the same time, there were 34/64% boys, and 19/36% girls. As a result of X-linked transmission only boys were observed in the group of children with hereditary

hypogammaglobulinemia, hyper-IgM syndrome and X-linked lymphoproliferative syndrome.

Among the infectious diseases most often in children with primary hypogammaglobulinemia were infections of the upper (sinusitis) and lower respiratory tract (pneumonia, bronchitis), bacterial diseases of the skin, its appendages and soft tissues (pyoderma, paronychia, panaritium, furunculosis, abscess, phlegmon, suppurative lymphadenitis, purulent mastitis), supurrative otitis, invasive bacterial diseases (sepsis, meningitis, osteomyelitis). Infections of the oral cavity, infectious eye diseases, infections of the urinary tract, chronic diarrhea, fungal diseases and mycobacterial infections did not occur so often. Allergic (bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, erythroderma) and autoimmune diseases (autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune neutropenia, juvenile idiopathic arthritis, hemorrhagic vasculitis) were also relevant for children of this group.

The vast majority of children suffered from upper and lower respiratory tract infections before the start of IVIG replacement therapy. Pneumonia occurred in 23 out of 53 children (37.7%), most often in children with hereditary hypogammaglobulinemia (10/53, 62.5%), in 3 (50%) children from the CVID group, in 3 (75%) children from the group of primary combined immunodeficiencies. Ear inflammation occurred in 24 children (45.3%) with primary hypogammaglobulinemia. 11 children with primary hypogammaglobulinemia developed supurrative otitis, in 2 children otitis was complicated by mastoiditis. Chronic otitis was diagnosed in three patients. Also, 12 out of 53 (22.6%) children were diagnosed with chronic sinusitis, and 8 (15%) children were diagnosed with chronic bronchitis.

As a result of recurrent pneumonia and frequent bronchitis, 5/9.4% of children developed bronchiectasis (2 children with hereditary hypogammaglobulinemia, one child with CVID, one child with X-linked lymphoproliferative syndrome and one child with SAD). Bronchiectasis was detected in 3 children at the age of 8 years, in one child with CVID – at the age of 12 years. Two children with bronchiectasis started regular

IVIg replacement therapy at the age of 10 years, other two – at the age of 16 years. Patient with XLP began regular IVIg at the age of four. By this time, he already had bronchiectasis. Pleural empyema occurred secondary to pneumonia in 7 patients with hereditary hypogammaglobulinemia and two children with CVID.

Invasive infectious diseases were recorded in 7 children (13,2%). Sepsis was observed in 3 children with hereditary hypogammaglobulinemia (in one of the cases sepsis due to *Pseudomonas aeruginosa*), in two patients from the group of transient hypogammaglobulinemia, in a child with hyper-IgM syndrome and a patient with primary combined immunodeficiency (odontogenic sepsis). Bacterial meningitis was diagnosed in a child with transient hypogammaglobulinemia, osteomyelitis in a child with hereditary hypogammaglobulinemia.

Level of serum immunoglobulins and subpopulations of T- and B-lymphocytes are the most significant immunological indicators in patients with primary antibody deficiencies. Reduction in total IgG level by two standard deviations from age norm was observed in almost all groups of hypogammaglobulinemia. The lowest indicators of serum IgA, IgM, IgG were in the group of hereditary hypogammaglobulinemia and CVID.

It was found that the level of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG in all groups of primary hypogammaglobulinemias (hereditary hypogammaglobulinemia, general variable immunodeficiency, transient hypogammaglobulinemia, unspecified hypogammaglobulinemia, deficiency of IgG subclasses, primary combined immunodeficiency, other defined immunodeficiency syndromes) were different according to the Kruskal–Wallis test ($p=0.01$; $p=0.006$ and $p=0.01$, respectively). The serum level of IgG (1.77 ± 2.61 g/l) was the lowest in children from the group of hereditary hypogammaglobulinemia. The highest level of IgG was observed in the group of children with deficiency of IgG subclasses and was 8.45 ± 1.361 g/l. Comparative analysis of cellular immunity indicators revealed a statistically significant difference in T lymphocytes (CD3+) ($p=0.0048\%$) and B lymphocytes (CD19+) ($p=0.01\%$) between the studied groups according to the Kruskal–Wallis test.

In our study all children with primary hypogammaglobulinemia received IVIG replacement therapy. The majority of children (43/81%) were treated on a regular basis (monthly), while the other 10 children (19%) received therapy irregularly (difficulty in establishing a diagnosis, lack of IVIG preparations). Eight children (15%) with primary hypogammaglobulinemia received IVIG replacement therapy in a dose of 200-400 mg/kg, 36 children (68%) – 400-600 mg/kg, nine (17%) – according to the dose of 600-800 mg/kg every 4 weeks.

As a result of the analysis the efficacy of IVIG replacement therapy was proven. Total level of IgG increased statistically significantly ($p<0.05$) in 3 months, 6 months, and 12 months after the beginning of IVIG replacement therapy than before. The number of hospitalizations decreased ($p<0.001$) by an average of 2.5 after the start of IVIG replacement therapy (2.72 ± 2.41 and 0.11 ± 0.5 , respectively). The number of cases of such infectious diseases as pneumonia, bronchitis, purulent otitis, infections of the skin, its appendages and soft tissues ($p<0.001$), as well as invasive infections ($p=0.031$) decreased in 12 months after the start of IVIG replacement therapy in children with primary hypogammaglobulinemia.

Conducting an analysis of the efficacy of regular IVIG replacement therapy it was found that the number of pneumonias ($p=0.001$), infections of the skin, its appendages and soft tissues ($p<0.001$), otitis ($p=0.001$), as well as hospitalizations ($p<0.001$) were decreased in children with primary hypogammaglobulinemia. The incidence of bronchitis, invasive infections shew a tendency to decrease. Morbidity and number of hospitalizations ($p=0.023$) decreased in patients treated with irregular IVIG replacement therapy. Regular use of IVIG replacement therapy was more effective than irregular IVIG replacement therapy.

The PedsQL questionnaire was used in order to analyze the quality of life of children with primary hypogammaglobulinemia. The survey was conducted among 5 children and their parents. Three children received IVIG replacement therapy regularly for more than a year (one child with CVID, two children with hereditary hypogammaglobulinemia) and two children who started receiving IVIG replacement

therapy not so long ago (one child with transient hypogammaglobulinemia and one child with deficiency of IgG subclasses). Children who received IVIG replacement therapy regularly or had a more favorable course did not notice any particular difficulties in communicating with peers, also in their physical condition, but sometimes they felt low level of energy, pain and sadness, not able to do things that other children his or her age can do, sometimes they missed school because of need to visit a doctor or hospital. Children that started receiving treatment recently often experienced fear because something might happen to them, as well as pain, sadness, and anger. These children had difficulty in memorizing material, they did not always keep up with the school program compared to their peers, often missed school due to the need to visit a doctor, and almost always were aware of their inability to do things that other children his or her age can do. The answers of parents and children almost completely coincided.

Children with hereditary hypogammaglobulinemia, CVID, hyper-IgM syndrome receive IVIG replacement on a permanent basis at a dose of 400-600 mg/kg every 3-4 weeks. IVIG replacement therapy at a dose of 400-500 mg/kg with an interval of 4 weeks was prescribed to patients with primary immunodeficiencies accompanied by hypogammaglobulinemia (primary combined immunodeficiency, other defined immunodeficiency syndromes, defects in immune regulation) in order to prevent infectious diseases. For patients with transient hypogammaglobulinemia, unspecified hypogammaglobulinemia, deficiency of IgG subclasses, SAD, the dose of IVIG for replacement therapy is 200-400 mg/kg with an interval of 4 weeks for a certain period of time, depending on the severity of the course of hypogammaglobulinemia.

Specific antibodies to hepatitis B, poliomyelitis, tetanus, diphtheria, measles and rubella were determined in order to study protection against vaccine-associated infections in children with primary hypogammaglobulinemia who were on IVIG replacement therapy. Protective IgG titer to hepatitis B was determined in 10/19% of children with primary hypogammaglobulinemia, to rubella – in 13/24%, to measles – in almost all examined children (14/26%), except one child. The protective titer of IgG to poliomyelitis was determined in 7 (13%) children, in 4 (7.5%) children the IgG titer did

not reach the protective level, and in 9 (17%) children its value was uncertain (it was in the gray zone). According to the results of the study serum IgG titer to diphtheria was in the range of 0.1-1.0 IU/ml in 18 (34%) children, which is sufficient for protection. 20 (38%) of the examined children had a protective serum titer of IgG against tetanus. IVIG replacement therapy allows to protect patients with antibody deficiencies against most vaccine-preventable infectious diseases.

The average level of IgG to diphtheria was 0.465 (0.315 – 0.775) IU/ml, to tetanus – 1.325 (0.835 – 2.925) IU/ml, polio – 11.2 (8.85 – 16.75) IU/ml in children with primary hypogammaglobulinemia on IVIG replacement therapy. The average level of IgG to measles was 1367 (640.375 – 1834.1) IU/ml, to rubella – 97.8 (49.3 – 299.15) IU/ml and to hepatitis B – 109.9 (62.925 – 141.6) IU/ml. These results show a sufficient level of protection against vaccinated viral and bacterial infections.

In order to increase the efficacy of IVIG replacement therapy of children with secondary hypogammaglobulinemias 45 children with oncohematological diseases (acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, mixed phenotype acute leukemia) and seven children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome were included in our study. Treatment with rituximab, bone marrow transplantation also lead to secondary antibody deficiency. 20 children out of 45 with acute leukemias received rituximab therapy and one child out of 7 with nephrotic syndrome. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed in 11 children with acute leukemias.

The average age of diagnosis in children with acute lymphoid leukemia was 8.2 years, with acute myeloid leukemia – 5.9 years, with acute leukemia with a mixed phenotype acute leukemia – 6.3 years, and in children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome – 5.6 years. There were 63.5% (33) and girls 36.5% (19) in the group of children with secondary hypogammaglobulinemia.

Infections of the upper (sinusitis) and lower respiratory tract (pneumonia, bronchitis), skin, its appendages, subcutaneous tissue and internal organs (recurrent furunculosis, panaritium, perianal cellulitis, kidney abscess, spleen abscess and liver

abscess), as well as invasive infectious diseases (sepsis, peritonitis, meningoencephalitis) were the most common infectious diseases among children with secondary hypogammaglobulinemia. Eye infections, otitis media, fungal infections (aspergillosis) were not so common. Eleven children (21%) with secondary hypogammaglobulinemia diagnosed pneumonia and three children developed pleural empyema (6%). Bronchitis was diagnosed in six children (12%). Ten children (19%) suffered from sinusitis, 4 children (8%) had otitis media, and one had bilateral mastoiditis (2%). There were three (6%) cases of invasive aspergillosis. Sepsis developed in three (9%) patients with acute lymphoblastic leukemia, and peritonitis and meningoencephalitis in one patient (3%). Sepsis also occurred in one child from the acute myeloblastic leukemia group. The causative agents of sepsis were *P. aureginosa* and *K. Pneumoniae* in two cases.

Also, children with secondary hypogammaglobulinemias (38/73%) had toxic complications of internal organs and systems, acute allergic reactions (angioedema, anaphylactic shock, toxic epidermal necrolysis) and allergic diseases (allergic dermatitis, bronchial asthma; 11/21%), mental and behavioral disorders, chronic kidney disease (5/10%), deficiency anemia (5/10%), osteoporosis (2/4%), protein-energy deficiency. Some children have been diagnosed with hepatitis B and hepatitis C.

Analysis of the level of serum immunoglobulins in patients with secondary antibody deficiencies found a statistically significant difference in all groups of secondary hypogammaglobulinemia (acute lymphoid leukemia, acute myeloid leukemia, acute leukemia with a mixed phenotype and glomerulonephritis, nephrotic syndrome) according to the Kruskal-Wallis test by the level of IgA and IgG ($p=0.04$ and $p=0.004$, respectively). The lowest level of IgA was found in children with acute lymphoid leukemia (0.63 ± 0.414 g/l), and the highest in children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome (1.79 ± 0.791 g/l). The lowest level of IgG was determined in children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome (2.6 ± 1.54 g/l), and the highest in children with acute myeloid leukemia (5.94 ± 1.75 g/l).

A decrease in the level of B-lymphocytes in patients with secondary antibody deficiencies occurred due to the use of monoclonal antibodies to the surface antigen of B-lymphocytes CD20 (rituximab, obinituzumab, basiliximab). The use of antineoplastic agents, purine analogues, immunosuppressants, radiation therapy and bone marrow transplantation lead to the decrease in the level of T- and B-lymphocytes.

Children with acute leukemia received IVIG replacement therapy at a dose of 200 – 500 mg/kg, a larger number of children – 200-400 mg/kg. The intervals between infusions were different – 1-4 weeks, sometimes the break in IVIG replacement therapy lasted several months, and then it was resumed. The level of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG was the main indicator for prescribing IVIG replacement therapy. Some children received IVIG replacement therapy for 3 months, others from 6 months to 1.2 years. On IVIG replacement therapy the level of serum IgG in patients with acute leukemias increased after 3 and 6 months ($p < 0.001$) of the therapy, the incidence of infections decreased.

There were seven children in the group of children with glomerulonephritis and protein loss (nephrotic syndrome). Two (28.5%) of them received infusions of IVIG at a dose of 400-500 mg/kg (one child – 7 infusions, the other – one infusion). One child (14%) was treated with IVIG for several years: for two years he received therapy of 200 mg/kg twice a year, then 400-500 mg/kg with an interval of 4 weeks for 8 months. Two children (28.5%) received IVIG replacement therapy at a dose of 200 mg/kg (one received one infusion, the other 4 infusions with an interval of 4 weeks), and one child (14%) received 300 mg/kg once. Normalization of the level of serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) occurred faster in children who achieved a positive effect from the treatment of the glomerulonephritis with the disappearance of proteinuria. Children with chronic course of glomerulonephritis, chronic kidney disease and persistence of nephrotic syndrome, and therefore long-term loss of antibodies, did not achieve complete normalization of immunoglobulin levels (IgG increased, but ranged between 2-3.8 g/l), and they also had decrease in lymphocyte subpopulations. According to the analysis, the level of serum IgG in children with glomerulonephritis and nephrotic

syndrome increased 6 months after the start of IVIG replacement therapy from 1.8 g/l to 5.6 g/l. This treatment was carried out in cooperation with children's nephrologists. As a result, the number of infectious diseases decreased.

After the start of IVIG replacement therapy in children with secondary hypogammaglobulinemia the average level of IgG increased from 4.5 g/l to 6.19 g/l. The pre-transfusion level of IgG in 3 and 6 months after the start of IVIG therapy was 6.13 g/l (4.137–7.427) and 6.19 g/l (5.377–7.785), respectively. IVIG replacement therapy had positive effect, the incidence of infections decreased, which is the basis for its further use in children with secondary hypogammaglobulinemia.

When determining specific antibodies to infectious agents before and after the start of IVIG replacement therapy (CMV, EBV, HSV I, II, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Varicella-zoster virus, etc.) in children with secondary hypogammaglobulinemia, statistically significant changes were found in the level of serum IgG to cytomegalovirus ($p=0,027$), Epstein-Barr virus ($p<0,001$) and *Toxoplasma gondii* ($p=0,031$). Serum IgG titer to cytomegalovirus, herpes simplex types I and II were detected both before and after the start of IVIG replacement therapy. The level of IgG to Epstein-Barr virus, varicella-zoster-virus and *Toxoplasma gondii* increased after the start of IVIG replacement therapy. One patient developed flu on IVIG replacement therapy. Reactivation of previous infections, depletion of the production of specific antibodies may occur in children with secondary hypogammaglobulinemia who receive chemotherapy. An increase in the level of IgG to the above-mentioned pathogens may indicate the presence of antibodies in immunoglobulin preparations. Thus, IVIG therapy can prevent the infectious diseases.

When analyzing the frequency of occurrence of most infectious diseases depending on the degree of severity of hypogammaglobulinemia (0-2 g/l, 2-4 g/l, 4-7 g/l), no statistically significant difference was found ($p>0,05$) in different groups in children with primary and secondary hypogammaglobulinemia. In children with primary hypogammaglobulinemia bronchitis occurred statistically significant more often in the group of children with severe hypogammaglobulinemia, tendencies to increase of

number of infections and autoimmune disorders were revealed for children with severe and medium hypogammaglobulinemia. In children with secondary hypogammaglobulinemia infectious diseases occurred more often by medium and moderate hypogammaglobulinemia.

For children with acute leukemia, secondary hypogammaglobulinemia it is recommended to determine the level of serum IgG before the start of chemotherapy, during its administration (with an interval of 4 weeks), as well as during 6 – 12 months after its completion once a month or once in 3 months depending on the severity of hypogammaglobulinemia. When the serum IgG level decreases to 7 g/l (or below 2 standart deviations from the age norm) in children with acute leukemia in the presence of recurrent bacterial infections or the risk of developing severe infections, it is recommended to carry out IVIG replacement therapy in a dose of 200-400 mg/kg with an interval of 4 weeks under control of the serum IgG level. In case of further decrease of serum IgG and occurrence of bacterial infections, in patients after hematopoietic stem cell transplantation, on rituximab therapy the dose of IVIG may be increased to 500-700 mg/kg. Considering the risk of occurrence of viral hepatitis in children with acute leukemias vaccination against hepatitis B should be discussed with an oncologist. Neutropenia requires the appointment of antibiotic prophylaxis.

For children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome it is recommended to determine the level of IgG with an interval of 4 weeks. If the patient received immunosuppressive therapy it is recommended to determine the level of serum IgG before the therapy, during its administration with an interval of 4 weeks and after its completion (once a month or every 3 months for 6 – 12 months, depending on the severity of the course of hypogammaglobulinemia). IVIG replacement therapy for children with glomerulonephritis, nephrotic syndrome is recommended in the presence of recurrent infections or the risk of developing infections by level of serum IgG < 4 g/l (or below 2 standart deviations from the age norm). The recommended dose to start IVIG is 200 mg/kg with the following increase to 400 – 500 mg/kg. In the absence of infections and positive dynamics in the therapy of acute glomerulonephritis IVIG

replacement therapy can be delayed with continuation of monitoring of serum IgG level and morbidity.

Key words: children, primary hypogammaglobulinemia, secondary hypogammaglobulinemia, serum immunoglobulins, rituximab.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. Сучасна педіатрія. 2020;2(106): 25-31. doi 10.15574/PP.2021.85.66
2. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;1(85):66-73. doi 10.15574/PP.2021.85.66
3. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Оценка эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10(1): 29-38. 10.34883/PI.2022.10.1.010

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Марунчин Т. А., Волоха А. П. Клініко-імунологічна характеристика та тактика ведення дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Міжнародний журнал педіатрії акушерства та гінекології, матеріали XV конгресу педіатрів України «Актуальні питання педіатрії», м. Київ, 2021
2. A. Volokha, T. Marunchyn. Clinical and immunological features of pediatric secondary antibody deficiency. ESID 2021 Meeting on Secondary Immunodeficiencies, organised by the Clinical Working Party (online). E-poster Discussion 2: Secondary antibody deficiency NO.2. ESID 2021 Abstract book.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	31
Вступ.....	33
РОЗДІЛ 1 Матеріали та методи досліджень.....	67
1.1 Загальна характеристика клінічних досліджень.....	67
1.2 Методи дослідження гуморального імунітету у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	71
1.3 Методи дослідження специфічних антитіл у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	74
РОЗДІЛ 2 Клініко-імунологічна характеристика дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	81
2.1 Характеристика клінічних проявів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	81
2.2 Імунологічна характеристика дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	93
РОЗДІЛ 3 Клініко-імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	106
3.1 Характеристика клінічних проявів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	106
3.2 Імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	113
РОЗДІЛ 4 Особливості специфічного імунітету у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	124
4.1 Дослідження специфічних антитіл у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	124

4.2 Дослідження специфічних антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	127
РОЗДІЛ 5 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	133
5.1 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	133
5.2 Порівняльна оцінка різних схем замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.....	136
5.3 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.....	152
5.3.1 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з гострими лейкеміями.....	160
5.3.2 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом.....	167
РОЗДІЛ 6 Аналіз та узагальнення результатів.....	174
Висновки.....	182
Практичні рекомендації.....	185
Список використаних джерел.....	187
Додаток 1.....	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CD	— cluster of differentiation
CD 19	— попередники В-лімфоцитів, зрілі В-лімфоцити
CD 20	— субпопуляції попередників В-лімфоцитів, зрілі В-лімфоцити
CHQ	— Child Health Questionnaire
CMV	— цитомегаловірус
EBV	— Епштейна – Барр вірус
EBV EA	— ранній антиген вірусу Епштейна – Барр
EBV EBNA	— ядерний антиген вірусу Епштейна – Барр
EBV VCA	— капсидний антиген вірусу Епштейна – Барр
ECLIA	— електрохемілюмінесцентний імуноаналіз
ELISA	— ферментний імуносорбентний аналіз
EMA	— European Medicines Agency
ESMO	— European Society for Medical Oncology
HSV	— вірус простого герпесу
HHV 6	— вірус герпесу 6 типу
IgA	— імуноглобулін класу А
IgM	— імуноглобулін класу М
IgG	— імуноглобулін класу G
IgE	— імуноглобулін класу E

NK	— натуральні кілери
PedsQL	— Pediatric Quality of Life Inventory
анти-HBs антитіла	— антитіла до HBs-антигену вірусу гепатиту В
БЦЖ	— вакцина для профілактики туберкульозу
ВВІГ	— внутрішньовенний імуноглобулін
ВІЛ	— вірус імунодефіциту людини
СНІД	— синдром набутого імунодефіциту
ГН	— гломерулонефрит
ІД	— імунодефіцит
ЗВІД	— загальний варіабельний імунодефіцит
ПДА	— первинні дефіцити антитілоутворення
ПІД	— первинні імунодефіцити
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
ГЛЛ	— гостра лімфоїдна лейкемія
ГМЛ	— гостра мієлоїдна лейкемія
ГЛ	— гостра лейкемія (гострий лейкоз)
алоТГСК	— алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТГСК	— трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

ВСТУП

Актуальність обраної теми дослідження

Найбільш поширеними первинними імунодефіцитами (ПІД) є первинні (вроджені) гіпогаммаглобулінемії, які нараховують понад 50% вродженої патології імунної системи. До них належить гетерогенна група дефектів імунної системи, які характеризуються недостатнім виробленням антитіл у відповідь на антигени. Серед них: агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами (частота 1 – 1:100 000 населення), загальний варіабельний імунодефіцит (частота від 1:25 000 у популяції), імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, дефіцит IgA (частота 1:500 у популяції), селективний дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл, транзиторна гіпогаммаглобулінемія. Рання діагностика і своєчасно проведене лікування (замісна терапія препаратами імуноглобулінів, антибактеріальна терапія та профілактика інфекцій) є ключовими моментами подовження тривалості життя хворих із первинними дефіцитами антитілоутворення і покращання її якості [1]. За даними досліджень Мережі центрів Jeffrey Modell (налічує 556 експертних лікарів у 78 країнах), на 2013 рік 17225 пацієнтів з первинними імунодефіцитами отримують замісну терапію препаратами імуноглобулінів, і їх число щороку зростає (V. Modell, L. Notarangelo, 2014), а у 2015 році (605 експертних лікарів у 84 країнах) поширеність пацієнтів із діагнозом первинні гіпогаммаглобулінемії склала 63,4% у США (19437 випадків), 47,7% міжнародні дані (28111) і 53% по всьому світу (47548). Визначені (чітко окреслені) синдроми з імунодефіцитами склали 16,3% (4999) у США, 11,2% (6598) міжнародні дані і 12,9% (11597) по всьому світу [131]. В Україні на сьогодні понад 130 дітей з гіпогаммаглобулінеміями отримують лікування препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну. Дані щодо поширеності гіпогаммаглобулінемій, зростання числа пацієнтів з дефіцитами антитіл, які потребують замісної терапії препаратами імуноглобулінів для покращення якості та подовження тривалості життя, доводять значення

своєчасної діагностики та лікування гіпогаммаглобулінемій у дітей в Україні та світі.

Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів демонструє значне покращення рівня виживаності пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями, зменшення частоти інфекційної патології. Основною мішенню для інфекцій є дихальна система, повторні бактеріальні респіраторні інфекції нерідко ускладнюються розвитком бронхоектатичної хвороби. У частини пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями можливий розвиток бронхоектатичної хвороби навіть на замісній терапії препаратами імуноглобулінів. Враховуючи зростання кількості пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями у всьому світі, які потребують проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів, питання оцінки ефективності і корекції існуючих схем лікування препаратами імуноглобулінів є надзвичайно важливим у пацієнтів з дефіцитами антитілоутворення у попередженні інфекційної патології бронхолегеневої системи та її ускладнень. [18,21,47,78]. У наявних протоколах лікування первинних імунодефіцитів недостатньо уваги приділено проведенню замісної терапії у дітей з різних груп імунодефіцитів, ступеневості призначення антибіотикопрофілактики і замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями (переважно імунодефіцити антитіл) та гіпогаммаглобулінеміями, які асоціюються з іншими первинними імунодефіцитами.

Поряд з первинними дефіцитами антитілоутворення сьогодні набувають актуальності вторинні гіпогаммаглобулінемії, які виникають як внаслідок порушення продукції антитіл (онкогематологічна патологія, посттрансплантаційний період після пересадки кісткового мозку, імунотерапія моноклональними антитілами до В-лімфоцитів), так і втрати антитіл (нефротичний синдром, ексудативна ентеропатія). Своєчасна діагностика та вчасно розпочата замісна терапія препаратами імуноглобулінів є важливими

складовими у профілактиці тяжких форм інфекції та їх ускладнень у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл [9,12,13,14].

Не дивлячись на те, що в світі існують рекомендації щодо проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, залишаються відкритими питання визначення показань до її призначення та тривалості у дітей з різними захворюваннями, які можуть призводити до вторинного дефіциту антитіл, а також частоти виникнення інфекційних захворювань. Враховуючи відсутність чітких схем замісної терапії препаратами імуноглобулінів у таких пацієнтів, критеріїв ефективності лікування, дане питання потребує подальшого дослідження для покращення якості та тривалості життя пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Критичний аналіз за питанням (огляд літератури)

1.1 Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Первинні гіпогаммаглобулінемії є найбільш поширеними формами вродженої патології імунної системи, які характеризуються недостатністю продукції антитіл у відповідь на антигени, що призводить до частих інфекцій. До них відносяться: агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами, загальний варіабельний імунодефіцит, імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імуноглобулінів, транзиторна гіпогаммаглобулінемія [1,102,103,126]. Гіпогаммаглобулінемія зустрічається також у дітей з первинними імунодефіцитами такими як інші добре розпізнавані імунодефіцити (атаксія-телеангіектазія, синдром Ніймегена, Синдром Ді Джорджі, синдром Незертона, синдром Віскотта-Олдріча), дефекти імунної регуляції, комбіновані Т- і В-клітинні імунодефіцити і потребує корекції при виникненні інфекційного

синдрому [44,46,49,51]. В літературі виділяють 6 фенотипічних варіантів продукції антитіл, при яких може бути показана замісна терапія препаратами імуноглобулінів: агаммаглобулінемія з відсутніми В-клітинами; гіпогаммаглобулінемія з дефектом функції антитіл; дефект функції антитіл при нормальному рівні сироваткових імуноглобулінів; гіпогаммаглобулінемія з нормальною функцією антитіл; дефіцит підкласів IgG з інфекційним синдромом; генетично визначений первинний імунодефіцит з рекурентними інфекціями [23].

Найпершими клінічними проявами первинних гіпогаммаглобулінемії є рецидивні інфекції. Як правило їх розвиток спостерігається на 5–7-му місяці життя, що пов'язано із зниженням рівня материнських антитіл. Виникають інфекційні ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів викликані грампозитивними (пневмококи, стрептококи, стафілококи) та грамнегативними капсульними (*H. influenzae*, менінгококи) бактеріями для яких характерні часті ускладнення (мастоїдит, хронічна оторея, емпієма плеври) [3,72,101,120]. Повторювані інфекції нижніх дихальних шляхів призводять до розвитку бронхоектазів [1,43]. Пацієнти з первинними дефіцитами антитіл мають чутливість до певних вірусних збудників (ентеровірус, парвовірус В19). Хронічний енцефаломієліт спричинюється ентеровірусами. Після вакцинації живою пероральною поліомієлітною вакциною може виникнути вакциноасоційований поліомієліт. Ентеровірусний менінгоенцефаліт з фатальним перебігом характерний у пацієнтів із Х-зчепленою агаммаглобулінемією [2,5,45], а криптоспоридіоз – у хворих з гіпер-IgM синдромом [4]. Хронічна діарея із синдромом мальабсорбції властива первинним гіпогаммаглобулінеміям. Лямбліозна інфекція може призвести до хронічного ураження кишечника [1,92]. У дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією можуть бути відсутні мигдалики та аденоїди, плазматичні клітини у слизовій оболонці. Початок клінічних проявів у будь-якому віці характерний у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом. [2].

До частих аутоімунних проявів у дітей з дефіцитами продукції антитіл відносять ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та аутоімунну гемолітичну анемію. Цукровий діабет першого типу, ювенільний ідіопатичний артрит, дерматоміозит, системний червоний вовчак, запальні захворювання кишечника, аутоімунний тиреоїдит, алопеція, вітиліго та гломерулонефрит є також характерними у таких пацієнтів. У дітей із ЗВІД спостерігаються аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз та анемія, зумовлена дефіцитом вітаміну В12 і можуть бути найпершими клінічними проявами захворювання. У хворих з гіпер-IgM синдромом може виникати аутоімунна ретинопатія та аутоімунний склерозуючий холангіт [4,48,120,121]. Діти з дефіцитами антитілоутворення схильні до atopічних захворювань [5]. Серед неінфекційних проявів виділяють хронічну тромбоцитопенію та нейтропенію [2].

Для спадкової гіпогаммаглобулінемії характерним є зниження кількості В-клітин (CD19+ або CD20+) <2%, зниження рівня IgG <2 г/л, відсутність IgM, IgA, IgE або наявність їх у дуже низькій концентрації, відсутність ізогемаглютининів та відповіді на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (*H. influenzae b*, *S. pneumoniae*) антигенами. До імунологічних порушень у хворих з гіпер-IgM синдромом належать: зниження рівня IgG, підвищення рівня IgM на два стандартні відхилення від вікової норми. Кількість В-клітин у них нормальна або підвищена. У пацієнтів з транзиторною гіпогаммаглобулінемією кількість В-клітин знаходиться в межах норми, знижений рівень IgG, відповідь на вакцинальні антигени не змінена або знижена. Рівень імуноглобулінів у них нормалізується у віці 3–5 років. При загальному варіабельному імунодефіциті спостерігається зниження концентрації IgG на два стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми двох із трьох основних ізотипів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), відсутність ізогемаглютининів та/або недостатня відповідь на вакцинальні білкові та полісахаридні антигени, нормальна або знижена кількість В-клітин, зміни кількості Т-лімфоцитів та їх функцій у частини пацієнтів [6]. При дефіциті субкласів IgG загальна

концентрація IgG може знаходитись у межах норми [2]. Ізольована гіпогаммаглобулінемія може бути ознакою багатьох імунодефіцитів та потребує подальшого уточнення [73].

На кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика у 2002–2007 рр. проводилось вивчення перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у 120 дітей. За результатами виявлено, що у пацієнтів з спадковою гіпогаммаглобулінемією, загальним варіабельним імунодефіцитом, імунодефіцитом з підвищеним рівнем IgM часто виникали хронічні і рецидивні бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи (96,0–100,0%), верхніх дихальних шляхів (88,0–100,0%), важкі інвазивні інфекції (сепсис, менінгіт, остеомієліт) – 40,9%, інфекції шкіри та підшкірної клітковини (33,3–68,0%), інфекції слизової оболонки очей (у 14–33%) [7].

1.2 Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Вторинні гіпогаммаглобулінемії виникають внаслідок дефектів утворення антитіл (онкогематологічні хвороби, терапія імуносупресивними та протисудомними препаратами, проведення трансплантації кісткового мозку), а також втрати антитіл (ексудативної ентеропатії, гломерулонефриту, нефротичного синдрому) [8,10,54,104]. У пацієнтів з вторинною гіпогаммаглобулінемією відзначається зниження рівня IgG нижче референтних значень. У їхньому анамнезі визначаючим є наявність хоча б одного з наступних критеріїв: інвазивні інфекції або важка форма інфекції із загрозою для життя (менінгіт, пневмонія, сепсис) за попередній рік; рецидивні інфекції; бронхоектази [11]. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували хіміотерапію та терапію імуносупресивними препаратами можуть формуватися в легенях бронхоектази внаслідок частих запалень легень [52]. Терапія препаратом ритуксимаб

призводить до виснаження В-лімфоцитів периферичної крові, що підвищує ризик розвитку інфекційних захворювань [105,110,128,129].

Пацієнти із вторинною гіпогаммаглобулінемією мають схильність до розвитку загрозливих для життя інфекцій, викликаними такими збудниками як стрептококи і гемофільна паличка, які в нормі нейтралізуються антитілами. Застосування кортикостероїдів у поєднанні з імуносупресивними препаратами у дітей з аутоімунними та неопластичними захворюваннями підвищує ризик розвитку гіпогаммаглобулінемії. До таких препаратів відноситься ритуксимаб (моноклональне антитіло до антигену CD20), який вражає периферичні В-клітини, пригнічує їх продукцію і, таким чином, викликає транзиторну гіпогаммаглобулінемію схильну до персистенції. Виникнення гіпогаммаглобулінемії при лімфопроліферативних порушеннях пов'язано як із злякисністю, так і з проведенням лікуванням [12,124]. Імунотерапія препаратом ритуксимаб спричинювала розвиток рецидивних бактеріальних та вірусних інфекцій за даними британських дослідників (М. Makatsori та співавт., 2014). Серед основних клінічних проявів були інфекції дихальних шляхів (синусит, бронхіт, пневмонія). Найчастіше їх викликали наступні збудники: *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species* та *Haemophilus influenzae*. Також у таких дітей виникали такі інфекційні захворювання як кон'юнктивіт, отит та запалення сечовивідних шляхів, діарея (*Campylobacter*), остеомієліт (*Staphylococcus aureus*). Характерними виявились і вірусні інфекції, викликані *Varicella zoster* та *Cytomegalovirus*. Важкий ентеровірусний менінгоенцефаліт зафіксовано у трьох пацієнтів. Грибкові інфекції (кандидоз стравоходу, легеневий аспергільоз) спостерігались значно рідше [14]. Згідно даних дослідження С. Casulo та співавт. (2013), у дітей з гострим лімфобластним лейкозом які перебували на терапії препаратом ритуксимаб виникали інфекції очей (1), інфекції верхніх дихальних шляхів (45), синопульмонарні інфекції (10), пневмонії (3), целюліт (1), інфекції сечових шляхів (1) [132], а за даними дослідження М. Makatsori та співавт. (2014) у 19 дітей з вторинними дефіцитами антитіл які

отримували лікування препаратом ритуксимаб (5 для лікування аутоімунних захворювань, 12 – гострого лімфобластного лейкозу) фіксувались випадки інфекцій нижніх дихальних шляхів (бронхіт/пневмонія) (10), кон'юнктивіти (2), отити (3), синусити (6), інфекції сечових шляхів (3), ентерит, езофагеальний кандидоз, аспергільоз, остеомієліт, менінгоенцефаліт (3) [14]. Протиепілептична, імуносупресивна або терапія моноклональними антитілами призводить до виникнення інфекції, спричиненими *Cryptosporidium* та *Giardia lamblia*, а також персистуючих ентеровірусів. Гіпогаммаглобулінемія часто ускладнюється бронхоектатичною хворобою [8]. Депресивні та фобічні розлади досить часто зустрічаються у дітей з онкогематологічними захворюваннями і потребують спостереження відповідними спеціалістами, медичної корекції [95, 96, 97, 98]. Лікування препаратом ритуксимаб може призводити до реактивації гепатиту В [15]. Схильність до вірусних гепатитів у дітей з гострим лімфобластним лейкозом також описано у дослідженні інших авторів Guruprasad B et al., в якому із 63 пацієнтів у 20 розвинувся гепатит, у 10 випадках діагностовано вірусний гепатит В [56]. Перебіг гострих лейкозів супроводжується виникненням токсичних ускладнень у результаті проведеної хіміотерапії, що також описано у дослідженнях інших вчених [53, 55, 99].

У пацієнтів з ексудативною ентеропатією, нефротичним синдромом гіпогаммаглобулінемія спричинюється втратою білка. Гіпогаммаглобулінемія є проявом дефіциту антитіл (зниження середнього рівня IgG на два стандартні відхилення). Також у дітей з вторинним дефіцитом антитіл може виникати функціональна гіпогаммаглобулінемія, коли загальний рівень IgG знаходиться у межах норми, проте вироблення специфічних антитіл є недостатнім [12,13]. У деяких випадках вторинна гіпогаммаглобулінемія має безсимптомний перебіг, але при цьому зберігається високий ризик розвитку інфекцій з важким перебігом [12].

У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями рівень сироваткового імуноглобуліну IgG становить <4 г/л [11,12], а у разі прийому ритуксимабу спостерігається зниження рівня IgA, IgM, IgG та В-клітин [11]. Згідно

дослідження Vansal AK та співавт. (2015) на 15-ий день проведення хіміотерапії рівень сироваткових імуноглобулінів знизився від вихідного рівня (IgG $p = 0,46$, IgA $p = 0,027$, IgM $p < 0,001$) у дітей з гострим мієлобластним лейкозом. Такий рівень IgG був також нижчим у пацієнтів зі стійкою лихоманкою > 7 днів ($p = 0,029$) та грибковою інфекцією ($p = 0,035$). Доведена кореляція рівня IgG з параметрами, пов'язаними з інфекцією [32]. У дітей з гострим лімфобластним лейкозом які перебували на поліхіміотерапії найбільше знижувались рівні IgM та IgG. У пацієнтів із стійким дефіцитом IgM ризик рецидиву та смерті був вищим. При помірному зниженні рівня сироваткових імуноглобулінів недостатність антитіл нормалізується до року [57]. За даними дослідження Duraisingam S та співавт. (2014) до початку замісної терапії рівень IgG становив 3,30 г/л, рівень IgA – 0,6 г/л, а рівень IgM – 0,47 г/л у дітей з вторинними дефіцитами антитіл [8]. У дослідженні Alanko S, Pelliniemi TT та співавт. (1992) після завершення терапії препаратом ритуксимаб зниження рівня сироваткових імуноглобулінів може зберігатись 6 місяців [31]. Іншими вченими описано клінічний випадок вторинної гіпогаммаглобулінемії, яка виникла у пацієнта, який приймав ритуксимаб та хворів рецидивними пневмоніями. Рівні сироваткових імуноглобулінів у нього склали: IgG – 564 мг/дл, рівень IgM – $< 4,3$ мг/дл, а рівень IgA – 32,2 мг/дл [58]. У дослідженні інших вчених EL Mashad GM та співавт. (2017) у дітей з нефротичним синдромом середній рівень сироваткового IgG становив $759,84 \pm 373,18$ мг/дл [59].

1.3 Особливості ведення дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Враховуючи необхідність профілактики рекурентних інфекцій, корекції імунологічних порушень та ліквідації проявів хронічних інфекцій у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення показана мультидисциплінарна допомога із залученням різних спеціалістів. Основні методи лікування таких

пацієнтів включають в себе регулярну замісну терапію препаратами імуноглобулінів, підтримуючу антибіотикотерапію [2].

Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями з лікувальною метою бере свій початок у 1952 р., коли Огден Брутон застосував IgG, виділений із сироватки крові. Препарат вводився внутрішньом'язово у пацієнтів з спадковою гіпогаммаглобулінемією. Лише в 1980 р. з'явилися препарати імуноглобулінів з внутрішньовенним методом введення. У європейських країнах препарати підшкірного імуноглобуліну набули широкого застосування. Для підшкірного імуноглобуліну середня доза складає 100-200 мг/кг/тиждень [18]. Швидке потрапляння внутрішньовенного імуноглобуліну у системний кровотік спричинює пікові (найвищі) концентрації імуноглобуліну в крові. Саме такі реакції і пояснюють системні побічні дії. На відміну від препаратів ВВІГ, препарати підшкірного імуноглобуліну повільно поширюються з тканин до системної циркуляції, тому частота побічних явищ невисока у порівнянні із препаратами ВВІГ. Препарати підшкірного імуноглобуліну можуть вводитись у домашніх умовах. Проте є можливість появи місцевих побічних реакцій, препарати вводяться частіше у різні ділянки тіла в обмеженому об'ємі [17]. Згідно досліджень ефективність терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну у пацієнтів з ПДА є еквівалентною замісній терапії препаратами ВВІГ у профілактиці бактеріальних інфекцій. Таке лікування визнано ефективним та безпечним [18].

Показанням до початку замісної терапії препаратами ВВІГ є зниження сироваткового імуноглобуліну IgG нижче 4 г/л, а оскільки завжди можуть бути винятки (наприклад, при дефіциті специфічних антитіл), індивідуальний підхід до пацієнта є ключовим, враховується наявність інфекційного синдрому. Деяким пацієнтам може бути достатнім антибіотикопрофілактики та перегляду вибору антибіотика і схеми його прийому для профілактики рецидивних інфекцій [76, 77]. Проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном потребує

регулярних інфузій препарату у дозі 400–800 мг/кг маси тіла з інтервалом 3–4 тижні [79]. У дослідженні Hodkinson JP та співавт. (2015) оцінювали ефективність замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів з надмірною вагою та стандартною масою тіла. Хоча пацієнти з ожирінням досягли більш високих рівнів та приросту у динаміці сироваткового IgG аніж стрункі особи, це не відобразилось на ефективності терапії. Індекс маси тіла не використовується для підбору необхідної дози препаратів імуноглобулінів [80]. Діти із гіпогаммаглобулінемією нез'ясованого генезу повинні знаходитись під спостереженням протягом певного періоду часу, а замісна терапія препаратами ВВІГ призначатись після визначення усіх необхідних критеріїв. Винятком можуть бути діти з аутоімунними захворюваннями, суттєвим зниженням сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), додатковими лабораторними показниками, які підтверджують ЗВІД, а також безсимптомні пацієнти з важкою гіпогаммаглобулінемією, у яких є ризик розвитку бактеріального сепсису та інших інфекцій із важким перебігом [127].

Препарати ВВІГ вводяться впродовж 2–4 годин. Швидке потрапляння внутрішньовенного імуноглобуліну у системний кровотік спричинює пікові (найвищі) концентрації імуноглобуліну в крові. Саме такі реакції і пояснюють системні побічні дії. На відміну від препаратів ВВІГ, препарати підшкірного імуноглобуліну повільно поширюються з тканин до системної циркуляції, тому частота побічних явищ невисока у порівнянні із препаратами ВВІГ. Препарати підшкірного імуноглобуліну можуть вводитись у домашніх умовах. Проте є можливість появи місцевих побічних реакцій, препарати вводяться частіше у різні ділянки тіла в обмеженому об'ємі [17]. Препарати підшкірного імуноглобуліну набули широкого застосування. Для підшкірного імуноглобуліну середня доза складає 100-200 мг/кг/тиждень. Згідно досліджень ефективність терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну у пацієнтів з ПДА є еквівалентною замісній терапії препаратами ВВІГ у профілактиці бактеріальних інфекцій. Таке лікування визнано ефективним та безпечним [18].

Згідно з міжнародним консенсусом імунологів оптимальним режимом уведення ВВІГ є доза 400 – 600 мг/кг кожні 3 – 4 тижні. При хронічній бронхолегеневій патології рекомендують вводити вищі дози ВВІГ для контролю інфекційного синдрому – 600 – 800 мг/кг. Частота (інтервал) і доза препарату залежать також від стану пацієнта: рівня дефіциту ІgG-антитіл, а також від швидкості катаболізму імуноглобуліну в організмі. У більшості хворих із спадковою гіпогаммаглобулінемією достатньою для контролю інфекційного синдрому є доза ВВІГ 400 мг/кг кожні 3 – 4 тижні. Основним методом лікування ЗВІД є замісна терапія препаратами імуноглобуліну у дозі 400 – 600 мг/кг кожні 3 – 4 тижні. У пацієнтів з тяжкими хронічними синопульмонарними інфекціями до 600 – 800 мг/кг кожні 4 тижні. Замісну терапію препаратами ВВІГ у дітей з гіпер-ІgМ-синдромом призначають у дозі 400 – 500 г/кг. У дітей із дефіцитом субкласів ІgG внутрішньовенний імуноглобулін призначають курсом до 6 місяців у дозі 200 – 400 мг/кг кожні 4 тижні. За наявності рецидивних інфекцій, рефрактерних до антибактеріальної профілактики, проводять замісну терапію препаратами імуноглобуліну 3 – 6 місяців. У разі порушення антитілоутворення показана замісна терапія препаратами імуноглобулінів у пацієнтів з комбінованим імунодефіцитом, іншими визначеними імунодефіцитами (синдром Луї – Бар, синдром Ніймегена, синдром Ді-Джорджі), Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом [118,119,122] Після появи поняття біологічного рівня ІgG (тобто такого, який повинен бути у пацієнта в нормі) широкого застосування набула концепція персоналізації дозування препаратів імуноглобулінів [16].

Виникнення бронхоектазів є одним з основних ускладнень у хворих з первинними дефіцитами антитіл, яке має значний вплив на якість їхнього життя та рівень смертності серед цієї групи пацієнтів. Визначення причин, які призводять до розвитку таких ускладнень є дуже важливим для їх профілактики. Подальше вивчення цієї патології у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями необхідне для вирішення даної проблеми [19,50,123]. Пацієнти з первинним дефектом В-клітин та бронхоектазами можуть потребувати призначення високих

доз препаратів імуноглобуліну, хоча в літературі існує небагато даних щодо взаємозв'язку рівня сироваткового IgG із розвитком або прогресуванням уражень нижніх дихальних шляхів. Призначення вищих доз препаратів імуноглобуліну пояснюється підвищеним розпадом імуноглобулінів і має на меті досягнення вищого рівня IgG у пацієнтів з хронічним ураженням легень. Проте існує недостатньо досліджень, де було б вказано оптимальну дозу препаратів імуноглобулінів та шлях введення, які б повністю перешкоджали виникненню рецидивних інфекцій бронхолегеневої системи, зниженню функції легень та появи бронхоектазів [20].

У частини пацієнтів з первинними дефіцитами антитіл не дивлячись на застосування оптимальної замісної терапії препаратами імуноглобулінів з метою профілактики частих інфекцій та бронхоектатичної хвороби є необхідність у призначенні антибактеріальних препаратів. Чіткої тактики у проведенні антибактеріальної профілактики на сьогодні не існує [20]. Згідно Веб-опитування [21], яке було проведене у 2009 р. Комітетом первинних імунодефіцитів Американської академії алергії, астми та імунології було виявлено, що 90,2% клінічних імунологів вдаються до застосування антибіотиків профілактично як доповнення до замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну. Основними показаннями до призначення профілактичної антибіотикотерапії є загострення бронхоектатичної хвороби та хронічних інфекцій у зимовий період року [20]. Найчастіше має місце регулярне застосування амоксициліну, триметоприм/ко-тримоксазолу та азитроміцину [2]. Враховуючи високу вартість та досить обмежене виробництво препаратів імуноглобулінів, а також потенціал до більш широкого їх застосування, є значна потреба оптимізації їх використання [21].

1.4 Специфічний імунітет у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Здатність виробляти специфічні антитіла до мікробних антигенів дає змогу оцінити гуморальний імунітет [2]. При дефіциті антитілоутворення відбувається зниження рівня сироваткових імуноглобулінів та може спостерігатись нездатність продукувати антитіла у відповідь на антиген. У хворих із рекурентними бактеріальними захворюваннями виявляється недостатня імунна відповідь на білкові та/або полісахаридні вакцинальні антигени (пневмокок, правець, дифтерія) [60,102,112,114]. Навіть за нормальної концентрації імуноглобулінів, субкласів IgG може мати місце дефіцит продукції специфічних антитіл на полісахаридні антигени. Таке порушення імунної відповіді діагностується шляхом визначення антитіл після проведення вакцинації полісахаридною пневмококовою вакциною у віці після двох років життя [2].

Згідно досліджень різних вчених (Nobre FA, Gonzalez IG, Simão RM et al, 2014), рівень IgG до правця, дифтерії, вітряної віспи та кору були подібними у пацієнтів із спадковою гіпогаммаглобулінемією та пацієнтами із ЗВІД та гіпер-IgM-синдромом (правець: $p = 0.680$; дифтерія: $p = 0.221$; вітряна віспа: $p = 0.73$; кір: $p = 0.360$). Антитіла до правця, вітряної віспи та кору були однаковими у пацієнтів, які отримували замісну терапію ВВІГ у дозі 500 мг/кг або вище (правець: $p = 0.665$; вітряна віспа: $p = 0.140$; кір: $p = 0.592$). Антитіла до дифтерії були вищими у тих дітей, які отримували препарати ВВІГ у дозі вищій за 500 мг/кг ($p = 0.031$) [24]. У дослідженні Simon TL та співавт. (2015) у пацієнтів, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобулінів (підшкірний, внутрішньовенний) виявили титри нейтралізуючих антитіл до кору вище 0,12 МО/мл. Такий рівень антитіл є достатнім для захисту від даної інфекційної хвороби [115]. Згідно дослідження Szczawinska-Poplonyk A. та співавторів (2015) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які не отримували терапію ВВІГ, спостерігалось порушення утворення антитіл до гепатиту В у відповідь на щеплення. У 13 (59%) дітей рівень специфічних анти-HBs антитіл сягав 100 МО/мл, а у 7 (32%) дітей був нижчим ніж 10 ВІМО/мл. Рівень антитіл до правця нижче 1,0 МО/мл виявлено у 16 дітей (73%), а у 11 пацієнтів (50%) мінімальний

захисний рівень 0,1 МО/мл не було досягнуто. Загалом вироблення антитіл до правця було порушено у 7 дітей, у яких визначалось зниження рівня IgA та IgG. У 6 дітей (27%) антитіла проти дифтерійного анатоксину були нижчими за мінімальний захисний рівень 0,1 МО/мл, і нижче 1,0 МО / мл у 16 дітей (73%). Дефект вироблення імунної відповіді на правцевий та дифтерійний анатоксини спостерігалось у 15 дітей. Рівень специфічних антитіл проти *Haemophilus influenzae* тип b нижче 1,0 г/мл виявлено у 12 із 22 досліджених дітей (55%), тоді як рівень нижче мінімальної захисної концентрації 0,15 г/мл було продемонстровано у 2 дітей [60]. Порушення утворення специфічних антитіл у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями описано також у дослідженнях інших вчених [113,116].

Наявність специфічних антитіл у препаратах внутрішньовенного імуноглобуліну визначає захищеність від збудників інфекцій та забезпечує тривалий захист у пацієнтів з ПДА. На сьогодні є небагато даних щодо рівня специфічних антитіл у хворих на замісній терапії препаратами ВВІГ. Також існує недостатньо досліджень з вивчення наявності антитіл до специфічних патогенів та їх рівнів у препаратах імуноглобулінів. Передтрансфузійний рівень антитіл до правця, дифтерії, вітряної віспи, кору досліджувався вченими із Бразилії у хворих та у зразках препаратів імуноглобулінів. У дослідження було включено 21 пацієнт з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували регулярну замісну терапію препаратами імуноглобулінів. У результаті у всіх досліджуваних було виявлено захисні рівні антитіл до вітряної віспи, кору, правця, а субоптимальний рівень антитіл до збудника дифтерії виявлений лише у частини пацієнтів. Також майже однаковою була концентрація антитіл проти цих вакцинокерованих інфекцій у препаратах внутрішньовенного імуноглобуліну різних виробників. Різницю рівнів специфічних антитіл виявлено тільки у різних серіях одного виробника. Встановлено кореляцію рівня сироваткових антитіл з тим рівнем антитіл, який був у зразках препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну ВВІГ

до всіх збудників крім правця. Достовірна кореляція виявлена між рівнем сироваткового IgG та дифтерійним антигеном і вірусом вітряної віспи [24].

1.5 Оцінка якості життя у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показники захворюваності та смертності вважаються «золотим стандартом» в оцінці якості життя в клінічних дослідженнях. Для педіатричних пацієнтів актуальними є запитальники Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) і CHQPF50 [25]. Запитальник PedsQL 23 містить 4 категорії оцінки якості життя: оцінка емоційного, фізичного та соціального стану, функціонування дитини в школі. Згідно дослідження Z.P. Titman та співавт., 2013 р. у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями психологічні порушення зустрічались значно частіше, ніж в здорових дітей. Їм були також притаманні складнощі у спілкуванні з однолітками, високий рівень емоційних порушень, гіперреактивність. Поведінкові розлади не спостерігались. Якість життя дітей з первинними дефіцитами антитіл був нижчим, ніж у дітей з цукровим діабетом та здорових дітей [27]. У нещодавньому опублікованому огляді застосування підшкірного імуноглобуліну визнано економічно ефективнішим у зв'язку із зменшенням кількості пропущених днів навчання і роботи [28]. У дослідженні А.В. Бондаренко та співавт., якість життя у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявилась найвищою у порівнянні з іншими первинними імунодефіцитами, що ймовірно, обумовлено наявністю стандартизованої замісної терапії препаратами імуноглобулінів на регулярній основі [26]. Застосування препаратів імуноглобуліну врятувало та покращило якість життя пацієнтів із іншими комбінованими імунодефіцитами [74].

1.6 Особливості ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Сьогодні частота виникнення вторинного дефіциту антитіл у 30 разів вище ніж поширеність первинної гіпогаммаглобулінемії. Причиною є велика кількість хворих із злоякісними, аутоімунними та запальними захворюваннями, які потребують тривалого лікування стероїдами, імунобіологічної терапії, призначення високих доз імуносупресивних препаратів. Такі препарати як ритуксимаб, ібрутиніб, кортикостероїди спричиняють зниження рівня сироваткових імуноглобулінів шляхом впливу на В-клітини та підвищують ризик розвитку інфекцій. Тому існує значна необхідність у вивченні чинників розвитку вторинних дефіцитів антитіл, поліпшення тактики скринінгу, моніторингу та лікування [11,130]. Для діагностики вторинної гіпогаммаглобулінемії проводять повне імунологічне обстеження, включаючи дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM та IgE), специфічних антитіл, субкласів IgG, а також захворюваності з метою визначення сприйнятливості до розвитку інфекційних хвороб. Виявлення специфічних антитіл до полісахаридних пневмококових антигенів є важливим дослідженням навіть при відсутності рецидивних інфекцій, оскільки пацієнти з лімфобластним лейкозом можуть мати ризик розвитку сепсису при їх нестачі. Також необхідно дослідити рівень специфічних антитіл до білкових антигенів, найоптимальнішим є визначення антитіл до дифтерії та правця [12, 87, 94]. За даними літератури після завершення хіміотерапії у дітей з гострим лімфобластним лейкозом дефіцит антитіл може зберігатись 6 – 12 місяців [13,14].

Показаннями до проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у хворих з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є рецидивні інфекції, відсутність ефекту від антибіотикотерапії та/або зниженням рівня $IgG < 4$ г/л, доведеним порушенням вироблення специфічних антитіл за рекомендаціями Європейської Агенції з лікарських засобів (EMA) за 2018р. Визначення дози відбувається індивідуально та в середньому становить 200 – 400 мг/кг кожні 3 – 4 тижні [11]. Згідно опублікованих даних щодо широкого застосування терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну доза може становити 50 – 200 мг/кг на тиждень [22,

110]. Замісна терапія препаратами підшкірного імуноглобуліну показана у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією, множинною мієломою при наявності частих інфекцій, неефективності антибіотикопрофілактики, після проведення трансплантації кісткового мозку. Такі показання будуть актуальними поки буде визнана ефективність замісної терапії препаратами імуноглобулінів у хворих з первинними дефіцитами антитіл за рішенням ЕМА [11].

Гіпогаммаглобулінемія виявляється у 85% осіб із лімфобластним лейкозом і є одним з найбільш вагомих факторів, які призводять до порушень в імунному статусі і, як наслідок, смертності у таких дітей. Чим довше триває хвороба, тим більше посилюється дефект у гуморальній ланці імунітету. Саме тому інфекційні захворювання є однією з причин захворюваності та смертності у таких пацієнтів. Приблизно у 80 % хворих на лімфобластний лейкоз перебіг основного захворювання ускладнюється інфекційними захворюваннями. У більшості випадків інфекційний процес вражає дихальну систему, а пневмонія складає 75% серед усієї захворюваності. Найчастішими збудниками, які викликають бактеріальні запалення дихальних шляхів, є пневмокок та гемофільна паличка [70]. Зниження рівня імуноглобулінів зберігається у дітей з гострою лімфобластною лейкемією впродовж 12 місяців при застосуванні інтенсивної індукційної хіміотерапії [29,30]. Характерним є також порушення утворення та зниження рівня специфічних антитіл до збудників дифтерії, правця, кашлюка впродовж 104 тижнів після індукційної хіміотерапії [30]. На момент встановлення діагнозу рівень сироваткових імуноглобулінів ще залишався в межах норми, а нормалізація наступала у більшості через рік [29]. Інші дослідження свідчать про зниження рівня IgG впродовж періоду 6–9 місяців після завершення хіміотерапії гострої лімфобластної лейкемії при нормалізації В-клітин у плазмі крові [31]. Застосування замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну для профілактики інфекційних захворювань вивчено недостатньо у хворих з гострою лейкемією. Скоріш за все це обумовлено тим, що їх виникнення пов'язують з основним діагнозом або нейтропенією на тлі хіміотерапії. У

пацієнтів з гострою мієлоїдною та лімфобластною лейкемією схема замісної терапії ВВІГ передбачає введення препаратів у дозі 400–500 мг/кг кожного місяця. Препарати підшкірного імуноглобуліну рекомендуються у дозі 100–200 мг/кг з інтервалом тиждень. Метою проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів є досягнення сироваткового IgG до рівня 4–5 г/л. При проведенні замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів з гострою лейкемією важливим є контроль рівня IgG і специфічних антитіл, а також частоти виникнення інфекцій [13].

За рекомендаціями Європейського товариства Медичної онкології (ESMO) від 2015 р. профілактика інфекцій антибактеріальними та противірусними препаратами повинна проводитись при рецидивних інфекціях та/або високим ризиком їх виникнення (наприклад, профілактика пневмоцистної інфекції котримоксазолом на тлі хіміотерапії), а профілактичне призначення замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну не впливає на виживаність і рекомендується до застосування тільки у випадках важких форм гіпогаммаглобулінемії та інфекційними ускладненнями. Національне гематологічне товариство Австралії рекомендує замісну терапію препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну з метою профілактики рекурентних інфекцій при дефіциті антитіл викликаному такими патологіями як дисемінована форма ентеровірусної інфекції на фоні імуносупресивного лікування, злоякісні гематологічні захворювання. У Канадських рекомендаціях від 2018 р. замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну показана при важких формах гіпогаммаглобулінемії для профілактики інфекційного синдрому. Рекомендації Управління охорони здоров'я Великобританії від 2011 р. свідчать про необхідність проведення замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів із злоякісними хворобами з ураженням В-лімфоцитів та персистуючими бактеріальними інфекціями, викликаними капсульними бактеріями, які погано піддаються антибіотикотерапії [11]. До початку проведення хіміотерапії та зниження рівня сироваткових імуноглобулінів

рекомендовано провести щеплення від грипу для додаткового захисту вакцинокерованих інфекцій у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями [11].

Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів є основним методом діагностики вторинної гіпогаммаглобулінемії. Стан імунної відповіді до вакцинальних антигенів, нейтропенія є також чинниками розвитку інфекційних хвороб при даній патології. При виникненні інфекцій важливо враховувати кількість епізодів, перебіг, тривалість, наявність госпіталізацій та їх частоту, наявність інтенсивної антибіотикотерапії в анамнезі. Отже, ранній скринінг та оптимізація режимів лікування можуть покращити ведення пацієнтів з вторинним дефіцитом антитіл [11]. Навіть якщо анамнез підозрілий щодо вродженого імунодефіциту, завжди необхідно пам'ятати про необхідність виключення вторинних імунодефіцитів. Відсутність контролю за лікуванням, неправильне тлумачення результатів може призвести до непотрібної довготривалої замісної терапії препаратами імуноглобулінів протягом багатьох років, що збільшує ризик ускладнень та створює обмеження у житті пацієнта. Тому за відсутності остаточного діагнозу первинного імунодефіциту, що можливо з генетичним підтвердженням дефекту, слід завжди пам'ятати, що діагноз може змінитися, як і показання до проведення замісної терапії препаратами імуноглобуліну [76].

Показанням до проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (внаслідок втрати білка у дітей з нефротичним синдромом, у дітей із лімфопроліферативними захворюваннями, які отримують хіміотерапію) є наявність інфекційного синдрому, зниження рівня сироваткового IgG (нижче 4 г/л або нижче середніх вікових рівнів більше, ніж на 2 стандартних відхилення) та порушення продукції специфічних антитіл [12,13,81]. Рівні IgG зазвичай корелюють з ризиком виникнення інфекцій. Навіть незначне зниження рівня IgG може призвести до зниження захисту від збудників бактеріальних інфекцій. За результатами дослідження Vlot M та співавт. (2014) виявлено, що ризик інфекцій у пацієнтів з помірним (зниження рівнів

сироваткових імуноглобулінів до 4-6 г/л) вторинним дефіцитом антитіл був подібним до того, який був у пацієнтів з важкою гіпогаммаглобулінемією. Замісна терапія препаратами ВВІГ у пацієнтів із зниженням рівня IgG в межах 4 – 6 г/л призначається за наявності рекурентних бактеріальних інфекцій незважаючи на адекватно проведену антибіотикотерапію [90].

Перед початком замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та рецидивними інфекціями рекомендовано проведення антибактеріальної терапії наявних вогнищ інфекцій, для частини пацієнтів може розглядатись також антибактеріальна профілактика інфекційних захворювань. Дефіцит специфічних антитіл може виникати навіть при нормальному рівні IgG та потребувати замісної терапії препаратами імуноглобулінів [12]. Анамнез інфекційних хвороб, рівень специфічних антитіл є також значущими, як і рівень загального сироваткового IgG при призначенні замісної терапії в осіб з онкогематологічними захворюваннями, які отримують терапію імуносупресивними препаратами. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів у дітей з гострими лейкозами, у яких виникла вторинна гіпогаммаглобулінемія на фоні хіміотерапії, після трансплантації кісткового мозку, проводиться у дозі 400-500 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 1 місяць (внутрішньовенне введення) або 100-200 мг/кг підшкірно з інтервалом 1 тиждень впродовж 6-12 місяців [13]. За даними літератури препарати імуноглобулінів можуть вводитись підшкірно в дозі 50 – 200 мг/кг з інтервалом 1 тиждень у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями [22]. Корекція дози та графіку введення препаратів імуноглобуліну проводиться насамперед для забезпечення захисту від рецидивів інфекцій, а не досягнення певного рівня сироваткового IgG. В деяких випадках для визначення належного дозування імуноглобулінів експерти орієнтуються на рівень субкласу IgG3, який швидше катаболізується, та на рівень антитіл до пневмокока, а також оцінюють зменшення захворюваності на фоні отриманого лікування [13].

За результатами міжнародного огляду клінічної практики На ІК та співавт. (2019) більшість лікарів (85%) призначали замісну терапію препаратами імуноглобулінів пацієнтам з вторинними гіпогаммаглобулінеміями після виникнення 2-х та більше епізодів важких інфекцій. В Італії, Німеччині, Іспанії та США препарати імуноглобулінів призначали частіше у пацієнтів з гіпогаммаглобулінемією ніж у Великобританії. Найчастіше препарати підшкірних імуноглобулінів використовувались у Франції (34%), найрідше – в Іспанії (19%). Пацієнтам з рекурентними бактеріальними інфекціями та інфекціями з важким перебігом, неефективною антибактеріальною профілактикою, гіпогаммаглобулінемією вторинного походження (рівень сироваткового IgG <4 г/л) та тим, кому неможливо встановити хоча б двократний підйом титру антитіл IgG до кон'югованої пневмококової полісахаридної вакцини, показана замісна терапія препаратами ВВІГ згідно рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency). Оцінка проведеної терапії проводиться насамперед за зниженням кількості важких бактеріальних інфекцій (< 1,0 інфекція / пацієнт / рік), таких як бактеріємія або сепсис, бактеріальний менінгіт, остеомієліт, септичний артрит, бактеріальна пневмонія або вісцеральний абсцес. В другу чергу враховується рівень сироваткового IgG, інші випадки інфекцій, кількість курсів лікування антибіотиками, пропущені дні в школі та/або на роботі, кількість епізодів госпіталізації та лихоманки. У Великобританії показанням до початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є наявність рекурентних бактеріальних інфекцій на фоні неефективної антибактеріальної профілактики впродовж 3 місяців, зниження рівня сироваткового IgG нижче нормального, відсутність вироблення антитіл у відповідь на щеплення пневмококовою вакциною. У Канаді замісна терапія препаратами імуноглобулінів таким хворим призначається у разі розвитку хоча б одного випадку інвазивної або загрозованої інфекції для життя (наприклад, пневмонія, менінгіт, сепсис) за попередній рік, при наявності рекурентних бактеріальних інфекцій з важким перебігом, діагностованої бронхоектатичної хвороби (підтвердженої радіологічним методом), а також

дефіциту вироблення IgG або зниженні його рівня. В Австралії препарати імуноглобулінів застосовуються при зниженні рівня IgG нижче норми (принаймні за результатами 2 досліджень) та наявності рецидивних бактеріальних інфекцій або інфекцій з важким перебігом [88,93].

Середня початкова замісна доза препаратів імуноглобулінів у пацієнтів з вторинною гіпогаммаглобулінемією становила 350 мг/кг маси тіла, що знаходиться діапазоні 200-400 мг/кг, зазначеному у більшості клінічних рекомендацій. У Європейському огляді з використання препаратів імуноглобулінів при вторинних імунодефіцитах рекомендована доза замісної терапії препаратами імуноглобулінів становить 200-400 мг/кг з інтервалом у 3 тижні. Такі ж рекомендації (200-400 мг/кг з інтервалом у 3 тижні) надаються у Канадському керівництві із рекомендацією повторної оцінки через 4 – 6 місяців. На противагу такому підходу у клінічних рекомендаціях Великобританії запропоновано введення імуноглобулінів у дозі 400 мг/кг з метою досягнення мінімального необхідного рівня IgG для віку, в той час як у британському керівництві при множинній мієломі рекомендована доза складає 500 мг/кг з інтервалом 4 тижні впродовж 6 місяців. В Німеччині замісна терапія препаратами імуноглобулінів при вторинній гіпогаммаглобулінемії найчастіше проводиться у дозі 200 мг/кг кожні 4 тижні [90, 93, 108, 125].

У міжнародному огляді клінічної практики На ІК та співавт. (2019) серед 230 лікарів, які спостерігали пацієнтів із вторинними гіпогаммаглобулінеміями визначено, що середня тривалість застосування замісної терапії препаратами імуноглобулінів в пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями при порівнянні між країнами становила 10-12 місяців. 26% та 39% лікарів завершили замісну терапію препаратами ВВІГ, коли їх пацієнти не хворіли інфекційними захворюваннями впродовж 6 – 12 місяців. 17% лікарів використовували як орієнтир нормалізацію рівня сироваткового IgG [93]. В іншому дослідженні Van Winkle P та співавт. (2018) повідомлялось про різні причини припинення замісної терапії препаратами ВВІГ у хворих на гострий лімфолейкоз під час проведення

хіміотерапії: завершення хіміотерапії, нормальний рівень імуноглобулінів, однократне введення препаратів імуноглобуліну з метою терапії інфекції, відмова батьків від продовження. У цих дослідженнях відсутні дані після завершення замісної терапії препаратами ВВІГ [77].

Тривалість дефіциту антитіл залежить від етіології вторинної гіпогаммаглобулінемії. Наприклад, у пацієнтів з лімфомою, які отримували ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин та преднізолон, рівень IgG відновився в середньому до 93,9% рівнів попереднього лікування після 2 років. Рівень IgG та загальна кількість В-лімфоцитів нормалізувались через 9-12 місяців після курсу із чотирьох доз ритуксимаб у пацієнтів з лімфомою або аутоімунними захворюваннями. Підвищена схильність до інфекційних хвороб може бути пов'язана також із зниженням рівня В лімфоцитів пам'яті (CD27+IgM-IgD-), а тривала гіпогаммаглобулінемія з їх повільним відновленням. Повернення імунної функції до вихідного рівня відбувається з часом та залежить від причини її виникнення. Дослідження рівня В лімфоцитів пам'яті (CD27+IgM-IgD-) до початку та на фоні проведення замісної терапії препаратами ВВІГ могло б допомогти у визначенні тривалості вторинної гіпогаммаглобулінемії [77, 106].

У дослідженні Makatsori M та співавт. (2014) 19 пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією, які отримували терапію препаратом ритуксимаб та мали стійку гіпогаммаглобулінемію (середній діапазон $3,42 \pm 0,4$ г/л при нормі $5,8 \pm 16,3$ г/л), знижений рівень або відсутні В-лімфоцити та інфекційний синдром, дефіцит специфічних антитіл (до гемофільної та пневмококової інфекцій) отримували замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200 – 300 мг/кг кожні 3-4 тижні. Такі пацієнти потребували проведення замісної терапії у середньому протягом 36 місяців (7 місяців – 7 років) від останньої дози ритуксимабу. Більшість хворих до її початку отримували антибактеріальну профілактику, проте, не дивлячись на це, рецидиви інфекцій все ж таки виникали. Практично у всіх досліджуваних замісна терапія препаратами ВВІГ виявилась ефективною, лише один пацієнт захворів на ентеровірусний енцефаліт і помер через 3 місяці

від її початку [14]. Інфекційний синдром та ефективність проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів описані також у дослідженнях інших вчених. У рандомізованому дослідженні, 84 особи з лімфобластним лейкозом та гіпогаммаглобулінемією на замісній терапії препаратами ВВІГ 400 мг/кг продемонстрували зниження захворюваності на бактеріальні інфекції з часом, що покращило якість їхнього життя [13].

Згідно рекомендацій Міжнародної асоціації дитячої нефрології замісна терапія препаратами ВВІГ застосовується лише при наявності рекурентних інфекцій з важким перебігом в осіб із зниженим рівнем сироваткового IgG [85]. Такі ж показання до проведення замісної терапії препаратами ВВІГ вказані у німецькому керівництві ведення та лікування пацієнтів з нефротичним синдромом [84]. Контроль рівня сироваткового IgG повинен обов'язково проводитись в осіб, які отримували терапію препаратом ритуксимаб [85]. Клінічні рекомендації на основі доказової медицини щодо ведення пацієнтів з нефротичним синдромом включають замісну терапію препаратами імуноглобулінів з метою профілактики розвитку інфекційних ускладнень [82].

Згідно досліджень перевагами замісної терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну є можливість отримувати терапію в домашніх умовах і не пропускати навчання, відсутність побічної дії у вигляді головного болю та складнощів із внутрішньовенним доступом як при застосуванні препаратів ВВІГ [86, 87, 89]. З метою уникнення формування агрегатів у препаратах імуноглобулінів, які можуть викликати побічні дії, до їх складу додаються певні стабілізатори (цукроза, глюкоза, мальтоза або амінокислоти такі як гліцин, пролін). Оскільки нирки не виробляють фермент дисахаридазу, цукроза введена внутрішньовенно може накопичуватись у проксимальних каналцях нирок, що призводить до гіперосмолярності та пошкодження нирок. Деякі захворювання є факторами ризику виникнення такої нефропатії (ниркова недостатність, цукровий діабет, зневоднення, сепсис, парапротеїнемія). У пацієнтів з нирковою дисфункцією введення цукрози у дозі 1 г/кг може призвести до гострого ураження

нирок. При введенні ВВІГ з метою замісної терапії у дозі 0,35 – 2,0 г/кг (що відповідає навантаженню сахарозою 0,58 – 3,4 г/кг) може виникати гостре ураження нирок [83]. У пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно уникати застосування препаратів імуноглобулінів, які у своєму складі містять сахарозу, оскільки вони можуть викликати гостру ниркову недостатність внаслідок осмотичного ушкодження канальцевих клітин. Тому рекомендовано використовувати мінімальні схеми дозування препаратів імуноглобулінів після проведення адекватної регідратації [13]. Інфекційний синдром та ефективність проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів при вторинних гіпогаммаглобулінеміях описані також у дослідженнях інших вчених [8,100,109].

1.7 Специфічний імунітет у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Втрата імунологічної компетентності як наслідок хіміотерапії та основного захворювання може поставити під загрозу захист від вакцинокерованих захворювань [62,34,111,117]. Враховуючи дані сучасних досліджень щодо порушення вироблення специфічних антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями рекомендовано визначати антитіла до збудників деяких вірусних інфекцій (EBV, CMV, HHV-6) оскільки на тлі вторинного імунодефіциту який виникає у результаті поліхіміотерапії можливим є як їх виникнення, так і реактивація [61, 63, 64, 67, 71].

На завершення курсу хіміотерапії терапії пацієнти зазвичай мають нижчий рівень антитіл до кору порівняно із правцем, поліомієлітом та дифтерією. Захист від кору ніколи не перевищує 75% і в середньому становить близько 60% [34]. Захисний титр антитіл проти кору складає 1,10 МО/мл. У дослідженні Viana S. S. та співавт. (2012) 75,9% пацієнтів були потенційно сприйнятливими до кору наприкінці хіміотерапії, що набагато менше у порівнянні із здоровими дітьми. А також велика кількість пацієнтів, які отримали хіміотерапію, були

сприйнятливими до краснухи (титр антитіл < 15 МО/мл), паротиту (титр антитіл < 1,1 МО/мл) та гепатиту В (титр антитіл < 10 МО/мл). Захист від гепатиту В згідно досліджень виявився у 80% та 82% пацієнтів відповідно через 6 і 12 місяців після завершення терапії гострої лімфобластної лейкемії, в той час як в іншому італійському дослідженні за Zignol та співавт., із 73 пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами (гостра лімфобластна лейкемія та лімфома) лише 56% були захищеними від гепатиту В [34, 68, 69]. Серед 43 дітей, які завершили курс хіміотерапії 60% були серопозитивними до кору, а 72% – до краснухи у дослідженні Nilsson та співавт. [35].

У дослідженні Cornelis M. van Tilburg та співавт. (2012) вивчався специфічний імунітет у пацієнтів, які отримували хіміотерапію різними за інтенсивністю схемами. Виділяли групи із стандартним та середнім ризиком, де у лікуванні пацієнти із середнім ризиком отримували хіміотерапію за більш інтенсивною схемою (конвенційною), аніж пацієнти із стандартним ризиком. Специфічні антитіла до дифтерії, правця та кашлюку визначались до початку хіміотерапії, на 20 (під час проведення хіміотерапії) та 104 (після завершення хіміотерапії) тижнях. Рівень антитіл проти дифтерії, правця та коклюшу за два роки хіміотерапії знизився відповідно до $21 \pm 13\%$ ($P < 0,001$), $25 \pm 16\%$ ($P < 0,001$) та $56 \pm 39\%$ ($P = 0,338$) від тих рівнів, які були на момент постановки діагнозу. Специфічні рівні антитіл проти дифтерії, правця та кашлюку продовжували знижуватися навіть під час хіміотерапії у пацієнтів із стандартним ризиком, коли рівень загального IgG почав нормалізуватися. Було доведено, що після завершення хіміотерапії концентрація специфічних антитіл до правця, кашлюку, дифтерії були нижчими, ніж у здорових дітей, у яких рівень антитіл після вакцинації знижується найбільше впродовж перших двох років. Отже, вироблення специфічних антитіл є більш вразливим при токсичному впливі хіміотерапії, ніж загальний IgG. У пацієнтів з менш інтенсивними схемами хіміотерапії рівні специфічних антитіл вищі ніж у пацієнтів з більш інтенсивними (конвенційними) схемами хіміотерапії [30, 33]. У пацієнтів з нефротичним синдромом, які

отримували імунодепресанти, було зафіксовано рівень IgG <4,0 проти кору, краснухи, вітряної віспи [67].

Пацієнти з гострою лейкемією, які отримують хіміотерапію та яким було проведено трансплантацію кісткового мозку, можуть інфікуватись первинно вірусом простого герпесу (HSV), цитомегаловірусом (CMV), вірусом герпесу 6-го типу (HHV-6), Епштейн-Барр вірусною інфекцією (EBV). Також може відбуватись реактивація цих вірусних інфекцій у пацієнтів, які вже перехворіли і мають імунітет, про що свідчить наявність захисного титру антитіл [36, 63]. Вірусні інфекції викликані герпес вірусами відносяться до основних причин захворюваності та смертності у пацієнтів із злоякісними гематологічними захворюваннями [61]. У перший місяць після проведення трансплантації кісткового мозку найбільш поширеними вірусними інфекціями є вірус простого герпесу, поліомавірус, кишкові вірусні та респіраторні інфекції. Зараження вірусом CMV, EBV та вітряної віспи слід очікувати після другого місяця. Саме тому рекомендовано періодично обстежувати пацієнтів на ці вірусні інфекції після трансплантації кісткового мозку [36, 64, 65]. Описано випадки енцефаліту, пневмонії асоційованих із вірусом герпесу 6-го типу у таких пацієнтів [63]. У дослідженні Patel SR та співавт. (2014) 35% дітей з гострим лімфобластним та мієлобластним лейкозом були серонегативними та сприйнятливими до вітряної віспи перед початком хіміотерапії, а після завершення хіміотерапії – 65% мали імунітет до вітряної віспи. Ці дані є важливими для визначення необхідності проведення пост-експозиційної профілактики [65].

У дослідженні Ignacio Criado та співавт. (2017) не було виявлено зниження рівнів IgM та IgG до CMV, EBV (VCA), вірусів грипу А та В у дітей з лімфобластним лейкозом, а у порівнянні із здоровими дітьми їх рівні були вищими. Виключенням були IgG до EBNA EBV та IgG до пневмококової інфекції (у раніше щеплених осіб від пневмококової інфекції), які були значно зниженими [70]. Роботи інших вчених також вказують на збереження імунної відповіді до цитомегаловірусної інфекції у пацієнтів із лімфобластним лейкозом навіть при

прогресуванні захворювання [71, 63]. Згідно дослідження Jaroslav Michalek та співавт. (2002) первинне зараження Епштейн-Барр вірусною інфекцією та цитомегаловірусом відмічалось майже у 50% дітей у віці до 6 років. Первинна інфекція HHV-6 зустрічалась рідше. У старших дітей діагностовано реактивацію EBV-інфекції та HHV-6. Диференційна діагностика первинного інфікування та реактивації EBV-інфекції базувалась на основі клінічної симптоматики та визначенні антитіл EBNA IgG EBV. Зафіксовано також 4 випадки цитомегаловірусної інфекції та два випадки HHV-6. Визначення рівня антитіл поєднувалось із проведенням ПЛР крові [63]. Антитіла до інших інфекційних збудників знижувались паралельно із зниженням загальних титрів IgG [71]. Такі дані скоріш за все відображають безсимптомну реактивацію гуморальної ланки імунітету до вірусів у їх носіїв та свідчить про прогресивне зниження можливості утворювати специфічні антитіла до інших мікроорганізмів [70]. Один з найчастіших найпростіших, який спричинює умовно-патогенну інфекцію в осіб з ослабленим імунітетом, є *Toxoplasma gondii*. Діти з лейкемією мають імунодепресію і намагаються протистояти розвитку генералізованих паразитарних інфекцій. У дослідженні Na Zhou та співавт. (2019) у 48 (14,2%) дітей з лейкемією та 31 (9,1%) здорова дитина мали позитивні IgG до *Toxoplasma gondii* ($P < 0,05$). Позитивні IgM до *Toxoplasma gondii* було виявлено у 13 дітей (3,8%) з лейкемією та у 14 (4,1%) здорових дітей ($P=0,844$). Пацієнти, яким проводилось переливання крові, частіше мали позитивні IgM до *Toxoplasma gondii* ($P=0,03$), а також пацієнти з гострою лімфобластною лейкемією частіше були позитивними до збудника токсоплазмозу [66].

1.8 Оцінка ефективності замісної терапії у дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями

У пацієнтів з первинними та вторинними дефіцитами антитіл значно знизилась кількість випадків інфекційних захворювань після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів згідно дослідження Duraisingham та співавт., 2014 р. Найчастіше серед інфекцій з важким перебігом зустрічалась пневмонія. Синусити, отити та інфекції шкіри спостерігались частіше у групі хворих з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів обух груп призвело до збільшення кількості пацієнтів у яких не було ускладнень інфекційних хвороб, а серед осіб з вторинною гіпогаммаглобулінемією така кількість переважала (23,1% проти 16,6%) [8].

Ефективність регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ у хворих на важкі форми гіпогаммаглобулінемій була доведена у дослідженні Волохи А. П. 2002–2007 рр. Згідно даних цього дослідження після початку лікування при регулярному введенні препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну частота пневмоній зменшилася у 10 разів ($p < 0,01$) [7].

Замісна терапія препаратами імуноглобулінів виявилась ефективною у лікуванні пацієнтів з первинними дефіцитами антитілоутворення згідно огляду Masumi Ueda та співавт., 2018 р. [13]. В огляді досліджень P. Raapani та співавт., 2010 р. використання полівалентного імуноглобуліну призвело до зниження ризику виникнення альвеолярного пневмоніту, але підвищувало ризик побічних дій від венооклюзивної хвороби та отриманої терапії. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів призвела до зниження частоти інфекцій у хворих з лімфопроліферативними хворобами [37]. Як показують деякі дослідження при переході на лікування підшкірним імуноглобуліном пацієнти з вторинним дефіцитом антитіл продемонстрували кращу якість життя, а також це мало економічні переваги [22]. Необхідні подальші дослідження з створенням чітких показань до проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією, вибору оптимальних схем лікування з метою визначення її ефективності [9].

Первинні гіпогаммаглобулінемії добре вивчені, існують міжнародні та вітчизняні рекомендації та протоколи з ведення пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, у яких викладено чіткі критерії визначення діагнозів та проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Питання ефективності застосування замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики рекурентних інфекцій, розвитку ускладнень, покращення якості життя залишаються відкритими. Враховуючи інтенсивний розвиток терапії аутоімунних порушень, злоякісних гематологічних захворювань, яка може чинити вплив на В клітини, частота виникнення вторинної гіпогаммаглобулінемії зростає. Незважаючи на наявність міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією, яка виникає у результаті злоякісних гематологічних захворювань, подальші дослідження є необхідними з метою підтвердження ефективності терапії, удосконалення наявної практики. У даних пацієнтів важливим також є визначення тактики подальшого спостереження та здатності довгостроково виробляти антитіла. Вторинні гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються внаслідок втрати антитіл (нефротичний синдром, кишкова лімфангіоектазія), на думку авторів сучасних досліджень, вивчені недостатньо [12,59].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана як самостійна науково-дослідна робота та згідно з основним планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика №0118U001137 «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами».

Мета дослідження: визначення шляхів покращення лікування дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями на підставі вивчення динаміки клінічних показників та рівня сироваткових імуноглобулінів.

Для досягнення поставленої мети виконувались наступні **завдання**:

1. Надати клінічну характеристику гіпогаммаглобулінемії та особливостей імунологічних показників у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами.
2. Визначення особливостей клінічних проявів при первинних та вторинних гіпогаммаглобулінемій в залежності від ступеня тяжкості дефіциту антитіл.
3. Визначення рівня специфічних антитіл до вакцинальних антигенів та антигенів інфекційних збудників у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.
4. Провести оцінку ефективності замісної терапії ВВІГ у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями та запропонувати можливі шляхи оптимізації тактики ведення дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.
5. Визначення стану здоров'я та якості життя у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ.

Методи дослідження: Загальноклінічні, біохімічні, імунологічні (дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів, визначення субпопуляцій лімфоцитів крові, визначення рівня специфічних антитіл до вакцинальних антигенів та антигенів інфекційних збудників), методика оцінки якості життя, біостатистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями та вторинними гіпогаммаглобулінеміями доведено добру переносимість і безпечність різних доз препаратів ВВІГ.

Вперше визначено клініко-імунологічну характеристику дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, удосконалено тактику динамічного спостереження пацієнтів з цією патологією, обгрунтовано необхідність своєчасної корекції

дефіциту антитіл, доцільності проведення замісної терапії ВВІГ та її результативність.

Вперше надана порівняльна характеристика гіпогаммаглобулінемій у залежності від ступеня тяжкості дефіциту антитіл у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновано проводити своєчасну оцінку імунного статусу у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та визначено показання для проведення замісної терапії ВВІГ.

Показано проведення замісної терапії ВВІГ з урахуванням ступеня тяжкості дефіциту антитіл. Доцільніше впровадити показання та дозування ВВІГ для проведення адекватної замісної терапії ВВІГ відповідно стану здоров'я, якості життя та тяжкості перебігу імунодефіциту.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем виконано узагальнення спеціальної літератури, написання наукових статей, розділів дисертації, проведено статистичний аналіз даних.

В ході дослідження здобувачем було зібрано та проаналізовано дані дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (передтрансфузійні рівні імуноглобулінів, дані загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічні показники, рівень артеріального тиску, розраховано швидкість клубочкової фільтрації, зафіксовано кількість випадків гострих респіраторних захворювань та бактеріальних інфекцій, їх ускладнень, госпіталізацій, інших клінічних випадків, застосування антибіотикотерапії до початку замісної терапії ВВІГ та після, а також інших клінічних випадків – алергічні реакції, ускладнення основного захворювання, ускладнення терапії основного захворювання). На основі отриманих даних дисертантом здійснено оцінку ефективності різних схем замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Аналіз якості життя дітей з первинними

гіпогамаглобулінеміями здійснювався шляхом анкетування батьків та дітей за спеціальними опитувальниками. В результаті проведеного дослідження розроблені рекомендації щодо оцінки імунологічних показників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, застосування замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з вторинними дефіцитами антитілоутворення.

Апробація роботи. Матеріали заслухані та обговоренні на мультидисциплінарному симпозіумі Європейського товариства імунодефіцитів “Клініко-імунологічні особливості вторинного дефіциту антитіл у дітей” (2021, онлайн), науково-практичній конференції міжнародні різдвяні читання «COVID-19, LONG – COVID-19, постковідний синдром: їх багаточисливість та імунні порушення» (Львів, 2021).

Результати дослідження представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекції та імунітет» (Київ, 2019), на XV Конгресі педіатрів України «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2021).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладений українською мовою на 179 сторінках машинописного тексту, ілюстрований 37 таблицями, 4 рисунками. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, критичного аналізу літературних джерел, розділу про матеріали та методи дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел налічує 132 найменування, з них 12 кирилицею та 120 латиницею.

РОЗДІЛ 1

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

1.1 Загальна характеристика клінічних досліджень

План дослідження був розроблений згідно з метою та завданнями. Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Роботу розглянуто та схвалено комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол засідання №5 від 12.09.2022).

Дослідження проводилось на базі інфекційно-боксованого відділення з імунологічними ліжками та ліжками для лікування дітей з ВІЛ/СНІД КМДКЛ №1 м. Києва, нефрологічного відділення КМДКЛ №1, онкогематологічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» м. Києва. Обстежено 105 дітей, з яких 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а 52 дитини із вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Критеріями включення були діти з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями з різним ступенем дефіциту антитіл (тяжким 0 – 2 г/л, середнім 2 – 4 г/л та помірним 4 – 7 г/л), які отримували замісну терапію препаратами ВВІГ. При оцінці рівня сироваткових імуноглобулінів у дітей враховувалась вікова норма.

Дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями було поділено на групи: спадкова гіпогаммаглобулінемія (16 дітей), загальний варіабельний імунодефіцит (6 дітей), первинні комбіновані імунодефіцити (4 дитини), транзиторна гіпогаммаглобулінемія (10 дітей), гіпогаммаглобулінемія неуточнена (4 дитини), дефіцит субкласів IgG (3 дитини), інші визначені синдроми імунодефіциту (6 дітей: одна із синдромом Незертона, одна із синдромом Луї Бар, двоє із синдромом Ніймегена, двоє із синдромом Ді-Джорджі). Також у дослідження увійшли: одна дитина з гіпер-IgM синдромом, дві дитини з первинним

імунодефіцитом з близьким до норми рівнем IgG та одна дитина з дефектом імунної регуляції (X-зчеплений лімфопроліферативний синдром).

У групі дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями 45 дітей мали онкогематологічні захворювання (гостра лімфоїдна лейкемія (32 дитини), гостра мієлоїдна лейкемія (10 дітей), гострий лейкоз із змішаним фенотипом (3 дитини)), 7 дітей з нефротичним синдромом, який виник внаслідок гострого та хронічного гломерулонефриту. До вторинних гіпогаммаглобулінемії також відноситься гіпогаммаглобулінемія, яка виникає на фоні прийому препарату ритуксимаб, після проведення трансплантації кісткового мозку. 20 дітей із 45 з онкогематологічними захворюваннями отримували терапію препаратом ритуксимаб та одна дитина з 7 дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом. В 11 дітей з онкогематологічними захворюваннями було проведено ТГСК від споріднених донорів.

Критерієм для виключення з дослідження була нормалізація рівня сироваткового IgG у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями на фоні проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів і успішного лікування основного захворювання. Здорові діти не входили у дослідження. Ефективність лікування оцінювалось за допомогою аналізу рівня сироваткових імуноглобулінів, частоти виникнення інфекційних захворювань, застосування антибіотикотерапії та кількості госпіталізацій до та після проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Діти як з первинними, так і вторинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію препаратами імуноглобулінів. Дозування препаратів відбувалось із розрахунку 200 – 800 мг/кг. В ході дослідження здобувачем було зібрано та проаналізовано дані дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (передтрансфузійні рівні сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, зафіксовано кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних ускладнень, госпіталізацій, застосування антибіотикотерапії до початку проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном та в період проведення замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном, а також

інших клінічних випадків – алергічні реакції, ускладнення основного захворювання та тих ускладнень, що виникли внаслідок проведеної терапії основного захворювання).

Аналіз якості життя дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями здійснювався шляхом анкетування батьків та дітей за спеціальними опитувальниками PedsQL. Всього використовувалося 4 опитувальники: звіт дитини (8 – 12 років), звіт підлітка (13 – 18 років), інформація від батьків щодо дітей молодшого шкільного віку (8 – 12 років), інформація від батьків щодо підлітків (13 – 18 років). Звіт дитини та звіт підлітка включають такі розділи: про моє здоров'я та діяльність (мені важко йти пішки більше одного кварталу; мені важко бігати; мені важко займатись спортом або фізичними вправами; мені важко підіймати важкі речі; мені важко самому купатися у ванній у ванній або душі; мені важко допомагати з роботою по дому; мені боляче; у мене мало сил), про мої почуття (мені страшно або боязко; мені сумно; я відчуваю злість; я погано сплю; я переймаюсь тим, що зі мною буде), як я товаришую з іншими (мені важко товаришувати з іншими дітьми/підлітками; інші діти/підлітки не хочуть товаришувати зі мною; інші діти/підлітки дратують мене; мені не вдається робити те, що можуть робити інші діти/підлітки мого віку; мені важко не відставати від інших дітей, коли ми граємо/мені важко встигати за своїми однолітками), про школу (мені важко зосередитись на заняттях у класі; мені важко щось запам'ятовувати; мені важко не відставати у шкільних заняттях; я пропускаю школу, тому що погано почуваюсь; я пропускаю школу, щоб піти до лікаря або лікарні. Інформація від батьків щодо дітей молодшого шкільного віку та інформація від батьків щодо підлітка складаються з наступних розділів: фізичне функціонування (ходіння на відстань більше 100 метрів; бігання; участь у спортивних заняттях або вправах; піднімання важких речей; самостійне приймання ванни або душу; заняття хатніми справами; відчуття болю; низький рівень енергії), емоційне функціонування (почуття страху або боязкості; почуття суму; почуття злості; порушення сну; занепокоєння через те, що має з ним/нею трапитися), соціальне функціонування (налагоджування гарних стосунків з

іншими дітьми/підлітками; інші діти/підлітки не хочуть дружити з ним/нею; інші підлітки дражнять його/її; нездатність робити те, що діти/підлітки його/її віку; нездатність підтримувати темп гри інших дітей/нездатність фізично бути на рівні з іншими підлітками) та функціонування в школі (уважність у класі, забування речей, встигання зі шкільним навчанням, пропускання школи через нездужання, пропускання школи через необхідність відвідати лікаря або лікарню). Варіантами відповідей були: ніколи, майже ніколи, іноді, часто та майже завжди [38].

У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями лабораторні дослідження виконувалися у лабораторіях на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» та КМДКЛ №1. Враховуючи особливості основного захворювання (заміщення кісткового мозку патологічним процесом у дітей з лейкеміями, втрата білку з сечею у дітей з нефротичним синдромом) та специфіки лікування (застосування цитостатичної терапії, курсів поліхіміотерапії та променевої терапії, масивної антибіотикотерапії, проведення трансплантації кісткового мозку), в загальному аналізі крові виявлялися лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну. Нормативні значення основних показників загального аналізу крові: еритроцити $3,8 - 6,50 \times 10^{12}/л$, лейкоцити $4-10 \times 10^9/л$, тромбоцити $150-500 \times 10^9/л$, гемоглобін 115-170 г/л, нейтрофіли до 2 років – 26-50%, 3-5 років – 45%, до 12 років – 52-64%, старше 12 років – 40-50%, лімфоцити до 2 років -52-64%, 3-5 років – 45%, до 12 років – 26-50%, старше 12 років – 34-48%, моноцити – 1-6%, еозинофіли 1-5%, базофіли – 0-1% [39].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [40]. Для кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (\bar{X}), стандартне відхилення ($\pm SD$). Для подання якісних ознак розраховувалася частота (%).

Середнє значення змінної (\bar{X}) відображає типове значення для досліджуваної сукупності. Щоб середня величина була дійсно узагальнюючою характеристикою, яка обумовлює закономірність, вона повинна застосовуватися для однорідної

сукупності. Стандартне відхилення показує, на скільки в середньому відхиляється кожне значення від середнього [40, 41]. У даному дослідженні хі-квадрат застосовувався з метою порівняння відсоткових показників. Поправка Бонферроні є одним з методів множинних порівнянь, що дозволяє порівняти більше однієї пари середніх і визначити, яка саме група відрізняється від інших.

Для порівняння кількісних ознак застосовано непараметричний критерій Крускала-Уоліса, постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна [41]. Критерій Крускала-Уолліса застосовується для порівняння трьох і більше груп. Критерій Данна застосовувався з метою порівняння показників кожної пари. [42]. При проведенні аналізу прийнято критичний рівень значимості $\alpha=0,05$. Статично значущою вважалась відмінність $p<0,05$. Принцип дії критеріїв: порівнюються необхідні ознаки; перевіряється нульова гіпотеза; знаходиться фактична ймовірність помилки відхилити вірну нульову гіпотезу (p). При цьому p – це ймовірність справедливості нульової гіпотези. Максимальну прийнятну ймовірність називають рівнем значущості і позначають α . Якщо $p<0,05$ – нульова гіпотеза відкидається і це означає, що знайдено статистично значущу відмінність в порівнюваних групах.

1.2 Методи дослідження гуморального імунітету у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Діагностичні критерії первинних гіпогаммаглобулінемії описані у Наказі МОЗ України від 09.07.2004 № 355 Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча імунологія» із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства № 1082 від 21.12.2012, а також у Наказі МОЗ України від 31.12.2021 № 2952 про затвердження стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів».

Рівні сироваткових імуноглобулінів визначались у лабораторіях на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» і кафедри дитячих інфекційних захворювань та дитячої

імунології. Деяка кількість виконувалась у лабораторії ДІЛА методом імунотурбідиметрії.

Визначення рівня імуноглобулінів на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології проводилося методом радіальної дифузії за G. Mancini et al., 1965. У результаті імунодифузії утворюються кільця преципітації у досліджуваній сироватці (антигену) в шарі гелі з антисироваткою (антитіла). Утворені кільця преципітації надалі підлягають вимірюванню, що є основою даного методу. Кількість антитіл відображає величина преципітату (концентрація антигену в лунці). Площа преципітату є прямо пропорційною кількості антигену в лунці та обернено пропорційна концентрації антитіл в агарі. Між площею преципітата та концентрацією антигену існує лінійна залежність. Стандартні сироватки крові людини з відомою концентрацією трьох імуноглобулінів А, М, G використовуються з метою визначення рівня А, М, G у сироватці хворих з допомогою калібровочних графіків [Міністерство освіти і науки України Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна].

Таблиця 1.1

Концентрація в сироватці крові IgG, IgA, IgM (метод радіальної імунодифузії за G. Mancini et al.).

Вікова група	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)
5 – 11 місяців	3,4 – 9,4	0,20 – 0,80	0,40 – 1,30
1 рік	5,0 – 10,8	0,35 – 1,35	0,47 – 1,37
2 – 3 роки	5,7 – 10,8	0,33 – 1,13	0,49 – 1,11
4 – 5 років	5,9 – 9,8	0,41 – 0,93	0,47 – 0,93
6 – 8 років	6,5 – 12,8	0,74 – 1,84	0,63 – 1,41
9 – 11 років	6,3 – 12,7	1,03 – 2,65	0,60 – 1,60

У лабораторії на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» IgA, IgM, IgG визначалися методом імунотурбідиметрії.

Касета КОБАС ІНТЕГРА «Імуноглобулін А» містить діагностичну систему реагентів *in vitro*, призначену для використання на установках КОБАС ІНТЕГРА з метою кількісного імунологічного визначення концентрації IgA у сироватці та плазмі (IGAP, 0-075), а також спеціальна аплікація для роботи з педіатричними пацієнтами (IGAP, 0-175). Для цієї методики додатково необхідний реагент Accelerator. Людський IgA утворює преципітат зі специфічною антисироваткою, що визначається турбідиметрично при 340 нм.

Касета КОБАС ІНТЕГРА «Імуноглобулін А» (IgM-0-077) містить діагностичну систему реагентів *in vitro*, призначену для використання на установках КОБАС ІНТЕГРА з метою кількісного імунологічного визначення концентрації IgM у сироватці та плазмі. IgM утворює преципітат із специфічною антисироваткою, який визначається турбідиметрично при 340 нм.

Касета КОБАС ІНТЕГРА «Імуноглобулін G» (0-276) з метою визначення рівня IgG методом імунотурбідиметрії. IgG утворює преципітат із специфічною антисироваткою, який визначається турбідиметрично при 340 нм.

Дослідження клітинного імунітету. Підрахунок субпопуляцій лімфоцитів крові здійснювався методом проточної цитометрії з допомогою моноклональних антитіл у лабораторії Діла, лабораторіях на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ» та кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології. Субпопуляції лімфоцитів, що визначалися: Т лімфоцити (CD3+), Т хелпери (CD3+CD4+), цитотоксичні Т лімфоцити (CD3+CD8+), В лімфоцити (CD19+), дубль позитивні (CD3+CD4+CD8+) та дубль негативні (CD3+CD4-CD8-) Т лімфоцити, співвідношення Т хелперів та цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD4+/CD3+CD8+), В лімфоцити (CD19+), В1А лімфоцити (CD5), НК клітини (CD3-CD16/56+) у відсотковому та абсолютному значеннях. У дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями спостерігалось зниження рівня В- і Т- лімфоцитів крові.

1.3 Методи дослідження специфічних антитіл у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Найпростішим методом виявлення специфічних антитіл є оцінювання спонтанних специфічних антитіл (ізогемаглютиніни – антитіла до полісахаридних еритроцитарних антигенів груп крові А і В), а також визначення антитіл до попередніх імунізацій та інфекцій. Виявлення ізогемаглютинінів проводиться з метою оцінки здатності до продукції IgM. До 6-місячного віку в сироватці дітей присутні материнські IgG до еритроцитарних антигенів, що утруднює проведення оцінки результатів. У більшості дітей у віці понад 6 місяців в нормі титр антитіл до еритроцитарного антигену А перевищує 1:8, до антигену В – 1:4 (за винятком осіб з групою крові АВ), а у дітей віком понад 18 місяців – титр антитіл до еритроцитарного антигену А зазвичай вище 1:16, до антигену В – 1:8. [1]

В даному дослідженні проводилось визначення специфічних антитіл до вакцинальних агентів (кір, краснуха, гепатит В, дифтерія, правець, поліомієліт) та інфекційних збудників (CMV, HSV I, II, EBV, Varicella zoster, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, HHV6) імуноферментним та електрохемілюмінесцентним методами. У дітей з онкогематологічними захворюваннями більшість антитіл до інфекційних збудників визначалися в динаміці.

Рівні імуноглобулінів до вакцинальних антигенів та антигенів інфекційних збудників визначались переважно у лабораторіях НДСЛ «ОХМАТДИТ» та КМДКЛ №1.

Anti-Chlamydia pneumoniae ELISA (IgM), антитіла IgM до Chlamydia pneumoniae. Імуноферментний тест забезпечує напівкількісне визначення in vitro антитіл IgM до Chlamydia pneumoniae в сироватці чи плазмі крові людини. Тестовий набір містить мікроплашечні стріпи, кожен з яких складається з 8 лунок з нанесеними антигенами. На першій стадії реакції розведені проби пацієнтів інкубують в лунках. У випадку позитивних зразків специфічні IgM антитіла зв'язуються з

антигенами. Для виявлення зв'язаних антитіл друга інкубація проводиться з використанням мічених ферментом антитіл до IgM людини (ферментний кон'югат), що викликає кольорову реакцію.

Anti-Chlamydia pneumoniae ELISA (IgG), антитіла IgG до Chlamydia pneumoniae. Імуноферментний тест забезпечує напівкількісне чи кількісне визначення in vitro антитіл IgG до Chlamydia pneumoniae в сироватці чи плазмі крові людини. Тестовий набір містить мікроплашечні стріпи, кожен з яких складається з 8 лунок з нанесеними антигенами. Антитіла IgG, якщо вони присутні в пробі, будуть зв'язуватися з відповідними антигенами. Щоб виявити зв'язані антитіла проводиться наступна інкубація з використанням мічених ферментами антитіл до антитіл людини IgG (ферментного кон'югату), що забезпечує кольорову реакцію.

Anti-Mycoplasma pneumoniae ELISA (IgM), антитіла IgM до Mycoplasma pneumoniae. Імуноферментний тест забезпечує напівкількісне визначення in vitro антитіл IgG до Mycoplasma pneumoniae в сироватці чи плазмі крові людини. Тестовий аналізатор містить мікротитрувальні стріпи, кожен з яких складається з 8 лунок з нанесеними антигенами. Антитіла IgG, якщо вони присутні в пробі, будуть зв'язуватися з відповідними антигенами на етапі першої інкубації. Щоб виявити зв'язані антитіла, проводиться наступна інкубація з використанням мічених ферментами антитіл до антитіл людини IgM (ферментного кон'югату), що забезпечує кольорову реакцію.

Anti-Mycoplasma pneumoniae ELISA (IgG), антитіла IgG до Mycoplasma pneumoniae. Імуноферментний тест забезпечує напівкількісне чи кількісне визначення in vitro антитіл IgG до Mycoplasma pneumoniae в сироватці чи плазмі крові людини. Тестовий аналізатор містить мікротитрувальні стріпи, кожен з яких складається з 8 лунок з нанесеними антигенами. Антитіла IgG, якщо вони присутні в пробі, будуть зв'язуватися з відповідними антигенами на етапі першої інкубації. Щоб виявити зв'язані антитіла, проводиться наступна інкубація з використанням мічених ферментами антитіл до антитіл людини IgG (ферментного кон'югату), що забезпечує кольорову реакцію.

Імунотест для in vitro діагностики IgM до цитомегаловірусу (CMV) в сироватці та плазмі крові людини. Електрохемілюмінесцентний імунотест ECLIA призначений для використання на імунохімічних аналізаторах Elecsys та cobas e. Принцип методу: принцип захвату μ -capture. 1-ша інкубація: 10 мкл зразка автоматично розводяться з допомогою Diluent Universal у співвідношенні 1:20. Додаються біотиновані моноклональні анти-h-IgM специфічні антитіла. 2-га інкубація: ЦМВ-специфічний рекомбінантний антиген, маркований комплексом рутенія та покритих стрептавідином мікрочастинок. Антитіла класу IgM до цитомегаловірусу у зразку вступають у реакцію з специфічним рекомбінантним антигеном до цитомегаловірусу, міченим рутенієм. Комплекс, який утворився, зв'язується з твердою фазою шляхом взаємодії біотину та стрептавідину. Реакційна суміш аспірується у вимірювану лунку, де мікрочастишки осідають на поверхню електроду в результаті магнітної взаємодії. Далі з допомогою ProCell/ProCell M видаляються речовини, які не зв'язалися. Після цього прикладена до електроду напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються автоматично програмним забезпеченням шляхом порівняння електрохемілюмінесцентного сигналу дискримінаційного рівня (cutoff), попередньо виміряного з допомогою калібрування. Визначення IgG до CMV проводиться за принципом «сендвіча». 1-ша інкубація: 20 мкл зразку, біотиновані рекомбінантні ЦМВ-специфічні антигени та ЦМВ-специфічні рекомбінантні антигени, мічені рутенієвим комплексом, взаємодіють із формуванням сендвіч комплексу. Результати визначаються з допомогою двохточкової каліброчної кривої, отриманої для даного інструменту, та референс каліброчної кривої, дані якої з'єднані в штрих коді набору реагентів.

Імунотест для in vitro діагностичний призначений для кількісного визначення антитіл класу IgG до цитомегаловірусу у сироватці та плазмі крові людини. Електрохемілюмінесцентний імунотест ECLIA призначений для використання на імунохімічних аналізаторах Elecsys та cobas. e. Застосовується принцип

«сендвіча». 1-ша інкубація: 20 мкл зразка, біотиновані рекомбінантні ЦМВ-специфічні антигени та ЦМВ-специфічні рекомбінантні антигени, мічені рутенієвим комплексом, взаємодіють із формуванням сендвіч-комплексу. 2-га інкубація: після додавання мікрочастинок, вкритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язується з твердою фазою шляхом взаємодії стрептавідину і біотину. Далі така суміш аспірується у вимірювану лунку, у якій мікрочастинки осідають на поверхню електроду шляхом магнітної взаємодії. Далі речовини, які не були зв'язані підлягають видаленню ProCell/ProCell M. Після цього напруга прикладена до електроду викликає хемілюмінесцентну емісію, яка буде вимірюватись фотопомножувачем. Результати визначаються з допомогою двоточнової калібровочної кривої, яка була отримана для даного інструменту, і референс калібровочної кривої. Дані калібровочної кривої з'єднані в штрих-кодів реagentів.

Імунотест для in vitro діагностики призначений для кількісного визначення IgM до Toxoplasma gondii у сироватці та плазмі крові людини. Електрохемілюмінесцентний імунотест ECLIA призначений для використання на імунохімічних аналізаторах. Elecsys та cobas e. Принцип методу: принцип захвату μ -capture. 1-ша інкубація: 10 мкл зразка автоматично розводяться з допомогою Diluent Universal у співвідношенні 1:20. Антитіла класу IgM до Toxoplasma gondii вступають в реакцію із специфічним антигеном Toxoplasma gondii, міченим рутенієм. 2-га інкубація: додаються біотиновані моноклональні h-IgM-специфічні антитіла та мікрочастинок, вкриті стрептавідином. Утворена суміш зв'язується з твердою фазою шляхом взаємодії біотину та стрептавідину. Реакційна суміш аспірується у вимірювану лунку, де мікрочастинок осідають на поверхню електроду в результаті магнітної взаємодії. Далі з допомогою ProCell/ProCell M видаляються речовини, які не зв'язалися. Після цього прикладена до електроду напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються автоматично програмним забезпеченням шляхом порівняння електрохемілюмінесцентного сигналу

дискримінаційного рівня (cutoff), попередньо виміряного з допомогою калібрування.

Імунотест для in vitro діагностики призначений для кількісного визначення IgG до Toxoplasma gondii у сироватці та плазмі крові людини. Електрохемілюмінесцентний імунотест ECLIA призначений для використання на імунохімічних аналізаторах. Elecsys та cobas e. Визначення IgG до Toxoplasma gondii проводиться за принципом «сендвіча». 1-ша інкубація: 10 мкл зразку, біотиновий рекомбінантний специфічний антиген Toxoplasma gondii та Toxoplasma gondii специфічні рекомбінантні антигени, мічені рутенієвим комплексом, взаємодіють із формуванням сендвіч комплексу. 2-га інкубація: після додавання мікрочастинок, вкритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язується з твердою фазою шляхом взаємодії біотину та стрептавідином. Реакційна суміш аспірується у вимірювану лунку, де мікрочастинки осідають на поверхню електроду в результаті магнітної взаємодії. Далі з допомогою ProCell/ProCell M видаляються речовини, які не зв'язалися. Після цього прикладена до електроду напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються з допомогою двохточкової калібровочної кривої для даного інструменту та референс калібровочної кривої, дані якої з'єднані в штрих коді набору реагентів.

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) TYPE 1+2 IgM ELISA імуноферментна тест система для якісного та напівкількісного визначення IgM антитіл до вірусу простого герпесу 1 та 2 типів в сироватці чи плазмі крові людини. Даний набір реалізує ферментзв'язуючий імуносорбентний метод аналізу. Мікролунки вкриті антигенами HSV 1+2 для зв'язування відповідних антигенів в пробі. Розбавлені проби пацієнтів вносять у лунки. При інкубації антитіла позитивних проб та контролю розпізнають іммобілізовані антигени і зв'язуються з ними. Після промивання призначеного для видалення матеріалу, що не зв'язався, у лунки вносяться антитіла проти IgM людини, кон'юговані з пероксидазою хрому. Після другої інкубації цей кон'югат специфічно зв'язується із захваченими IgM-

антитілами проб, утворюючи ферментзв'язані комплекси. Після другого промивання для видалення незв'язаного кон'югату, сформовані імунні комплекси виявляються шляхом інкубації із тетраметилбензидин-субстратом. У процесі інкубації розвивається голубе забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації у зразку специфічних до HSV 1+2 IgM антитіл. Для зупинки реакції у лунки додається розчин сірчаної кислоти. При цьому голубий колір реагентної суміші змінюється на жовтий. Оптична густина розчину вимірюється при 450 нм на зчитувачі полосок.

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) TYPE 2 IgG ELISA імуноферментний тест для кількісного визначення IgG до вірусу простого герпесу 2-го типу проводиться на основі ферментзв'язуючого та імуносорбентного методу. *HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) TYPE 1 IgG ELISA* призначений для якісного визначення IgG до вірусу простого герпесу 1-го типу у сироватці та плазмі крові людини, проводиться на основі ферментзв'язуючого та імуносорбентного методу.

EPSTEIN-BARR VIRUS (VCA) IgM ELISA імуноферментний тест для якісного визначення та напівкількісного визначення IgM до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барра в людській сироватці або плазмі. Полоски мікролунок, які виступають у ролі твердої фази, вкриті синтетичним p18 пептидом, який зв'язує відповідні антитіла із зразку. Зразки сироваток пацієнтів піддаються розбавленням та абсорбції розчинником проб, який містить антитіла класу IgG з метою подавлення конкурентного впливу ревматоїдного фактору. Розбавлені та абсорбовані проби пацієнтів, а також готові до використання контролю, вносяться у мікролунки. Антитіла, які розпізнають іммобілізовані антигени вірусу Епштейна-Барр, зв'язуються з ними під час першої інкубації. Після промивки, призначеної для видалення антитіл з зразків та контрольних зразків, у лунки вносяться антитіла проти IgM людини, кон'юговані з пероксидазою хрому. Під час другої інкубації даний кон'югат зв'язується із захваченими антитілами, а незв'язаний кон'югат видаляється на наступному етапі промивки. Сформовані імунні комплекси проявляються шляхом інкубації з тетраметилбензидин-

субстратом із розвитком голубого забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна наявності IgM специфічних антитіл до вірусу Епштейна Барр у сироватці пацієнта. Голубий колір перетворюється на жовтий шляхом зупинки реакції додаванням сірчаної кислоти. Оптична густина розчину вимірюється на 450 нм з допомогою зчитувача полосок. По такому ж принципу визначаються IgG до VCA EBV з допомогою імуноферментного тесту EPSTEIN-BARR VIRUS (VCA) IgG ELISA (якісне та напівкількісне визначення антитіл).

З метою визначення специфічних антитіл класу IgG до кору (Enzygnost, захисний титр антитіл до кору – >150 МО/мл), краснухи (захисний титр >4 МО/мл), дифтерії (захисний титр $>0,1$ МО/мл), правця ($>0,1$ МО/мл), поліомієліту, гепатиту В використано метод імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA)

РОЗДІЛ 2

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ

2.1 Характеристика клінічних проявів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Серед 53 дітей з первинними імунодефіцитами, які увійшли у дослідження, спостерігались різні ступені порушення продукції антитіл: тяжкі (23), мінорні (19), комбіновані і з синдромальними рисами (10), а також одна дитина з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом.

Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, гнійні отити, інвазивні інфекції, бактеріальні захворювання шкіри, її придатків та м'яких тканин найбільш часто зустрічались у групі дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Не так часто у них виникали інфекції ротової порожнини, інфекції ока та його придаткового апарату, інфекції сечових шляхів, хронічна діарея, грибкові захворювання, мікобактеріальні інфекції. Актуальними для дітей цієї групи були також алергічні та аутоімунні захворювання.

Переважає більшість дітей хворіла на інфекції нижніх дихальних шляхів. Пневмонія зустрічалась у 23 із 53 дітей (43,4%), найчастіше – у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (10/53, 62,5%), у 3 (50%) дітей із групи ЗВІД, у 3 (75%) дітей із групи первинних комбінованих імунодефіцитів. Лікування пневмоній у більшості випадків проводилось у стаціонарних умовах, у двох випадках – у відділенні інтенсивної терапії. Частина пацієнтів (9/53, 17%) мали ускладнення у вигляді емпієми плеври (7 – у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та 2 – у групі ЗВІД).

Серед 8 (15%) дітей виявлено хронічний бронхіт: у дитини із первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем IgG, у дитини з первинним комбінованим імунодефіцитом, у дитини із ЗВІД, у дитини із транзиторною

гіпогаммаглобулінемією та у чотирьох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

При постановці діагнозу первинного імунодефіциту бронхоектатичну хворобу діагностовано у п'яти дітей. Виникнення бронхоектазів спостерігалось у двох дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, дитини із групи ПІД з близьким до норми рівнем IgG, у дитини із групи ЗВІД та у дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом. Бронхоектатичну хворобу виявлено у 3-х дітей у віці 8 років, у однієї дитини із ЗВІД - у віці 12 років. Регулярну замісну терапію було розпочато у двох дітей з бронхоектазами у віці 10 років, у інших двох – у 16 років. Регулярну замісну терапію препаратами імуноглобулінів у дитини із X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом розпочато у віці 4 років. На цей час у дитини вже були виявлені бронхоектази. Рецидивні пневмонії та хронічний бронхіт призвели до розвитку бронхоектазів. Розвиток бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній.

У 12 з 53 (22,6%) дітей діагностовано хронічний синусит (6 – у дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, 2 – у групі дітей з первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем IgG, 2 – у групі дітей із ЗВІД, у дитини із первинним комбінованим імунодефіцитом та дитини із синдромом Луї-Бар (інші визначені синдроми імунодефіциту), хронічний фарингіт у трьох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

У 24 дітей (45,3%) з первинною гіпогаммаглобулінемією виникало запалення вух. Гнійним отитом захворіло 11 дітей з первинною гіпогаммаглобулінемією, у 2 дітей отит ускладнився мастоїдитом. У трьох хворих встановлено діагноз хронічний отит. Найчастіше гнійний отит виникав у пацієнтів із спадковою гіпогаммаглобулінемією (у 9 дітей), у групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії, ЗВІД та у групі дефіциту субкласів IgG (у 3 дітей), у групі інших визначених синдромів імунодефіциту – у дитини із синдромом Незертона та у дитини із синдромом Ніймегена, у двох дітей із групи первинних комбінованих імунодефіцитів, у групі гіпогаммаглобулінемії неуточненої – у однієї дитини, у

однієї дитини з ПІД з близьким до норми рівнем IgG. Ускладнення у вигляді мастоїдиту діагностовано у дитини з неуточненою гіпогаммаглобулінемією та дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Серед інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин у хворих на первинні гіпогаммаглобулінемії відзначались піодермія, пароніхій, панарицій, фурункульоз, абсцес, флегмона, гнійний лімфаденіт, гнійний мастит. Найчастіше ця група захворювань виявлялась у дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією – у 10 (18,9%), у групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії – у двох дітей, у групі інших визначених синдромів імунодефіциту – у дитини із синдромом Ніймегена та у дитини із синдромом Луї-Бар, у дитини з дефіцитом субкласів IgG, у дитини з первинним комбінованим імунодефіцитом та у дитини з загальним варіабельним імунодефіцитом.

Хронічну діарею виявлено лише у 4 з 53 (7,5%) дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями: в однієї дитини із первинним комбінованим імунодефіцитом, у пацієнта з транзиторною гіпогаммаглобулінемією та двох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

За даними власного дослідження у частини дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявлені мікобактеріальні інфекції. У декількох пацієнтів (пацієнт з гіпер-IgM синдромом, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та X-зчепленою агаммаглобулінемією) в анамнезі були дані за БЦЖ-інфекцію, які проявились у вигляді ураження різних груп лімфатичних вузлів. Також дитина з групи загального варіабельного імунодефіциту хворіла на туберкульоз легень, а туберкульоз кісток виявився у пацієнта з X-зчепленою агаммаглобулінемією (остит I, VIII ребер справа, ускладнений навколореберним абсцесом).

Інвазивні бактеріальні інфекції також зафіксовано у 7 дітей (13,2%) дітей досліджуваної групи. У 3 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією (в одному з випадків сепсис синьогнійної етіології) спостерігався сепсис, у двох пацієнтів з групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії, в дитини з гіпер-IgM синдромом та пацієнта з первинним комбінованим імунодефіцитом (одонтогенний сепсис).

Бактеріальний менінгіт діагностовано у дитини із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, остеомієліт – у дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Гнійний кон'юнктивіт спостерігався у 7 дітей (13,2%) (у 6 хворих на спадкову гіпогаммаглобулінемію та у дитини з комбінованим імунодефіцитом). Серед інфекцій ротової порожнини у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями відзначались рецидивний гінгівіт та стоматит. Дитина з гіпер-IgM синдромом страждала на рецидивний гінгівіт та стоматит, у хворого з первинним комбінованим імунодефіцитом спостерігався рецидивний гінгівіт. Рецидивний стоматит був характерним для дитини із синдром Ніймеген та хворого з дефіцитом субкласів IgG.

Серед 6 дітей (11,3%), у яких спостерігались інфекції сечовивідних шляхів, 3 було діагностовано у дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією (гострий пієлонефрит, гострий баланопостит), інші 3 – у дитини із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, первинним комбінованим імунодефіцитом та Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом.

Грибкові інфекції проявлялись у вигляді запалення ротової порожнини та дерматиту (у дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією, із транзиторною гіпогаммаглобулінемією та у пацієнта із первинним комбінованим імунодефіцитом).

Аутоімунні та алергічні захворювання були також актуальними у деяких пацієнтів. В нашому дослідженні спостерігались наступні захворювання: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, ідіопатичний ювенільний артрит, аутоімунна гемолітична анемія, геморагічний васкуліт, аутоімунна нейтропенія. Всього виявлено 11 випадків (20,7%) аутоімунних захворювань у 8 з 53 дітей (15,1%) (дані із Таблиці 2.1). В даному дослідженні найчастішою серед цитопеній була ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.

Серед інших клінічних проявів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями відзначались артрити нез'ясованого походження, дефіцитна анемія, гепатит невстановленої етіології, білково-енергетична недостатність.

Слід відзначити значну частоту уражень суглобів у дітей досліджуваної групи. Загальна кількість запальних уражень суглобів склала 11,3%, з них ювенільний ідіопатичний артрит та артрити нез'ясованого походження спостерігались однаково у 5,6% дітей.

У таблиці 2.1 представлено клінічні прояви у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами захворювань. З даної таблиці видно, що найчастішими були інфекційні захворювання, які спостерігались у 44 з 53 дітей (83%). Аутоімунні та алергічні хвороби зустрічались однаково частотою, але значно рідше – у 8 дітей (15,1%) у порівнянні з інфекційними. Інші клінічні прояви зустрічались у 8 дітей (15,1%).

Таблиця 2.1

Клінічні прояви у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

	Кількість на пацієнта, $\bar{X} \pm SD$	Кількість пацієнтів з клінічними проявами, абс.(%)
Інфекційні	4,49±5,18	44 (83)
Аутоімунні	0,21±0,53	8 (15,1)
Алергічні	0,19±0,48	8 (15,1)
Інші	0,23±0,58	8 (15,1)

Примітка: $X \pm SD$ – середнє значення \pm стандартне відхилення

У таблиці 2.2 представлено частоту виникнення інфекційних хвороб та бронхоектазів у різних групах дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення, які були поділені на групи: група 1 – спадкова гіпогаммаглобулінемія; група 2 – ЗВІД; група 3 – дефіцит субкласів IgG; група 4 – транзиторна гіпогаммаглобулінемія; група 5 – гіпогаммаглобулінемія неуточнена; група 6 – первинний комбінований імунодефіцит (ІД); група 7 – інші визначені синдроми імунодефіциту

Таблиця 2.2

Клінічні прояви у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій

Показник	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=16)		ЗВІД* (n=6)		Дефіцит субкласів IgG (n=3)		Транзитор на гіпогаммаглобулінемія (n=10)		Гіпогаммаглобулінемія неуточнена (n=4)		Первинний комбінований ІД** (n=4)		Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=6)		P#
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	7	43,8	2	33,3	-	-	-	-	-	-	1	25	1	16,7	0,14
Інфекції нижніх дихальних шляхів	10	62,5	3	50	1	33,3	2	20	-	-	3	75	2	33,3	0,13
Інфекції вуха	9	56,3	3	50	3	100	3	30	1	25	2	50	2	33,3	0,82
Інфекції ротової порожнини	-	-	-	-	1	33,3	-	-	-	-	1	25	1	16,7	0,13
Інфекції ока	7	43,8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25	-	-	0,02
Інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин	10	62,5	1	16,6	1	33,3	2	20	-	-	1	25	2	33,3	0,14
Інвазивні інфекції	4	25			-	-	2	20	-	-	1	25	-	-	0,51
Інфекції сечовивідних шляхів	3	18,8	-	-	-	-	1	10	-	-	1	25	-	-	0,62
Грибкові інфекції	1	6,2	-	-	-	-	1	10	-	-	1	25	-	-	0,68
Хронічна діарея	2	12,5	-	-	-	-	1	10	-	-	1	25	-	-	0,72
Бронхоектатична хвороба	2	12,5	1	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,67

Примітки: *ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит. **ІД – імунодефіцит. #Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат.

Як видно з таблиці 2.2, рецидивні бактеріальні інфекції були основними клінічними проявами у пацієнтів з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії. До них відносились: пневмонії, бронхіти, бактеріальний синусити, гнійні отити, мастоїдит, гнійний кон'юнктивіт, бактеріальні інфекції м'яких тканин, інвазивні інфекції. В однієї дитини фіксувались 7 випадків пневмоній, в іншої – 10 епізодів отиту. У трьох дітей спостерігався сепсис, а остеомієліт в однієї дитини. Гнійний отит ускладнився мастоїдитом в одного пацієнта. Інфекції дихальної системи призвели до ускладнень у вигляді емпієми плеври (семеро дітей) та бронхоектатичної хвороби (двоє дітей). На тривалий кашель вранці із виділенням гнійного харкотиння скаржилось багато дітей. Саме у даній групі найчастіше зустрічались бактеріальні інфекції шкіри, її придатків і м'яких тканин (фурункул, абсцес, флегмона) та інфекції ока і його придаткового апарату і становили відповідно 62,5% та 43,8% (відмінність є статистично значимою $p=0,02$ за критерієм хі-квадрат). Із семи дітей які хворіли на гнійний кон'юнктивіт, троє мали рецидивний характер (щомісяця). Вже у віці одного року у дітей виникав інфекційний синдром. Найбільш характерними у групі первинних дефіцитів антитілоутворення були і аутоімунні порушення ювенільний (ідіопатичний артрит, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, геморагічний васкуліт), а також запальні ураження суглобів. В однієї дитини дебютом гіпогаммаглобулінемії був ювенільний ідіопатичний артрит, який не піддавався терапії кортикостероїдами та цитостатиками, у двох інших дітей – хронічна діарея. Також у деяких пацієнтів діагностувались нейтропенія, анемія. Серед алергічної патології у дітей виявляли бронхіальну астму, алергічний риніт, атопічний дерматит. При встановленні діагнозу у ранньому віці, своєчасній корекції дефіциту антитіл прогноз був сприятливішим, ризик виникнення ускладнень з боку органів і систем мінімізувався. Діти, у яких дефіцит антитіл діагностувався у шкільному віці, хворіли набагато частіше, потребували тривалої антибіотикотерапії та частих госпіталізацій. Середній вік встановлення діагнозу становив 4,1 роки.

Основний діагноз у дітей із загальним варіабельним імунодефіцитом, які увійшли у дослідження, у двох встановлено у ранньому віці, а у чотирьох дітей у підлітковому віці. Середній вік встановлення діагнозу був 10,1 роки. Такі рекурентні синопульмонарні інфекції як синусит, гнійний отит, бронхіт, пневмонія зустрічались у них найчастіше. Одна з дітей потрапила до реанімаційного відділення із пневмонією, ускладненою плевритом. Хронічний бронхіт та синусит були основними хронічними локусами інфекцій у дітей з загальним варіабельним імунодефіцитом. В однієї пацієнтки спостерігались рецидивні бронхіти, пневмонії, туберкульоз легень та бронхоектази у шкільному віці.

Згідно даних власного дослідження в пацієнтів із ЗВІД інфекції бактеріального походження мали важкий перебіг, потребували декількох курсів антибіотикотерапії та частих госпіталізацій. При проведенні замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну гемолітичні кризи більше не повторювались. В однієї пацієнтки спостерігався непухлинний лімфопроліферативний процес із залученням лімфатичних вузлів шиї спостерігався в однієї пацієнтки. Мегалобластна анемія, реактивний гепатит, atopічний дерматит, міоперикардит були також характерними у цій групі дітей.

Рецидивні інфекції виникали у перші місяці життя, а середній вік встановлення діагнозу у пацієнтів з групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії був 0,8 роки. Дві новонароджені дитини з діагнозом сепсис знаходились на лікуванні у реанімаційному відділенні. Серед інших інфекційних захворювань, які спостерігались у дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією були бронхіти, пневмонії, часті епізоди гнійних отитів, а також стрептодермія, бактеріальний менінгіт. Одним з основних клінічних проявів в однієї пацієнтки була БЦЖ-інфекція з ураженням периферичних лімфатичних вузлів та абсцедуванням, а хронічна діарея в іншій дитини. Атопічний дерматит виник в однієї дитини.

Середній вік встановлення діагнозу у дітей з дефіцитом субкласів IgG був 8,3 роки. Такі пацієнти хворіли на пневмонії, гнійні отити, фурункульоз з

рецидивним перебігом. Дефіцит антитілоутворення у віці 10 років було виявлено у двох дітей з ППД з близьким до норми рівнем IgG. Одна дитина хворіла на хронічний синусит, гнійний отит. Крім хронічного синуситу в іншій дитини з даної групи спостерігався бронхіт з хронічним перебігом, а також пневмонії та бронхоектатична хвороба.

До групи дітей з діагнозом імунодефіцит з переважним порушенням антитіл неуточнений увійшло четверо дітей переддошкільного та шкільного віку (середній вік встановлення – 3,7 роки), які хворіли рецидивними та хронічними (бронхіти, гнійні отити) бактеріальними інфекціями. В одного пацієнта хронічний гнійний отит ускладнився мастоїдитом, а ефект від отриманої антибіотикотерапії виявився недостатнім, оскільки між курсами антибіотиків виникала оторея. Часті хірургічні втручання потребували госпіталізації. Лише тривала антибіотикотерапія давала позитивний результат. У цієї дитини було виявлено також холестеатому.

Тяжкий комбінований імунодефіцит діагностовано у трьох дітей (дефіцит ADA, відстрочена форма, дефіцит інтерлейкіну 2). Одній було проведено аlogenну трансплантацію кісткового мозку. Ще в одній дитини спостерігався первинний комбінований імунодефіцит (дефект гену MALT-1). У всіх дітей з даної групи виникали інфекції бактеріального походження: рецидивні пневмонії, отити, гнійний кон'юнктивіт, абсцеси, хронічний синусит та бронхіт. В одного пацієнта діагностовано одонтогенний сепсис. Серед аутоімунних порушень мала місце ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Також у цій групі у двох пацієнтів спостерігалась еритродермія, в одній десквамативна форма перебігу. Середній вік встановлення діагнозу становив 1 рік.

У групу дітей з іншими визначеними синдромами імунодефіцитів увійшло шестеро дітей: двоє із синдромом Ніймегена, двоє із синдромом Ді-Джорджі, одна дитини із синдромом Луї Бар та ще одна дитина із синдромом Незертона. Середній вік встановлення діагнозу був 0,8 роки. Після народження дитина із синдромом Незертона перебувала у відділенні реанімації з діагнозом «іхтіозиформна еритродермія, бульозна форма». Гіпогаммаглобулінемію було

діагностовано у віці п'яти місяців. Надалі у даного пацієнта відзначались рекурентні бактеріальні інфекції (гнійні отити, бронхіти, пневмонії), алергічні захворювання (атопічний дерматит, бронхіальна астма), гіпотрофія. Недостатність антитіл виявлено у двох дітей з синдромом Ді-Джорджі у віці 2-х та 7-и місяців. Гіпогаммаглобулінемія в однієї пацієнтки з синдромом Ніймеген виявлена у віці одного року. В неї спостерігались часті стоматити, бронхіти. В іншої дитини з синдромом Ніймеген виникали часті інфекції (лімфаденіт, фурункульоз, гнійний мастит, гнійні отити, рецидивні пневмонії), атопічний дерматит, ювенільний ідіопатичний артрит. Дефіцит антитіл діагностовано у віці семи років. Характерними у дітей із синдромом Ніймегена були дизморфізм обличчя та мікроцефалія. В дитини з атаксією-телеангіектазією, яка мала хронічний синусит, гіпогаммаглобулінемія була виявлена у віці семи років. Також у цієї дитини спостерігався гнійний лімфаденіт у ділянці шиї.

Вже у віці одного року дитина з гіпер-IgM-синдромом хворіла бронхітами, також діагностовано БЦЖ-інфекцію (пахвовий лімфаденіт). З 2,5 років кожні два тижні виникали епізоди лихоманки. З трьох років почали проявлятися гінгівіти та стоматити з рецидивним перебігом, виник сепсис. У віці чотирьох років виявлено аутоімунну нейтропенію, а зниження рівня IgA, IgG у віці двох років.

Від народження дитина з синдромом Дункана (X-зчеплений лімфопроліферативний синдром) спостерігалась з приводу недиференційованої лейкоенцефаломієсполірадикулонейропатії. Хворіла частими пневмоніями, що призвело до виникнення бронхоектазів. Інфекційний мононуклеоз мав складний та тривалий перебіг. У віці чотирьох років виявлено дефіцит антитіл.

За результатами власного дослідження у період раннього дитинства дефіцит антитіл виявлявся у дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією, загальним варіабельним імунодефіцитом, спадковою гіпогаммаглобулінемією, а у дітей із дефіцитом субкласів IgG, неуточненою гіпогаммаглобулінемією дефіцит антитіл діагностовано в період переддошкільного та шкільного віку. Найважчий перебіг інфекційних захворювань спостерігався у пацієнтів із

загальним варіабельним імунодефіцитом та спадковою гіпогаммаглобулінемією, хоча тривалий та важкий перебіг інфекційних захворювань був притаманний пацієнтам з усіх груп первинних гіпогаммаглобулінемії.

У таблиці 2.3 представлено частоту алергічних захворювань у дітей з різними групами первинних гіпогаммаглобулінемії.

Таблиця 2.3

Алергічні захворювання у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Спадкова гіпогаммаглобулінемія n=16		ЗВІД n=6		Дефіцит субкласів IgG n=3		Транзиторна гіпогаммаглобулінемія n=10		Гіпогаммаглобулінемія неуточнена n=4		Первинний комбінований ІД n=4		Інші визначені синдроми імунодефіциту n=6		P#
	абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Бронхіальна астма	1	6,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	16,6	0,71
Алергічний риніт	3	18,7	-	-	-	-	-	-	1	25	-	-	-	-	0,37
Атопічний дерматит	5	31,2	1	16,6	-	-	1	10	-	-	1	25	2	33,3	0,63
Еритродермія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	50	1	16,6	0,009

Примітки: #Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат. ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит.

ІД – імунодефіцит. ПІД – первинний імунодефіцит.

Як свідчать дані таблиці 2.3, досить часто у дітей з первинними дефіцитами антитіл зустрічались алергічні захворювання, а саме: atopічний дерматит, бронхіальна астма (у двох дітей), алергічний риніт, atopічний дерматит. У десяти дітей відзначався atopічний дерматит, у двох – бронхіальна астма, у чотирьох – алергічний риніт, у трьох – еритродермія. Найчастіше алергічні захворювання зустрічались у групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією (atopічний дерматит, бронхіальна астма, алергічний риніт).

Бронхіальна астма виникла у дитини із синдромом Незертона (група інших визначених синдромів імунодефіциту) та спадковою гіпогаммаглобулінемією, а алергічний риніт – у трьох дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії та у дитини з групи неуточної гіпогаммаглобулінемії.

Atopічний дерматит спостерігався у п'яти дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, дитини із групи ЗВІД, транзиторної гіпогаммаглобулінемії, первинного комбінованого імунодефіциту, у дитини із синдромом Незертона та синдромом Ніймегена.

Еритродермія діагностована у двох дітей з первинним комбінованим імунодефіцитом та дитини із синдромом Незертона. Частота виникнення еритродермії була неоднаковою у різних нозологіях, а відмінність виявилась статистично значимою $p=0,009$ за критерієм хі-квадрат. Ці дані свідчать про те, що для дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями алергічні захворювання є також характерними.

У дитини із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії виявлено інсектну та харчову алергію. У пацієнта з гіпер-IgM синдромом була діагностована харчова алергія.

2.2 Імунологічна характеристика дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

У таблиці 2.4 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. Як видно з таблиці, середні рівні сироваткових імуноглобулінів знижені у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемії. Надзвичайно низькі показники виявились у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії. При встановленні діагнозу практично у всіх дітей рівні сироваткових імуноглобулінів були нижчими, ніж два стандартних відхилення від вікової норми, а у більшості дітей рівні IgA та IgM взагалі не виявлялись. У трьох дітей рівень IgG не визначався, а в однієї дитини було виявлено його слідову кількість. Рівень IgG у дітей даної групи становив 0,35 – 3 г/л.

У групі ЗВІД концентрація IgG була нижчою двох стандартних відхилень (1,2 – 5,3 г/л) у всіх дітей. У двох дітей із ЗВІД рівень IgA не виявлявся, а у всіх інших був нижчим, ніж одне стандартне відхилення. Рівень IgM знаходився в межах норми у двох дітей (0,60 – 0,62 г/л), у двох інших дітей не виявлявся, в однієї дитини було визначено лише його слідову кількість, а в іншій дитини його рівень складав 0,56 г/л при нормі $0,79 \pm 0,33$ г/л.

У всіх дітей з групи дефіциту субкласів IgG концентрація сироваткового IgG була зниженою: 6,9 г/л (при нормі $9,23 \pm 2,56$ г/л), 7,6 г/л та 9,4 г/л (при нормі $11,24 \pm 2,35$ г/л). У двох дітей з групи ПІД з близьким до нормального рівня IgG його рівень складав 9,9 г/л та 11,34 г/л при нормі $11,24 \pm 2,35$ г/л.

Більшість дітей у групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії були віком до 1-го року. У чотирьох дітей рівень IgA не визначався, а в однієї був нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення (0,05 г/л при нормі $0,37 \pm 0,18$). У двох дітей з групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії виявлено слідову кількість сироваткового IgM, а у більшості його рівень знаходився в межах вікової норми. У п'яти дітей рівень IgG був нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення.

З чотирьох дітей, які увійшли до групи гіпогаммаглобулінемії неуточненої, у трьох дітей рівень IgG був нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення (1,6 г/л при нормі $6,61 \pm 2,19$ г/л, 1,78 г/л при нормі

8,92±1,83 г/л та 4,0 г/л при нормі 9,23±2,28 г/л). Рівень IgM був зниженим у трьох дітей (<0,4 г/л при нормі 0,54 – 0,65 г/л). Рівень сироваткового IgA був нижчим за два стандартних відхилення у двох дітей, знаходився в межах норми в однієї дитини та був вищим, ніж два стандартних відхилення в однієї дитини.

У трьох з шести дітей з групи інших визначених синдромів імунодефіциту рівень сироваткового IgG був нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення і склав 3,3 – 4,2 г/л при нормі 7,62 – 9,29 г/л. У більшості дітей концентрація IgM та IgA була низькою.

У всіх дітей з групи первинних комбінованих імунодефіцитів рівень IgG був низьким, а у двох нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення (0,66 г/л при нормі, 3,1 г/л при нормі). Рівень IgM зовсім не виявлявся у двох дітей, в однієї дитини був нижчим, ніж два стандартних відхилення від середнього значення і становив 0,12 г/л при нормі 0,50±0,24 г/л, а в іншій дитини навпаки, рівень IgM становив 3,0 г/л при нормі 0,61±0,19 г/л, що складає два стандартних відхилення вище від середнього значення. Рівень IgA не було виявлено у двох дітей, а у двох інших дітей знаходився в межах вікової норми.

У дитини з гіпер-IgM синдромом рівень IgM знаходився в межах норми – 0,5 г/л, IgA у сироватці крові не визначався, а концентрація IgG знизилась до 0,2 г/л при нормі для його віку 9,29±2,28. У дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом концентрація IgA у сироватці крові була низькою і становила 0,44 г/л (в межах двох стандартних відхилень від середнього значення), концентрація IgG склала 4,14 г/л (нижче двох стандартних відхилень від середнього значення), а рівень IgM підвищеним до 6,44 г/л.

Отже, практично у всіх групах гіпогаммаглобулінемій спостерігалось зниження рівня IgG на два стандартних відхилення від середнього значення. Найнижчі показники сироваткових IgA, IgM, IgG були у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та ЗВІД. У більшості дітей із групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії рівень IgA та IgM знаходились в межах норми. Для всіх

дітей з первинними гіпогаммаглобулінемії була характерна дисгаммаглобулінемія.

Показники сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM та IgG у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемії виявились відмінними за критерієм Крускала–Уолліса ($p=0,01$; $p=0,006$ і $p=0,01$ відповідно).

При попарному порівнянні за критерієм Данна ($p<0,05$) було виявлено статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgA та рівня сироваткового IgG між групою дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією та дефіцитом субкласів IgG. Найнижчим рівень IgA у сироватці крові був у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією ($0,011\pm 0,042$ г/л), найвищим – у групі дітей з дефіцитом субкласів IgG ($2,27\pm 1,46$ г/л). Сироваткова концентрація IgM ($0,062\pm 0,14$ г/л) та IgG ($1,77\pm 2,61$ г/л) були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. У групі дітей із дефіцитом субкласів IgG виявився найвищим рівень IgG ($8,45\pm 1,361$ г/л).

Таблиця 2.4

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник, г/л	Спадкова гіпогаммагл обулінемія (n=16)	ЗВІД (n=6)	Дефіцит субкласів IgG (n=3)	Транзиторна гіпогаммагл обулінемія (n=10)	Гіпогаммаг лобу лінемія неуточнена (n=4)	Первинн ий комбінов аний ІД (n=4)	Інші визначені синдроми імунодефі циту (n=6)	P ^a
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
IgA	$0,011\pm 0,042$ ¹	$0,2\pm 0,25$	$2,27\pm 1,46$ ³	$0,09\pm 0,15$	$0,54\pm 0,78$	$0,43\pm 0,5$	$0,6\pm 1,07$	0,01
IgM	$0,062\pm 0,14$	$0,32\pm 0,35$	$0,78\pm 0,14$	$0,25\pm 0,36$	$0,38\pm 0,15$	$0,78\pm 1,48$	$0,4\pm 0,17$	0,006
IgG	$1,77\pm 2,61$ ¹	$3,02\pm 1,46$	$8,45\pm 1,36$ ³	$3,21\pm 1,56$	$3,3\pm 2$	$3,3\pm 3,35$	$5,12\pm 3,6$	0,01

Примітка: $\bar{x} \pm SD$ – середнє значення \pm стандартне відхилення; ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит; ІД – імунодефіцит; P^a - порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса; ^{1,3} - $p<0,05$ при проведенні постеріорних (попарних порівнянь) між групами (спадкова гіпогаммаглобулінемія і дефіцит субкласів IgG) за критерієм Данна.

Таблиця 2.5

Захворюваність у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями у залежності від ступеня тяжкості гіпогаммаглобулінемії (рівня IgG 0-2 г/л, 2-4 г/л, 4-7 г/л)

Інфекційні захворювання	Діти з рівнем IgG 0 – 2 г/л (n=26)	Діти з рівнем IgG 2 – 4 г/л (n=14)	Діти з рівнем IgG 4 – 7 г/л (n=13)	P
Пневмонія	12 (46,2%)	5 (35,7%)	4 (30,8%)	0,613
Бронхіт	16 (61,5%)	7 (50%)	2 (15,4%)	0,024
Інвазивні інфекції	5 (19,2%)	1 (7,1%)	0	0,172
Інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин	13 (50%)	3 (21,4%)	2 (15,4%)	0,051
Гнійний отит	14 (53,8%)	5 (35,7%)	3 (23,1%)	0,162
Бронхоектатична хвороба	3 (11,5%)	1 (7,1%)	1 (7,7%)	0,875
Аутоімунна гемолітична анемія	1 (3,8%)	0	0	0,589
Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура	1 (3,8%)	0	0	0,589
Нейтропенія	1 (3,8%)	1 (7,1%)	0	0,623
Ювенільний ідіопатичний артрит	1 (3,8%)	2 (14,3%)	0	0,236
Геморагічний васкуліт	1 (3,8%)	0	0	0,589

Примітки: для порівняння використано критерій хі-квадрат (з урахуванням поправки на неперервність), постеріорні порівняння проводилися за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні.

Рівень IgG 0-2 г/л до початку замісної терапії ВВІГ виявився у 26/49% з 53 дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями: у 12 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, 5 з транзиторною гіпогаммаглобулінемією, 2 з

первинним комбінованим імунodefіцитом, 3 дітей із ЗВІД, 2 дітей з неуточненою гіпогаммаглобулінемією, 2 дітей з первинним комбінованим імунodefіцитом, дитини з гіпер-IgM-синдромом та дитини з синдромом Незертона. Як видно з таблиці 2.5, найбільша кількість випадків інфекційних захворювань, а також аутоімунних захворювань спостерігалась саме у дітей з рівнем IgG 0 – 2 г/л. Бронхоектатична хвороба виникла у 3 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Рівень IgG 2-4 г/л до початку замісної терапії ВВІГ виявлено у 14/26% дітей з первинною гіпогаммаглобулінемією до початку замісної терапії ВВІГ: 3 дітей із групи інших визначених імунodefіцитів (синдром Ніймеген, синдром Ді-Джорджі), 3 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією та 3 дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, 2 дітей із ЗВІД, 1 дитини з неуточненою гіпогаммаглобулінемією, 1 дитини із первинним комбінованим імунodefіцитом та 1 дитини з дефектом імунної регуляції. У цій групі пацієнтів виникали як інфекційні, так і аутоімунні захворювання, а бронхоектатична хвороба виникла у дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом.

Рівень IgG 4 – 7 г/л виявився у 13/25% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії ВВІГ: у 3 дітей із дефіцитом субкласів IgG, 2 дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, 2 дітей з ІД з близьким до норми рівнем IgG, 2 дітей з іншими визначеними синдромами імунodefіциту (синдром Луї-Бар, синдром Ді-Джорджі). У даній групі дітей спостерігалась найменша кількість інфекційних захворювань, аутоімунні захворювання не виникали, а бронхоектатична хвороба виникла у дитини з імунodefіцитом з близьким до норми рівнем IgG.

Отже, у різних групах первинних гіпогаммаглобулінемії спостерігалось зниження рівня IgG за градацією 0 – 2 г/л, 2 – 4 г/л, 4 – 7 г/л. Як видно з таблиці 2.5 інфекційні захворювання, бронхоектатична хвороба, а також аутоімунні захворювання спостерігались найчастіше саме у дітей з рівнем IgG 0 – 2 г/л. Аутоімунні захворювання виникали також у дітей з рівнем IgG 2 – 4 г/л, а

бронхоектатична хвороба у дітей з рівнем IgG 2 – 4 г/л, 4 – 7 г/л. У дітей з рівнем IgG 4 – 7 г/л частота виникнення бактеріальних інфекції була найнижчою, інвазивні інфекції та аутоімунні захворювання не виникали. При проведенні аналізу статистичну значимість виявлено за частотою виникнення бронхіту $p < 0,05$, за частотою виникнення інших інфекційних та аутоімунних захворювань статистичну значимість виявлено не було. Однак, виявлені тенденції. Зокрема, у групі дітей з тяжкою та середньою гіпогаммаглобулінемією частіше спостерігались пневмонії, гнійні отити, інвазивні інфекції, інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин, а також аутоімунні захворювання.

У таблиці 2.6 показано результати дослідження субпопуляцій лімфоцитів у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями.

Таблиця 2.6

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Спадкова гіпогамма- глобулінемія (n=16) ^b	ЗВІД (n=6) ^b	Дефіцит субкласів IgG (n=3) ^b	Транзиторна гіпогамма- глобулінемія (n=10) ^b	Гіпогамма- глобулінемія неуточнена (n=4) ^b	Первинний комбінований ІД (n=4) ^b	Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=6) ^b	P ^a
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Т-лімфоцити (CD3 ⁺), %	86,8±6,3	67±15,6	64,6±0	58,6±20,4	63,8±7,6	58±32,4	52,5±26,2	0,048
Т-лімфоцити (CD3 ⁺) x10 ⁹	4192±2614	1964±203	944±0	3567±4096	7007±7309	1275±1855	2655±2521	0,30
Т-хелпери (CD3 ⁺ CD4 ⁺) %	52,1±11,4	36,6±4,4	36,8±0	31,9±12,3	40,6±6,1	39,8±26,3	26,6±6,9	0,07
Т-хелпери (CD3 ⁺ CD4 ⁺) x 10 ⁹	2773±1698	1100±213	538±0	1849±1973	5168±5942	986±1638	1575±1808	0,23
цитотоксичні Т-лімфоцити CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	32,9±10,7	29,4±10,9	26,6±0	21,7±8,3	23,3±10,3	11,4±3,5	26,9±19,5	0,10
цитотоксичні Т-лімфоцити CD3 ⁺ CD8 ⁺ x10 ⁹	1501±1199	843,5±144	389±0	525±742	2073±1783	208±338	1153±909	0,23
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,7±0,8	1,4±0,4	1,4±0	1,3±0,3	2±1,1	2,7±2,2	0,9±0,3	0,62
В-лімфоцити (CD19 ⁺) %	0,27±0,22	11,17±6,8 2	14,18±0	34,18±27,04	22,98±4,05	6,51±8,85	21,63±15,42	0,01
В-лімфоцити (CD19 ⁺) x10 ⁹	13,7±14,1	417±390	207±0	857±1210	2961,5±3430	78,3±152,5	1845±2839	0,049
НК-клітини (CD3 ⁺ CD16/56 ⁺) %	8,5±7,1	19,7±11,7	12,6±0	7,3±6,3	8,4±2,7	30±28,4	4,5±2,2	0,23
НК-клітини (CD3 ⁺ CD16/56 ⁺) x10 ⁹	343,5±224,9	662±493,5	178±0	230,1±325,1	172±0	182,3±132,3	273,3±158,7	0,59

Примітка: $\bar{x} \pm SD$ – середнє значення \pm стандартне відхилення; ЗВІД – загальний варіабельний імунодефіцит; ІД – імунодефіцит. P^a - порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса; b - $p > 0,05$ при проведенні постеріорних (попарних порівнянь) за критерієм Данна.

Як видно з даних таблиці 2.6, у групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією спостерігались найнижчі значення В-лімфоцитів ($0,27 \pm 0,22\%$ ($13,7 \pm 14,1 \times 10^9$)) у порівнянні з іншими групами первинних гіпогаммаглобулінемій. У всіх дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії рівень В лімфоцитів був значно низьким у відсотковому та абсолютному значеннях, а у двох дітей не визначався. У більшості дітей рівень Т-лімфоцитів, Т-хелперів був вищим за вікові показники норми як у відсотковому, так і в абсолютному значеннях. Лише в однієї дитини рівень Т-лімфоцитів був в межах норми, а у двох дітей – підвищений у відсотковому, проте низький в абсолютному значенні. У трьох дітей рівень Т-хелперів знаходився в межах норми. У більшості дітей рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів відповідав віковій нормі, а у чотирьох її перевищував. Співвідношення $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ виявилось нижчим за норму у трьох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією. В однієї дитини з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії рівень НК клітин був нижчим за норму.

У дітей із групи ЗВІД рівень Т лімфоцитів, Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів знаходився в межах норми або був вищим за норму. Рівень В лімфоцитів був низьким, лише в однієї дитини знаходився в межах норми. У двох дітей співвідношення $CD3CD4/CD3CD8$ перевищувало вікову норму, а у двох інших, навпаки, було нижчим за неї. У двох дітей з групи гіпогаммаглобулінемії неуточненої показники субпопуляцій лімфоцитів знаходились в межах вікової норми, а у групі дітей дефіциту субкласів IgG рівні субпопуляцій лімфоцитів були низькими.

У групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії рівень Т лімфоцитів був низьким або знаходився в межах норми, при цьому в однієї дитини їх рівень знаходився в межах норми у відсотковому значенні, а абсолютний показник був

підвищеним. Для більшості дітей характерний низький рівень Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також зниження співвідношення CD3CD4/CD3CD8. Рівень В лімфоцитів знаходився в межах норми або її перевищував.

У групі дітей з групи первинних комбінованих імунодефіцитів рівні субпопуляцій лімфоцитів були значно нижчими за норму, а в однієї дитини рівень В лімфоцитів зовсім не визначався. У двох дітей співвідношення CD3CD4/CD3CD8 було нижчим за норму, а у інших двох – вищим за норму.

У групі інших визначених синдромів імунодефіциту в однієї дитини із синдромом Ніймеген виявлено низькі рівні субпопуляцій лімфоцитів, а у інших рівень Т лімфоцитів, Т хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів знаходився в межах норми.

Порівняльний аналіз показників клітинного імунітету дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявив статистично значущу відмінність субпопуляцій лімфоцитів між групами первинних гіпогаммаглобулінемій за критерієм Крускала–Уолліса: Т-лімфоцитів (CD3+) ($p=0,0048$) у відсотковому значенні, В-лімфоцитів (CD19+) ($p=0,01$) у відсотковому значенні, В-лімфоцитів (CD19+) ($p=0,049$) в абсолютному значенні. При проведенні постеріорних порівнянь між усіма групами досліджуваних хворих попарно (за критерієм Данна $p>0,05$) показники субпопуляцій лімфоцитів не були вірогідними. Отже, зниження рівня В лімфоцитів найбільш значуще у групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією.

У двох дітей з групи ПІД з рівнем IgG близьким до норми дані субпопуляцій лімфоцитів представлені у двох дітей. В однієї з них всі показники були зниженими, окрім НК клітин (рівень Т лімфоцитів (CD3+) склав 52,7 %, рівень цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD8) – 20,10 %, рівень Т хелперів (CD3+CD4+) – 26,9 %, рівень В лімфоцитів (CD19+) 1,8 %, рівень НК клітин (CD3-CD16/56+) – 21,8 %).

В іншій дитини рівень Т лімфоцитів знаходився в межах норми в абсолютному значенні, а у відсотковому був зниженим (рівень Т лімфоцитів

(CD3+) склав 62,8% (1926×10^9); рівень Т хелперів відповідав віковій нормі у відсотковому значенні, але був вищим за норму в абсолютному (рівень Т хелперів (CD3+CD4+) – 40,24% (1234×10^9)); рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів був зниженим у відсотковому значенні, проте нормальним в абсолютному (рівень цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD8) – 21,02% (645×10^9)); рівень В-лімфоцитів був зниженим у відсотковому значенні, в межах норми в абсолютному ((CD19+) – 10,44% (320×10^9)); співвідношення Т хелперів/цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD4+/CD3+CD8+) було підвищеним та склало 1,91. Рівень NK клітин був вищим за норму (CD3-CD16/56+) – 21,05% (646×10^9)).

У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом рівень Т лімфоцитів знаходився в межах норми (рівень Т лімфоцитів (CD3+) склав 89,8% ($16,62 \times 10^9$)); рівень Т хелперів був нормальним у відсотковому значенні, проте вищим за норму в абсолютному значенні (рівень Т хелперів (CD3+CD4+) – 40,7% ($7,53 \times 10^9$)); рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів був вищим за норму як у відсотковому, так і абсолютному значенні (рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD3+CD8) (45,8% ($8,47 \times 10^9$)); рівень В лімфоцитів був зниженим (2,19%, 226×10^9 ; співвідношення Т хелперів/цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD4+/CD3+CD8+) було низьким і склало 0,89, а рівень NK-клітин знаходились в межах норми.

У дитини з гіпер IgM синдромом на фоні підвищеного загального рівня лімфоцитів спостерігається підвищена кількість Т лімфоцитів за рахунок Т-хелперів. Значення Т- і В-лімфоцитів у відсотковому значенні знаходиться в межах норми. Співвідношення Т хелперів/цитотоксичних Т лімфоцитів (CD3+CD4+/CD3+CD8+) було вищим за норму і склало 2,4. Рівень NK клітин ((CD3-CD16/56+) – $0,056 \times 10^9$) знижений.

При проведенні кореляційного аналізу у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявлено позитивний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості між рівнем IgM та рівнем В лімфоцитів ($r=0,647$, при $p<0,05$), а також сильний позитивний кореляційний зв'язок між

рівнем IgG та рівнем В лімфоцитів ($r=0,647$, при $p<0,05$). Такі дані свідчать про те, що при зниженні рівня В лімфоцитів, рівні IgG та IgM будуть також знижуватись.

Отже, за результатами дослідження встановлено, що рецидивні інфекції бактеріального походження були найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення. Поряд з інфекційним синдромом аутоімунні захворювання виявились не лише основними клінічними проявами у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, але й маніфестацією первинних гіпогаммаглобулінемії. Алергічні хвороби також спостерігались у таких пацієнтів. Розвиток бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів внаслідок несвоєчасної діагностики недостатності антитіл. Часті бактеріальні інфекції, рецидивні запальні ураження суглобів, порушення фізичного розвитку є показаннями до визначення рівня сироваткових антитіл.

При проведенні аналізу клінічних проявів за основними групами первинних імунодефіцитів (тяжкі гіпогаммаглобулінемії, мінорні дефіцити антитілоутворення, комбіновані ІД) виявлено вірогідні відмінності за частотою виникнення бронхіту ($p<0,001$), при цьому у групі тяжких гіпогаммаглобулінемії бронхіти зустрічались найчастіше ($p<0,05$). Пневмонії, інвазивні інфекції, отити, інфекції шкіри та м'яких тканин виникали однаково часто у всіх групах ПД, вірогідних відмінностей за даними інфекційними захворюваннями виявлено не було ($p=0,082$, $p=0,771$, $p=0,226$, $p=0,056$). За кількістю аутоімунних захворювань у всіх групах ПД також не виявлено статистично значимої відмінності ($p=0,060$). Перебіг інфекційних хвороб супроводжувався виникненням ускладнень (мастоїдит, емпієма, плеври, бронхоектатична хвороба), групи ПД відрізнялись між собою за їх кількістю ($p=0,012$). При попарному порівнянні виявлено статистично значиму відмінність кількості інфекційних ускладнень між групою тяжких гіпогаммаглобулінемії та комбінованими імунодефіцитами, у пацієнтів з

тяжкими гіпогаммаглобулінеміями зустрічалось більше ускладнень інфекційних хвороб ($p < 0,05$). Групи ПД також статистично значимо відрізнялись за кількістю хронічних захворювань (хронічний отит, хронічний бронхіт, хронічний синусит) $p = 0,038$. Отже у результаті проведеного аналізу можна зробити висновок, що тяжкі бактеріальні інфекції виникали не лише у дітей з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями, а у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемії. Ускладнення бактеріальних інфекцій зустрічались частіше у групі дітей з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями.

Рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та кількість В-лімфоцитів були найнижчими у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії, а також найбільш значущими показниками для первинних гіпогаммаглобулінемії. Практично у всіх групах гіпогаммаглобулінемії спостерігалось зниження рівня IgG на два стандартних відхилення від середнього значення. Найнижчі показники сироваткових IgA, IgM, IgG були у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та ЗВІД. У більшості дітей із групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії рівень IgA та IgM знаходився в межах норми. Для всіх дітей з первинними дефіцитами антитіл була характерною дисгаммаглобулінемія.

Вивчення клініко-імунологічних особливостей у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, рання діагностика є необхідними складовими у своєчасній корекції дефіциту антитіл, визначення тактики лікування і профілактики розвитку ускладнень бактеріальних інфекцій.

Перелік публікацій

1. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. Сучасна педіатрія. 2020;2(106): 25-31. doi 10.15574/PP.2021.85.66

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ

3.1 Характеристика клінічних проявів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

В дане дослідження увійшло 52 дитини з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (45 дітей з гострими лейкеміями, а також 7 дітей з ГН, нефротичним синдромом).

У таблиці 3.1 представлено клінічні прояви у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У 22 дітей (42,3%) виникали інфекційні хвороби. Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів, а також інвазивні інфекції спостерігались найчастіше.

Таблиця 3.1

Клінічні прояви у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Клінічні прояви	Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями	
	Абс. Кількість	Відсоток
Інфекції верхніх дихальних шляхів	10	19
Інфекції нижніх дихальних шляхів	20	39
Інфекції ока	2	4
Інфекції вуха	5	10
Аспергільоз	3	6
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
Розлади психіки та поведінки	8	15
Хронічна хвороба нирок	5	10
Остеопороз	2	4
Анемія	5	10

Пневмонія виникла в одинадцяти дітей (21%) з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, а емпієма плеври – у трьох дітей (6%). Бронхіт діагностовано у шістьох дітей (12%). Синуситом хворіло десятеро дітей (19%). Перебіг гострих лейкозів супроводжувався інвазивними інфекціями (14%).

У 38 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (73%) на фоні проведення поліхіміотерапії і застосування цитотоксичних препаратів спостерігались токсичні ускладнення з боку внутрішніх органів та систем. Алергічні захворювання діагностовано в одинадцяти дітей (21%), розлади психіки та поведінки – у вісьмох (15%), хронічну хворобу нирок та анемію – у п'ятьох (10%), остеопороз – у двох (4%). Діагностовано три (6%) випадки інвазивного аспергільозу у дітей з гострими лейкеміями.

У таблиці 3.2 представлено клінічні прояви у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями по групах нозологій.

Таблиця 3.2

Клінічні прояви в дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій

Показник	ГЛЛ (n=32)		ГМЛ (n=10)		ГЛ зі змішаним фенотипом (n=3)		ГН, нефротичний синдром (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	1	3	2	20	-	-	-	-	0,73
Інфекції шкіри, її придатків, підшкірної клітковини та внутрішніх органів	4	9,4	2	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; ГЛЛ – гостра лімфоїдна лейкемія, ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія, ГЛ – гостра лейкемія.

У групі дітей з гострою лімфоїдною лейкемією (ГЛЛ) спостерігались діти віком 2–16 років (середній вік встановлення діагнозу – 8,2 роки). На пневмонію захворіло десятеро (31%) дітей, а у трьох пневмонія (9%) ускладнилась емпіємою плеври. Бронхіт виник у двох (6%) пацієнтів, в одного з них спостерігався хронічний перебіг. Синусит виявлявся у п'яти (16%) дітей з даної групи, а гнійний кон'юнктивіт – в однієї (3%). Хронічний синусит та бронхіт спостерігався у пацієнта із злоякісним процесом центральної нервової системи, придаткових пазух носу, нирок. Отитом хворіло двоє (6%) дітей. Двобічний мастоїдит діагностовано в однієї дитини (3%). Рецидивний фурункульоз, панарицій пальця, періанальний целюліт, абсцес нирки були притаманними у даній групі пацієнтів.

Інвазивні інфекції також відзначались у групі дітей з ГЛЛ. У трьох (9%) пацієнтів виник сепсис, а перитоніт і менінгоенцефаліт в одного пацієнта (3%). Збудниками сепсису виявились *P. aeruginosa* та *K. Pneumoniae* у двох (6%) випадках. В одного (3%) пацієнта діагностовано катетер-сепсис.

Терапія пневмоній та інвазивних інфекцій у пацієнтів з ГЛЛ супроводжувалась тривалою антимікробною терапією, проведенням лабораторних та інструментальних обстежень в динаміці, а в деяких випадках потребувала хірургічного втручання.

Найчастіше у групі пацієнтів з ГЛЛ виникали токсичні ускладнення хіміотерапії ($p < 0,001$). Серед 30 (70%) дітей вони проявились у вигляді периферичної полінейропатії, дерматиту, циститу, а також мієло-, нефро-, гепато-, кардіо-, гастроінтестинальної токсичності, дерматиту, периферичної полінейропатії, циститу. Масивна антибіотикотерапія зумовила нефротоксичність. Гастроінтестинальна токсичність мала численні клінічні прояви: мукозит, езофагіт, ерозивний гастрит, субатрофічний гастродуоденіт, гострий панкреатит, паретична кишкова непрохідність, гіпотонія кишечника, вторинна трофічна виразка шлунка (верхня третина малої кривизни) із розвитком шлункової кровотечі та геморагічного шоку, кишкова кровотеча.

Ініціальне ураження центральної нервової системи призвело до двобічного парезу n. abducens, n. facialis, паралітичної косоокості, що сходиться у пацієнта з ГЛЛ. Також у двох (6%) дітей з цієї групи виникла реакція трансплантат проти хазяїна після трансплантації кісткового мозку. Ще у двох (6%) дітей діагностовано синдром масивного клітинного лізису з артеріальною гіпертензією, токсичною нирковою недостатністю, нирковою кровотечею. Ендокринні захворювання включали вторинний гіпотиреоз, вторинний гіпогонадизм, вторинний гіпогеніталізм. Четверо дітей (12,5%) хворіли вірусним гепатитом (первинно хронічний гепатит С, гепатит В).

В однієї (3%) дитини виник ідіопатичний міокардит нез'ясованої етіології та виразка рогівки правого ока з формуванням десментоцеле. На фоні проведеної хіміотерапії у дітей з ГЛЛ спостерігались гострі алергічні реакції: у трьох (9%) дітей набряк Квінке (застосування препаратів конакюн, L-аспаргіназа), анафілактичний шок (L-аспаргіназа), токсичний епідермальний некроліз, а в однієї дитини (3%) – алергічний дерматит. Серед розладів психіки та поведінки

у дітей з ГЛЛ спостерігались тривожно-депресивні та фобічні розлади, розлади адаптації та емоційного стану, в однієї (3%) дитини виник деліріозний синдром. Гіпотрофія і дифузний остеопороз виникли в одного пацієнта (3%) з даної групи, а дефіцитна анемія спостерігалась у трьох дітей (9%).

Під час лікування та обстеження у дітей з групи ГЛЛ діагностовано деякі генетичні порушення та вроджені вади розвитку: вроджений дрібнорозмашистий ністагм, вроджена вада розвитку головного мозку (арахноїдальна кіста правої та бокової щілини) та шлунково-кишкового тракту (атрезія ануса, висока атрезія прямої кишки з ректо-уретральною норницею, синдром короткої петлі товстого кишківника), тазова дистопія лівої нирки, гідронефроз лівої нирки, аутозапальне захворювання (синдром Блау) (за даними дослідження часткового секвінування геному букального епітелію знайдено мутацію в гені NOD-2), генетично-детермінована схильність до порушення фолатного обміну, синдром генетично детермінованого дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази (MTMFR, ген C677T), синдром мікроцефалії зі збереженим інтелектом, первинним імунодефіцитом та ризиком малігнізації лімфоретикулярної системи (OMIMN251260) та аутосомно-рецесивним типом успадкування, синдром генетично детермінованого дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази (гени C677T, A666, A1298C, A2756G).

У групу дітей з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) здебільшого увійшли діти віком 1–5 років, лише троє дітей були віком 14 – 16 років. Середній вік встановлення діагнозу у цій групі становив 5,9 роки. Бронхітом та синуситом хворіли двоє дітей (20%), отитом – одна дитина (10%). Абсцес селезінки та абсцес печінки діагностовано у двох дітей (20%), а ще в однієї (10%) – сепсис. У 7 (70%) пацієнтів з даної групи виникли токсичні ускладнення хіміотерапії. Ці токсичні ускладнення в основному проявлялись у вигляді дерматиту, периферичної полінейропатії, гастроінтестинальної токсичності, а також мієло-, нефро-, гепато-, кардіотоксичності. Гастроінтестинальна токсичність в даній групі виявилась у формі мукозиту. В 1 (10%) дитини спостерігалась токсична кардіоміопатія із серцевосудинною та поліорганною недостатністю і

постцитостатичною панцитопенією, а в іншій – геморагічний цистит. Також в 1 (10%) з дітей з ГМЛ діагностовано підгостру субдуральну гематому в лівій потиличній ділянці, хронічну субдуральну гематому лівої гемісфери, геморагічний інсульт в судинному сплетенні лівого бокового шлуночка, лівосторонній геміпарез. Хронічна хвороба нирок виникла в 1 (10%) дитини з вродженою агенезією нирки та хронічною хворобою трансплантат проти хазяїна після проведення алогенної трансплантації кісткового мозку. У 2 (20%) дітей виявлено вірусний гепатит (гепатит С та гепатит В, ламівудинрезистентний). Серед ендокринних порушень – вторинний гіпотиреоз. набряк Квінке спостерігався в 1 (10%) дитини (при проведенні терапії препаратом конакїон) з групи гострого мієлобластного лейкозу, а у 2 (20%) інших дітей алергічна реакція виникла при проведенні антибіотикотерапії (зівокс, воріконазол). Остеопороз нижніх кінцівок та хронічна хвороба нирок виявлено в 1 дитини (10%). Депресивний розлад спостерігався в 1 дитини (10%) у групі ГМЛ.

До групи гострого лейкозу зі змішаним фенотипом увійшло троє дітей, середній вік встановлення діагнозу становив 6,3 роки. Інфекційні хвороби не були зафіксовані у цих пацієнтів до початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів враховуючи проведений моніторинг рівня сироваткових імуноглобулінів та початок лікування вже при поступовому їх зниженню.

Середній вік встановлення діагнозу у групі дітей з ГН, нефротичним синдромом був 5,6 роки. Бронхітом хворіло двоє дітей (29%), пневмонією, отитом та синуситом – одна дитина (14%). В однієї (14%) дитини діагностовано бронхіальну астму, анемія спостерігалась у двох (29%) пацієнтів. У цій групі хронічна хвороба нирок спостерігалась найчастіше і виникла у чотирьох дітей (57%) дітей ($p < 0,001$).

У пацієнтів з ГН, нефротичним синдромом внаслідок втрати білка (протеїнурії) спостерігались набряки. Такі діти отримували терапію глюкокортикоїдами, цитостатиками. Резистентність до кортикостероїдів,

цитостатично індукована нейтропенія були характерними в однієї (14%) дитини.

3.2 Імунологічна характеристика дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Часті інфекції та їх ускладнення у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями свідчать про необхідність дослідження гуморального імунітету. У таблиці 3.3 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей з вторинними дефіцитами антитіл.

Як видно з таблиці 3.3, у всіх групах спостерігалось зниження їх рівнів. У групі дітей із ГЛЛ зниження рівня IgA спостерігалось у 13 (40,5%) дітей, рівень IgM був зниженим у 16 (50%) дітей, а рівень IgG практично у всіх дітей. Найнижчий рівень IgA становив < 0,14 г/л, а у 1 (3%) дитини був підвищеним і сягав 1,83 г/л. Рівень IgM знизився до рівня < 0,14 г/л, а рівень IgG – до 2,3 г/л. Найвищий рівень IgM у групі дітей з ГЛЛ сягав 1,23 г/л, а рівень IgG – 7,17.

У групі дітей з ГМЛ зниження рівня IgA спостерігалось у 2 (20%) дітей (найнижчий рівень становив 0,21 г/л), а в 1 (10%) дитини був підвищеним до 1,54 г/л. Рівень IgM був зниженим у 5 (50%) дітей, а в 1 (10%) дитини був підвищеним до рівня 1,89 г/л. Рівень IgG був зниженим у 5 (50%) дітей. Найнижчий рівень IgG становив 4,25 г/л, в інших дітей мав тенденцію до зниження.

У 3 (100%) дітей із групи ГЛ зі змішаним фенотипом рівень IgA був підвищеним в 1 (33%) дитини, а рівні IgM та IgG були зниженими в 1 (33%) дитини.

У 7 (100%) дітей із групи ГН, нефротичного синдрому у всіх рівень IgG був зниженим, рівень IgA був підвищеним у 2 (28,5%) дітей, а рівень IgM – у 3 (49%). Найнижчий рівень IgG у цій групі становив < 1,4 г/л, а найвищий – 5,7 г/л.

Під час аналізу рівень IgA та IgG виявились вірогідними в усіх групах вторинних гіпогаммаглобулінемій за критерієм Крускала–Уолліса ($p=0,04$ і $p=0,004$ відповідно). При попарному порівнянні за критерієм Данна ($p<0,05$) IgA був вірогідним між групою дітей з нефротичним синдромом і групою дітей з ГЛЛ. Статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgG також виявлено між групою дітей з нефротичним синдромом, ГЛЛ та ГМЛ.

Найнижчою концентрація IgA була у дітей з ГЛЛ ($0,63\pm 0,414$ г/л) та найвищою у пацієнтів із нефротичним синдромом ($1,79\pm 0,791$ г/л). Рівень IgG був найнижчим у пацієнтів з ГН, нефротичним синдромом ($2,6\pm 1,54$ г/л) і найвищим у групі дітей з ГМЛ ($5,94\pm 1,75$ г/л). З групи ГЛ зі змішаним фенотипом у двох (67%) пацієнтів рівень IgA становив 1,03 г/л і 0,63 г/л відповідно.

Таблиця 3.3

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	ГЛЛ (гр1) (n=32)	ГМЛ (гр2) (n=10)	ГЛ із змішаним фенотипом (гр3) (n=3)	ГН, нефротич ний синдром (гр4) (n=7)	Рівень значимості відмінності, 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); Порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса; апостеріорні (попарні порівняння) проведені за критерієм Данна: ¹ – відмінність

від Гр1 статистично значима, $p < 0,05$; ² – відмінність від Гр2 статистично значима, $p < 0,05$; ⁴ – відмінність від Гр4 статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 3.4

Захворюваність у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями у залежності від ступеня тяжкості гіпогаммаглобулінемії (рівня IgG 0-2 г/л, 2-4 г/л, 4-7 г/л)

Інфекційні захворювання	Діти з рівнем IgG 0 – 2 г/л (6)	Діти з рівнем IgG 2 – 4 г/л (17)	Діти з рівнем IgG 4 – 7 г/л (23)	p
Пневмонія	1 (16,7%)	6 (35,3%)	5 (21,7%)	0,536
Бронхіт	1 (16,7%)	3 (17,6%)	1 (4,3%)	0,364
Інвазивні інфекції	0	3 (17,6%)	2 (8,7%)	0,438
Отит	1 (16,7%)	2 (11,8%)	2 (8,7%)	0,846
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	0	1 (5,9%)	2 (8,7%)	0,738
Синусити	0	3 (17,6%)	2 (8,7%)	0,469

Примітки: для порівняння використано критерій хі-квадрат (з урахуванням поправки на неперервність).

Рівень IgG 0 – 2 г/л виявився у 6/13% дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (у 5 дітей з ГН, нефротичним синдромом, в однієї дитини з ГЛЛ). Рівень IgG 2 – 4 г/л виявився у 17/37% у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (у 14 дітей з ГЛЛ, у 2 дітей з ГМЛ та однієї дитини з ГН, нефротичним синдромом). Рівень IgG 4 – 7 г/л виявився у 23/50% дітей з гострими лейкеміями та однієї дитини з ГН, нефротичним синдромом)

Як видно з таблиці 3.4 пневмонії, бронхіти, синусити, отити та інвазивні інфекції виникали найчастіше у групі дітей з рівнем IgG 2 – 4 г/л та рівнем IgG 4 – 7 г/л. Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів виникали частіше

у групі дітей з рівнем IgG 4 – 7 г/л. Інвазивні інфекції та інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів не виникали у групі дітей з рівнем IgG 0 – 2 г/л.

Отже у дітей з різними ступенями дефіциту антитіл у залежності від рівня IgG (0 – 2 г/л, 2 – 4 г/л, 4 – 7 г/л) виникали інфекційні захворювання. У групі дітей з рівнем IgG 2 – 4 г/л та рівнем IgG 4 – 7 г/л частота виникнення інфекційних захворювань була вищою ніж у дітей з рівнем IgG 0 – 2 г/л. Діти з рівнем IgG 4 – 7 г/л склали більшість. При проведенні аналізу частоти виникнення захворювання за рівнем IgG статистично значимої різниці виявлено не було.

Отже, чіткої залежності частоти і тяжкості проявів інфекційного синдрому при вторинних гіпогаммаглобулінеміях в залежності від вираженості гіпогаммаглобулінемії не виявлено. При середньому і помірному дефіциті антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями виникало більше інфекцій. Зважаючи на те, що тяжкий ступінь дефіциту антитіл траплявся при нефротичному синдромі з гострою, але не тривалою втратою білка і нормальною продукцією антитіл, а також те, що діти з хронічним гломерулонефритом отримували регулярну замісну терапію ВВІГ, це може пояснювати меншу частоту тяжких інфекційних проявів. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями частота інфекційних проявів залежала не тільки від дефіциту антитіл, але й порушень у інших ланках імунного захисту.

У групі дітей з ГН, нефротичним синдромом спостерігався найнижчий рівень загального білка крові ($48,1 \pm 8$ г/л), найвищий рівень білка у сечі ($2,71 \pm 2,13$ г/л). У дослідженні було проведено кореляційний аналіз між загальним рівнем білка крові, білком у сечі та рівнем сироваткових імуноглобулінів у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом. В результаті було виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка у сечі і рівнем сироваткового IgG ($r=-1$ при $p<0,001$), тобто чим вище білок сечі, тим нижче рівень сироваткового IgG. Також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між загальним білком крові і рівнем IgG

($r=0,90$ при $p=0,003$), тобто чим вище IgG тим вище загальний білок крові. Отже, існує прямий зв'язок між втратою білка з сечею у дітей з ГН, нефротичним синдромом та виникненням дефіциту IgG, зниженням рівня загального білка крові.

У таблиці 3.5 представлені дані нейтрофілів та лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У групі дітей із ГЛЛ рівень нейтрофілів був нижчим за норму у 17 (53%) дітей, а рівень лімфоцитів – у 18 (56%). При цьому в абсолютному значенні у частини дітей рівень нейтрофілів був значно зниженим і становив $0 - 0,05 \times 10^9$, а рівень лімфоцитів – $0,02 - 0,8 \times 10^9$.

У 6 (60%) дітей з групи ГМЛ спостерігалась нейтропенія, найнижчі показники нейтрофілів в абсолютному значенні становили $0 - 0,02 \times 10^9$. Лімфопенія виникла у 7 (70%) дітей із групи ГМЛ. У групі дітей з ГЛ зі змішаним фенотипом у 2 (66%) дітей виявлено зниження рівня нейтрофілів та лімфоцитів. В 1 (14%) дитини з групи ГН, нефротичного синдрому виявлено зниження рівня нейтрофілів та ще в 1 (14%) – зниження рівня лімфоцитів. Статистично значимої відмінності між групами виявлено не було.

Виникнення нейтропенії, лімфопенії та недостатності антитіл пов'язано із застосуванням антинеопластичних засобів (етопозид, вінкристин, цитарабін, мітоксантрон, алкеран), аналогів пурину (меркаптопурин, азатіоприн, тіогуанін), імунодепресантів (метотрексат, циклоспорин), променевої терапії, проведення ТСГК.

Таблиця 3.5

Показник	$\bar{x} \pm SD$			
	ГЛ зі змішаним фенотипом (n=3)	ГЛЛ (n=32)	ГМЛ (n=10)	ГН, нефротичний синдром (n=7)
рівень нейтрофілів, %	29,3±17,5	28,7±28,6	25,7±29,4	57,8±24,6

рівень нейтрофілів $\times 10^9$	$0,12 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,97$	$1,51 \pm 2,46$	$2,61 \pm 1,48$
рівень лімфоцитів, %	$51,2 \pm 13,4$	$45,2 \pm 30,5$	$62,6 \pm 30,2$	$29 \pm 12,7$
рівень лімфоцитів $\times 10^9$	$51,2 \pm 13,4$	$3,04 \pm 7,48$	$1,32 \pm 1,93$	$2,04 \pm 0,88$

Примітка: $\bar{x} \pm SD$ – середнє значення \pm стандартне відхилення. Порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса.

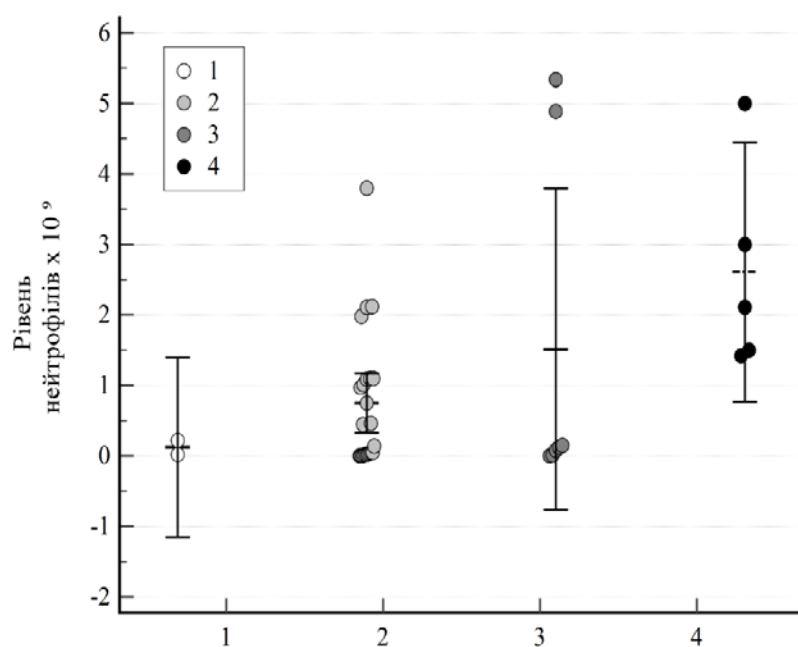


Рис. 3.1

Рівень нейтрофілів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями: 1 – ГЛ зі змішаним фенотипом, ГЛЛ, ГМЛ, ГН, нефротичний синдром, – указано середнє значення та 95% ВІ.

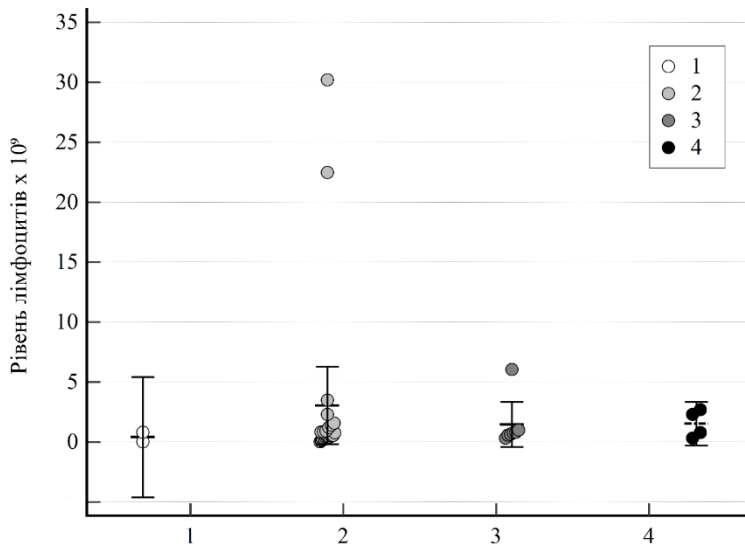


Рис. 3.2

Рівень лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями: 1 – ГЛ зі змішаним фенотипом, ГЛЛ, ГМЛ, ГН, нефротичний синдром, – указано середнє значення та 95% ВІ.

У таблиці 3.6 представлено дані субпопуляцій лімфоцитів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Практично у всіх дітей із групи ГЛЛ рівень Т-лімфоцитів, Т-хелперів був зниженим в абсолютному значенні, у двох дітей рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів знаходився в межах норми, у чотирьох дітей рівень В-лімфоцитів та НК-клітин були зниженими. В однієї дитини рівень В-лімфоцитів становив 0 г/л. Співвідношення Т-хелперів/цитотоксичних Т-лімфоцитів знаходилось в межах норми у чотирьох дітей, а у трьох було вищим за норму. У двох дітей із групи ГН, нефротичного синдрому рівень Т-лімфоцитів та рівень Т-хелперів знаходились в межах норми. Рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів та рівень В-лімфоцитів були зниженими у двох дітей. В однієї дитини співвідношення Т-хелперів/цитотоксичних Т-лімфоцитів знаходилось в межах норми, в однієї було вищим за норму, а в іншій – зниженим. Рівень НК-клітин знаходився в межах норми у всіх дітей. У дитини з групи ГМЛ рівень Т-лімфоцитів та Т-хелперів нижчий за норму, а рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів вищий за

норму. Рівень В-лімфоцитів становить 0 г/л, співвідношення Т-хелперів/цитотоксичних Т-лімфоцитів та рівень NK-клітин є зниженими. Терапія моноклональними антитілами такими як ритуксимаб, обінітузумаб, базиликсимаб призвели до зниження рівня В-лімфоцитів. У свою чергу зниження рівня Т- і В- лімфоцитів обумовлюється застосуванням таргетної терапії (променевої терапії, антинеопластичних засобів, аналогів пурину, імунодепресантів), проведенням ТГСК. Проведений аналіз не виявив статистичної значимості за рівнем субпопуляцій між групами вторинних гіпогаммаглобулінемій.

Таблиця 3.6

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей з вторинними
гіпогаммаглобулінеміями

Показник	ГЛЛ n=32	ГМЛ n=10	ГН, нефротичний синдром n=7
Т-лімф (CD3+) %	62,9±18,5	86	78,1±1,3
Т-лімф (CD3+) x10 ⁹ /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+) x 10 ⁹ /л	0,39±0,4	0,18	0,69±0,39
Цитотоксині Т- лімфоцити CD3+CD8+%	24,3±11,8	72,5	28,6±9,9
Цитотоксині Т- лімфоцити	0,33±0,38	1,09	0,45±0,15

CD3+CD8+ $\times 10^9$ /л			
Співвідношення CD3+CD4+/CD3+ CD8+	1,62 \pm 0,74	0,16	1,52 \pm 0,77
CD3+CD4+CD8+ %;	0,18 \pm 0,12	0	0,3 \pm 0,2
CD3+CD4-CD8-%	12 \pm 6,9	2,9	15 \pm 10,1
В-лімфоцити (CD19+) %	10,5 \pm 6,8	0	9,4 \pm 3,9
В-лімфоцити (CD19+) $\times 10^9$ /л	0,23 \pm 0,23	0	0,18 \pm 0,13
НК-клітини (CD3- CD16/56+) %	20,8 \pm 25,1	10,8	12,1 \pm 4,5
НК-клітини (CD3- CD16/56+) $\times 10^9$ /л	0,19 \pm 0,17	0,16	0,19 \pm 0,05

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ – середнє значення \pm стандартне відхилення; n – об'єм вибірки (кількість дітей); Порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса.

Рання діагностика і вивчення клініко-імунологічних особливостей пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією необхідні для своєчасної корекції дефіциту антитіл, визначення тактики лікування і профілактики розвитку ускладнень бактеріальних інфекцій.

В нашому дослідженні ми довели, що інфекції зустрічаються часто у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, можуть мати хронічний перебіг та сприяти виникненню ускладнень. У результаті виникає необхідність у тривалій антибіотикотерапії, проведенні контролю лабораторних та інструментальних досліджень в динаміці, а також оперативних втручань. Пацієнти з гострими лейкеміями характеризувались більш частим виникненням та важчим перебігом бактеріальних та грибкових захворювань. Токсичні

ускладнення хіміотерапії, алергічні захворювання та розлади психіки і поведінки більш характерні у дітей з гострими лейкозами, а хронічна хвороба нирок – у дітей з нефротичним синдромом.

Чіткої залежності частоти і тяжкості проявів інфекційного синдрому при вторинних гіпогаммаглобулінеміях в залежності від вираженості гіпогаммаглобулінемії не виявлено. При вторинній гіпогаммаглобулінемії, не дивлячись на низький рівень IgG, майже до агаммаглобулінемії, не було виявлено збільшення частоти інфекційних проявів у порівнянні з групою дітей з середнім або помірним рівнем гіпогаммаглобулінемії. Зважаючи на те, що такий рівень траплявся при нефротичному синдромі з гострою, але не тривалою втратою білка і нормальною продукцією антитіл, це може пояснювати меншу частоту тяжких інфекційних проявів. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями частота інфекційних проявів може залежати від інших порушень у інших ланках імунітету (не тільки гіпогаммаглобулінемія, але й інші порушення імунного захисту), які нерідко супроводжують гіпогаммаглобулінемію і виникають в залежності від причини, що викликає вторинний імунодефіцит. Наявність супутньої патології ускладнює клінічний прогноз та перебіг основного захворювання у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Цитотоксичний вплив поліхіміотерапії (включаючи ритуксимаб, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамід, циклоспорин, мофетилу мікофенолат та ін.), променевої терапії, злоякісного ураження кісткового мозку пухлинними клітинами у дітей з гострими лейкозами призводили до зниження рівня сироваткових антитіл, лімфопенії та нейтропенії, тому здатність протистояти бактеріальним, грибковим та вірусним збудникам у них знижувалась і виникав ризик розвитку важких інвазивних інфекцій, реактивації вірусних інфекцій. Постійна втрата білка з сечею, застосування цитостатиків (ритуксимаб, циклоспорин, циклофосфамід, пульс-терапія кортикостероїдами з подальшим їх застосуванням) призводили до виникнення гіпогаммаглобулінемії, порушення утворення антитіл у дітей з нефротичним синдромом, а у деяких випадках –

комбінованого імунодефіциту (зниження рівня субпопуляцій лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів).

У групі дітей із ГЛЛ зниження рівня IgA спостерігалось у 13 (40,5%) дітей, рівень IgM був зниженим у 16 (50%) дітей, а рівень IgG практично у всіх дітей. У групі дітей з ГМЛ зниження рівня IgA спостерігалось у 2 (66%) дітей, рівень IgM та IgG були зниженими у 5 (50%) дітей, а в інших дітей рівень IgG мав тенденцію до зниження. У 3 (100%) дітей із групи ГЛ зі змішаним фенотипом рівень IgA був підвищеним в однієї дитини, а рівні IgM та IgG були зниженими в однієї дитини. У 7 (100%) дітей із групи гломерулонефриту, нефротичного синдрому у всіх рівень IgG був зниженим.

Отже, у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями необхідно контролювати рівень сироваткових імуноглобулінів до початку проведення хіміотерапії (або комбінованої терапії антиметаболітами, цитостатиками, імунодепресантами, глюкокортикоїдами) та після завершення. Дослідження гуморального імунітету у таких пацієнтів передбачає своєчасний початок замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактику виникнення інфекційних хвороб та їх ускладнень, що сприятиме підвищенню ефективності лікування, рівня виживаності, покращенню клінічного прогнозу та якості їх життя. У дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом вторинна гіпогаммаглобулінемія виникає внаслідок протеїнурії, тому є потреба у визначенні рівня сироваткових антитіл.

Перелік публікацій

1. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;1(85):66-73. doi 10.15574/PP.2021.85.66

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ТА ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ

4.1 Дослідження специфічних антитіл у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

З метою дослідження захищеності дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями від вакцинокерованих інфекцій та інфекційних збудників проведено визначення специфічних антитіл.

Різні діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії ВВІГ при однократному визначенні антитіл до наступних інфекційних збудників мали негативні результати: IgM та IgG до *Toxoplasma gondii*, IgG до HSV I та II типів, IgG EBNA EBV, IgA та IgG до *Borrelia burgdorferi* та *Chlamydia trachomatis*, сумарні антитіла (IgM, IgG) до гепатиту С. Отже ці діти не мали захисних титрів антитіл до вказаних інфекційних збудників. В однієї і тієї ж дитини у якої рівень IgM VCA EBV, IgG EA EBV знаходився в межах норми, рівень IgG VCA EBV був позитивним, що може свідчити про те, що дитина перехворіла EBV-інфекцією не так давно. Рівень IgM та IgG до CMV визначався у двох дітей. В однієї дитини рівень IgM до CMV був негативним, а рівень IgG до CMV позитивним, що свідчить про наявність імунної пам'яті. В іншій ж рівень IgG був негативним, а рівень IgM сумнівним. Такий результат вказує на можливість наявності гострого перебігу. В однієї дитини досліджувався рівень IgG до ехінококу, опісторху, токсокар, а також рівень сумарних антитіл до лямблій (IgA, IgM, IgG), які у результаті виявились негативними.

У частини пацієнтів на замісній терапії препаратами ВВІГ проведено визначення рівня специфічних антитіл до гепатиту В, поліомієліту, правця, дифтерії, кору та краснухи.

Таблиця 4.1

Кількість обстежених дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на
вакцинальні антигени

Інфекційне захворювання	Кількість обстежених, %
Гепатит В, рівень IgG	10/19%
Краснуха, рівень IgG	13/24%
Кір, рівень IgG	15/28%
Поліомієліт, рівень IgG	20/38%
Дифтерія, рівень IgG	20/38%
Правець, рівень IgG	20/38%

До гепатиту В захисний титр IgG визначався у 10/19% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а до краснухи – у 13/24%. До кору захисний титр IgG визначався майже у всіх обстежених дітей (14/26%), крім однієї дитини. Захисний титр IgG до поліомієліту визначався у 7 (13%) дітей, у 4 (7,5%) дітей титр IgG не досягав захисного, а у 9 (17%) дітей його значення було невизначеним (знаходилось у сірій зоні). За результатами дослідження IgG до дифтерії у 18 (34%) дітей знаходився в межах 0,1 – 1,0 МО/мл, що є достатнім для захисту. У 20 (38%) обстежених дітей виявився захисний титр IgG до правця. Отже, замісна терапія препаратами імуноглобулінів дозволяє захистити пацієнтів з дефіцитами продукції антитіл проти більшості вакцинованих інфекційних захворювань.

Таблиця 4.2

Рівень специфічних антитіл у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримують замісну терапію препаратами ВВІГ

	N	Середній рівень антитіл	Захисний рівень антитіл, МО/мл
		Медіана, міжквартильний інтервал	
Поліомієліт, рівень IgG	20	11,2 (8,85 – 16,75)	>12
Дифтерія, рівень IgG	20	0,465 (0,315 – 0,775)	>0,1
Правець, рівень IgG	20	1,325 (0,835 – 2,925)	>0,1
Кір рівень, IgG	15	1367 (640,375 – 1834,1)	>160
Краснуха рівень, IgG	13	97,8 (49,325 – 299,15)	>160
Гепатит В, рівень IgG	10	109,9 (62,925 – 141,6)	>100

N – кількість дітей

У таблиці 4.2 наведено середні значення IgG в сироватці крові до вакцинальних антигенів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на фоні проведення замісної терапії препаратами ВВІГ. На замісній терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями середній рівень IgG до дифтерії становив 0,465 (0,315 – 0,775) МО/мл, до правця – 1,325 (0,835 – 2,925) МО/мл, поліомієліту – 11,2 (8,85 – 16,75) МО/мл. Середній рівень IgG до кору був 1367 (640,375 – 1834,1) МО/мл, до краснухи – 97,8 (49,3 – 299,15) МО/мл та до гепатиту В – 109,9 (62,925 – 141,6) МО/мл. Ці показники свідчать про достатній рівень захищеності від вакцинокерованих вірусних та бактеріальних інфекцій.

Такі результати говорять про те, що у більшості дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували замісну терапію препаратами ВВІГ визначались захисні рівні IgG до вакцинальних антигенів. Отже замісна терапія препаратами імуноглобулінів дозволяє захистити пацієнтів з дефіцитами продукції антитіл проти вакцинокерованих інфекційних захворювань.

Визначення антитіл до вакцинальних антигенів є необхідним для контролю стану захищеності дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.

4.2 Дослідження специфічних антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

У нашому дослідженні рівень IgM CMV у 27 дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями знаходився у межах норми. Як видно з таблиці 4.3 у 17 дітей рівень IgG до CMV та у двох дітей до HHV-6 був позитивним. Серед 25 дітей, які були обстежені на герпетичну інфекцію, в однієї рівень IgM до HSV I та II типу був позитивним, ще у двох – позитивний рівень IgM до HSV I типу. У 10 дітей визначався позитивний рівень IgG до HSV I та II типу, у чотирьох – негативний, а у двох негативний до HSV II типу. Рівень IgM до капсидного антигену Епштейн-Барр вірусної інфекції (VCA EBV) в 11 дітей знаходився в межах норми, а у 10 дітей виявилось позитивним значення IgG до EBV. Рівень IgM до вітряної віспи у 17 обстежених дітей був негативним, в однієї сумнівним, а рівень IgG до вітряної віспи виявився позитивним у 7 дітей.

Щодо вакцинальних антигенів, то рівень IgG до краснухи та кору визначався у двох дітей. Рівень IgG до кору був негативним у 2 дітей. В однієї дитини рівень IgG до краснухи був позитивним, а в іншій – негативним.

Ці дані свідчать про те, що до початку замісної терапії препаратами ВВІГ семеро дітей мали захист від вітряної віспи, одна дитина – від краснухи, 17 дітей від цитомегаловірусу, 10 дітей від герпес вірусної інфекції та 10 дітей від Епштейн-Барр вірусної інфекцій.

Рівень IgM до *Toxoplasma gondii* був негативним у 16 дітей, а рівень IgG – позитивним у 8 дітей. Отже, у 8 дітей виявлено імунний захист до *Toxoplasma gondii* до початку замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну. Також чотири дитини мали негативні значення сумарних

антитіл (IgA, IgM, IgG) до лямблій, дві дитини – до токсокар, одна дитина – до опісторхів та трихінел. В однієї дитини виявлено IgG до опісторхів.

Таблиця 4.3

Рівень антитіл до інфекційних збудників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Інфекційний збудник	Діти, у яких виявлені IgM та IgG до інфекційних збудників	
	Абс. Кількість	Відсоток
Вітряна віспа (рівень IgG)	7	13,5%
Токсоплазма (рівень IgG)	8	15%
Вірус герпесу 1,2 типів (рівень IgG)	10	19%
Вірус герпесу 6-го типу (рівень IgG)	2	4%
Краснуха (рівень IgG)	1	2%
Цитомегаловірус (рівень IgG)	17	33%
Епштейн-Барр вірусна інфекція (рівень IgG EBNA)	10	19%
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , (рівень IgG)	8	15%
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , (рівень IgM)	2	4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , (рівень IgG)	4	8%

Кореляційний аналіз даних проводився в пакеті EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [40]. Оскільки дані відрізнялись від нормального закону розподілу, для проведення аналізу було розраховано ранговий показник кореляції Спірмена.

При визначенні кореляційного зв'язку між загальним рівнем IgG та рівнем антитіл до інфекційних збудників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну показник кореляції Спірмена не відрізнявся від 0 ($p > 0.05$), а також була отримана взаємна кореляція наступних показників: негативний середньої сили зв'язок рівня IgG до CMV із рівнем IgM до CMV ($r = -0,593$; $p < 0.05$), позитивний середньої сили зв'язок рівня IgM до HSV I, II із рівнем IgM до CMV ($r = 0,436$; $p < 0.05$), негативний середньої сили зв'язок рівня IgG до HSV I, II із рівнем IgM до CMV ($r = -0,605$; $p < 0.05$), позитивний сильний зв'язок рівня IgM до *Toxoplasma gondii* із рівнем IgM до CMV ($r = 0,885$; $p < 0.05$), позитивний сильний зв'язок рівня IgG до HSV I, II із рівнем IgG до CMV ($r = 0,881$; $p < 0.05$), позитивний сильний зв'язок рівня IgM до *Toxoplasma gondii* із рівнем IgM до HSV I, II ($r = 0,942$; $p < 0.05$). Ці дані підтверджують, що у більшості дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії виявлено імунний захист до герпес вірусів 1 та 2 типів, цитомегаловірусу, а у дітей із позитивним значенням IgM до цитомегаловірусу, було виявлено також позитивні IgM до токсоплазми. В загальному залежність між рівнем загального IgG та антитілами до інфекційних збудників не було виявлено.

Також було проведено визначення специфічних антитіл до інфекційних збудників до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ (CMV, EBV, HSV I, II, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Varicella zoster* та ін.) у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Таблиця 4.4

Антитіла до інфекційних збудників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ

Показник	До початку замісної терапії препаратами ВВІГ	Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ	p
CMV, Рівень IgM	0 (0–0,0975)	0,06 (0–0,103)	0,82
CMV, Рівень IgG	23,48 (3,105–42,750)	10,69 (6,772–41,725)	0,027
IgM VCA EBV	0,1 (0,0925–0,140)	0,09 (0,0750–0,110)	0,563
Рівень IgG, EBV	31,54 (20,600–58,250)	46,35 (36,400–65,100)	<0,001
HSV I, II Рівень IgM	0 (0–0,140)	0,09 (0–0,123)	0,301
HSV I, II Рівень IgG	15,28 (10,395–51,330)	12,14 (10,370–35,800)	0,91
Varicella zoster, Рівень IgM	1,73 (0,158–3,187)	0,325 (0,0850–2,385)	0,275
Varicella zoster, Рівень IgG	18,75 (12,870–32,185)	22,3 (7,160–32,263)	0,156
Toxoplasma gondii, Рівень IgM	0 (0–0,120)	0,06 (0–0,183)	0,313
Toxoplasma gondii, Рівень IgG	40,5 (0,0750–61,505)	83,6 (9,200–124,130)	0,031
Chlamydophila pneumoniae, Рівень IgM	0,12 (0,0700–0,175)	0,18 (0,0650–0,235)	0,844
Chlamydophila pneumoniae, Рівень IgG	0,42 (0,0650–4,525)	0,8 (0,408–1,240)	0,063
Mycoplasma pneumoniae, Рівень IgM	0,38	0,74	0,813

	(0,135–3,800)	(0,0825–3,330)	
Mycoplasma pneumoniae, Рівень IgG	1,7 (0,760–6,127)	2,92 (0,293–7,132)	0,313

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Закон розподілу показників відрізнявся від нормального, представлене медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII).

Як видно з таблиці 4.4, виявлено статистично значущі зміни рівня сироваткового IgG для цитомегаловірусної ($p=0,027$), Епштейн-Барр вірусної ($p<0,001$) інфекцій та токсоплазмозу ($p=0,031$). В динаміці рівень IgG до Епштейн-Барр вірусної інфекції, вітряної віспи та токсоплазми підвищився. Рівень IgG до цитомегаловірусної інфекції, герпес вірусів I та II типів виявлялась як до, так і після початку замісної терапії препаратами ВВІГ. Також дітям проводились ПЛР тести в слині та крові на вірусні інфекції: у восьми дітей виявлено CMV, у чотирьох – EBV-інфекція, в однієї дитини – HSV I типу, у двох – HSV I, II типів, у 12 – HHV-6, а у сечі двох дітей – поліомавірус.

У декількох дітей виявлялись позитивні IgM до вітряної віспи, які в динаміці знижувались. Діти з гострою мієлоїдною та лімфоїдною лейкемією, гломерулонефритом з нефротичним синдромом під час поліхіміотерапії і лікування цитостатиками перехворіли деякими вірусними інфекціями: одна дитина перехворіла грипом, в однієї виник герпес I типу, а ще в однієї дитини діагностовано менінгоенцефаліт з підозрою на герпес-вірусну етіологію.

Отже, у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на фоні проведення хіміотерапії може відбуватись реактивація інфекцій внаслідок зниження та порушення продукції специфічних антитіл, а замісна терапія ВВІГ може захистити від деяких інфекційних захворювань.

Втрата імунологічної компетентності у результаті основного захворювання (гострі лейкемії, ГН, нефротичний синдром) та отриманої таргетної терапії (курсів поліхіміотерапії та інших препаратів) може призводити до зниження

захисту від вакцинокерованих захворювань та інших патогенів. Діти, які мають рівні антитіл до специфічних антигенів нижчі за порогові значення вважаються незахищеними та імуноскомпроментованими.

Отже, визначення рівня антитіл до вакцинальних антигенів та інфекційних збудників до початку замісної терапії препаратами ВВІГ та на фоні її проведення у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а також до початку хіміотерапії у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями є необхідною складовою у прогнозуванні їх подальшої захворюваності та необхідності проведення профілактики з метою запобігання їх смертності від інфекційних хвороб.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННИМИ ТА ВТОРИННИМИ ГІПОГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯМИ

5.1 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

У даному дослідженні вивчалась ефективність замісної терапії препаратами ВВІГ у 53 дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Проводилась оцінка рівня сироваткових імуноглобулінів, кількості госпіталізацій та випадків інфекційних захворювань до та після початку лікування препаратами ВВІГ.

Таблиця 5.1

Рівень сироваткових імуноглобулінів до та після початку проведення замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	До терапії	Після початку терапії препаратами ВВІГ			P
		Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
IgA г/л	0,37 (0,14–0,84)	0,26 (0,09–0,57)	0,15 (0,07–0,24)	0,24 (0,17–0,45)	0,307
IgM г/л	0,4 (0,17–0,67)	0,36 (0,02–0,88)	0,29 (0,21–0,58)	0,4 (0,28–0,57)	0,915
IgG г/л	3,35 (1,74–5,4)	5,95* (4,3–7,7)	6,45* (3,67–7,47)	6,63* (5,5–7,3)	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Крускала-Уолліса.

Закон розподілу показників відрізнявся від нормального, представлене медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII).

* виявлено відмінність від показника до терапії, $p < 0,005$

У таблиці 5.1 наведено середні значення передтрансуфузійного рівня сироваткових імуноглобулінів до початку замісної терапії препаратами ВВІГ та через 3, 6 і 12 місяців від її початку. При проведенні аналізу виявлено достовірне підвищення рівня IgG ($p < 0,001$) на третьому, шостому та 12-му місяці лікування у порівнянні з результатами до терапії. При цьому рівень показника IgG на 3 місяць, 6 місяць та через 12 місяців статистично значимо вищий ($p < 0,05$) ніж до лікування. Середні рівні IgA та IgM до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ не змінились, оскільки IgM відсутній в препаратах ВВІГ, а IgA присутній в слідовій концентрації.

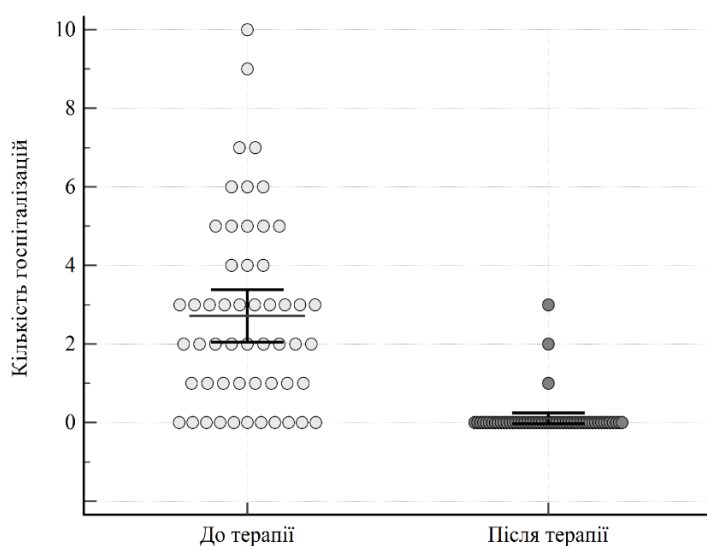


Рис. 5.1

Кількість госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, указано середнє значення та 95% ВІ.

В даному дослідженні визначено середню на пацієнта кількість випадків госпіталізацій дітей різних груп первинних гіпогаммаглобулінемій до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ. У результаті відбулося суттєве зниження кількості госпіталізацій ($p < 0,001$) в середньому на 2,5 (95% ВІ 1,5 – 3,0) після початку замісної терапії препаратами ВВІГ ($2,72 \pm 2,41$ та $0,11 \pm 0,5$, відповідно)

Таблиця 5.2

Інфекційні захворювання у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну та через 12 місяців

Інфекційні захворювання	До початку терапії (n=53)	Через 12 після початку терапії (n=53)	P
Пневмонія	1,02±1,76	0,15±0,53	<0,001
Бронхіт	2,74±5,08	0,11±0,38	<0,001
Інвазивні інфекції	0,13±0,39	0±0	0,031
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,74±1,47	0,11±0,32	<0,001
Гнійний отит	0,98±1,81	0,04±0,19	<0,001

* – для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD.

У таблиці 5.2 наведено середню кількість випадків бактеріальних інфекційних захворювань (пневмонії, бронхіти, гнійний отит, інвазивні інфекції, інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин) на пацієнта до та через 12 місяців від початку замісної терапії препаратами ВВІГ. У результаті лікування виявлено зниження кількості випадків за всіма показниками ($p < 0,001$, $p = 0,031$). Також знизилась кількість госпіталізацій $p < 0,001$ ($2,72 \pm 2,41$ випадків до початку терапії та $0,17 \pm 0,73$ через 12 місяців після її початку).

Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ є ефективною та значно покращує якість життя дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями шляхом зниження кількості випадків інфекційних захворювань та їх ускладнень, госпіталізацій на тлі поступового підвищення рівня IgG.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, стає все більш визнаним фактором, який характеризує загальний стан пацієнта та переваги застосованої терапії. Вживаність часто вважається найважливішим результатом у процесі дослідження, однак сьогодні вплив хвороби на якість життя, пов'язану зі

здоров'ям, набуває все більшого значення. У порівнянні із здоровими дітьми пацієнти з первинними імунodefіцитами відчують помітно нижчий загальний стан здоров'я, часто потребують госпіталізації та стаціонарного лікування, а також мають обмеження фізичної, шкільної та соціальної активності [25, 75, 91, 107].

У власному дослідженні було застосовано опитувальники для дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували замісну терапію препаратами ВВІГ, а також для їх батьків. Батьки заповнювали 4 розділи про свою дитину (фізичне, емоційне, соціальне функціонування та функціонування в школі), а діти у свою чергу робили відмітки у розділах «про моє здоров'я та діяльність», «про мої почуття», «як я товаришую з іншими», «про школу».

Опитування проведене у 10 дітей та батьків. Діти, які отримували регулярну замісну терапію або мали більш сприятливий перебіг не відмічали особливих складнощів у спілкуванні з однолітками та у своєму фізичному стані, проте іноді відчували низький рівень енергії, біль та сум, нездатність фізично бути на рівні з іншими дітьми, іноді пропускали школу через необхідність відвідати лікаря або лікарню. Діти, які почали отримувати лікування нещодавно, часто переживали страх через те, що з ними може щось трапитись, а також біль, сум, злість. У цих дітей відзначались складність у запам'ятовуванні матеріалу, вони не завжди встигали за шкільною навчальною програмою у порівнянні з однолітками, часто пропускали школу через необхідність відвідати лікаря та майже завжди усвідомлювали нездатність бути фізично на рівні з іншими дітьми. Відповіді батьків та дітей практично повністю збігались.

5.2. Порівняльна оцінка різних схем замісної терапії препаратами імунoglobulinів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Враховуючи те, що при проведенні замісної терапії препаратами імунoglobulinів у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями ключовим є не тільки вибір правильної схеми, дози та шляху введення, але й визначення оптимальних інтервалів між введенням та тривалості замісної терапії

враховуючи ступінь дефіциту антитіл та інфекційний синдром у кожного пацієнта індивідуально, проведено оцінку ефективності замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які мали можливість отримувати замісну терапію регулярно та у тих дітей, які лікувались нерегулярно.

Таблиця 5.3

Інфекційні захворювання та кількість госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на регулярній замісній терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну

Показник	До початку терапії (n = 43)	Після початку терапії (n = 43)	p
Пневмонія	1,19±1,89	0,12±0,39	0,001
Бронхіт	2,93±5,47	0,54±0,8	0,007
Інвазивні інфекції	0,16±0,43	0±0	0,031
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,79±1,46	0,16±0,43	<0,001
Гнійний отит	0,98±1,86	0,12±0,39	0,001
Кількість госпіталізацій	2,86±2,45	0,07±0,46	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD.

У таблиці 5.3 представлено середню кількість випадків інфекційних захворювань та кількість госпіталізацій у дітей, що перебували на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ. Більшість дітей (43/81%), які увійшли в наше дослідження, отримували замісну терапію препаратами ВВІГ на регулярній основі: 14/26% дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, 3/6% дітей із групи ЗВІД, 2 (4%) дітей із групи дефіциту субкласів IgG, 9 (17%) дітей

із групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії, 3/6% дітей із групи гіпогаммаглобулінемії неуточненої, 4/7,5% дитини із групи комбінованого імунодефіциту, 2/4% дітей із групи первинного імунодефіциту з близьким до нормального рівнем імуноглобулінів, 4 (7,5%) дітей із групи інші визначені синдроми імунодефіциту, дитина з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом (2%) та дитина з гіпер-IgM синдромом (2%).

Як видно з таблиці 5.3, при проведенні аналізу виявлено, що кількість бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, отитів, інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин, а також госпіталізацій ($p < 0,001$) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями значно знизилась. Спостерігалась тенденція щодо зменшення кількості інвазивних інфекцій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями після початку замісної терапії препаратами ВВІГ.

На регулярній замісній терапії ВВІГ інфекції виникли у 21/49% дітей. У перші три місяці регулярної замісної терапії ВВІГ бактеріальні інфекції фіксувались в дитини з тяжким комбінованим імунодефіцитом, ЗВІД (бронхіт на замісній терапії ВВІГ 500 мг/кг), дефіцитом субкласів IgG (отит на замісній терапії ВВІГ 500 мг/кг), спадковою гіпогаммаглобулінемією (пневмонія на замісній терапії ВВІГ 600 мг/кг), транзиторною гіпогаммаглобулінемією (2 епізоди бронхіту на замісній терапії ВВІГ 500 мг/кг), трьох дітей з неуточненою гіпогаммаглобулінемією (бронхіт в однієї дитини на замісній терапії ВВІГ у дозі 500 мг/кг, по 1 випадку бронхіту у двох дітей на замісній терапії у дозі 600 мг/кг), однієї дитини з неуточненою гіпогаммаглобулінемією (абсцес підколінної ямки на замісній терапії в дозі 400 мг/кг).

У період від 6 місяців до одного року від початку замісної терапії ВВІГ бактеріальними інфекціями хворіло дев'ятеро дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, дитина з гіпер-IgM синдромом, дві дитини із синдромом Ніймегена, дитина із синдромом Незертона. У дитини з гіпер-IgM синдромом виник бронхіт в осінній період на фоні регулярної замісної терапії 400 – 500 мг/кг. В двох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією виник

бронхіт на регулярній замісній терапії ВВІГ у дозі 400 – 700 мг/кг в осінній період, а в іншій – бронхіт та піодермія також в осінній період на замісній терапії ВВІГ в дозі 400 – 500 мг/кг. Пневмонією захворіло троє дітей. В одній дитині із спадковою гіпогаммаглобулінемією пневмонія виникла влітку, вона отримувала замісну терапію ВВІГ регулярно 400 – 500 мг/кг, а бронхіт діагностовано восени. В іншій дитині пневмонія виникла восени після того як доза ВВІГ була знижена до 300 мг/кг на декілька місяців. Ще одна дитина із спадковою гіпогаммаглобулінемією хворіла пневмонією двічі: перший випадок після нетривалої перерви у проведенні регулярних введень ВВІГ, а другий випадок – після зниження дози ВВІГ до 300 мг/кг взимку на декілька місяців. В одного пацієнта з спадковою гіпогаммаглобулінемією на фоні регулярної замісної терапії ВВІГ 500 мг/кг в осінньо-зимовий період виникали часті загострення хронічного бронхіту. В одній дитині, яка отримувала регулярну замісну терапію ВВІГ в дозі 500 мг/кг, часто виникали стрептодермії, фурункули. Ще в одній дитині із спадковою гіпогаммаглобулінемією також спостерігався фурункульоз (один випадок) на замісній терапії ВВІГ у дозі 600 мг/кг. Одна з двох дітей із синдромом Ніймеген хворіла бронхітами взимку на замісній терапії у дозі 600 мг/кг, а в іншій пацієнтки із синдромом Ніймеген влітку виник бронхіт, восени – лімфаденіт заушної ділянки, а взимку – 2 епізоди отиту на замісній терапії у дозі 400 мг/кг. Дитина із синдромом Незертона захворіла отитом на замісній терапії ВВІГ у дозі 600 мг/кг восени.

Отже у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на регулярній замісній терапії у різний період її призначення (у перші 3 місяці та у період 6 місяців – 1 року) впродовж року виникали пневмонії у 4/9,3% дітей, бронхіти у 16/37,2% дітей, отити у 4/9,3% дітей, інфекції шкіри та м'яких тканин у 6/14% дітей. Діти отримували різні дози ВВІГ: від 400 мг/кг до 700 мг/кг кожні 4 тижні. Більшість інфекцій спостерігалась в осінньо-зимовий період. Усі випадки бактеріальних інфекцій підлягали антибіотикотерапії.

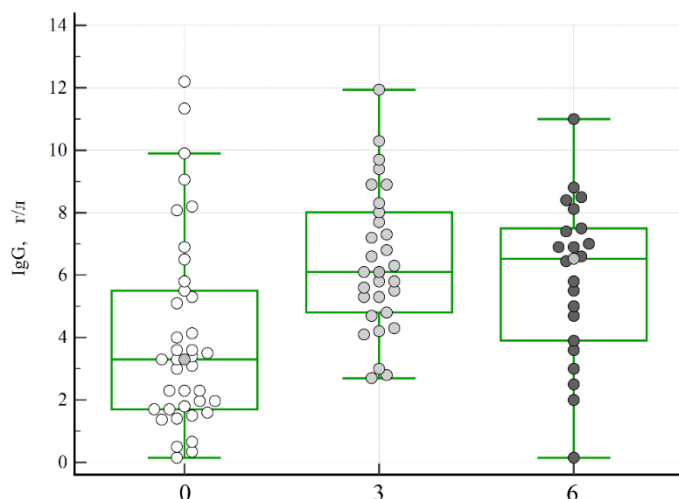


Рис. 5.2

Рівень IgG до початку замісної терапії та через 3 місяці та 6 місяців у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ

Указано медіану, міжквартильний інтервал, мінімум та максимум. Виявлено статистично значимі зміни показника ($p < 0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса). При цьому рівень IgG сироватки крові через 3 та 6 місяців лікування статистично значимо підвищився ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування.

Таблиця 5.4

Інфекційні захворювання та частота госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на нерегулярній замісній терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну

Показник	До початку терапії (n =10)	Після початку терапії (n = 10)	P
Пневмонія	0,3±0,67	0,2±0,63	>0,999
Бронхіт	1,9±2,96	2±5,31	0,875

Інвазивні інфекції	0±0	0±0	>0,999
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,5±1,58	0,2±0,42	>0,999
Гнійний отит	1±1,7	0±0	0,125
Кількість госпіталізацій	2,1±2,28	0,1±0,32	0,023

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD.

У таблиці 5.4 наведено середню кількість випадків інфекційних захворювань та кількість госпіталізацій у дітей (10/19%), що перебували на нерегулярній замісній терапії препаратами ВВІГ. Серед дітей, які отримували терапію препаратами ВВІГ нерегулярно, 2 дітей (4%) були із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, одна дитина із групи дефіциту субкласів IgG (2%), 3 дітей із групи ЗВІД (6%), одна дитина із групи гіпогаммаглобулінемії неуточненої (2%), ще одна дитина із групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії (2%) та 2 дітей (4%) з групи інших визначених синдромів імунодефіциту (синдром Ді-Джорджі).

Інфекції спостерігались у 4/40% з 10 дітей на нерегулярній замісній терапії ВВІГ: у двох дітей із ЗВІД, однієї дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією та дитини із дефіцитом субкласів IgG. У дитини з дефіцитом субкласів IgG виник фурункул, вона отримувала ВВІГ в дозі 300 мг/кг щомісячно. В однієї з дітей із ЗВІД виник бронхіт та панарицій на нерегулярній замісній терапії ВВІГ 450 мг/кг, а інша дитина із ЗВІД хворіла пневмоніями (2 епізоди) та бронхітами (2 епізоди). У дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією на нерегулярній замісній терапії ВВІГ у дозі 500 – 600 мг/кг спостерігались часті бронхіти. У дітей з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями, а також у пацієнта з дефіцитом субкласів нерегулярність терапії зіграла значну роль у неефективності проведеного лікування не дивлячись на те, що дози отриманого ВВІГ були достатніми.

Як видно з таблиці 5.4, відбулось зменшення захворюваності та госпіталізацій ($p=0,023$) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів, проте все ж таки спостерігались пневмонії та бронхіти. Інвазивні інфекції на фоні лікування імуноглобулінами не виникали.

Отже, регулярне застосування препаратів ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями виявилось достовірно ефективнішим, ніж нерегулярна замісна терапія препаратами ВВІГ.

При неможливості проведення замісної терапії препаратами ВВІГ регулярно, при введенні ВВІГ у дозі, яка є нижчою від необхідної для пацієнта, доцільно рекомендувати антибіотикотерапію профілактично з метою уникнення виникнення бактеріальних інфекцій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Загострення хронічних інфекцій та виникнення синопультмонарних інфекцій в осінньо-зимовий період створює необхідність у підвищенні дози ВВІГ та/або призначенні профілактичної антибіотикотерапії.

Також у даному дослідженні з метою оцінки ефективності лікування ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями було проведено аналіз різних режимів введення ВВІГ у залежності від дозування: 200-400 мг/кг кожні 4 тижні, 400-600 мг/кг кожні 4 тижні, 600-800 мг/кг кожні 4 тижні.

Таблиця 5.5

Інфекційні захворювання та кількість госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ за схемою 200-400 мг/кг

Показник	До початку терапії (n=8)	Після початку терапії (n=8)	P
Пневмонія	0,38±0,74	0±0	>0,999
Бронхіт	1,88±2,59	0,13±0,35	>0,999
Інвазивні інфекції	0,13±0,35	0±0	>0,999
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,63±1,77	0,25±0,46	>0,999

Гнійний отит	0,88±1,73	0±0	>0,999
Кількість госпіталізацій	3,38±2,45	0,13±0,35	0,016

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD

Замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200 – 400 мг/кг отримували восьмеро дітей (15%) з первинними гіпогаммаглобулінеміями: двоє дітей із групи гіпогаммаглобулінемії неуточненої, двоє дітей із групи первинного комбінованого імунодефіциту, а також по одній дитині із груп ЗВІД, транзиторної гіпогаммаглобулінемії, інших визначених первинних імунодефіцитів (синдром Ді-Джорджі), дефіциту субкласів IgG. З даної групи пацієнтів неефективною була замісна терапія у дитини із ЗВІД, оскільки терапія проводилась нерегулярно у дозі 400 мг/кг і вона захворіла бронхітом, а також у неї виник панарицій. У пацієнта із дефіцитом субкласів IgG виник фурункул вуха, замісну терапію отримував нерегулярно у дозі 300 – 400 мг/кг. Діти з групи первинного комбінованого імунодефіциту мали хронічні інфекції та отримували антибіотикопрофілактику, дози введеного ВВІГ в однієї дитини коливались від 200 до 300 мг/кг, а інша дитина з тяжким комбінованим імунодефіцитом отримувала препарат в дозі 300 – 400 мг/кг. В пацієнта з неуточненою гіпогаммаглобулінемією та хронічним отитом на регулярній замісній терапії ВВІГ у дозі 200 – 400 мг/кг не виникали загострення. У інших дітей не спостерігались повторні бактеріальні інфекції після початку замісної терапії препаратами ВВІГ.

Із 8 дітей, які отримували замісну терапію ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг, інфекції виникли у 2/25% дітей, які лікувались нерегулярно. При проведенні аналізу кількість госпіталізацій достовірно знизилась ($p=0,016$) (табл. 5.5), що свідчить про меншу тяжкість бактеріальних інфекцій у цих дітей.

Таблиця 5.6

Інфекційні захворювання та кількість госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ в дозі 400-600 мг/кг

Показник	До початку терапії (n=36)	Після початку терапії (n=36)	P
Пневмонія	1,31±2,04	0,09±0,28	<0,001
Бронхіт	3,37±5,93	1,03±2,91	0,038
Інвазивні інфекції	0,17±0,45	0±0	0,063
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,74±1,48	0,17±0,45	0,001
Гнійний отит	0,91±1,96	0,14±0,43	0,013
Кількість госпіталізацій	2,8±2,53	0,09±0,51	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD

Замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 400 – 600 мг/кг отримували 36/68% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями: 14 дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, 4 дитини із ЗВІД, 2 дітей з неуточненою гіпогаммаглобулінемією, троє дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією, одна дитина з гіпер-IgM-синдромом, двоє дітей з первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем імуноглобулінів та двоє дітей з дефіцитом субкласів IgG, одна дитина з дефектом імунної регуляції, п'ятеро дітей з групи інших визначених первинних імунодефіцитів (одна дитина з синдромом Незертона, одна дитина з синдромом Ді-Джорджі, двоє дітей з синдромом Ніймегена, одна дитина з синдромом Луї-Бар) та двоє дітей з первинним комбінованим імунодефіцитом. Практично всі діти які отримували замісну терапію в дозі 400 – 600 мг/кг лікувались регулярно. Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ бронхітом хворіло 9/25% (четверо дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, дитина з гіпер-IgM синдромом, одна дитина із ЗВІД,

одна дитина із транзиторною гіпогаммаглобулінемією та двоє дітей із синдромом Ніймеген), пневмонією захворіло 3/8% дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, інфекції шкіри спостерігались у 3/8% дітей (у дитини із синдромом Ніймеген та двох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією), отит виник у 3/8% дітей (у дитини із синдромом Ніймеген, дитини із синдромом Незертона та дитини із дефіцитом субкласів IgG). Загалом в цій групі на замісній терапії ВВІГ інфекції спостерігались у 15/42% дітей. Більшість інфекцій виникли в осінньо-зимовий період. Повторні бронхіти спостерігались у дитини із спадковою гіпогаммаглобулінемією на нерегулярній замісній терапії ВВІГ.

Згідно аналізу кількість випадків інфекційних хвороб (бронхітів, пневмоній, отитів, інфекцій шкіри та м'яких тканин, інвазивних інфекцій), а також госпіталізацій ($p < 0,01$) достовірно зменшилась у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ в дозі 400 – 600 мг/кг (табл. 5.6).

Замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 600 – 800 мг/кг отримували дев'ять (17%) дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями: двоє дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, одна дитина з групи ЗВІД, шестеро дітей з групи транзиторної гіпогаммаглобулінемії. У двох дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією у зв'язку із виникненням бронхітів, пневмоній доза ВВІГ була підвищена до 600 – 700 мг/кг. У дитини із ЗВІД до початку замісної терапії ВВІГ внаслідок частих отитів діагностовано хронічний отит, отримувала замісну терапію нерегулярно, тому у неї фіксувались часті загострення та бактеріальні інфекції, у зв'язку з чим дозу ВВІГ була підвищено до 600 мг/кг. Діти з транзиторною гіпогаммаглобулінемією отримували замісну терапію ВВІГ в дозі 600 мг/кг, що було обумовлено рецидивними інфекціями у перші місяці проведення замісної терапії ВВІГ: в однієї дитини в перший місяць замісної терапії ВВІГ діагностована двобічна полісегментарна пневмонія, в двох дітей виникали рецидивні бактеріальні інфекції шкіри та м'яких тканин, в

інших дітей виникали повторні бронхіти. Тобто на замісній терапії ВВІГ 600 – 800 мг/кг інфекції виникали у 8/88% дітей (у трьох дітей у перші 3 місяці проведення замісної терапії ВВІГ).

Таблиця 5.7

Інфекційні захворювання та кількість госпіталізацій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ в дозі 600-800 мг/кг

Показник	До початку терапії (n=9)	Після початку терапії (n=9)	P
Пневмонія	0,44±0,88	0,44±0,88	>0,999
Бронхіт	1,33±2,69	0,67±0,71	0,625
Інвазивні інфекції	0±0	0±0	>0,999
Інфекції шкіри та м'яких тканин	0,78±1,39	0,11±0,33	>0,999
Гнійний отит	1,22±1,48	0±0	0,063
Кількість госпіталізацій	1,78±1,99	0±0	0,031

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та ±SD

В результаті проведеного аналізу кількість інфекцій знизилась, а кількість госпіталізацій статистично значимо зменшилась ($p=0,031$) у дітей на замісній терапії ВВІГ 600 – 800 мг/кг (табл. 5.7)

Отже, згідно проведеного аналізу, регулярна замісна терапія ВВІГ виявилась ефективнішою, ніж нерегулярна замісна терапія ВВІГ (табл. 5.3, 5.4). На замісній терапії ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями рідше виникали бронхіти, пневмонії, отити та інфекції шкіри і м'яких тканин, хоча і не виявлено достовірної різниці у частоті інфекційних захворювань порівняно із захворюваністю до початку лікування. Основна частина бактеріальних інфекцій спостерігалась в осінньо-зимовий період. Дози ВВІГ, які отримували діти, були підібрані згідно ступеня тяжкості дефіциту антитіл та перебігу гіпогаммаглобулінемії.

Усі діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ різних виробників з порівняльною ефективністю. Більшість дітей (43/81%) мали можливість лікуватись на регулярній основі (щомісяця), інші ж 10 дітей (23%) отримували терапію нерегулярно з різних причин (складність у встановленні діагнозу, відсутність забезпечення замісної терапії препаратами ВВІГ). Як вже зазначалось, восьмеро дітей (15%) з первинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200-400 мг/кг, 36 дітей (68%) – 400-600 мг/кг, дев'ятеро (17%) – за схемою 600-800 мг/кг кожні 4 тижні.

У групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією практично всі діти (14/26% із 16) знаходились на регулярній замісній терапії за схемою 400-600 мг/кг щомісяця, а 2 дітей (12,5%) отримували 600-800 мг/кг. Двоє дітей (12,5%) із спадковою гіпогаммаглобулінемією отримували терапію нерегулярно в дозі 400-600 мг/кг. Навіть на фоні проведення регулярної терапії препаратами ВВІГ у дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією виникали бронхіти (у 2/12,5% дітей на початку проведення замісної терапії, в однієї дитини (6%) через 4 місяці від початку терапії, через рік та у 4 дітей (25%) через 3 роки та більше), пневмонії (у 3/19% дітей через рік, через 2 та декілька років від початку терапії), отити (у 2/12,5% дітей через рік та 2 роки після початку замісної терапії), інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин (у 2/12,5% дітей – на початку терапії та через рік). Замісна терапія препаратами ВВІГ у дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією тривала весь період спостереження.

У 2 дітей з хронічним синуситом із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії періодично спостерігались загострення на фоні регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ в дозі 400-600 мг/кг. Один з цих двох пацієнтів мав бронхоектатичну хворобу і короткими періодами отримував препарати ВВІГ в дозі 300 мг/кг замість 400-600 мг/кг. Бронхоектатична хвороба легень спостерігалась у 2 дітей (12,5%) із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, яка виникла у них ще до початку терапії препаратами ВВІГ. На фоні регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ в дозі 400 – 500 мг/кг з інтервалом 3 – 4

тижні загострень бронхоектатичної хвороби практично не виникало, в однієї (6%) з двох дітей зафіксовано випадок гострого бронхіту.

Госпіталізації у дітей із групи спадкової гіпогаммаглобулінемії з приводу тяжких бактеріальних інфекцій не було зафіксовано. П'ятеро дітей (31%) не хворіли бактеріальними інфекціями після початку замісної терапії препаратами ВВІГ, при цьому один хворий почав отримувати необхідне лікування з 2-річного віку. В однієї дитини (6%) із спадковою гіпогаммаглобулінемією на фоні регулярної замісної терапії припинились рецидиви асептичного запалення суглобів. У одного з 2 пацієнтів, який отримував нерегулярно замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 400-600 мг/кг, спостерігались часті рецидиви бронхіту.

Отже, діти із спадковою гіпогаммаглобулінемією з хронічними інфекційними хворобами хворіли значно менше на фоні регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ, а діти, які почали отримувати терапію ще до розвитку хронічних інфекцій не мали ускладнень з боку органів та систем. З метою профілактики загострень хронічних інфекційних хвороб та аутоімунних порушень замісна терапія препаратами ВВІГ повинна проводитись регулярно пожиттєво.

У групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії 9 дітей перебували на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ, а одна дитина – отримувала ВВІГ нерегулярно. Половина дітей (5/50%) лікувались за схемою 600-800 мг/кг з метою швидшої стабілізації рівня IgG та профілактики загострень інфекційних захворювань з інтервалом 4 тижні, 4 дітей (40%) отримували ВВІГ в дозі 400-600 мг/кг, а одна дитина – 200-400 мг/кг. Після початку замісної терапії один пацієнт був госпіталізований з лімфаденітом, проведене хірургічне втручання, в однієї дитини виник бронхіт та ще в однієї – отит. Всі інші діти (7/70%) не хворіли. Тривалість терапії склала у середньому 6 – 12 місяців.

Двоє дітей (50%) з неуточненою гіпогаммаглобулінемією отримували замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200-400 мг/кг, а інших двоє (50%) – 400-600 мг/кг. Троє (75%) з них лікувались регулярно. Госпіталізацій після

початку терапії не було. В дитини із хронічним отитом, персистуючою гноетечею з вуха після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів не виникали загострення захворювання. Замісна терапія препаратами ВВІГ у дітей з цієї групи тривала 6 – 12 місяців.

У групі ЗВІД спостерігалось шестеро дітей. Четверо (66%) дітей із групи ЗВІД отримували інфузії ВВІГ в дозі 400-600 мг/кг, одна дитина (17%) в дозі 600-800 мг/кг та інша дитина (17%) – 200-400 мг/кг. Серед 3 (6%) дітей, які перебували на нерегулярній замісній терапії, двоє (33%) отримували замісну терапію за схемою 700-800 мг/кг, а одна дитина (17%) – 200-400 мг/кг продовжували хворіти на бактеріальні інфекції (бронхіти, пневмонії, гнійні отити, інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин). Троє дітей (6%) із групи ЗВІД не хворіли. У однієї дитини (17%) із ЗВІД та аутоімунного гемолітичною анемією на фоні регулярної замісної терапії припинились гемолітичні кризи. Бронхоектатична хвороба легень виникла лише в однієї дитини (17%) із групи ЗВІД ще до початку замісної терапії препаратами ВВІГ, рецидивів на фоні регулярної замісної терапії не виникало. Замісна терапія препаратами ВВІГ у дітей цієї групи проводилась весь період спостереження, в однієї дитини – 6 місяців. Отже, замісна терапія є життєво необхідною у дітей із групи ЗВІД. Проте з метою досягнення стабілізації стану дітей із ЗВІД, профілактики рекурентних інфекцій та рецидивів хронічних інфекцій, аутоімунних порушень, а також розвитку ускладнень, замісна терапія препаратами ВВІГ повинна проводитись регулярно тривало.

В нашому дослідженні отримували замісну терапію ВВІГ 3 дітей із дефіцитом субкласів IgG в дозі 400-600 мг/кг (2/66%) регулярно та 200-400 мг/кг (1/33%) нерегулярно. У дитини з рецидивними фурункульозами на нерегулярній замісній терапії препаратами ВВІГ в дозі 200-400 мг/кг виник фурункул вуха. Тривалість терапії склала 12 місяців, в однієї дитини – 3 місяці.

Чотири дитини із групи первинного комбінованого імунодефіциту отримували регулярну замісну терапію препаратами ВВІГ, 2 (50%) в дозі 400-600 мг/кг та інших 2 (50%) в дозі 200-400 мг/кг. В однієї дитини через місяць

(25%) після першої інфузії виник абсцес промежини, а в іншій (25%) – правостороння полісегментарна пневмонія, оскільки незважаючи на розпочату замісну терапію препаратами ВВІГ у дітей з первинним комбінованим імунодефіцитом спостерігається супутнє ураження клітинної ланки імунітету. Діти з цієї групи отримували замісну терапію впродовж 2 – 6 місяців.

У дітей із групи ПІД з близьким до норми рівнем IgG спостерігались гострі синусити на фоні замісної терапії препаратами ВВІГ із дозуванням 400-600 мг/кг. В одній дитині (50%) виникла бронхоектатична хвороба до початку замісної терапії на фоні частих пневмоній та бронхітів. На фоні регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ загострень бронхолегеневої патології у цієї дитини не спостерігалось. Замісна терапія препаратами ВВІГ тривала 12 місяців.

Група інших визначених первинних імунодефіцитів включала 6 дітей, 5 (83%) з яких перебували на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ із схемою дозування 400-600 мг/кг. Троє дітей (50%) на фоні лікування не хворіли бактеріальними інфекційними захворюваннями. В дитині із синдромом Незертона впродовж першого року терапії виник отит. В одній з двох дітей із синдромом Ніймеген зафіксовано 3 епізоди бронхіту, а в іншій – бронхіт, лімфаденіт, хоріоретиніт лівого ока. Замісна терапія препаратами ВВІГ у двох дітей із синдромом Ніймеген та одній дитині із синдромом Незертона тривала 12 місяців, в одній дитині із синдромом Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія) проводилась впродовж 6 місяців, а у двох дітей із синдромом Ді-Джорджі – епізодично.

У дитині з гіпер-IgM синдромом на фоні проведення регулярної замісної терапії препаратами ВВІГ впродовж 12 місяців за схемою 400-600 мг/кг не відзначались тяжкі бактеріальні інфекції, зафіксовано лише випадок бронхіту. У дитині з групи дефектів імунної регуляції (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром) на регулярних інфузіях внутрішньовенного імуноглобуліну у дозі 400-600 мг/кг протягом 12 місяців не спостерігалось

пневмоній та бронхітів, проте на момент встановлення діагнозу вже було виявлено бронхоектази обох легень.

Отже, своєчасна діагностика гіпогаммаглобулінемії та початок лікування незадовго після встановлення діагнозу, контроль частоти виникнення інфекцій на замісній терапії ВВІГ, корекція доз ВВІГ у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями дозволили вже через 12 місяців замісної терапії препаратами імуноглобуліну суттєво знизити кількість інфекційних хвороб і загострень хронічних інфекцій у дітей з первинними дефіцитами антитіл, нові хронічні локуси інфекцій не виникали.

Найкраща ефективність проведеної замісної терапії спостерігається при отриманні пацієнтами з первинними гіпогаммаглобулінеміями регулярних інфузій препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну у правильно підібраній дозі. Однак, навіть при регулярному проведенні замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями можуть виникати бактеріальні інфекції. У дітей, які отримували високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну 600-800 мг/кг на нерегулярній основі, фіксувались періодично бактеріальні інфекції та загострення хронічних інфекційних захворювань (хронічний отит, хронічний синусит, хронічний бронхіт). Враховуючи наявність гіпогаммаглобулінемії та ризик розвитку бактеріальних інфекцій, необхідно розглядати питання корекції застосованих доз внутрішньовенного імуноглобуліну та проведення антибіотикопрофілактики в осінньо-зимовий період у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями (спадкова агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами, ЗВІД, гіпер-IgM-синдром, інші визначені синдроми імунодефіциту, дефекти імунної регуляції) та збереженням інфекційного синдрому на фоні проведеного лікування препаратами імуноглобулінів, а у дітей, які не можуть отримувати замісну терапію препаратами ВВІГ на регулярній основі, слід звернути особливу увагу на призначення антибіотиків профілактично тривало. Замісна терапія препаратами ВВІГ у дітей із первинними комбінованими імунодефіцитами

виявилась ефективною і може застосовуватись з метою профілактики бактеріальних інфекцій як до, так і після ТГСК.

У дітей із дефіцитом субкласів IgG, гіпогаммаглобулінемією неуточненою, первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем сироваткових імуноглобулінів, транзиторною гіпогаммаглобулінемією замісна терапія препаратами ВВІГ повинна застосовуватись з урахуванням рівня загального IgG у сироватці крові та наявності рецидивних синопульмонарних інфекцій. У разі відсутності інфекційного синдрому замісна терапія препаратами імуноглобулінів не проводиться, а рівень IgG підлягає контролю в динаміці. У разі виникнення частих бактеріальних інфекцій, неефективності антибактеріальної терапії замісна терапія препаратами ВВІГ призначається в дозі 200 – 400 мг/кг на період 6 місяців з подальшим моніторингом інфекційного синдрому. У пацієнтів з дефіцитом субкласів IgG проведення замісної терапії препаратами ВВІГ може бути на постійній основі за наявності рецидивних бактеріальних інфекцій.

5.3 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями

У даному дослідженні замісну терапію препаратами ВВІГ отримували усі діти з ГЛ (n = 45) та з ГН, нефротичним синдромом (n=7), у яких було виявлено вторинний дефіцит антитіл. 20 дітей із 45 з ГЛ отримували терапію препаратом ритуксимаб та одна дитина з ГН, нефротичним синдромом. В 11 дітей з ГЛ було проведено алоТГСК. У 22 дітей (42,3%) спостерігались тяжкі бактеріальні інфекції, при обстеженні з приводу інфекційного синдрому виявлена гіпогаммаглобулінемія.

З метою оцінки ефективності замісної терапії ВВІГ було проведено аналіз передтрансфузійного рівня сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), а також захворюваності до та після початку проведення лікування.

Таблиця 5.8

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ

Показник	До терапії (n=46)	Через 3 місяці (n=32)	Через 6 місяців (n=20)	P
IgA г/л	0,65 (0,413–1,022)	0,52 (0,323–0,828)	0,33 (0,195–0,87)	0,091
IgM г/л	0,37 (0,145–0,722)	0,21 (0,13–0,448)	0,135 (0,13–0,32)	0,053
IgG г/л	4,58 (3,680–5,870)	6,13 (4,137–7,427)	6,19 (5,377–7,785)	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Крускала-Уолліса. Закон розподілу показників відрізнявся від нормального, представлено медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Наведено середню (на пацієнта) кількість випадків та \pm SD

При проведенні аналізу виявлено вірогідне підвищення рівня сироваткового IgG ($p < 0,001$) на третій та шостий місяці показника у порівнянні із значенням до початку терапії. Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ середній рівень IgG підвищився від 4,58 г/л до 6,19 г/л, середні рівні IgA та IgM знизились. Передрансфузійний рівень IgG через 3 і 6 місяців від початку терапії препаратами ВВІГ становив відповідно 6,13 (4,137–7,427) та 6,19 (5,377–7,785).

Таблиця 5.9

Захворюваність у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ

Інфекційні хвороби	Абс (%)		P
	До початку терапії (n=52)	Після початку терапії (n=52)	
Бронхіти	6 (11,5)	3 (5,8)	0,488
Отити	5 (9,6)	0 (0)	0,057
Інфекції шкіри, м'яких тканин внутрішніх органів	6 (11,5)	1 (1,9)	0,062
Інвазивні інфекції	5 (9,6)	4 (7,7)	>0,99
Пневмонії	12 (23,1)	9 (17,3)	0,626
Синусити	9 (17,3)	7 (13,5)	0,787

Примітки: для проведення порівняння використано точний критерій Фішера.

У таблиці 5.9 представлено кількість випадків інфекційних захворювань у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ. Після початку терапії спостерігалась тенденція до зменшення кількості інфекційних захворювань. При проведенні порівняння критерієм Фішера кількості інфекцій до початку замісної терапії ВВІГ та після завершення замісної терапії ВВІГ кількість пневмоній ($p=0,006$), синуситів ($p=0,046$) та отитів ($p=0,041$) достовірно зменшилась.

Таргетна терапія ритуксимабом суттєво пригнічує В-клітинну ланку імунітету і спричиняє вторинний дефіцит продукції антитіл. Нами була досліджена ефективність проведення замісної терапії препаратами ВВІГ у 20 дітей, що отримували ритуксимаб. Здійснювалось визначення показника

сироваткових імуноглобулінів до початку замісної терапії препаратами ВВІГ та в динаміці через 3, 6 і 12 місяців.

Таблиця 5.10

Рівень сироваткових імуноглобулінів до та після початку проведення замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей, які отримували ритуксимаб

Показник г/л	До терапії	Після початку терапії ВВІГ			P
		Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	
IgA	0,37 (0,13–0,84)	0,26 (0,09–0,57)	0,15 (0,07–0,24)	0,24 (0,17–0,45)	0,307
IgM	0,4 (0,17–0,67)	0,36 (0,02–0,88)	0,29 (0,21–0,58)	0,4 (0,28–0,56)	0,915
IgG	3,35 (1,74–5,4)	5,95 (4,3–7,7)	6,45 (3,67–7,47)	6,63 (5,5–7,3)	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Крускала-Уолліса. Закон розподілу показників відрізнявся від нормального, представлене медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII).

У таблиці 5.10 наведено середні значення передтрансфузійного рівня сироваткових імуноглобулінів до початку замісної терапії препаратами ВВІГ та через 3, 6 і 12 місяців від її початку. При проведенні аналізу виявлено достовірне підвищення рівня IgG сироватки крові ($p < 0,001$) на третьому, шостому та 12-му місяці лікування у порівнянні з результатами до терапії. Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ виявилась ефективною у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями, які приймали ритуксимаб.

Діти з вторинними гіпогаммаглобулінеміями отримували різні дози і схеми ВВІГ. Переважна більшість пацієнтів (44/85%) з вторинними

гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг. Слід відзначити, що у багатьох пацієнтів спостерігалось коливання доз препаратів ВВІГ навіть при проведенні регулярної замісної терапії. Частина дітей отримувала лікування ВВІГ нерегулярно. Спостерігались перерви у призначенні препарату тривалістю кілька місяців, у частини дітей відновлення замісної терапії препаратами ВВІГ відбувалось після виникнення повторних випадків тяжких бактеріальних ускладнень.

Таблиця 5.11

Інфекційні захворювання у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії препаратами ВВІГ у дозі 200-400 мг/кг

Інфекційні хвороби	Абс (%)		P
	До початку замісної терапії ВВІГ (n=44)	Після початку замісної терапії ВВІГ (n=44)	
Бронхіти	6 (13,6)	1 (2,3)	0,074
Отити	6 (13,6)	0 (0)	0,041
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	4 (9,1)	1 (2,3)	0,371
Інвазивні інфекції	5 (11,4)	1 (2,3)	0,134
Пневмонії	12 (27,3)	4 (9,1)	0,080
Синусити	8 (18,2)	4 (9,1)	0,289

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

Як видно з таблиці 5.11, при проведенні аналізу ефективності замісної терапії ВВІГ у дозі 200 – 400 мг/кг у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями спостерігалась тенденція до зниження кількості випадків інфекційних захворювань, однак вірогідної відмінності не виявлено. У частини дітей виникали тяжкі бактеріальні інфекції на тлі замісної терапії препаратами ВВІГ.

Таблиця 5.12

Інфекційні захворювання у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії препаратами ВВІГ у дозі 500 мг/кг

Інфекційні хвороби	Абс (%)		Р
	До початку терапії (n=8)	Після початку терапії (n=8)	
Бронхіти	1 (12,5)	0 (0)	>0,999
Отити	0 (0)	0 (0)	>0,999
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	0 (0)	0 (0)	>0,999
Інвазивні інфекції	1 (12,5)	0 (0)	>0,999
Пневмонії	1 (12,5)	2 (25)	>0,999
Синусити	1 (12,5)	2 (25)	>0,999

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

При проведенні аналізу ефективності замісної терапії ВВІГ у дозі 500 мг/кг у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (8/15%) кількість випадків

інфекційних захворювань зменшилась, проте статистичної значимості також не виявлено ($p > 0,99$) (таблиця 5.12).

На замісній терапії препаратами ВВІГ бактеріальні інфекції утримувались у пацієнтів з гострими лейкеміями, яким призначались низькі дози ВВІГ 200 – 400 мг/кг на нерегулярній основі без подальшого моніторингу рівня IgG. На регулярній замісній терапії ВВІГ в дозі 500 мг/кг бактеріальні інфекції виникали у дітей, які отримували курс ритуксимабу від 4 до 6 доз. На схильність до бактеріальних інфекцій суттєво впливав супутній агранулоцитоз. У дітей виникали також інвазивний аспергільоз та інтерстиціальні пневмонії неуточненої етіології.

Таблиця 5.13

Інфекційні захворювання у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ

Інфекційні хвороби	Абс (%)		p
	До початку терапії (n=21)	Після початку терапії (n=21)	
Бронхіти	2 (9,5)	0 (0)	0,480
Отити	1 (4,8)	0 (0)	>0,999
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	2 (9,5)	0 (0)	0,480
Інвазивні інфекції	1 (4,8)	1 (4,8)	>0,999
Пневмонії	3 (14,3)	5 (23,8)	0,724
Синусити	3 (14,3)	2 (9,5)	>0,999

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

Таблиця 5.14

Інфекційні захворювання у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями на нерегулярній замісній терапії препаратами ВВІГ

Інфекційні хвороби	Абс (%)		р
	До початку терапії (n=31)	Після початку терапії (n=31)	
Бронхіти	5 (16,1)	1 (3,2)	0,134
Отити	5 (16,1)	0 (0)	0,074
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	2 (6,5)	1 (3,2)	>0,999
Інвазивні інфекції	5 (16,1)	0 (0)	0,074
Пневмонії	5 (16,1)	0 (0)	0,074
Синусити	10 (32,3)	2 (6,5)	0,221

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

Аналіз ефективності нерегулярного та регулярного проведення замісної терапії ВВІГ у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями також виявив лише тенденцію до зниження кількості випадків інфекційних захворювань (табл. 5.13, табл. 5.14). У частини дітей проведення замісної терапії ВВІГ не дозволяло досягти гарної ефективності щодо запобігання розвитку бактеріальних інфекцій.

Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ була призначена дітям з вторинним дефіцитом антитіл у зв'язку з виникненням тяжких бактеріальних інфекцій (42,3%), а також з профілактичною метою для контролю інфекційного синдрому на тлі імуносупресивної терапії. Більшість пацієнтів цієї групи

отримували замісну терапію ВВІГ нерегулярно (31/60%), подальший контроль рівня сироваткових IgG, IgA та IgM не завжди проводився у дітей, які продовжували отримувати поліхіміотерапію та мали знижені рівні сироваткових антитіл.

З метою підвищення ефективності лікування вторинних гіпогаммаглобулінемій рекомендовано проводити моніторинг рівня IgG весь період захворювання та отримання пацієнтом імуносупресивної терапії, а також призначення замісної терапії ВВІГ регулярно з корекцією доз у пацієнтів, у яких виникають бактеріальні інфекції. Наявність тяжкої нейтропенії у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями посилює ризик виникнення тяжких бактеріальних, а також грибкових інфекцій, що обумовлює необхідність в антибіотикопротекції та призначенні протигрибкової терапії.

5.3.1 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з гострими лейкеміями

Пацієнти з гострими лейкеміями отримували курси хіміотерапевтичних препаратів, у лікування 20 пацієнтів було включено ритуксимаб, а 11 було проведено алоТГСК. У зв'язку з ризиком виникнення інфекцій внаслідок імуносупресивного впливу поліхіміотерапії усім дітям призначалась тривала антибіотикопротекція. Більшість дітей отримували також системну антимікотичну та антивірусну терапію профілактично. Не дивлячись на це, у них продовжували виникати інфекції з тяжким перебігом. До початку замісної терапії ВВІГ бактеріальні інфекції виникли у 24/53% дітей з ГЛ, а 21/47% дитина не хворіла бактеріальними інфекціями.

На фоні контролю рівня імуноглобулінів сироватки крові пацієнти з ГЛ отримували замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг (39/87% дітей) та 500 мг/кг (6/13% дітей), дози 600-800 мг/кг вводились ситуативно у

декількох пацієнтів. Інтервали між введеннями були 1 – 4 тижні. Варто зазначити, що у багатьох дітей були перерви у контролі рівня IgG та проведенні замісної терапії препаратами ВВІГ.

Таблиця 5.15

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей з гострими лейкеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ

Показник	До початку терапії (n=39)	Через 3 місяці (n=30)	Через 6 місяців (n=17)	P
IgA г/л	0,56 (0,38–0,91)	0,48 (0,3–0,82)	0,36 (0,14–0,52)	0,025
IgM г/л	0,35 (0,13–0,58)	0,19 (0,13–0,44)	0,13 (0,13–0,32)	0,026
IgG г/л	4,79 (4,1–6,19)	6,99 (5,63–9,65)	6,56 (5,66–8,27)	<0,001

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Критерій Джонкхієра-Терпстра для виявлення тренду.

На фоні проведення замісної терапії препаратами ВВІГ рівень сироваткового IgG у пацієнтів підвищився через 3 та 6 місяців ($p < 0,001$). Однак, виявлено поступове зниження показників IgA та IgM з часом ($p = 0,025$ та $p = 0,026$, відповідно), що свідчить про поглиблення дефіциту антитіл на тлі поліхіміотерапії. Рівень IgA був низьким у 29/64% дітей, а рівень IgM – 34/76% дітей.

Деякі діти перебували на замісній терапії препаратами ВВІГ 3 місяці, інші від 6 місяців до 1,2 років. У більшості дітей рівні IgA та IgM були нижчими за вікову норму, але рівень IgG нормалізувався, хоча згодом знову знижувався при припиненні замісної терапії. Діти з групи ГЛЛ (32/71%) отримували замісну терапію препаратами ВВІГ від 2 до 12 місяців. Тривалість замісної терапії препаратами у дітей з групи ГМЛ (10/22%) склала 3 – 12 місяців, при цьому одна дитина отримувала замісну терапію впродовж 2 років з великими інтервалами між введеннями. У дітей з групи ГЛ із змішаним фенотипом (3/7%)

замісна терапія проводилась 3, 6 та 14 місяців. 20/44% дітей із групи гострих лейкемій отримували ритуксимаб (17 дітей з ГЛЛ, двоє дітей із групи ГМЛ, одна дитина із групи ГЛ зі змішаним фенотипом). У двох дітей замісна терапія препаратами ВВІГ тривала 14 місяців, в однієї дитини – 15 місяців, у трьох дітей – 12 місяців, у двох дітей – 6 місяців, в однієї дитини – 5 місяців, у двох дітей – 4 місяці, у чотирьох дітей – 3 місяці, у 5 дітей – епізодично. Отже, у дітей з ГЛ застосовувались різні за тривалістю схеми замісної терапії ВВІГ.

Таблиця 5.16

Середня тривалість замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з гострими лейкеміями в залежності від лікування ритуксимабом

Показник	Me (Q _I – Q _{III})		P
	Діти, які не отримували ритуксимаб (n=25)	Діти, які отримували ритуксимаб (n=20)	
Тривалість лікування препаратом ритуксимаб у місяцях	3 (1 – 6)	4 (2,5 – 12)	0,155

Примітки: для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Закон розподілу значень показника відрізняється від нормального, тому для представлення даних розраховуємо медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III})

У результаті проведення порівняння середньої тривалості замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з ГЛ не виявлено значної відмінності у дітей, які отримували патогенетичну терапію препаратом ритуксимаб та у дітей, які її не отримували (p=0.155). Замісна терапія препаратами ВВІГ тривала в середньому 3 місяці (1 – 6) у дітей, які не отримували ритуксимаб, та 4 місяці (2,5 – 12) у

дітей, які отримували лікування препаратом ритуксимаб. Як вже зазначалось раніше, крім ритуксимабу пацієнти з ГЛ також отримували інші хіміотерапевтичні препарати, які можуть призводити до дефіциту антитіл і потребувати тривалої замісної терапії ВВІГ.

Таблиця 5.17

Інфекційні захворювання у дітей з гострими лейкеміями на замісній терапії препаратами ВВІГ

Інфекційні хвороби	До терапії (n=45)	На замісній терапії (n=45)	P
Бронхіти	5/11%	0	0,074
Отити	3/7%	0	0,249
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	5/11%	1/2%	0,221
Інвазивні інфекції	5/11%	2/4%	0,371
Пневмонії	11/24%	2/4%	0,027
Синусити	8/18%	2/4%	0,114

Примітка: використано критерій Мак-Немара

Як видно з таблиці 5.17, на замісній терапії препаратами ВВІГ у дітей з ГЛ кількість випадків пневмоній статистично значимо зменшилась ($p=0,027$), також спостерігалась тенденція до зниження кількості бактеріальних інфекцій інших локусів та інвазивних інфекцій.

У частини дітей замісну терапію було призначено вже після виникнення бактеріальних інфекцій тяжкої природи: в однієї дитини з ГЛЛ після виникнення пансинуситу, пневмонії бактеріально-грибкової етіології, помірного зниженні рівня IgG < 7 г/л; у дитини з ГМЛ у проміжках між декількома інфузіями ВВІГ у дозі 400 мг/кг діагностована інтерстиціальна пневмонія та абсцес печінки; у дитини з ГМЛ після виникнення пневмонії з

емпієюю плеври; у двох пацієнтів з ГЛЛ замісну терапію було розпочато після виникнення сепсису та нижньодольової пневмонії. У дитини з ГЛЛ до початку замісної терапії ВВІГ виник отит та пневмонія бактеріально-грибкової етіології.

На замісній терапії у деяких дітей з ГЛ виникали бактеріальні та грибкові інфекції. У перший місяць замісної терапії ВВІГ 400 мг/кг у пацієнта з ГЛЛ та у перші 3 місяці замісної терапії ВВІГ 500 мг/кг у пацієнта з ГЛ зі змішаним фенотипом після ТГСК виник гайморит. У дитини з ГЛЛ на нерегулярній терапії ВВІГ 300 мг/кг також виникали синусити.

У дитини з ГМЛ після ТГСК, лікування ритуксимабом (6 доз) на регулярній замісній терапії 500 мг/кг виник пансинусит, сіалоаденіт, а після завершення замісної терапії ВВІГ – інвазивний аспергільоз (пневмонія). Ще одна дитини з ГЛЛ на фоні терапії препаратом ритуксимаб (6 доз) та регулярній замісній терапії ВВІГ 300 мг/кг хворіла на пневмонію, бронхіт та синусит. У пацієнта з ГЛ зі змішаним фенотипом після ТГСК, терапії ритуксимабом (5 доз) на регулярній замісній терапії ВВІГ 500 мг/кг виникла пневмонія, а також інтерстиціальна пневмонія у дитини з ГЛЛ після ТГСК на регулярній замісній терапії ВВІГ 400 мг/кг. На нерегулярній замісній терапії ВВІГ 400 мг/кг діагностовано інвазивний аспергільоз (пневмонія) у дитини з ГЛЛ.

Отже, на замісній терапії препаратами ВВІГ у двох пацієнтів зафіксовано пневмонії бактеріального походження та у двох дітей виникла пневмонія грибкової етіології (інвазивний аспергільоз). Інтерстиціальні пневмонії у дітей з гострими лейкозами були неуточненої етіології. Одна з трьох дітей, у якої виник інвазивний аспергільоз, не отримувала протигрибкову системну терапію профілактично. У багатьох пацієнтів з гострими лейкеміями після завершення замісної терапії ВВІГ рівень IgG продовжував знижуватися до 6-7 г/л та нижче, але регулярний контроль рівня сироваткових імуноглобулінів не проводився.

В результаті проведення тяжкої імуносупресивної терапії (хіміотерапії, променевої терапії, терапії глюкокортикоїдами) у дітей розвивався тяжкий імунодефіцит з ураженням Т- і В-клітинної ланок імунної системи. Внаслідок пригнічення В-лімфоцитів розвивалась гіпогаммаглобулінемія. У всіх дітей, у

яких замісна терапія ВВІГ була неефективною і виникали інфекції, спостерігався супутній агранулоцитоз. При цьому частина дітей отримувала низькі дози ВВІГ, у інших дітей були нерегулярні введення препарату з тривалими перервами.

Таблиця 5.18

Інфекційні захворювання у дітей з гострими лейкеміями на замісній терапії препаратами ВВІГ за схемою 200-400 мг/кг

Інфекційні хвороби	Абс (%)		Р
	До початку терапії (n=39)	Після початку терапії (n=39)	
Бронхіти	4 (10,3)	0 (0)	0,134
Отити	4 (10,3)	0 (0)	0,134
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	4 (10,3)	1 (2,6)	0,371
Інвазивні інфекції	5 (12,8)	1 (2,6)	0,134
Пневмонії	11 (28,2)	5 (12,8)	0,181
Синусити	7 (17,9)	4 (10,3)	0,450

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

При проведенні аналізу ефективності замісної терапії ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг у дітей з ГЛ за кількістю випадків інфекційних захворювань спостерігалась тенденція до їх зниження: бронхіти $p=0,134$, отити $p=0,134$, інфекції шкіри та внутрішніх органів $p=0,371$, інвазивні інфекції $p=0,134$, пневмонії $p=0,181$ синусити $p=0,450$.

Таблиця 5.19

Інфекційні захворювання у дітей з гострими лейкеміями на замісній терапії
препаратами ВВІГ у дозі 500 мг/кг

Інфекційні хвороби	Абс (%)		Р
	До початку терапії (n=39)	Після початку терапії (n=39)	
Бронхіти	0 (0)	0 (0)	>0.999
Отити	0 (0)	0 (0)	>0.999
Інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів	0 (0)	0 (0)	>0.999
Інвазивні інфекції	1 (17)	0 (0)	>0.999
Пневмонії	1 (17)	2 (33)	>0.999
Синусити	1 (17)	2 (33)	>0.999

Примітки: для порівняння використано критерій Мак-Немара для пов'язаних вибірок

Чотири пацієнти, яким було проведено ТГСК, отримували замісну терапію ВВІГ в дозі 500 мг/кг регулярно з метою профілактики бактеріальних інфекцій, і двоє з цих дітей не хворіли. В одного пацієнта з ТГСК, який отримав терапію ритуксимабом (10 доз) до початку терапії ВВІГ виник 1 епізод гаймороектоїдиту, а також 2 епізоди синуситу спостерігались у нього вже після початку замісної терапії ВВІГ ($p > 0.999$). У двох пацієнтів, які отримували ритуксимаб, виникла бактеріальна пневмонія ($p > 0.999$) на замісній терапії ВВІГ. До початку замісної терапії ВВІГ в однієї дитини з виник перитоніт.

Важливим у дітей з ГЛ є контроль рівня сироваткових імуноглобулінів до початку замісної терапії, під час її проведення та впродовж 6-12 місяців після

завершення хіміотерапії. Остаточне рішення про завершення контролю рівня сироваткових імуноглобулінів необхідно прийняти шляхом аналізу попередніх результатів рівня IgA, IgM, IgG (після терапії препаратом ритуксимаб зниження рівня антитіл може спостерігатись впродовж 2 років) та оцінки наявності/відсутності рецидивів основного захворювання.

Отже, дітям з гострими лейкеміями рекомендовано визначення рівня сироваткових імуноглобулінів IgG, IgA, IgM до початку та на фоні проведення хіміотерапії з метою виявлення вторинної гіпогаммаглобулінемії. Важливим є контроль субпопуляцій В-лімфоцитів, насамперед, дітям, що отримали лікування ритуксимабом або іншими моноклональними антитілами анти-CD20. Аналіз випадків інфекційних захворювань визначає клінічні критерії, які враховуються разом з імунологічними показниками для призначення замісної терапії препаратами імуноглобуліну дітям з вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Слід розглянути призначення терапії препаратами ВВІГ в дозі 400-500 мг/кг з інтервалом 4 тижні при наявності рецидивних бактеріальних інфекцій, зниженні рівня загального IgG нижче 7 г/л або зниженні рівня IgG нижче ніж 2 стандартні відхилення від вікової норми.

5.3.2 Оцінка ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом

У групі дітей з ГН, нефротичним синдромом спостерігалось семеро дітей. Усім дітям проводилось лікування ВВІГ. Троє дітей з ГН, нефротичним синдромом, ускладненим ХХН, отримували замісну терапію ВВІГ регулярно впродовж 6 – 8 місяців. Один з цих трьох пацієнтів, який отримував курс ритуксимабу і на момент дослідження знаходився у періоді ремісії хронічного ГН, перебував на регулярній терапії ВВІГ у дозі 400 – 500 мг/кг щомісячно впродовж 8 місяців. На фоні регулярної терапії ВВІГ рівень IgG нормалізувався, інфекції не виникали. У іншого пацієнта (отримував циклоспорин, пульс-терапію преднізолоном) до початку замісної терапії ВВІГ

виник отит, а на фоні регулярної замісної терапії впродовж 6 місяців у дозі 200 мг/кг не хворів бактеріальними інфекціями, проте рівень IgG до кінця не нормалізувався, а після закінчення терапії ВВІГ у даного пацієнта спостерігався гострий бронхіт. Ще в однієї дитини на фоні регулярної замісної терапії впродовж 7 місяців (500 мг/кг 4 місяці та ще 3 місяці 300 мг/кг) спостерігався бронхіт лише на початку проведення замісної терапії ВВІГ, далі він не хворів інфекціями, проте передтрансфузійний рівень IgG був все ж таки зниженим.

Інші чотири дитини отримували замісну терапію ВВІГ нерегулярно (трьох дітей з гострим ГН та одна з хронічним ГН). Одному з таких пацієнтів з гострим ГН призначено ВВІГ в дозі 200 мг/кг після виникнення пневмонії, рівень IgG нормалізувався. Ще один пацієнт з гострим ГН отримав ВВІГ в дозі 350 мг/кг після чого рівень IgG нормалізувався, був швидко виписаний у зв'язку з успішним лікуванням гострого ГН. Одна дитина мала ХХН на тлі хронічного ГН та вторинний дефіцит антитіл, отримувала ВВІГ в дозі 200 мг/кг при госпіталізації, періодично хворів бронхітами. Крім того, для лікування інфекцій ці пацієнти отримували антибіотикотерапію. Усі діти мали добру переносимість препаратів ВВІГ.

Отже, замісна терапія ВВІГ мала позитивний ефект у дітей з гострим та хронічним ГН, нефротичним синдромом, ХХН. Найкращий її ефект спостерігався у дітей, які отримували ВВІГ у дозі 400 – 500 мг/кг, проте виникла необхідність у подальшому контролі рівня IgG з метою вирішення необхідності у подальшому призначенні ВВІГ. Нормалізація рівня IgG відбувалась швидше у дітей, які досягли позитивного ефекту від лікування основного захворювання (гострого ГН), зникненні протеїнурії.

При хронічному ГН гіпогаммаглобулінемія тривала довше у зв'язку з активністю патологічного процесу, застосуванні імуносупресивної терапії. Діти з хронічним ГН, ХХН та тривалою втратою білка не досягли повної нормалізації рівнів імуноглобулінів (IgG підвищився, але коливався в межах 2-3,8 г/л), а також у них спостерігалось зниження субпопуляцій лімфоцитів. Середній рівень IgG становив у них 3,0 г/л до початку замісної терапії ВВІГ та

4,57 г/л після початку замісної терапії ВВІГ, а середній рівень білка у сечі до терапії становив 5,76 г/л, а після – 1,9 г/л.

Згідно проведеного аналізу рівень сироваткового IgG у дітей з ГН, нефротичним синдромом підвищився через 6 місяців після початку проведення замісної терапії препаратами ВВІГ з 1,8 г/л до 5,6 г/л, кількість інфекційних захворювань знизилась. Слід відзначити, що у дітей з ГН були нормальні показники рівня сироваткових імуноглобулінів IgA (1,65 г/л) та IgM (0,7 г/л). У даному дослідженні доведено, що замісна терапія препаратами ВВІГ є ефективною та безпечною у дітей із вторинною гіпогаммаглобулінемією, яка виникає внаслідок втрати білка у дітей з гострим та хронічним ГН, нефротичним синдромом.

З метою покращення ефективності проведення замісної терапії ВВІГ у дітей з ГН, нефротичним синдромом необхідний регулярний моніторинг рівня IgG, частоти інфекційних захворювань, а також призначення препаратів ВВІГ на регулярній основі (щомісяця). Початковий контроль рівня сироваткових імуноглобулінів, а також дослідження клітинного імунітету варто здійснювати до призначення імуносупресивної терапії і продовжити далі на фоні отримання пацієнтом імуносупресивних препаратів.

Згідно даних сучасних досліджень деякі препарати ВВІГ можуть містити стабілізатори (цукроза, глюкоза, мальтоза або амінокислоти такі як гліцин, пролін). Цукроза введена внутрішньовенно може накопичуватись у проксимальних канальцях нирок і призводити до гіперосмолярності та пошкодження нирок. У пацієнтів з нирковою дисфункцією введення цукрози у дозі 1 г/кг може призвести до гострого ураження нирок. При введенні ВВІГ з метою замісної терапії у дозі 0,35 – 2,0 г/кг (що відповідає навантаженню сахарозою 0,58 – 3,4 г/кг) може виникати гостре ураження нирок [13,83].

Рекомендована початкова доза ВВІГ у дітей з ГН, нефротичним синдромом 200 мг/кг з подальшим її підвищенням до 400 – 500 мг/кг у разі необхідності (наявність рецидивних бактеріальних інфекцій) та доброї переносимості. У

даному дослідженні доведено, що замісна терапія препаратами ВВІГ є ефективною та безпечною у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Таблиця 5.20

Захворюваність у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом на замісній терапії препаратами ВВІГ

Інфекційні хвороби	До терапії (n=7)	На замісній терапії (n=7)
Бронхіти	2/28,5%	3/43%
Отити	2/28,5%	0
Інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин	1/14%	0
Пневмонії	1/14%	0
Синусити	1/14%	0

Отже, при проведенні аналізу рівня сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у 53 дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями до початку замісної терапії препаратами ВВІГ та після її початку виявлено достовірне підвищення рівня IgG ($p < 0,001$) на третьому, шостому та 12-му місяці лікування у порівнянні з результатами до терапії. На фоні регулярних інфузій препаратів ВВІГ кількість пневмоній ($p=0,001$), інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин ($p<0,001$), гнійних отитів ($p=0,001$), а також госпіталізацій ($p<0,001$) значно знизилась на тлі достовірного підвищення рівня сироваткового IgG ($p<0,001$) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. У результаті відбулося зниження кількості госпіталізацій ($p<0,001$) в середньому на 2,5 (95% ВІ 1,5 – 3,0) після початку замісної терапії препаратами ВВІГ ($2,72\pm 2,41$ та $0,11\pm 0,5$, відповідно). При проведенні замісної терапії препаратами ВВІГ на нерегулярній основі захворюваність та кількість госпіталізацій ($p=0,023$) також

знизились, проте все ж таки виникали пневмонії та бронхіти. Регулярна замісна терапія препаратами ВВІГ виявилась ефективнішою. Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ є ефективною та значно покращує якість життя дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями шляхом зниження кількості випадків інфекційних захворювань та їх ускладнень, госпіталізацій на тлі поступового підвищення рівня сироваткових імуноглобулінів.

При своєчасному встановленні діагнозу та вчасно розпочатій замісній терапії препаратами ВВІГ можна запобігти розвитку хронічних захворювань (хронічний синусит, хронічний отит, хронічний бронхіт) та їх ускладнень (бронхоектатична хвороба легень, холестеатома) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. При виборі необхідного режиму дозування внутрішньовенного імуноглобуліну необхідно орієнтуватися за вихідним рівнем сироваткового IgG та тим, який вважається нормальним для певного віку, наявності хронічних інфекційних захворювань та їх ускладнень, аутоімунних хвороб. Ключовим для контролю стану таких дітей є моніторинг передтрансфузійного рівня сироваткового IgG при проведенні замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну, фіксація випадків інфекційних захворювань, нагляд за динамікою клінічних проявів аутоімунних патологій, перегляд дозування препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну з метою досягнення того рівня сироваткового IgG, при якому відбудеться стабілізація стану дитини, а також проведення антибіотикопрофілактики. В середньому доза ВВІГ складає 400 – 600 мг/кг з інтервалом введення 4 тижні. Діти із спадковою гіпогаммаглобулінемією, ЗВІД, гіпер-IgM-синдромом отримують замісну терапію препаратами ВВІГ пожиттєво. Проведення замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей із первинними комбінованими імунодефіцитами виявилась ефективною і може застосовуватись з метою профілактики бактеріальних інфекцій та стабілізації загального стану до проведення трансплантації стовбурових клітин. У дітей із дефіцитом субкласів IgG, гіпогаммаглобулінемією неуточненою, первинним імунодефіцитом з близьким до норми рівнем сироваткових імуноглобулінів, транзиторною

гіпогаммаглобулінемією замісна терапія препаратами ВВІГ повинна застосовуватись з урахуванням рівня загального IgG у сироватці крові та наявності рецидивних синопульмонарних інфекцій.

Замісна терапія призначалась дітям з вторинними гіпогаммаглобулінеміями у зв'язку з виникненням тяжких бактеріальних інфекцій, а також з профілактичною метою для контролю інфекційного синдрому на тлі імуносупресивної терапії. При проведенні аналізу рівня сироваткових антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (45 дітей з ГЛ та семеро дітей з ГН, нефротичним синдромом) до та після початку проведення замісної терапії препаратами ВВІГ виявлено підвищення ($p < 0,001$) на третій та шостий місяці показника IgG (у порівнянні із значенням до початку терапії). Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ середній рівень IgG підвищився від 4,5 г/л до 6,19 г/л. Після початку терапії захворюваність знизилась. Більшість дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями отримували замісну терапію ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг. При проведенні аналізу захворюваності на бактеріальні інфекції до та після початку замісної терапії ВВІГ було виявлено лише тенденції до зниження кількості випадків інфекційних захворювань. У дітей з гострими лейкеміями, у яких замісна терапія ВВІГ була неефективною і виникали інфекції, спостерігався супутній агранулоцитоз. При цьому частина дітей отримувала низькі дози ВВІГ, у інших дітей були нерегулярні введення препарату з тривалими перервами. При хронічному ГН гіпогаммаглобулінемія тривала довше у зв'язку з активністю патологічного процесу, застосуванні імуносупресивної терапії. Середній рівень білка у сечі до терапії становив 5,76 г/л, а після – 1,9 г/л. З метою підвищення ефективності лікування вторинних гіпогаммаглобулінемії рекомендовано проводити моніторинг рівня IgG весь період захворювання та отримання пацієнтом імуносупресивної терапії, а також призначення замісної терапії ВВІГ регулярно з корекцією доз у пацієнтів, у яких виникають бактеріальні інфекції. Наявність тяжкої нейтропенії у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями посилює ризик виникнення тяжких бактеріальних, а

також грибкових інфекцій, що обумовлює необхідність в антибіотикопрфілактиці та призначенні протигрибкової терапії.

Перелік публікацій

1. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Оценка эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10(1): 29-38. 10.34883/PE.2022.10.1.010

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У даному дослідженні обгрунтовані підходи до вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями шляхом оцінки рівня сироваткових антитіл, кількості випадків інфекційних захворювань та їх ускладнень, госпіталізацій до та після проведення замісної терапії препаратами ВВІГ, а також аналізу ефективності різних схем замісної терапії препаратами ВВІГ.

Найбільш поширеними первинними імунодефіцитами (ПІД) є первинні (вроджені) гіпогаммаглобулінемії, які нараховують понад 50% вродженої патології імунної системи. [1]. За даними досліджень Мережі центрів Jeffrey Modell (налічує 556 експертних лікарів у 78 країнах), на 2013 рік 17225 пацієнтів з первинними імунодефіцитами отримують замісну терапію препаратами імуноглобулінів, і їх число щороку зростає (V. Modell, L. Notarangelo, 2014), а у 2015 році (605 експертних лікарів у 84 країнах) поширеність пацієнтів із діагнозом первинні гіпогаммаглобулінемії склала 63,4% у США (19437 випадків), 47,7% міжнародні дані (28111) і 53% по всьому світу (47.548). Визначені (чітко окреслені) синдроми з імунодефіцитами склали 16,3% (4999) у США, 11,2% (6598) міжнародні дані і 12,9% (11597) по всьому світу [131]. На сьогодні все більш актуальними стають вторинні гіпогаммаглобулінемії. Поширеність вторинної гіпогаммаглобулінемії на сьогодні у 30 разів перевищує поширеність первинної, що є наслідком широкого застосування терапії онкологічних, запальних та аутоімунних патологій, яка чинить вплив на В-лімфоцити [11, 12].

Серед 53 дітей з первинними імунодефіцитами, які увійшли у дослідження, спостерігались різні ступені порушення продукції антитіл: тяжкі (23), мінорні (19), комбіновані і з синдромальними рисами (10), а також одна дитина з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом. Також у наше дослідження було включено 52 дитини з вторинними гіпогаммаглобулінеміями: 45 дітей з

онкогематологічними захворюваннями (ГЛЛ, ГМЛ, ГЛ зі змішаним фенотипом) та семеро дітей з нефротичним синдромом, гострим або хронічним гломерулонефритом.

При проведенні аналізу частоти виникнення більшості інфекційних захворювань у залежності від ступеня тяжкості гіпогаммаглобулінемії (0-2 г/л, 2-4 г/л, 4-7 г/л) не було виявлено статистично значимої відмінності ($p > 0,05$) за більшістю інфекційних захворювань у різних групах дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. У дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями статистично значимо частіше виникали бронхіти у групі дітей з тяжкою гіпогаммаглобулінемією, а також були виявлені тенденції до збільшення кількості інфекційних та аутоімунних хвороб у дітей з тяжкою та середньою гіпогаммаглобулінемією. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями частіше виникали інфекційні хвороби при середній та помірній гіпогаммаглобулінемії.

За результатами дослідження встановлено, що рецидивні інфекції бактеріального походження були найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення. Поряд з інфекційним синдромом аутоімунні захворювання виявились не лише основними клінічними проявами у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, але й маніфестацією первинних гіпогаммаглобулінемій. Алергічні хвороби також спостерігались у таких пацієнтів. Розвиток бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів внаслідок несвоєчасної діагностики недостатності антитіл. Часті бактеріальні інфекції, рецидивні запальні ураження суглобів, порушення фізичного розвитку є показаннями до визначення рівня сироваткових антитіл.

При проведенні аналізу клінічних проявів за основними групами первинних імунодефіцитів (тяжкі гіпогаммаглобулінемії, мінорні дефіцити антитілоутворення, комбіновані ІД) виявлено вірогідні відмінності за частотою

виникнення бронхіту ($p < 0,001$), при цьому у групі тяжких гіпогаммаглобулінемій бронхіти зустрічались найчастіше ($p < 0,05$). Пневмонії, інвазивні інфекції, отити, інфекції шкіри та м'яких тканин виникали однаково часто у всіх групах ПД, вірогідних відмінностей за даними інфекційними захворюваннями виявлено не було ($p = 0,082$, $p = 0,771$, $p = 0,226$, $p = 0,056$). За кількістю аутоімунних захворювань у всіх групах ПД також не виявлено статистично значимої відмінності ($p = 0,060$). Перебіг інфекційних хвороб супроводжувався виникненням ускладнень (мастоїдит, емпієма, плеври, бронхоектатична хвороба), групи ПД відрізнялись між собою за їх кількістю ($p = 0,012$). При попарному порівнянні виявлено статистично значиму відмінність кількості інфекційних ускладнень між групою тяжких гіпогаммаглобулінемій та комбінованими імунодефіцитами, у пацієнтів з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями зустрічалось більше ускладнень інфекційних хвороб ($p < 0,05$). Групи ПД також статистично значимо відрізнялись за кількістю хронічних захворювань (хронічний отит, хронічний бронхіт, хронічний синусит) $p = 0,038$. Отже у результаті проведеного аналізу можна зробити висновок, що тяжкі бактеріальні інфекції виникали не лише у дітей з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями, а у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемій. Ускладнення бактеріальних інфекцій зустрічались частіше у групі дітей з тяжкими гіпогаммаглобулінеміями.

Середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) були знижені у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемій. В результаті аналізу рівня сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG до початку замісної терапії препаратами ВВІГ було виявлено статистично значущу відмінність між показниками сироваткових імуноглобулінів у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемій за критерієм Крускала–Уолліса ($p = 0,01$; $p = 0,006$ і $p = 0,01$ відповідно). Рівень IgG ($1,77 \pm 2,61$ г/л) у сироватці крові був найнижчим у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. При дослідженні субпопуляцій лімфоцитів виявлено, що абсолютна кількість та відносний показник В-лімфоцитів були найнижчими у групі дітей зі спадковою

гіпогаммаглобулінемією – $0,27 \pm 0,22\%$ ($13,7 \pm 14,1 \times 10^9$) порівняно з іншими групами первинних гіпогаммаглобулінемій.

У власному дослідженні вивчалась ефективність проведення замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. У дітей досліджуваних груп проводилась оцінка рівня сироваткових імуноглобулінів, кількості госпіталізацій та випадків інфекційних захворювань до та після початку лікування препаратами ВВІГ. Незадовго після виявлення гіпогаммаглобулінемії діти починали отримувати замісну терапію препаратами ВВІГ. Середній вік початку замісної терапії ВВІГ у різних у групах первинних гіпогаммаглобулінемій був різним: у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії становив 5 років, у групі транзиторної гіпогаммаглобулінемії – 1 рік, у групі ЗВІД – 10,2 роки, у групі гіпогаммаглобулінемії неуточненої – 4,3 роки, у групі інших визначених первинних імунодефіцитів – 3,1 роки, у групі первинних комбінованих імунодефіцитів – 1,4 роки, у групі дефіциту субкласів IgG – 8,7 роки, у групі первинного імунодефіциту з близьким до нормального рівнем імуноглобулінів – 10 років. У дитини з гіпер-IgM синдромом замісну терапію ВВІГ розпочато у віці двох років, а у дитини з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом – у віці чотирьох років.

При проведенні аналізу виявлено достовірне підвищення рівня IgG ($p < 0,001$) на третьому, шостому та 12-му місяці лікування у порівнянні з результатами до замісної терапії ВВІГ. При цьому рівень показника IgG на 3 місяць, 6 місяць та через 12 місяців статистично значимо вищий ($p < 0,05$) ніж до лікування. Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ захворюваність на бактеріальні інфекції знизилась у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями (пневмонії, бронхіти, гнійний отит, інвазивні інфекції, інфекції шкіри, її придатків та м'яких тканин) через 12 місяців ($p < 0,001$, $p = 0,031$). Також знизилась кількість госпіталізацій $p < 0,001$ ($2,72 \pm 2,41$ випадків до початку терапії та $0,17 \pm 0,73$ через 12 місяців після її початку).

В роботі також проведено оцінку ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які отримували лікування на регулярній (43/81%) та нерегулярній основі (10/19%). Кількість пневмоній ($p=0,001$), інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин ($p<0,001$), отитів ($p=0,001$), а також госпіталізацій ($p<0,001$) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями значно знизилась на регулярній замісній терапії препаратами ВВІГ. У дітей на нерегулярній замісній терапії ВВІГ виявились тенденції до зниження інфекційних захворювань різних локусів, а також знизилась кількість госпіталізацій ($p=0,023$).

У власному дослідженні замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200 – 400 мг/кг отримували восьмеро дітей (15%) з первинними гіпогаммаглобулінеміями, у дозі 400 – 600 мг/кг отримували 36/68% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а у дозі 600 – 800 мг/кг отримували дев'ять (17%) дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Різні дози ВВІГ обумовлені основним діагнозом та важкістю перебігу гіпогаммаглобулінемії. У результаті у дітей із різними схемами замісної терапії (200-400 мг/кг, 400-600 мг/кг та 600-800 мг/кг) знизилась захворюваність на бактеріальні інфекції, а також кількість госпіталізацій ($p=0,016$, $p<0,001$, $p=0,031$). Найефективнішою була замісна терапія ВВІГ в дозі 400 – 600 мг/кг. На замісній терапії ВВІГ бактеріальні інфекції виникали у пацієнтів в осінньо-зимовий період, а також у разі нерегулярного введення ВВІГ або введення у дозі яка не відповідала ступеню тяжкості.

З метою дослідження захищеності від вакцинокерованих інфекцій у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які перебували на замісній терапії препаратами ВВІГ, проведено визначення специфічних антитіл до гепатиту В, поліомієліту, правця, дифтерії, кору та краснухи. Середній рівень IgG до дифтерії становив 0,465 (0,315 – 0,775) МО/мл, до правця – 1,325 (0,835 – 2,925) МО/мл, поліомієліту – 11,2 (8,85 – 16,75) МО/мл. Середній рівень IgG до кору був 1367 (640,375 – 1834,1) МО/мл, до краснухи – 97,8 (49,3 – 299,15) МО/мл та

до гепатиту В – 109,9 (62,925 – 141,6) МО/мл. Ці показники свідчать про достатній рівень захищеності від вакцинокерованих вірусних та бактеріальних інфекцій.

У дітей з гострими лейкеміями (ГЛЛ, ГМЛ, ГЛ зі змішаним фенотипом) серед інфекційних хвороб до початку замісної терапії препаратами ВВІГ найчастіше зустрічались інфекції верхніх (синусити) та нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів (рецидивний фурункульоз, панарицій, періанальний целюліт, абсцес нирки, абсцес селезінки та абсцес печінки), а також інвазивні інфекції (сепсис, перитоніт, менінгоенцефаліт). Не так часто виникали інфекції ока, отити, грибкові інфекції (аспергільоз). Гострі алергічні реакції (набряк Квінке, анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз) та алергічні захворювання (алергічний дерматит, бронхіальна астма), розлади психіки та поведінки, хронічна хвороба нирок, дефіцитна анемія, остеопороз, білково-енергетична недостатність виявились характерними у пацієнтів з гострими лейкозами. Ендокринні захворювання включали вторинний гіпотиреоз, вторинний гіпогонадизм, вторинний гіпогеніталізм. У деяких дітей діагностовано гепатит В та гепатит С. У групі дітей з ГН, нефротичним синдромом хронічна хвороба нирок відмічалася найчастіше і виявлена у 4 (57%) дітей ($p < 0,001$). Такі результати говорять про те, що недостатність антитіл у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями може призводити до виникнення інфекцій з важким перебігом.

При проведенні аналізу рівня сироваткових антитіл у пацієнтів з вторинними дефіцитами антитіл виявлено статистичну значущу відмінність в усіх групах вторинних гіпогаммаглобулінемій за критерієм Крускала–Уолліса за рівнем IgA і IgG ($p = 0,04$ і $p = 0,004$ відповідно) до того як було розпочато замісну терапію препаратами імуноглобулінів. У групі пацієнтів з ГН нефротичним синдромом спостерігався найнижчий рівень загального білка крові ($48,1 \pm 8$ г/л) та найвищий рівень білка у сечі ($2,71 \pm 2,13$ г/л). В результаті аналізу кореляції між

загальним рівнем білка крові, білком у сечі та рівнем сироваткових імуноглобулінів у дітей з ГН, нефротичним синдромом до початку замісної терапії препаратами ВВІГ нами було виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка у сечі і рівнем сироваткового IgG ($r=-1$ при $p<0,001$), тобто чим вище білок сечі, тим нижче рівень сироваткового IgG. Також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між загальним білком крові і рівнем IgG ($r=0,90$ при $p=0,003$), тобто чим вище IgG тим вище загальний білок крові. Отже, існує прямий зв'язок між втратою білка з сечею у дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом та виникненням дефіциту IgG, зниженням рівня загального білка крові. Найнижчими у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями були субпопуляції Т-лімфоцитів (CD3+) і В-лімфоцитів (CD19+).

Нейтропенія, лімфопенія та гіпогаммаглобулінемія виникали у зв'язку із застосуванням хіміотерапії, променевої терапії, проведенням аlogenної трансплантації кісткового мозку. Зниження рівня нейтрофілів та лімфоцитів підвищує сприйнятливність до інфекційних збудників у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями та може ускладнювати їх перебіг.

Замісну терапію препаратами ВВІГ в даному дослідженні отримували діти з гострими лейкеміями ($n = 45$) та з гломерулонефритом (ГН, нефротичним синдромом ($n=7$)), у яких було виявлено вторинний дефіцит антитіл. 20 дітей із 45 з гострими лейкеміями отримували терапію препаратом ритуксимаб та одна дитина з ГН, нефротичним синдромом. У нашому дослідженні діти з гострими лейкеміями отримували замісну терапію препаратами ВВІГ у дозі 200-500 мг/кг, більша кількість дітей – 200 – 400 мг/кг. При проведенні аналізу рівня IgG до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ виявлено підвищення ($p < 0,001$) на третій та шостий місяці показника сироваткового IgG (у порівнянні із значенням до початку терапії). Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ середній рівень IgG підвищився від 4,58 г/л до 6,19 г/л, середні рівні IgA та IgM знизилась. Також після початку терапії знизилась захворюваність у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (кількість

випадків синуситів, бронхітів, пневмоній, інфекцій шкіри, її придатків та м'яких тканин, інвазивних інфекцій зменшилась, а отити більше не виникали). На замісній терапії препаратами ВВІГ бактеріальні інфекції утримувались у пацієнтів з гострими лейкеміями, яким призначались низькі дози ВВІГ 200 – 400 мг/кг на нерегулярній основі без подальшого моніторингу рівня IgG. На регулярній замісній терапії ВВІГ в дозі 500 мг/кг бактеріальні інфекції виникали у дітей, які отримували курс ритуксимабу від 4 до 6 доз. На схильність до бактеріальних інфекцій суттєво впливав супутній агранулоцитоз. У дітей виникали також інвазивний аспергільоз та інтерстиціальні пневмонії неуточненої етіології.

Отже, замісна терапія препаратами ВВІГ виявилась ефективною та безпечною у дітей з вторинними дефіцитами антитіл. На фоні проведення замісної терапії ВВІГ рівень IgG до Епштейн-Барр вірусної інфекції, вітряної віспи та токсоплазми підвищився.

З метою підвищення ефективності лікування вторинних гіпогаммаглобулінемій рекомендовано проводити моніторинг рівня IgG весь період захворювання та отримання пацієнтом імуносупресивної терапії, а також призначення замісної терапії ВВІГ регулярно з корекцією доз у пацієнтів, у яких виникають бактеріальні інфекції. Наявність тяжкої нейтропенії у пацієнтів з вторинними гіпогаммаглобулінеміями посилює ризик виникнення тяжких бактеріальних, а також грибкових інфекцій, що обумовлює необхідність в антибіотикопротекції та призначенні протигрибкової терапії.

Отже, аналіз захворюваності та проведена оцінка різних схем замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями доводять її ефективність та дозволяють визначити шляхи покращення лікування дітей з гіпогаммаглобулінеміями.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клініко-імунологічну характеристику дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями, проведено оцінку ефективності замісної терапії препаратами ВВІГ шляхом оцінки рівня сироваткових імуноглобулінів, кількості випадків госпіталізацій та частоти інфекційних захворювань до та після початку терапії, здійснено порівняння різних схем проведення замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями. В результаті розроблені рекомендації лікування дітей з вторинними дефіцитами антитілоутворення, удосконалено тактику ведення дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.

1. Найчастіше у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями виникали бактеріальні інфекції різних локацій (синусити, гнійні отити, бронхіти, пневмонії, інфекції шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів, інвазивні інфекції) та їх ускладнення (емпієма плеври, мастоїдит, а також бронхоектатична хвороба у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями). Перебіг первинних гіпогаммаглобулінемії супроводжувався виникненням аутоімунних захворювань у дітей з тяжким та середнім ступенем дефіциту антитіл.

2. Значне зниження рівня сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG виникало практично у всіх групах первинних гіпогаммаглобулінемії. Рівень сироваткового IgG ($1,77 \pm 2,61$ г/л) був найнижчим у групі дітей із спадковою гіпогаммаглобулінемією, а у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG найвищим ($8,45 \pm 1,361$ г/л). Найбільш вагомим у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями було зниження Т-лімфоцитів (CD3+) ($p=0,0048\%$) та В-лімфоцитів (CD19+) ($p=0,01\%$).

4. Імунологічне обстеження дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями (гострими лейкеміями, ГН, нефротичним синдромом) виявило зниження субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3+) та В-лімфоцитів (CD19+), а також рівня сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, що обумовлено впливом

імуносупресивної терапії (курси хіміотерапії, стероїдна терапія, ритуксимаб). Дефіцит антитіл у дітей з ГН, нефротичним синдромом супроводжувався втратою білка з сечею.

4. Повторні бактеріальні інфекції та їх ускладнення виникають у дітей з різним ступенем дефіциту антитіл (тяжким 0 – 2 г/л, середнім 2 – 4 г/л та помірним 4 – 7 г/л) та потребують призначення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

5. Після початку замісної терапії препаратами ВВІГ у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями передтрансфузійний рівень IgG підвищився від 5,95 г/л до 6,635 г/л ($p < 0,001$), а у дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями від 4,58 г/л до 6,19 г/л ($p < 0,001$), що призвело до зниження захворюваності на бактеріальні інфекції.

6. Аналіз захворюваності у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії ВВІГ виявив зменшення кількості випадків бактеріальних інфекційних захворювань (пневмоній, бронхітів, гнійних отитів, інфекції шкіри та м'яких тканин ($p < 0,001$), інвазивних інфекцій ($p = 0,031$)), а також кількість госпіталізацій ($p < 0,001$) в середньому на 2,5 (95% ВІ 1,5 – 3,0) ($2,72 \pm 2,41$ випадків до початку терапії та $0,17 \pm 0,73$ через 12 місяців після її початку). Бактеріальні інфекції на замісній терапії ВВІГ виникали у дітей на нерегулярній замісній терапії ВВІГ, а також на регулярній замісній терапії ВВІГ в осінньо-зимовий період.

7. У дітей з вторинними гіпогаммаглобулінеміями після початку замісної терапії ВВІГ спостерігалась тенденція до зменшення кількості випадків пневмоній ($p = 0,626$), бронхітів ($p = 0,488$), синуситів ($p = 0,787$), отитів ($p = 0,057$), інфекцій шкіри, м'яких тканин та внутрішніх органів ($p = 0,062$). У всіх дітей, у яких продовжували виникати інфекції, спостерігався супутній агранулоцитоз. Частина дітей отримувала низькі дози ВВІГ, у інших дітей були нерегулярні введення препарату з тривалими перервами. На регулярній замісній терапії ВВІГ в дозі 500 мг/кг бактеріальні інфекції виникали у дітей, які отримували курс ритуксимабу від 4 до 6 доз.

8. У результаті дослідження специфічних антитіл та антитіл до інфекційних збудників у дітей з первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями до та після початку замісної терапії препаратами ВВІГ визначено, що замісна терапія препаратами імуноглобулінів дозволяє захистити пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями від вакцинокерованих інфекційних захворювань та інфекційних збудників.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні дефіциту антитіл провести диференційну діагностику між первинною та вторинною етіологією виникнення.
2. У разі збереження інфекційного синдрому необхідно провести корекцію дози ВВІГ та проведення антибіотикопрофілактики в осінньо-зимовий період у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями.
3. У дітей з гострими лейкеміями рекомендовано визначати рівень сироваткового IgG до початку хіміотерапії, під час її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці у залежності від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії.
4. При зниженні рівня сироваткового IgG до 7 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми) у дітей з гострими лейкеміями, при наявності рецидивних бактеріальних інфекцій або ризику розвитку інфекцій з тяжким перебігом у зв'язку із застосуванням імуносупресивної терапії рекомендовано проводити замісну терапію препаратами ВВІГ в дозі 200 – 400 мг/кг з інтервалом 4 тижні під контролем рівня сироваткового IgG. У разі подальшого зниження рівня сироваткового IgG та виникнення бактеріальних інфекцій, також у дітей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, на терапії препаратом ритуксимаб доза ВВІГ може бути підвищена до 500 – 700 мг/кг.
5. Дітям з гломерулонефритом, нефротичним синдромом рекомендовано визначення рівня сироваткового IgG з інтервалом 4 тижні. У разі отримання пацієнтом імуносупресивної терапії рекомендовано визначати рівень сироваткового IgG перед початком імуносупресивної терапії, на фоні її проведення (з інтервалом 4 тижні), а також впродовж 6 – 12 місяців після її завершення 1 раз на місяць або 1 раз у 3 місяці у залежності від тяжкості перебігу гіпогаммаглобулінемії.

6. У дітей з гломерулонефритом, нефротичним синдромом замісна терапія ВВІГ показана при наявності рекурентних інфекцій або ризику розвитку інфекцій у зв'язку із застосуванням імуносупресивної терапії, значній втраті білка, при зниженні рівня сироваткового IgG < 4 г/л (або нижче 2 стандартних відхилень від вікової норми). Рекомендовано початкова доза ВВІГ 200 мг/кг з подальшим підвищенням до 400 – 500 мг/кг. У разі відсутності інфекційного синдрому та позитивній динаміці у терапії гострого гломерулонефриту замісна терапія ВВІГ може бути відкладена.

7. Наявність нейтропенії у дітей з вторинними дефіцитом антитіл обумовлює призначення антибіотикопротекції.

8. Дітям з вторинними гіпогаммаглобулінеміями які отримують імуносупресивну терапію рекомендовано визначати субпопуляції лімфоцитів периферичної крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). Pediatric immunology: a textbook. Kiev: VSV Medicine: 265 – 303.
2. Chernyshova LI, Volokha AP. Primary antibody deficiencies. The art of treatment. 2006; 2: 16-21.
3. Bondarenko AV. Diagnostics of primary immunodeficiencies. Family medicine. 2015; 4(60): 154–160.
4. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. Int Arch Allergy Immunol. 2016; 171(3-4): 180-193.
5. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Israel Zan-Bar. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. BMC Family Practice. 2004; 5(23): 1–7.
6. Approved by the guidelines of treatment of children by the specialty "Pediatric Immunology" with the changes made in accordance with the Ministry's Order №1082 from 21.12.2012: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09.07.2004 №355. Kyiv, 2012: 1-2.
7. Volokha AP. Features of the course of primary antibody deficiencies in children, determination of early criteria of diagnostics and rationale of differentiated approaches to treatment. Dissertation. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, National O. O. Bohomolets Medical University: 42. 2009.
8. Duraisingham S, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst H. Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. Plos one. 2014; 9(6): e100324.

9. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(626): 1–6.
10. Riches PG, Hobbs JR. Mechanisms in secondary hypogammaglobulinaemia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1979; 13: 15–22.
11. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10(33): 1–15.
12. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine*. 2016; 16(6): 571–576.
13. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 2018; 32(2): 106–115.
14. Makatsori M, Kiana-Alikhan S, Manson AL, Verma N et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment—incidence and outcomes. *Q J Med*. 2014; 107(10): 821–828.
15. Philip H Li, Chak-Sing Lau. Secondary antibody deficiency and immunoglobulin replacement. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*. 2017; 17(1): 1–5.
16. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010; 116(1): 7–15.
17. Suez D, Kriv´an G, Jolles S, Stein M, Gupta S, Paris K. (2019). Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents. *Immunotherapy*. 2019; 11(12): 1057 – 1065.
18. Smith SS, Torgerson TR, Ochs HD. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary

- immunodeficiency disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 6: 1–10.
19. Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA et al. Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. *SciELO*. 2016; 62(6): 530–536.
20. Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. Management of primary antibody deficiency syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117(6): 620–626.
21. Yong PL, Boyle J, Ballou M et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 2010; 135(2):255-63.
22. Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related. *Drug Therapy Transfusion Medicine Reviews*. 2017; 31(1): 45–50.
23. Perez E, Orange J, Bonilla F, Chinen J et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3): S1–S45.
24. Nobre FA, Gonzalez IG, Simão RM, de Moraes Pinto MI, Costa-Carvalho BT. Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*. 2014; 15(26): 1–7.
25. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *J Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015; 11(2): 1–11.

26. Bondarenko AV. Social aspects of primary immunodeficiencies. *Modern pediatrics*. 2015; 8 (72): 120–123.
27. Titman P, Allwood Z, Gilmour C, Malcolmson C et al. Quality of Life in Children with Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2014; 34(7): 844–852.
28. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*. 2013; 73(12):1307–1319.
29. Ibanez MI et al. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31(6): 303–310.
30. van Tilburg CM et al. Impact of treatment reduction for childhood acute lymphoblastic leukemia on serum immunoglobulins and antibodies against vaccinepreventable diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58(5): 701–707.
31. Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1992; 69(6): 1481–1486.
32. Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015; 32(2): 129–37.
33. van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. Loss of antibodies response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*. 2006; 20(10): 1717–1722.

34. Fioredda F. Immunity against hepatitis B and measles vaccination after chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in children: revaccination policy. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4): 254–264.
35. Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics.* 2002; 109 (6): 1–6.
36. Inci M, Gokahmetoglu S, Kaynar L, Ercal BD, Durmaz S, Buyukoglan R. Investigation of Epstein-Barr virus serology and DNA in bone marrow transplant recipients. *African Journal of Microbiology Research.* 2011; 5(5): 496-500.
37. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Raanani SO. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stemcell transplantation (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2008; 4(CD006501): 1–139.
38. JW Varni, Ph.D. PedsQL-4.0-Core-PC - Ukraine/Ukrainian; 1998.
39. Tyazhka O. V. *Pediatrics. Second edition. Textbook: Vinnytsia; 2008.*
40. Kanada Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:452–458.
41. V. G. Guryanov, Y. Ye. Lyakh, V. D. Parii, O. V. Korotky, O. V. Chaly, K. O. Chaly, and others. Study guide: Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR package (R-statistics) K.: Vistka, 2018; 208 p.
42. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers. Moscow: Practical Medicine, 2016. 480 p.
43. Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoost MH, Kiaee F, Tavakolinia N et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary Immunodeficiency. *Central European Journal of Immunology.* 2017; 42(4): 336–341.

44. Fried AJ and Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clinical microbiology reviews*. 2009; 22(3):396–414.
45. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, Ghajar A, Afarideh M, Shahinpour S A et al. Otological Findings in Pediatric Patients with Hypogammaglobulinemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014; 13(3):166-173.
46. Alkan G, Keles S and Reisli E. Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. *International Journal of Pediatrics*. 2018; Article ID 3527480:1–8.
47. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM and HJ Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunology*. 2008; 155(2): 147–155.
48. Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F, Porrostami K, Rafiemanesh H et al. The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18(5):537–545.
49. Brignier AC, Mahlaoui N, Reimann C, Picard C, Kracker S, de Vergnes N et al. Early-onset hypogammaglobulinemia: A survey of 44 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(4):1097-1099.
50. Membrilla-Mondragón J, Staines-Boone AT, Sánchez-Sánchez LM, Ruiz-Pedraza MD. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Gaceta Medica De Mexico*. 2015; 151:145–151.
51. Janssen LMA, Bassett P, Macken T, van Esch J, Pruijt H, Knoops A et al. Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. *Frontiers in immunology*. Original Research. 2018; 9(article 2384):1-8.
52. Duraisingham SS, Buckland MS, Longhurst HJ et al. Secondary hypogammaglobulinemia. *Clinical immunology*. 2014; 10(5):1 – 9.

53. Pierpont TM, Limper CB and Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab – The world’s First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in Immunology J. Volume 8*. 2018; (163): 1 – 23.
54. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2(5):594–600.
55. Zawitkowska J, Lejman M, Agnieszka Z-P. Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2019; 33(4):1333-1339.
56. Guruprasad B, Kavitha S, Aruna Kumari BS et al. Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India. *Pediatric blood and cancer*. 2014; 61(9):1616–1619.
57. Ibáñez IM, Casasa AA, Martínezb OC. et al. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol et Immunopathol*. 2003; 31(6):303-10.
58. Farhat L, Dara J, Duberstein S et al. (2018). Secondary Hypogammaglobulinemia After Rituximab for Neuromyelitis Optica: A Case Report. *Drug Saf* . 2018; 5(22): 1 – 4.
59. EL Mashad GM, El Hady Ibrahim SA, Abdelnaby SAA. Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electronic Physician*. 2017; 9(2):3728-3732.
60. Szczawinska-Poplonyk A, Breborowicz A, Samara H, Ossowska L, Dworacki G. Impaired Antigen-Specific Immune Response to Vaccines in Children with Antibody Production Defects. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015; 22(8):875–881.
61. Samah Aly Loutfy, Maha A. Abo-Shadi, Mohamed Fawzy, Mohamed El-Wakil, Shimaa A. Metwally, Manar M. Moneer, Nasra F. Abdel Fattah, Sara Kassem and Ahmed Elgebaly. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and their clinical relevance in Egyptian leukemic pediatric patients. *Virology journal*. 2017; 14(46)1-11.

62. Viana SS, Araujo GS, de Almeida Faro GB, da Cruz-Silva LL, Araújo-Melo CA, Cipolotti R. Antibody responses to Hepatitis B and measles-mumps-rubella vaccines in children who received chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4):275-9.
63. Michálek J and Horvath R. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus 6 infections in children with cancer. *BMC Pediatrics.* 2002; 2(1):1–11.
64. Altay Atalay, Selma Gökahmetoğlu, Süleyman Durmaz, İdris Kandemir, Derya Sağlam, Leylagül Kaynar, Bülent Eser, Mustafa Çetin, Hüseyin Kılıç. Investigation of Epstein-Barr Virus and Parvovirus B19 DNA in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients. *Turk J Hematol.* 2014; 31:155-160.
65. Patel SR, Bate J, Maple PA, Brown K, Breuer J, Heath PT. Varicella zoster immune status in children treated for acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(11):2077-9.
66. Na Zhou, Haiyang F, Zhongjun W, Hailei S, Yang Y, Tingting Q. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in children with leukemia in Shandong Province, Eastern China: a case—control prospective study. *Peer J.* 2019;1–12.
67. Koichi Kamei, Isao Miyairi, Kenji Ishikura, Masao Ogura, Kensuke Shoji, Takanori Funaki. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. 2018. 196:217–222.e1
68. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D’Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella and mumps in children after chemotherapy. *Cancer.* 2004;101(3):635-41.
69. Fioredda F, Plebani A, Hanau G, Haupt R, Giacchino M, Barisone E, et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol.* 2005; 74(1):20-3.

70. Ignacio Criado, Santiago Muñoz-Criado, Arancha Rodríguez-Caballero, Wendy G. Nieto, Alfonso Romero et al. Host virus and pneumococcus-specific immune responses in high-count monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia: implications for disease progression. *Haematologica*. 2017; 102(7): 1238–1246.
71. Katrina Vanura, Franz Rieder, Marie-Theres Kastner, Julia Biebl, Michael Sandhofer, Trang Le et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Have a Preserved Cytomegalovirus-Specific Antibody Response despite Progressive Hypogammaglobulinemia. 2013; 8(10): e78925.
72. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
73. Memmedova L, Azarsiz E, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatric Reports*. 2013 Jul 29; 5(14):53-56
74. Afonso AFB and João CMP. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*. 2016 Mar 9; 6(1):15.
75. Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BMJ, Barge D, Bourne H, Flood T et al. Respiratory Health and Related Quality of Life in Patients with Congenital Agammaglobulinemia in the Northern Region of the UK. *J Clin Immunol*. 2016 Apr 18; 36:472–479.
76. Napiorkowska-Baran K, Janicki R, Koltan S, Szykiewicz E and Bartuzi Z. Lifelong immunoglobulin replacement is not always necessary: A case description of a patient with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019; *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*; 33:1–5.
77. Vishesh Patel, Juthaporn Cowan. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020; 16(7):711-716.

78. Jolles S, Orange JS, Gardulf A et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179(2): 146–160.
79. Krivan G, Chernyshova LI, Kostyuchenko L, Lange A, Nyul Z, Derfalvi B et al. A Multicentre Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of IqYmune, a Highly Purified 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin, in Patients with Primary Immune Deficiency. *J Clin Immunol.* 2017; 37(6): 539–547.
80. Hodkinson JP, Lucas M, Lee M, Harrison M, Lunn MP and Chapel H. Therapeutic immunoglobulin should be dosed by clinical outcome rather than by body weight in obese patients. *Clinical & Experimental Immunology.* 2015; 181(1): 179–187.
81. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmunity Reviews.* 2019; 18(5):535-541.
82. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(3):342–370.
83. Wasim Siddiqui, Sadiq Al Lawati, AM Shaheen Faissal, Suad Hannawi, Marwa Al Riyami, Issa Al Salmi. Acute kidney injury due to sucrose-containing intravenous immunoglobulins. *Saudi Journal of Kidney diseases and transplantation.* 2019; 30(3): 732-737.
84. Rasmus Ehren, Marcus R. Benz, Paul T. Brinkkötter, Jörg Dötsc et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy —short version of the updated German best practice guideline (S2e). *Pediatric Nephrology.* 2020; 1–15.
85. Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of

- children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35:1529–1561.
86. Windegger Tanja. Clinical outcomes, patient perception and health economic impact of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin treatment in primary and secondary immunodeficiency in Australia. USC. 2020; Thesis: I – XV, 1 – 82.
87. Silvia Sánchez-Ramón, Arancha Bermúdez, Luis Ignacio González-Granado et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology.* March 2019; Volume 10: Article 586.
88. Karina Jahnz-Rozyk, Ewa Wiesik-Szewczyk, Jacek Rolinski et al. Secondary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: multidisciplinary perspectives of Polish experts. *Cent Eur J Immunol.* 2020; 45 (3): 334-341.
89. S. Lachance, A.L. Christofides msc, J.K. Lee et al. A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Current Oncology.* 2016; 23 (1): 42 – 51.
90. Stephen Jolles, Mauricette Michallet, Carlo Agostini et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;106:439–449.
91. Teresa Espanol, Johan Prevot, Jose Drabwell et al. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment. 2014; 8:621 – 629.
92. Parwinder K. Gill and Stephen D. Betschel. Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Allergy, Asthma & Clinical.* 2018; 14(35): 1 – 5.
93. Na I-K, Buckland M, Agostini C, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2019; 102: 447 – 456.
94. Approved by the guidelines of treatment of children by the specialty "Pediatric Nephrology" №436 from 31.08.2004. "Treatment of children with acute and

- chronic glomerulonephritis”. Order of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, 2004.
95. Daniel C. McFarland, DO, and Jimmie C. Holland. The Management of Psychological Issues in Oncology. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. December 2016; 14(12): 999–1009.
96. Mavrides and Pao. Updates in Pediatric Psycho-Oncology. Author manuscript. *Int Rev Psychiatry*. 2014; 26(1): 63–73.
97. Zeltzer LK, Recklittis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, Lu Q, Krull K. Psychological status in childhood cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(14):2396–240.
98. Kazak AE, DeRosa BW, Schwartz LA, Hobbie W, Carlson C, Ittenbach RF, Mao JJ, Ginsberg JP. Psychological outcomes and health beliefs in adolescent and young adult survivors of childhood cancer and controls. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(12):2002–2007.
99. Cancer Therapy Evaluation Program 1. Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS. 1998; 1 – 35.
100. Edgar JDM, Richter AG, Huissoon AP, et al. (2018): Prescribing Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Non-classical and Secondary Antibody Deficiency: an Analysis of the Practice of Clinical Immunologists in the UK and Republic of Ireland. *J Clin Immunol*. 2018; 38: 204-213.
101. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies—principles of care. *Front Immunol*. 2014; 5:627.
102. Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4):1001–1005.
103. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, Kashani S, Bossuyt X, Grammer LC, et al. The clinical significance of specific antibody deficiency (SAD) severity

- in chronic rhinosinusitis (CRS) *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(4):1105–1111.
104. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol.* 2016; 34(3):121–132.
105. Marco H, Smith RM, Jones RB et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15:178.
106. Roberts DM, Jones RB, Smith RM et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinaemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun* 2015; 57:24-9.
107. Routes J, Costa-Carvalho BT, Grimbacher B et al. Health-related quality of life and health resource utilization in patients with primary immunodeficiency disease prior to and following 12 months of immunoglobulin G treatment. *J Clin Immunol* 2016; 36:450-61.
108. Dhalla F, Lucas M, Schuh A et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014; 34:277 – 82.
109. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11(11): CD008079.
110. Misbah S, Kuijpers T, van der Heijden J et al. Bringing immunoglobulin knowledge up to date: how should we treat today? *Clin Exp Immunol* 2011; 166:16-25.
111. A.P. Volokha, H.M. Lisovska, A.V. Bondarenko, A.M. Hilfanova. The protection of immunocompromised patients against measles, rubella, diphtheria and tetanus. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022; 3(123): 5-11.

112. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 474–481.
113. Hassin O, Abu Freih Y, Hazan R et al. Trough Concentrations of Specific Antibodies in Primary Immunodeficiency Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Med*. 2021; 10: 592.
114. Laure F, Pittet, Klara M, Posfay-Barbe. Vaccination of immune compromised children—an overview for physicians. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180(7):2035-2047.
115. Simon TL, FitzGerald P, Kühne M et al. Longitudinal changes in measles antibody titers in plasma donors and minimum antibody levels of immunoglobulin products for treatment of primary immunodeficiency. *Transfusion*. 2018; 58: 30653071.
116. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 1066–1075.
117. Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of nonprotective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study. *Pediatric Rheumatology*. 2021; 19: 108.
118. Chrzanowska KH, Hanna Gregorek H, Dembowska-Bagińska B et al. Nijmegen breakage syndrome. *Orphanet J Rare Diseases*. 2012; 7:13.
119. Srdjan Pasic, Maja Cupic, Tanja Jovanovic et al. Nijmegen breakage syndrome and chronic polyarthritis. *Ital J Pediatr*. 2013; 39: 59.
120. Hermaszewski R, Ratnavel R, Webster AD, Denman AM. Rheumatoid arthritis in a patient with primary hypogammaglobulinaemia. *Br J Rheumatol*. 1993; 32:636–639.
121. Verbruggen G, De Backer S, Deforce D. X-linked agammaglobulinemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 44:1075–1078.
122. International Nijmegen breakage syndrome study group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child*. 2000; 82:400–406.

123. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med.* 2017; 132: 181 – 188.
124. Barnettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018; 1(7):e184169.
125. Omar Benbrahim, Jean-François Viallard, Sylvain Choquet et al. A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency. *Eur J Haematol.* 2018; 101:48–56.
126. Mark E. Rose, David M. Lang. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2006; 73(2): 133 – 144.
127. Iris M. Otani, Heather K. Lehman, Artemio M. et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2022;149(5):1525-1560.
128. Blanka Kaplan, Vincent R Bonagura. Secondary Hypogammaglobulinemia: An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):31-47.
129. Vincent R Bonagura, Blanka Kaplan Successful Rituximab Treatment for Lymphoma, Secondary Immunodeficiency Causing Debilitating Sinusitis: Underlying Primary Immunodeficiency Disease, and Alternative Treatments to Improve the Quality of Life? *J Clin Immunol.* 2019;39(3):229-230.
130. Zian Z, Berry SPD, Bahmaie N et al. The clinical efficacy of Rituximab administration in autoimmunity disorders, primary immunodeficiency diseases and malignancies. 2021; 95:107565.

131. Vicki Modell, Jessica Quinn, Jordan Orange et al. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res.* 2016. Original article: 1 – 16; DOI 10.1007/s12026-016-8784-z.
132. 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.

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

1. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Особливості ведення дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 2019;5(101):123-132. doi 10.15574/SP.2019.101.123
2. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. Сучасна педіатрія. 2020;2(106): 25-31. doi 10.15574/PP.2021.85.66
3. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;1(85):66-73. doi 10.15574/PP.2021.85.66
4. Марунчин Т.А., Волоха А.П. Оценка эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10(1): 29-38. 10.34883/PI.2022.10.1.010

Апробація результатів дисертації

1. Стендова доповідь «Клініко-імунологічна характеристика дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями», Науково-практична конференція з міжнародною участю, Київ 2019.
2. Усна доповідь “Clinical and immunological features of pediatric secondary antibody deficiency”. ESID 2021 Meeting on Secondary Immunodeficiencies, organised by the Clinical Working Party (online).
3. Усна доповідь на тему «Вторинні гіпогаммаглобулінемії у дітей», науково-практична конференція міжнародні різдвяні читання у Львові «COVID-19, LONG – COVID-19, постковідний синдром: їх багатолікість та імунні порушення», 2021.

