



Марунчин Т.А., Волоха А.П. ✉

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

Оценка эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка материала – Волоха А.П.; сбор, анализ и обработка материала – Марунчин Т.А.

Подана: 01.12.2021

Принята: 21.02.2022

Контакты: volokha@gmail.com

Резюме

Введение. Статья посвящена актуальной проблеме в педиатрической практике – улучшению ведения детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями.

Цель. Оценить эффективность заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями.

Материалы и методы. Среди 53 детей с первичными иммунодефицитами были 22 ребенка с тяжелыми гипогаммаглобулинемиями, 19 детей с минорными дефицитами продукции антител и 12 детей с комбинированными и синдромными формами врожденных иммунодефицитов, сопровождающихся гипогаммаглобулинемией. В группу пациентов со вторичными гипогаммаглобулинемиями ($n=52$) включены 45 детей с онкогематологической патологией и 7 детей с гломерулонефритом с нефротическим синдромом. У детей собран детальный клинический анамнез и проведена оценка данных иммунологических показателей (уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, субпопуляции лимфоцитов) до и после начала регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Результаты. При проведении анализа выявлено достоверное повышение уровня IgG ($p<0,001$) на 3-м и 6-м месяце лечения по сравнению с результатами до начала заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. После начала проведения терапии выявлено снижение ($p<0,05$) среднего (на пациента) количества случаев бактериальных инфекций уже в первые 3–6 месяцев от начала терапии. В результате произошло снижение количества госпитализаций ($p<0,001$) в среднем на 2,5 (95% доверительный интервал 1,5–3,0) после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ ($2,72\pm 2,41$ и $0,11\pm 0,5$ соответственно).

Выводы. Заместительная терапия препаратами ВВИГ снижает частоту возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, а также частоту госпитализаций.

Таким образом, заместительная терапия препаратами ВВИГ значительно улучшает качество жизни детей с первичной и вторичной гипогаммаглобулинемией, а также снижает смертность. Наиболее эффективной является регулярная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов.

Ключевые слова: первичная гипогаммаглобулинемия, вторичная гипогаммаглобулинемия, заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина, инфекционные заболевания, дети

Maruchyn T., Volokha A. ✉

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Evaluation of Effectiveness of Immunoglobulin Replacement Therapy in Children with Primary and Secondary Hypogammaglobulinemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, editing, processing of material – Volokha A.; collection, analysis and processing of material – Maruchyn T.

Submitted: 01.12.2021

Accepted: 21.02.2022

Contacts: volokha@gmail.com

Abstract

Introduction. The article is devoted to an actual problem in pediatric practice - improving the management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia.

Purpose. To evaluate the effectiveness of replacement therapy with intravenous immunoglobulin preparations in children with primary and secondary hypogammaglobulinemia.

Materials and methods. 53 children with primary and 52 children with secondary hypogammaglobulinemia were examined. Children with primary hypogammaglobulinemia were divided into groups depending on nosology, and children with secondary hypogammaglobulinemia – the main diagnosis. In children, a detailed clinical history was collected and an assessment of the immunological data (the level of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, a subpopulation of lymphocytes) was carried out before and after the start of regular replacement therapy with immunoglobulin preparations.

Results. The analysis revealed a significant increase in the level of IgG ($p < 0.001$) in the third and sixth months of treatment compared with the results before the start of immunoglobulin replacement therapy in children with primary hypogammaglobulinemia. IgG level increased after 3 and 6 months ($p < 0.001$) in children with hematological malignancies receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy. According to the analysis, the level of total IgG in children with glomerulonephritis and nephrotic syndrome increased in 6 months after the start of IVIG replacement therapy from 1.8 to 5.6 g/l.

Conclusions. Intravenous immunoglobulin replacement therapy reduces the incidence of infectious diseases, their complications, and hospitalizations. Thus, IVIG replacement therapy significantly improves the quality of life of children with primary and secondary

hypogammaglobulinemia, and also reduces mortality. The most effective is regular therapy with immunoglobulin preparations.

Keywords: primary hypogammaglobulinemia, secondary hypogammaglobulinemia, intravenous immunoglobulin replacement therapy (IVIG therapy), infectious diseases, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов при тяжелых формах гипогаммаглобулинемии, таких как наследственная гипогаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит или синдром гипериммуноглобулинемии М, является необходимой для жизни пациентов. Другие первичные иммунодефициты могут также включать функциональные дефекты антител, вызывающие повышенную восприимчивость к инфекциям. В настоящее время описано более 450 различных форм первичных иммунодефицитов, а с появлением возможности секвенирования всего генома новые формы первичных иммунодефицитов выявляются быстрыми темпами. Дефекты гуморального звена иммунной системы могут быть не до конца понятными и вызывать сложности при диагностике доступными тестами, а показания к проведению заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов должны быть четко определены, учитывая, что дефекты антителообразования преобладают среди всех первичных иммунодефицитов. На сегодня известны 6 отдельных форм дефектов продукции антител, при которых может быть показана заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов: агаммаглобулинемия с отсутствующими В-клетками, гипогаммаглобулинемия с дефектом функции антител, дефект функции антител при нормальном уровне сывороточных иммуноглобулинов, гипогаммаглобулинемия с нормальной функцией антител, дефицит субклассов IgG с инфекционным синдромом, генетически определенный первичный иммунодефицит с рекуррентными инфекциями [1]. Показанием к началу заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями является снижение сывороточного иммуноглобулина IgG ниже 4 г/л, а поскольку всегда могут быть исключения (например, при дефиците специфических антител), индивидуальный подход к пациенту является ключевым. Некоторым пациентам для контроля инфекционного синдрома может быть достаточным проведение антибактериальной профилактики [2, 3].

Вторичный дефицит антител чаще всего возникает при онкогематологических заболеваниях, нефротическом синдроме, на фоне проводимой медикаментозной терапии и при других патологиях. Такие пациенты имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний вследствие количественного и качественного дефекта продукции антител, а это, в свою очередь, несет угрозу их жизни [4, 5]. По данным литературы, после завершения химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом дефицит антител может сохраняться 9–12 месяцев [6, 7]. Гипогаммаглобулинемия возникает у 85% лиц с лимфобластным лейкозом и является одним из наиболее весомых факторов, которые приводят к нарушениям в иммунном статусе и, как следствие, к смерти. Чем дольше длится заболевание, тем больше усиливается дефект в гуморальном звене иммунитета. В большинстве случаев инфекционный процесс поражает дыхательную систему, а бактериальная пневмония составляет 75% от общей

заболеваемости [8]. По результатам исследований выявлено, что риск возникновения бактериальных инфекций у пациентов с умеренным (снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов до 4–6 г/л) вторичным дефицитом антител был подобным тому, который выявляли у пациентов с тяжелой гипогаммаглобулинемией [10].

Рекомендации по лечению детей с первичными гипогаммаглобулинемиями постоянно обновляются. На сегодня нет единого подхода к проведению заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов со вторичными гипогаммаглобулинемиями. Рекомендации по проведению заместительной терапии иммуноглобулинами у детей с нефротическим синдромом в Украине отсутствуют. По мнению большинства экспертов, показаниями к проведению такого лечения у детей со вторичными дефектами продукции антител (вследствие потери белка у детей с нефротическим синдромом, у детей с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих химиотерапию) являются наличие инфекционного синдрома, снижение уровня сывороточного IgG (ниже 4 г/л или ниже средних возрастных уровней более чем на 2 стандартных отклонения) и специфических антител (функциональная гипогаммаглобулинемия) [4, 7, 9]. Уровень IgG обычно коррелирует с риском возникновения инфекций. Усовершенствование рекомендаций по заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями является актуальным вопросом.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании мы изучали эффективность проведения регулярной заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. В исследовании участвовало 53 ребенка с первичными гипогаммаглобулинемиями и 52 ребенка со вторичными гипогаммаглобулинемиями. Дети с первичными гипогаммаглобулинемиями были разделены на группы согласно нозологии: наследственная гипогаммаглобулинемия (16 детей), общий вариабельный иммунодефицит (6 детей), транзиторная гипогаммаглобулинемия (10 детей), гипогаммаглобулинемия неуточненная (4 ребенка), дефицит субклассов IgG (3 ребенка), первичные комбинированные иммунодефициты (4 ребенка) и другие определенные синдромы иммунодефицита (6 детей: 1 ребенок с синдромом Незертона, 1 ребенок с синдромом Луи-Бар, 2 детей с синдромом Ниймеген, а также 2 детей с синдромом Ди Джорджи), которые сопровождалась гипогаммаглобулинемиями. Также в исследование вошло 2 детей с первичным иммунодефицитом с близким к норме уровнем IgG, ребенок с гипер-IgM-синдромом и ребенок с дефектом иммунной регуляции (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром).

Детей со вторичными гипогаммаглобулинемиями (n=52) распределили на 4 группы в зависимости от основного диагноза: острый миелобластный лейкоз (10), острый лимфобластный лейкоз (32), острый лейкоз со смешанным фенотипом (3), гломерулонефрит с нефротическим синдромом (7).

У всех детей собран детальный клинический анамнез (количество инфекционных заболеваний, их осложнений, а также случаев госпитализации) и проведена оценка

иммунологических показателей (уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, субпопуляции лимфоцитов) обследования до и после начала регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Статистическая обработка данных по результатам исследования проведена с помощью авторского пакета MedStat (Ю.Е. Лях, В. Гурьянов, 2004–2011) и IBM SPSS Statistics Base v.22.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проведен анализ клинической эффективности заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями. Большинство детей с первичными дефицитами продукции антител (43/81%) имели возможность получать лечение на регулярной основе (ежемесячно), однако 10 детей (23%) получали ВВИГ нерегулярно по разным причинам (сложность в установлении диагноза, отсутствие обеспечения заместительной терапии препаратами ВВИГ). Большинство детей с первичными гипогаммаглобулинемиями (36/53, 68%) получали среднюю дозу ВВИГ – 400–600 мг/кг каждые 4 недели, 9 детей (17%) – ВВИГ в дозе 200–400 мг/кг ежемесячно, и 8 детей (15%) – высокую дозу ВВИГ – 700–800 мг/кг каждые 4 недели.

Закон распределения показателей отличался от нормального, представлены медианное значение (Me) и межквартильный интервал (QI–QIII).

В табл. 1 приведены средние значения показателей сывороточных иммуноглобулинов до начала заместительной терапии препаратами ВВИГ и через 3 и 6 месяцев после начала лечения. При проведении анализа выявлено достоверное повышение уровня IgG ($p < 0,001$) на 3-м и 6-м месяце лечения по сравнению с исходными данными до начала заместительной терапии. Средние уровни IgA и IgM к началу и после заместительной терапии препаратами ВВИГ не изменились, поскольку IgM отсутствует в препаратах внутривенного иммуноглобулина, а IgA присутствует в следовой концентрации.

Также определено среднее (на пациента) количество случаев госпитализаций детей с различными формами первичных гипогаммаглобулинемий до и через 12 месяцев после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ. В результате произошло снижение количества госпитализаций ($p < 0,001$) в среднем в 2,5 раза (95% ДИ 1,5–3,0) после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ ($2,72 \pm 2,41$ и $0,11 \pm 0,5$ соответственно).

Таблица 1

Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями до и после начала заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина
Table 1

The level of serum immunoglobulins in children with primary hypogammaglobulinemia before and after beginning of the immunoglobulin replacement therapy

Показатель	До начала заместительной терапии препаратами ВВИГ	Через 3 месяца после начала терапии препаратами ВВИГ	Через 6 месяцев после начала терапии препаратами ВВИГ	p
IgA, г/л	0 (0–0,388)	0 (0–0,04)	0 (0–0)	0,023
IgM, г/л	0,165 (0–0,5)	0,045 (0–0,39)	0 (0–0,47)	0,538
IgG, г/л	3,1 (1,5–5,225)	12,4 (11,08–15,21)	12,2 (11,2–14,95)	<0,001

Примечание: для проведения сравнения использовался критерий Краскела – Уоллеса.

Таблица 2

Инфекционные заболевания у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями на фоне заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина

Table 2

Infectious diseases in children with primary hypogammaglobulinemia on the replacement therapy with the intravenous immunoglobulin

Инфекционные заболевания	До начала заместительной терапии препаратами ВВИГ (n=53)	Через 6 месяцев после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ (n=53)	p
Пневмония	1,02±1,76	0,13±0,44	0,001
Бронхит	2,74±5,08	0,81±2,39	0,006
Инвазивные инфекции	0,13±0,39	0±0	0,031
Инфекции кожи, ее придатков и мягких тканей	0,74±1,47	0,17±0,43	<0,001
Гнойный отит	0,98±1,81	0,09±0,35	<0,001

В табл. 2 представлено среднее количество случаев бактериальных инфекционных заболеваний (пневмонии, бронхиты, отит, инвазивные инфекции, инфекции кожи, ее придатков и мягких тканей) на пациента до и после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ. На фоне проводимой терапии выявлено снижение ($p<0,05$) среднего (на пациента) количества случаев бактериальных инфекций уже в первые 3–6 месяцев от начала ее проведения.

В группу детей с первичными гипогаммаглобулинемиями вошли пациенты с тяжелыми иммунодефицитами, которые нуждались в пожизненной заместительной терапии препаратами ВВИГ и уже получали данную терапию 1 год и более (наследственная гипогаммаглобулинемия, другие определенные синдромы иммунодефицита, общий вариабельный иммунодефицит).

Нами проведен сравнительный анализ заболеваемости бактериальными инфекциями у детей с первичными дефицитами продукции антител. Осуществлена оценка инфекционной заболеваемости у детей на регулярной и нерегулярной заместительной терапии препаратами ВВИГ.

Как видно из табл. 3, количество пневмоний ($p=0,001$), инфекций кожи, ее придатков и мягких тканей ($p<0,001$), отитов ($p=0,001$), а также госпитализаций с инфекционными осложнениями ($p<0,001$) у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями значительно снизилось на фоне заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов. Заболеваемость бронхитами, инвазивными инфекциями, возникающими у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями до начала заместительной терапии препаратами ВВИГ, также уменьшилась после начала лечения.

В табл. 4 приведены среднее количество случаев инфекционных заболеваний и количество госпитализаций у детей (10/19%), находившихся на нерегулярной заместительной терапии препаратами ВВИГ. По результатам анализа произошло уменьшение заболеваемости и частоты госпитализаций ($p=0,023$) у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями, но все же наблюдались пневмонии и бронхиты. Инвазивные инфекции на фоне проводимого лечения иммуноглобулинами на нерегулярной основе у детей не возникали.

Как видно из данных исследования, дети с первичными иммунодефицитами с дефектами продукции антител значительно меньше болели на фоне регулярной

Таблица 3

Инфекционные заболевания у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями на фоне регулярной заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина
Table 3

Infectious diseases in children with primary hypogammaglobulinemia on regular intravenous immunoglobulin treatment

Инфекционные заболевания	До начала заместительной терапии препаратами ВВИГ (n=43)	Через 6 месяцев после начала терапии препаратами ВВИГ (n=43)	p
Пневмония	1,19±1,89	0,12±0,39	0,001
Бронхит	2,93±5,47	0,54±0,8	0,007
Инвазивные инфекции	0,16±0,43	0±0	0,031
Инфекции кожи, ее придатков и мягких тканей	0,79±1,46	0,16±0,43	<0,001
Гнойный отит	0,98±1,86	0,12±0,39	0,001
Количество госпитализаций	2,86±2,45	0,07±0,46	<0,001

Примечание: для проведения сравнения использовался Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Приведены среднее (на пациента) количество случаев и $\pm$ SD.

заместительной терапии препаратами ВВИГ, а у детей, которые начали получать терапию еще до развития хронических инфекций, не возникали осложнения со стороны органов и систем. В целях профилактики обострений хронических инфекционных болезней и аутоиммунных нарушений заместительная терапия препаратами ВВИГ должна проводиться регулярно.

Наилучшая эффективность проводимой заместительной терапии наблюдается при получении пациентами с первичными гипогаммаглобулинемиями регулярных инфузий препаратов ВВИГ в правильно подобранной дозе. Даже при регулярном проведении заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с первичными дефектами продукции антител могут возникать бактериальные инфекции [11]. Согласно данным исследования, у детей, получавших высокие дозы ВВИГ (600–800 мг/кг)

Таблица 4

Инфекционные заболевания у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями на нерегулярной заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина
Table 4

Infectious diseases in children with primary hypogammaglobulinemia on the irregular intravenous immunoglobulin treatment

Инфекционные заболевания	До начала заместительной терапии препаратами ВВИГ (n=10)	Через 3 месяца после начала заместительной терапии препаратами ВВИГ (n=10)	p
Пневмония	0,3±0,67	0,2±0,63	>0,999
Бронхит	1,9±2,96	2±5,31	0,875
Инвазивные инфекции	0±0	0±0	>0,999
Инфекции кожи, ее придатков и мягких тканей	0,5±1,58	0,2±0,42	>0,999
Гнойный отит	1±1,7	0±0	0,125
Количество госпитализаций	2,1±2,28	0,1±0,32	0,023

Примечание: для проведения сравнения использовался Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Приведены среднее (на пациента) количество случаев и $\pm$ SD.

на нерегулярной основе, фиксировались периодически бактериальные инфекции и обострения хронических инфекционных заболеваний (хронический отит, хронический синусит, хронический бронхит). Учитывая наличие гипогаммаглобулинемии и риск развития бактериальных инфекций, многие эксперты рассматривают вопрос коррекции применяемых доз ВВИГ, а также проведения антибиотикопрофилактики в осенне-зимний период у детей с тяжелыми формами гипогаммаглобулинемии и сохранением инфекционного синдрома на фоне проводимого лечения препаратами иммуноглобулинов [13]. У детей, которые не могут получать заместительную терапию препаратами иммуноглобулина на регулярной основе, следует рассматривать назначение антибиотиков профилактически долговременно. Проведение заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с первичными комбинированными иммунодефицитами оказалось эффективным и может применяться в целях профилактики бактериальных инфекций и стабилизации общего состояния до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У детей с дефицитом субклассов IgG, гипогаммаглобулинемией неуточненной, первичным иммунодефицитом с близким к норме уровнем сывороточных иммуноглобулинов, транзиторной гипогаммаглобулинемией заместительная терапия препаратами ВВИГ должна применяться с учетом уровня общего IgG в сыворотке крови и наличия рецидивирующих синопульмонарных инфекций.

Дети с онкогематологическими заболеваниями получали заместительную терапию препаратами ВВИГ в дозе 200–800 мг/кг, большинство детей получали 300–500 мг/кг. Инфузии чаще проводились 3 дня подряд с разными промежутками. Интервалы между инфузиями ВВИГ были разными – 1–4 недели, иногда с перерывом в несколько месяцев и последующим возобновлением заместительной терапии. Некоторые дети находились на заместительной терапии препаратами ВВИГ 3 месяца, другие – от 6 до 18 месяцев. Согласно рекомендациям экспертов, заместительная терапия иммуноглобулинами у детей со вторичными гипогаммаглобулинемиями, развившимися на фоне онкогематологической патологии после лечения ритуксимабом, должна проводиться не менее 9–12 месяцев. Критерием прекращения заместительной терапии рассматривают нормализацию уровня сывороточного IgG.

У 15 детей со злокачественными болезнями крови возникали рекуррентные инфекционные заболевания на фоне проведения заместительной терапии препаратами ВВИГ: у 8 детей (18%) развилась пневмония, у 2 детей (4%) наблюдались инвазивные инфекции (1 ребенку заместительная терапия препаратами ВВИГ была назначена при возникновении сепсиса, а у другого на фоне проведения терапии препаратами ВВИГ наблюдался менингоэнцефалит, а после завершения возник катетер-сепсис, миокардит), у 1 ребенка (2%) – инфекции кожи, ее придатков и мягких тканей, у 7 детей (15,5%) – бактериальный синусит. Чем дольше болел ребенок, тем дольше сохранялся дефект гуморального иммунитета. Иммунодефицит усложнялся за счет нейтропении, лейкопении и иммуносупрессивного лечения (ритуксимаб). У 2 детей была проведена аллогенная ТГСК. Восстановление продукции антител происходило медленнее после терапии ритуксимабом (в течение 9–12 месяцев) и ТГСК (18 месяцев). На фоне иммуносупрессивной терапии наблюдалось снижение уровня субпопуляций лимфоцитов. У 21 ребенка обнаружены инфекционные осложнения III степени согласно общим критериям токсичности (Common toxicity criteria, Version 2.0, April 30, 1999). Несмотря на сохраняющиеся инфекционные болезни у детей с

Таблица 5

Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с онкогематологическими заболеваниями до и после начала заместительной терапии препаратами иммуноглобулина (через 3 и 6 месяцев)
Table 5

The level of serum immunoglobulins in children with hematological malignancy before and after beginning of the immunoglobulin replacement therapy (after 3 and 6 months)

Показатель	До начала замести- тельной терапии пре- паратами ВВИГ (n=39)	Через 3 месяца после начала терапии препа- ратами ВВИГ (n=30)	Через 6 месяцев после начала терапии препа- ратами ВВИГ (n=17)	p
IgA, г/л	0,56 (0,378–0,905)	0,485 (0,3–0,82)	0,36 (0,14–0,515)	0,025
IgM, г/л	0,35 (0,13–0,578)	0,195 (0,13–0,44)	0,13 (0,13–0,32)	0,026
IgG, г/л	4,79 (4,1–6,195)	6,99 (5,63–9,65)	6,56 (5,665–8,272)	<0,001

Примечание: для проведения сравнения использовался критерий Jonckheere-Terpstra для выявления тренда.

онкогематологическими заболеваниями, заместительная терапия иммуноглобулинами позволяет уменьшить количество бактериальных инфекций и смертность от инфекционных осложнений [12, 14, 15].

В группе детей с хроническим гломерулонефритом и потерей белка (нефротический синдром) наблюдалось 7 пациентов, которые получали заместительную терапию препаратами ВВИГ в дозе 200–500 мг/кг. У 2 детей (28,5%) с нефротическим синдромом на фоне проведения заместительной терапии препаратами ВВИГ отмечались рецидивирующие инфекционные заболевания. Нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) происходила быстрее у детей, достигших положительного эффекта от лечения основного заболевания (гломерулонефрита) при исчезновении протеинурии. Дети с хроническим течением гломерулонефрита, хронической болезнью почек и персистенцией нефротического синдрома, а следовательно с долговременной потерей антител, не достигли полной нормализации уровня иммуноглобулинов (уровень IgG несколько повысился, но колебался в пределах 2–3,8 г/л). У детей этой группы также наблюдалось снижение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов.

На фоне проведения заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с онкогематологическими заболеваниями уровень IgG повысился через 3 и 6 месяцев ($p < 0,001$) (табл. 5). Выявлено постепенное снижение показателей IgA и IgM со временем ($p = 0,025$ и $p = 0,026$ соответственно). Такое постепенное снижение уровня IgA и IgM происходит вследствие получения пациентами химиотерапии, которая может усугублять дефицит антител. Согласно проведенному анализу уровень общего IgG в сыворотке крови у детей с гломерулонефритом, нефротическим синдромом повысился через 6 месяцев после начала проведения заместительной терапии препаратами ВВИГ с 1,8 до 5,6 г/л.

■ ВЫВОДЫ

1. На фоне проведения заместительной терапии препаратами ВВИГ наблюдается повышение уровня общего IgG в сыворотке крови уже через 3–6 месяцев после начала терапии, снижается количество случаев инфекционных заболеваний и их осложнений, а также госпитализаций. Таким образом, заместительная терапия препаратами ВВИГ значительно улучшает качество жизни детей с первичной гипогаммаглобулинемией, а также снижает смертность. Наиболее эффективной является регулярная терапия препаратами иммуноглобулинов.

2. У детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями, которые все еще страдают тяжелыми инфекционными заболеваниями несмотря на заместительную терапию ВВИГ, следует пересмотреть схему заместительной терапии, уменьшить интервал между инфузиями иммуноглобулина до 3 недель и рассмотреть проведение антибиотикопрофилактики.
3. Необходимо ежемесячно контролировать уровень сывороточного IgG до и после инфузии иммуноглобулинов, регистрировать случаи инфекционных заболеваний и их осложнений, следить за динамикой клинических проявлений аутоиммунной патологии у детей с гипогаммаглобулинемией. Важно контролировать исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с онкогематологической патологией в целях дифференциальной диагностики с первичными гипогаммаглобулинемиями, а также определить период необходимого контроля сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) у детей со вторичной гипогаммаглобулинемией после завершения лечения основного заболевания (химиотерапия, иммуносупрессивная терапия).
4. Рекомендуемая доза для начала заместительной терапии ВВИГ составляет 400 мг/кг с интервалом 4 недели для детей с уровнем сывороточного IgG < 4 г/л (или уровнем ниже 2 стандартных отклонений) и рецидивирующими инфекционными заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perez E, Orange J, Bonilla F, Chinen J, Chinn I, Dorsey M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;March;139(3):1–45.
2. Napiorkowska-Baran K, Janicki R, Koltan S, Szykiewicz E, 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;Apr 10;33:1–5.
3. Vishesh Patel, Juthaporn Cowan. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;1–19. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1788939.
4. Sapna Srivastava A., Philip Wood A. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine*. 2016;December;16(6):571–576.
5. Philip H. Li, Chak-Sing Lau. Secondary antibody deficiency and immunoglobulin replacement. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*. 2007;17(1):1–5.
6. Makatsori M., Kiana-Alikhan S., Manson A.L., Verma N. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment – incidence and outcomes. *Q J Med*. 2014;107(10):821–828.
7. Ueda M., Berger M., Gale R.P., Lazarus H.M. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 2018;March;32(2):106–115.
8. Ignacio Criado, Santiago Muñoz-Criado, Arancha Rodríguez-Caballero, Wendy G. Nieto, Alfonso Romero. Host virus and pneumococcus-specific immune responses in high-count monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia: implications for disease progression. *Haematologica*. 2017;Jul;102(7):1238–1246.
9. Wijetilleka S., Mukhtyar C., Jayne D., Ala A., Bright P., Chinoy H. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*. 2019;May;18(5):535–541.
10. Stephen Jolles, Mauricette Michallet, Carlo Agostini. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol*. 2021;106:439–449.
11. Windegger T. (2020) Clinical outcomes, patient perception and health economic impact of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin treatment in primary and secondary immunodeficiency in Australia (PhD Thesis). <https://doi.org/10.25907/00016>.
12. Il Kang Na, Matthew Buckland, Carlo Agostini. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2019;102: 447–456.
13. Elisa Cordero, Walter Goycochea-Valdivia, Ana Mendez-Echevarria. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3342–7.
14. Silvia Sánchez-Ramón, Arancha Bermúdez, Luis Ignacio González-Granado. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 2019;March;10:586.
15. Clara Monleón Boneta, Nathalie Waserb, Karen Cheng. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert Review Of Clinical Immunology*. 2020;16(9):911–921.