

УДК 616.155.32-053.2-097:575.1:612.017

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулініеміями

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(106):25-32; doi 10.15574/SP.2020.106.25

For citation: Marunchyn T, Volokha A. (2020). Clinical and immunological characteristics of children with primary hypogammaglobulinemiae. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 25-32. doi 10.15574/SP.2020.106.25

Мета: вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними гіпогаммаглобулініеміями для визначення тактики лікування.

Матеріали і методи. Було обстежено 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулініеміями. У дітей зібрано детальний клінічний анамнез та проведено оцінку даних імунологічного обстеження (рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) до початку регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Результати. Рецидивні інфекції спостерігались у 44 дітей із 53 (83%). Бронхоектатична хвороба виникла у 5 (9,4%) дітей. Аутоімунні та алергічні захворювання зустрічались з однаковою частотою, у 8 (15,1%) дітей. Рівень сироваткових імуноглобулінів IgG ($1,77 \pm 2,61$ г/л) та IgM ($0,062 \pm 0,14$ г/л), а також рівень В-лімфоцитів ($0,27 \pm 0,22\%$, $13,7 \pm 14,1 \times 10^9/\text{л}$) були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулініемією порівняно з іншими групами первинних гіпогаммаглобулініемій.

Висновки. Найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними гіпогаммаглобулініеміями виявилися рецидивні бактеріальні інфекції, значно рідше зустрічалась аутоімунна та алергічна патологія. Розвиток бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній, несвочасною діагностикою дефіциту антитіл та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Тому рання діагностика первинних гіпогаммаглобулініемій та своєчасне призначення лікування, спрямоване на корекцію дефіциту антитіл, є важливими для профілактики розвитку частих бактеріальних інфекцій та їх ускладнень.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: первинна гіпогаммаглобулініемія, діти, бактеріальні інфекції, хронічний бронхіт, сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів, бронхоектази.

Clinical and immunological characteristics of children with primary hypogammaglobulinemiae

T. Marunchyn, A. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: study of clinical and immunological indicators in children with primary hypogammaglobulinemia in order to determine treatment tactics.

Material and methods. 53 children with primary hypogammaglobulinemiae were examined. Anamnesis and data of immunological examination (levels of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, subpopulations of lymphocytes) were collected from each child at the time before the beginning of immunoglobulin replacement therapy.

Results. The most common features of primary hypogammaglobulinemia were recurrent bacterial infections, observed in 44 children out of 53 (83%). Autoimmune diseases and allergic diseases were found with the same frequency, in 8 children (15.1%). Bronchoectatic disease occurred in 5 children (9.4%). The levels of serum IgG (1.77 ± 2.61 g/l) and IgM (0.062 ± 0.14 g/l), and level of B lymphocytes ($0.27 \pm 0.22\%$, $13.7 \pm 14.1 \times 10^9/\text{l}$) were the lowest in the group of children with X-linked hypogammaglobulinemia, compared to other groups of children with primary hypogammaglobulinemia.

Conclusions. Therefore, in our study it was found that the most common clinical manifestations in children with primary hypogammaglobulinemia were recurrent bacterial infections, autoimmune and allergic pathology was rare. The development of bronchiectatic disease is associated with the presence of chronic bronchitis and recurrent pneumonia, late diagnosis of antibody deficiency and late beginning of regular immunoglobulin replacement therapy. Early diagnosis and timely correction of antibody deficiency play a key role in the prevention of the development of bacterial infections and their complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: primary hypogammaglobulinemia, children, bacterial infections, chronic bronchitis, serum immunoglobulins, subpopulations of lymphocytes, bronchiectasis.

Клинико-иммунологическая характеристика детей с первичными гипогаммаглобулинемиями

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель: изучение клинико-иммунологических показателей у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями для определения тактики лечения.

Материалы и методы. Было обследовано 53 ребенка с первичными гипогаммаглобулинемиями. У детей собран клинический анамнез и произведена оценка данных иммунологического обследования (уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, субпопуляции лимфоцитов) до начала регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Результаты. Рецидивирующие бактериальные инфекции наблюдались у 44 детей из 53 (83%). Бронхоэктатическая болезнь возникла у 5 (9,4%) детей. Аутоиммунные и аллергические заболевания встречались с одинаковой частотой, у 8 (15,1%) детей. Наиболее низкие уровни сывороточных иммуноглобулинов IgG ($1,77 \pm 2,61$ г/л) и IgM ($0,062 \pm 0,14$ г/л), а также уровень В-лимфоцитов отмечены в группе детей с наследственной гипогаммаглобулинемией по сравнению с другими группами первичных гипогаммаглобулинемий.

Выводы. Наиболее частыми клиническими проявлениями у детей с первичными гипогаммаглобулинемиями были рецидивирующие бактериальные инфекции, реже встречались аутоиммунные и аллергические заболевания. Развитие бронхоэктатической болезни связано с наличием хронического бронхита и рецидивирующих пневмоний, несвоевременной диагностикой дефицита антител и поздним началом регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов. Ранняя диагностика и своевременная коррекция дефицита антител играют ключевую роль в профилактике развития частых бактериальных инфекций и их осложнений.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: первичная гипогаммаглобулинемия, дети, бактериальные инфекции, хронический бронхит, сывороточные иммуноглобулины, субпопуляции лимфоцитов, бронхоэктазы.

Вступ

До найпоширеніших первинних імунodefіцитів (ПІД) належать первинні дефіцити антитілоутворення, які складають гетерогенну групу порушення продукції антитіл різного ступеня та виникають внаслідок порушення розвитку і диференціації В-лімфоцитів. Серед них виділяють такі патології, як спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД), дефіцит субкласів IgG, гіпер-IgM синдром, дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імунoglobulinів, транзиторна гіпогаммаглобулінемія [10]. Але гіпогаммаглобулінемії можуть бути також супутнім проявом багатьох вроджених комбінованих імунodefіцитів.

Найхарактернішою ознакою гіпогаммаглобулінемій є схильність до рецидивних інфекцій, які найчастіше вражають органи дихальної системи та можуть призводити до ускладнень з боку інших органів та систем. Ці хворі схильні до важких інвазивних бактеріальних інфекцій, хронічної діареї. У дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями нерідко спостерігається відставання у фізичному розвитку. Своєчасна діагностика і лікування знижують смертність та підвищують тривалість і якість життя у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Найважчі форми дефіцитів антитілоутворення маніфестують у віці шести місяців, коли рівень материнських антитіл знижується, а також протягом періоду раннього дитинства [10]. Однак у хворих на ЗВІД клінічні прояви можуть з'явитись пізніше, в старшому дитячому віці або у дорослих. Для вчасної діагностики цих імунodefіцитів необхідна настороженість щодо характерних ранніх діагностичних ознак.

Метою дослідження було вивчення клініко-імунологічних показників у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями для визначення тактики лікування.

Матеріал і методи дослідження

Нами обстежені 53 дитини з первинними гіпогаммаглобулінеміями, які були розподілені на групи по нозології: спадкова гіпогаммаглобулінемія (16 дітей), ЗВІД (6 дітей), дефіцит субкласів IgG (3 дитини), транзиторна гіпогаммаглобулінемія (10 дітей), первинні комбіновані імунodefіцити (4 дитини), інші визначені синдроми імунodefіциту (6 дітей: пацієнт із синдромом Незертона, пацієнт із синдромом Луї Бар, двоє дітей із синдромом Ніймеген та двоє дітей із синдромом Ді-Джорджі). Виділена група дітей з імунodefіцитом з переважним порушенням антитіл, неуточненим (4 дитини). У дослідження також увійшли дві дитини з ПІД з близьким до норми рівнем IgG, один пацієнт з гіпер-IgM синдромом та один хворий із дефектом імунної регуляції (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром). Оскільки діти з іншими визначеними синдромами імунodefіциту та первинним комбінованим імунodefіцитом мали низький рівень сироваткових імунoglobulinів (первинну гіпогаммаглобулінемію), їх також було включено в дане дослідження. Усі діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями перебували на обстеженні та лікуванні в КМДКЛ №1, яка є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика.

У дітей було зібрано клінічний анамнез (кількість випадків гострих респіраторних захворювань, бактеріальних інфекцій, госпіталізацій, застосування антибіотикотерапії, інших клінічних проявів (алергічні реакції, ускладнення основного захворювання або проведеної терапії)) та дані імунологічного обстеження (рівень сироваткових імунoglobulinів IgA, IgM, IgG, субпопуляції лімфоцитів) на момент поступлення до початку регулярної замісної терапії препаратами імунoglobulinів.

Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного обстеження, які відповідали критеріям наказу МОЗ України №355 від 09.07.2004 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча імунологія»».

Кількісне визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів здійснювалось методом радіальної імунодифузії, а дослідження субпопуляцій лімфоцитів крові — методом проточної цитометрії. Статистична обробка даних за результатами дослідження проводилась за допомогою авторського пакету MedStat (Ю.С. Лях, В.Г. Гур'янов, 2004–2011) та IBM SPSS Statistics Base v.22. З метою обчислення середнього значення застосовано непараметричний критерій Крускала–Уоліса для порівняння між групами, χ -квадрат для проведення порівняльної оцінки відсоткових значень та попарний критерій Данна для порівняння кожної пари. Статично значущою вважалась відмінність $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед інфекційних захворювань найчастішими у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями були інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, бактеріальні захворювання шкіри, її придатків та м'яких тканин, гнійні отити, інвазивні інфекції, інфекції ока. Рідко спостерігались інфекції ротової порожнини та сечовивідних шляхів, туберкульоз, грибові захворювання та хронічна діарея.

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. Лікування пневмоній у більшості випадків проводилось у стаціонарних в мовах, у двох випадках — у реанімаційному відділенні. Частина пацієнтів (9/53, 18,8%) мали ускладнення у вигляді емпієми плеври (7 — у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії та 2 — у групі ЗВІД). У дослідженні інших вчених (М.В. Dorna та співавт.) найчастішими інфекційними захворюваннями також були інфекції нижніх дихальних шляхів, а пневмонія виявля-

лась у 80% дітей із первинною гіпогаммаглобулінемією [9]. У дослідженні G. Azizi та співавт. (2018) інфекції дихальних шляхів склали 63,2% у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями [4].

Хронічний бронхіт відзначався у 8 (15%) обстежених дітей, переважно у пацієнтів із важкими формами гіпогаммаглобулінемії. У п'ятьох дітей діагностована бронхоектатична хвороба при встановленні діагнозу ПІД. Бронхоектатичну хворобу виявлено у двох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією у віці 8-и років, у дитини з ПІД з рівнем IgG, близьким до норми, також у віці 8-и років, та у дитини із ЗВІД у віці 12 років. У пацієнта з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом бронхоектази виявлені у віці 4-х років.

У дослідженні A.C. Brignier та співавт. (2015) хронічний бронхіт становив 17% у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями, інфекції верхніх дихальних шляхів — 35%, інфекції нижніх дихальних шляхів — 33%, пневмонія виникла у 20% дітей, а бронхоектатична хвороба — у 9% дітей [7].

Хронічний синусит спостерігався у 12 (22,6%) дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. У 24 із 53 дітей цієї групи (45%) виникло запалення вух у вигляді повторних епізодів гнійного отиту, у 2 (3,7%) дітей отит ускладнився мастоїдитом. У 3 (5,6%) хворих встановлено діагноз хронічного отиту.

Кілька пацієнтів (дитина з гіпер-IgM синдромом, транзиторною гіпогаммаглобулінемією та спадковою гіпогаммаглобулінемією) мали в анамнезі дані за БЦЖ-інфекцією у вигляді ураження різних груп лімфатичних вузлів. У дитини з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії спостерігався туберкульоз кісток (остит I, VIII ребер справа, ускладнений навколореберним абсцесом VIII ребра), а у дитини із групи ЗВІД — туберкульоз легень.

У дев'ятьох дітей в анамнезі були дані за перенесені інвазивні інфекції. Сепсис виник у трьох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, у двох дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією, у дитини з гіпер-IgM синдромом та пацієнта із первинним комбінованим імунодефіцитом. Бактеріальний менингіт діагностовано у дитини з транзиторною гіпогаммаглобулінемією, остеомієліт — у дитини зі спадковою гіпогаммаглобулінемією.

Окрім рецидивних інфекцій, у частини дітей спостерігались аутоімунні та алергічні захворювання. Серед аутоімунної патології відзнача-

Таблиця 1

Клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

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

Примітка: $\bar{X} \pm SD$ — середнє значення \pm стандартне відхилення.

лись такі стани, як аутоімунна гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна нейтропенія, ідіопатичний ювенільний артрит, геморагічний васкуліт. Загалом аутоімунна патологія зустрічалась у 8 із 53 дітей (15,1%). У дослідженні інших вчених (A.C. Brignier та співавт., 2015) також описані аутоімунні порушення у 11% дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями [7]. За даними дослідження V. Vonagu та співавт. (2016), у пацієнтів зі ЗВІД аутоімунна патологія становила 25% (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія) [6].

До інших клінічних проявів у нашому дослідженні належали артрити, гепатит невідомої етіології, білково-енергетична недостатність та дефіцитна анемія. Артрити нез'ясованого походження виявлені у трьох дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, дефіцитна анемія — у сімох дітей, білково-енергетична недостатність — у дитини із синдромом Незерттона, гепатит невідомої етіології — у дитини зі ЗВІД. Загальна кількість запальних уражень суглобів становила 11,3%, з них юве-

нільний ідіопатичний артрит — 5,6%, артрити нез'ясованого походження — 5,6%. Ці дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у дослідженні G. Azizi та співавт. (2016) запалення суглобів описані у 10–30% дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, ювенільний ідіопатичний артрит — у 2%, а інші артрити — у 5% дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями [3].

У табл. 1 наведено клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами захворювань. З таблиці видно, що найчастішими були рецидивні інфекційні захворювання. Аутоімунні та алергічні захворювання зустрічались з однаковою частотою та значно рідше.

У табл. 2 наведено частоту виникнення інфекційних захворювань та бронхоектатичної хвороби у різних групах дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями. Як видно з таблиці, провідними клінічними проявами у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією були рецидивні бактеріальні інфекції (пневмонії, бронхіти, бактеріальний синусит, гнійні отити, мастоїдит, гнійний кон'юнктивіт, бактеріальні

Таблиця 2

Клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями за групами нозологій

Показник	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=16)		ЗВІД* (n=6)		Дефіцит субкласів IgG (n=3)		Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (n=10)		Гіпогаммаглобулінемія не уточнена (n=4)		Первинний комбінований ІД** (n=4)		Інші визначені синдроми імунodefіциту (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 імунodefіцит. **ІД — імунodefіцит. #Порівняння проводилося за критерієм χ -квадрат.

інфекції м'яких тканин, інвазивні інфекції). В однієї дитини зафіксовано 7 випадків пневмонії, а в іншій — 10 епізодів отиту. Сепсис виник у трьох дітей, остеомієліт — в однієї. Мастоїдит, як ускладнення гнійного отиту, виник в однієї дитини, емпієма плеври — у сімох дітей, бронхоектатична хвороба — у двох дітей. Характерним симптомом у багатьох дітей був тривалий кашель вранці з виділенням гнійного харкотиння. Бактеріальні інфекції шкіри та її придатків, а також м'яких тканин (фурункул, абсцес, флегмона) найчастіше спостерігались у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією (19%).

У групі спадкових гіпогаммаглобулінемії інфекційні захворювання ока зустрічались частіше, ніж в інших групах гіпогаммаглобулінемії, і становили відповідно 43,8% (відмінність є статистично значущою ($p=0,02$) за критерієм χ -квадрат). Гнійний кон'юнктивіт спостерігався у сімох дітей, з них у трьох мав рецидивний характер.

Інфекційний синдром виникав найчастіше у віці одного року. 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 було діагностовано пізно, у шкільному віці, хворіли набагато частіше, потребували тривалої антибіотикотерапії та частих госпіталізацій. Аутоімунна патологія (ювенільний ідіопатичний артрит, геморагічний васкуліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура) та запальні ураження суглобів були також найбільш характерними у групі спадкових гіпогаммаглобулінемії. В однієї дитини дебютом захворювання був ювенільний ідіопатичний артрит, а у двох дітей — хронічна діарея. У деяких дітей спостерігалась нейтропенія, анемія.

У дітей із групи ЗВІД найчастішими були рецидивні сино-пульмонарні інфекції (гнійний отит, синусит, пневмонія, бронхіт). Плеврит, як ускладнення пневмонії, спостерігався у двох дітей. У дітей із ЗВІД також виникали наступні хронічні локуси інфекцій: хронічний синусит та бронхіт. У дітей із ЗВІД, які увійшли в дослідження, основний діагноз встановлений у ранньому віці (двоє дітей, які дебютували рано), та у підлітковому віці (четверо дітей). За даними нашого дослідження, бактеріальні інфекції у дітей зі ЗВІД мали важкий перебіг, потребували частих госпіталізацій та декількох курсів антибіотикотерапії. В однієї дитини зі ЗВІД дебют захворювання відбувся у вигляді

гемолітичного кризу, діагностовано аутоімунну гемолітичну анемію. У однієї дитини спостерігався непухлинний лімфопроліферативний процес (лімфатичні вузли шийної групи). Також у дітей з групи ЗВІД виникали такі захворювання, як реактивний гепатит, міоперикардит, мегалобластна анемія, atopічний дерматит.

У більшості дітей з транзиторною гіпогаммаглобулінемією недостатність антитіл діагностовано у віці шести місяців. Рецидивні інфекції спостерігались у перші місяці життя. Двоє дітей із діагнозом «Сепсис» в період новонародженості потрапили до реанімаційного відділення.

З інфекційних захворювань у них спостерігались також рецидивні гнійні отити, пневмонії, бактеріальний менінгіт, стрептодермія, абсцеси, бронхіти. В однієї дитини провідним клінічним проявом була хронічна діарея, а в іншій — БЦЖ-інфекція з ураженням периферичних лімфатичних вузлів із розвитком абсцедування.

Діти з групи дефіциту субкласів IgG також хворіли на рецидивні бактеріальні інфекції (пневмонії, гнійні отити, фурункульоз), а діагноз основного захворювання було встановлено у віці 7–10 років.

У двох дітей з групи ПІД з близьким до норми рівнем IgG недостатність антитілоутворення виявлено у віці 10 років. В однієї дитини виник рецидивний гнійний отит, хронічний синусит. У іншій дитини, крім хронічного синуситу, спостерігався також хронічний бронхіт (понад 30 епізодів), пневмонії, бронхоектатична хвороба.

З діагнозом «Імунодефіцит з переважним порушенням антитіл, не уточнений» спостерігалось четверо дітей віком 5–9 років. Діти мали рецидивні та хронічні бактеріальні інфекції (гнійні отити, бронхіти). Гнійний отит ускладнився мастоїдитом. У дитини з хронічним гнійним отитом ефект від антибіотикотерапії був недостатнім (між курсами антибіотиків спостерігалась оторея), виникала необхідність у частих госпіталізаціях та хірургічному втручанні. Позитивний ефект відзначався лише при проведенні тривалої антибіотикотерапії.

У дітей із первинним комбінованим імунодефіцитом разом із порушенням клітинної ланки імунітету спостерігалась гіпогаммаглобулінемія. Їм були притаманні рецидивні бактеріальні інфекції (хронічний бронхіт, хронічний синусит, рецидивні пневмонії, отити, гнійний кон'юнктивіт, абсцеси, а в однієї дитини — хроніосепсис одонтогенний), а також аутоімунні

Таблиця 3

Рівень сироваткових імуноглобулінів у дітей із первинними гіпогаммаглобулініями

Показник, г/л	Спадкова гіпогаммаглобулінія (n=16)	ЗВІД (n=6)	Дефіцит субкласів IgG (n=3)	Транзиторна гіпогаммаглобулінія (n=10)	Гіпогаммаглобулінія неуточнена (n=4)	Первинний комбінований ІД (n=4)	Інші визначені синдроми імунодефіциту (n=6)	Р _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±0,042 ¹	0,2±0,25	2,27±1,46 ³	0,09±0,15	0,54±0,78	0,43±0,5	0,6±1,07	0,01
IgM	0,062±0,14	0,32±0,35	0,78±0,14	0,25±0,36	0,38±0,15	0,78±1,48	0,4±0,17	0,006
IgG	1,77±2,61 ¹	3,02±1,46	8,45±1,36 ⁶	3,21±1,56	3,3±2	3,3±3,35	5,12±3,6	0,01

Примітки: $\bar{X} \pm SD$ — середнє значення \pm стандартне відхилення; ЗВІД — загальний варіабельний імунодефіцит; ІД — імунодефіцит; Р_a — порівняння проведене за критерієм Крускала–Уолліса; ^{1,3} — р<0,05 при проведенні постеріорних (попарних порівнянь) між групами (спадкова гіпогаммаглобулінія і дефіцит субкласів IgG) за критерієм Данна.

порушення (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура та еритродермія).

У дитини із синдромом Незертон дефіцит антитіл діагностовано у віці п'яти місяців. Після народження дитина потрапила до відділення реанімації із діагнозом «Іхтіозиформна еритродермія, бульозна форма». У подальшому у дитини виявлялись рецидивні бактеріальні інфекції та алергічні захворювання: пневмонії, гнійні отити, бронхіти, залізодефіцитна анемія, білково-енергетична недостатність, атопічний дерматит, бронхіальна астма. У двох дітей із синдромом Ді-Джорджі дефіцит антитіл виявлений у віці 2-х та 7-и місяців. В однієї дитини із синдромом Ніймеген гіпогаммаглобулінія була діагностована у віці одного року, вона часто хворіла на бронхіти, стоматити. У іншій дитини із синдромом Ніймеген виникали часті інфекційні захворювання (гнійні отити, рецидивні пневмонії, фурункульоз, гнійний мастит, лімфаденіт), а також ювенільний ідіопатичний артрит та атопічний дерматит. Дефіцит антитіл виявлено у неї у віці семи років. Діти із синдромом Ніймеген характеризувались наявністю мікроцефалії та дисморфізму обличчя. У дитини з атаксією-телеангіектазією, яка мала хронічний синусит та бронхіальну астму, недостатність антитіл було діагностовано у віці семи років. Також у цієї дитини спостерігався гнійний шийний лімфаденіт.

У дитини з гіпер-IgM синдромом виявлено БЦЖ-інфекцію у віці одного року (пахвовий лімфаденіт), бронхіти, з трирічного віку — рецидивні гінгівіти і стоматити, сепсис. З 2,5 років спостерігались епізоди лихоманки, що повторювались кожні два тижні, у віці 4-х років було діагностовано аутоімунну нейтропенію.

У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом інфекційний моноклеоз мав тривалий та складний перебіг. Від народження дитина спостерігалась з приводу недиференційованої лейкоенцефаломієлоплатіку-

лонеїропатії. Спостерігались пневмонії, виникла бронхоектатична хвороба. Гіпогаммаглобулінія виявлена у віці чотирьох років.

За результатами нашого дослідження, гіпогаммаглобулінія виявлялась у дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінії, ЗВІД та транзиторної гіпогаммаглобулінії у період раннього дитинства, тоді як у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG, неуточненою гіпогаммаглобулінією дефіцит антитіл діагностовано в період переддошкільного та шкільного віку. Найважчий перебіг інфекційних захворювань спостерігався у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією та ЗВІД, хоча за наявності недостатності антитіл тривалий та важкий перебіг інфекційних захворювань був притаманний дітям усіх груп з гіпогаммаглобулінією.

У табл. 3 наведено середні рівні сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей із первинними гіпогаммаглобулініями. Виявлено статистично значущу відмінність між показниками сироваткових імуноглобулінів у всіх групах первинних гіпогаммаглобуліній за критерієм Крускала–Уолліса (р=0,01; р=0,006 і р=0,01 відповідно). При попарному порівнянні за критерієм Данна (р<0,05) виявлено статистично значущу відмінність рівня сироваткового IgA та рівня сироваткового IgG між групою дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією та дефіцитом субкласів IgG. Сироваткова концентрація IgA була найнижчою у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією (0,011±0,042 г/л) та найвищою — у групі дітей з дефіцитом субкласів IgG (2,27±1,46 г/л). Рівень IgM (0,062±0,14 г/л) та рівень IgG (1,77±2,61 г/л) у сироватці крові були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінією. Найвищий рівень IgG спостерігався у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG і становив 8,45±1,361 г/л. У дитини з гіпер-IgM синдромом IgA у сироватці крові не визначався, рівень IgM становив 0,5 г/л, а рівень IgG —

Таблиця 4

Показники субпопуляцій лімфоцитів дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Показник	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=16) ^b	ЗВІД (n=6) ^b	Дефіцит субкласів IgG (n=3) ^b	Транзиторна гіпогаммаглобулінемія (n=10) ^b	Гіпогаммаглобулінемія неуточнена (n=4) ^b	Первинний комбінований ІД (n=4) ^b	Інші визначені синдроми імунodefіциту (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±6,82	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

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

0,2 г/л. У двох дітей із ПІД з близьким до нормального рівнем IgG рівні сироваткових IgA, IgM та IgG були у межах норми — 1,5 г/л, 1,8 г/л та 10,62±1,02 г/л відповідно. У дитини з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом концентрація IgA та IgG у сироватці крові була зниженою — 0,44 г/л та 4,14 г/л, а рівень IgM — підвищеним до 6,44 г/л.

У табл. 4 показано результати дослідження субпопуляцій лімфоцитів у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями. При проведенні аналізу даних клітинного імунітету дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями виявлено статистично значущу відмінність субпопуляцій лімфоцитів між групами первинних гіпогаммаглобулінемії за критерієм Крускала–Уолліса. Як видно з таблиці, статистично значущу відмінність виявлено для наступних субпопуляцій: 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 показників субпопуляцій лімфоцитів між усіма групами досліджуваних хворих попарно статистичної значущості не виявлено (за критерієм Данна p>0,05). Рівень Т-лімфоцитів у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією становив 86,8±6,3%, а в інших групах рівень Т-лімфоци-

тів був нижчим. Абсолютна кількість та відносний показник В-лімфоцитів були найнижчими у групі дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією — 0,27±0,22% (13,7±14,1x10⁹) порівняно з іншими групами первинних гіпогаммаглобулінемії. Рівень В-лімфоцитів у групі первинних комбінованих імунodefіцитів був також зниженим 6,51±8,85% (78,3±152,5x10⁹). Групи первинних гіпогаммаглобулінемії відрізнялись за рівнем CD3⁺ Т-лімфоцитів, CD4⁺ Т-хелперів та CD19⁺ В-лімфоцитів, а за всіма іншими показниками статистичної значущості не виявлено. Подібні зміни імунологічних показників (рівень сироваткових імунoglobulinів, субпопуляції лімфоцитів) у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями показано і в інших дослідженнях [1,7,10,11].

Висновки

За результатами дослідження встановлено, що найчастішими клінічними проявами у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями були рецидивні інфекції бактеріального походження, рідше виявлялася аутоімунна та алергічна патологія. Аутоімунні захворювання поряд з інфекційною патологією є не лише основними клінічними проявами у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, але й маніфестацією даної патології у деяких випадках. Розвиток

бронхоектатичної хвороби пов'язаний із наявністю хронічного бронхіту та рецидивних пневмоній, несвоечасною діагностикою дефіциту антитіл та пізнім початком регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів. У дітей із рецидивними запальними ураженнями суглобів, частими бактеріальними інфекціями, порушенням фізичного розвитку необхідно визначати рівень антитіл.

Рівень сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та кількість В-лімфоцитів були найнижчими у групі спадкової гіпогаммаглобулінемії.

Гіпогаммаглобулінемія виявлялась у дітей з групи спадкової гіпогаммаглобулінемії, ЗВІД та транзиторної гіпогаммаглобулінемії у період раннього дитинства, тоді як у групі дітей із дефіцитом субкласів IgG, неуточною гіпо-

гаммаглобулінемією дефіцит антитіл діагностовано в період переддошкільного та шкільного віку. Найважчий перебіг бактеріальних інфекцій спостерігався у дітей зі спадковою гіпогаммаглобулінемією та ЗВІД, хоча за наявності недостатності антитіл тривалий та важкий перебіг інфекційних захворювань спостерігався у кожній групі дітей з гіпогаммаглобулінемією.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Volokha AP. (2009). 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 [Волоха АП. (2009). Особливості перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у дітей, визначення ранніх критеріїв діагностики та обґрунтування диференційованих підходів до лікування. Дисертація. Київ: МОЗ України, НМУ імені О.О. Богомольця: 42].
- Alkan G, Keles S and Reisli E. (2018, April 23). Evaluation of Clinical and Immunological Characteristics of Children with Common Variable Immunodeficiency. International Journal of Pediatrics. (Article ID 3527480): 1–8.
- Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. (2016). Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. Int Arch Allergy Immunol. 171(3–4): 180–193.
- Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F et al. (2018). The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 18(5): 537–545.
- Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoost MH et al. (2017, Dec 30). Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. Central European Journal of Immunology. 42(4): 336–341.
- Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. (2016). Management of primary antibody deficiency syndromes. Ann Allergy Asthma Immunol. 117: 620–626.
- Brignier AC, Mahlaoui N, Reimann C, Picard C et al. (2015, Oct). Early-onset hypogammaglobulinemia: A survey of 44 patients. J Allergy Clin Immunol. 136(4): 1097–1099.
- Carvalho PD, Costa C, Rodrigues M, Salvador MJ et al. (2016, Jan-Mar). Dermatomyositis-like syndrome in X-linked agammaglobulinemia. Acta Reumatol Port. 41(1): 78–81.
- Dorna MB, Santos CJ, Castro AP, Oliveira LA et al. (2016, Sept). Primary hypogammaglobulinemia: The impact of early diagnosis in lung complications. Scielo. 62(6): 530–536.
- Fried AJ, Bonilla FA. (2009, July). Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. Clinical microbiology reviews. 22(3): 396–414.
- Janssen LMA, Bassett P, Macken T, van Esch J et al. (2018, October 15). Mild Hypogammaglobulinemia Can Be a Serious Condition. Frontiers in immunology. Original Research. 9 (article 2384): 1–8.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altobum I et al. (2004, Oct 21). Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. BMC Family Practice. 5(23): 1–7.
- Liu X1, Zhou K, Yu D, Cai X et al. (2017, Dec). A delayed diagnosis of X-linked hyper IgM syndrome complicated with toxoplasmic encephalitis in a child. Medicine (Baltimore). 96(49): 1–6.
- Lopez-Rocha E, O'Farril-Romanillos P, Cerda-Reyes S, Medina-Torres EA et al. (2017, Apr-Jun). Angioedema as initial manifestation of hypogammaglobulinemia. 64(2): 228–234.
- Membrilla-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. (2015). Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. Gaceta Medica De Mexico. 151: 145–151.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C et al. (2014, Oct). Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. Immunol Res. 60(1): 132–44.
- Tan Q, Ren FL, Wang H. (2017, Aug). Pyoderma Gangrenosum in a Patient with X-Linked Agammaglobulinemia. Ann Dermatol. 29(4): 476–478.
- Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM et al. (2009, Feb). Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. Clin Exp Immunology. 155(2): 147–155.
- Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, Ghajar A et al. (2014 June). Otological Findings in Pediatric Patients with Hypogammaglobulinemia. Iran J Allergy Asthma Immunol. 13(3): 166–173.

Відомості про авторів:

Марунчин Тетяна Андріївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.
Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.
<https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Стаття надійшла до редакції 27.11.2019 р.; прийнята до друку 04.03.2020 р.