

УДК 616.155.392.2-036.11

Шоназарова М.А., Ибрагимов А.Ф.

## РОЛЬ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ГОУ ТГМУ им. Абу али ибн Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан

Кафедра внутренних болезней №3

ГУНМЦ РТ «Шифобахш» г. Душанбе, Республика Таджикистан

Научный руководитель: к.м.н., доцент Ураков К.З.

**Резюме:** Гипогаммаглобулинемия – плохо описанное осложнение химиотерапии у подростков и молодых людей (15–39 лет) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). У большинства пациентов, получавших лечение по схеме ALL 2017, наблюдалась гипогаммаглобулинемия (65,0% [13/20]). Эпизоды фебрильной нейтропении (на протяжении всего курса лечения) и инфекционные события во время поддерживающего лечения чаще возникали у пациентов с гипогаммаглобулинемией по сравнению с пациентами с нормальным уровнем иммуноглобулина G ( $n=7$ ) (медиана 1,0 против 0,0,  $p=0,02$ ; 7,0 против 3,0,  $p=0,02$  соответственно). Гипогаммаглобулинемия не влияла на общую или бессобытийную выживаемость. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения этиологии гипогаммаглобулинемии и установления критериев заместительной иммуноглобулиновой терапии у этих пациентов.

**Ключевые слова:** гипогаммаглобулинемия, острый лимфобластный лейкоз, инфекционные осложнения.

## THE ROLE OF HYPOGAMMAGLOBULINEMIA IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SEI «Avicenna Tajik State medical University», Dushanbe, Republic of Tajikistan

Department of Internal Medicine №.3

State Medical Center of RT "Shifobakhsh", Dushanbe, Republic of Tajikistan.

Scientific supervisor: candidate of medical sciences, associate professor Urakov K.Z.

**Summary.** Hypogammaglobulinemia is a poorly described complication of chemotherapy in adolescents and young adults (15-39 years of age) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The majority of patients treated with the ALL 2017 regimen had hypogammaglobulinemia (65.0% [13/20]). Episodes of febrile neutropenia (throughout treatment) and infectious events during maintenance treatment occurred more frequently in patients with hypogammaglobulinemia compared to patients with normal immunoglobulin G levels ( $n=7$ ) (median 1.0 vs. 0.0,  $p=0.02$ ; 7.0 vs. 3.0,  $p=0.02$ , respectively). Hypogammaglobulinemia did not affect overall or event-free survival. Further studies are needed to elucidate the etiology of hypogammaglobulinemia and to establish criteria for immunoglobulin replacement therapy in these patients.

**Keywords:** hypogammaglobulinemia, acute lymphoblastic leukemia, infectious complications.

**Введение.** Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) поражает 1 из 100 000 подростков и молодых людей (15–39 лет). По сравнению с более молодыми пациентами, пациенты с ОЛЛ [1] имеют худшие результаты: 3-летняя выживаемость составляет ~60%. [2]. Использование интенсивных протоколов химиотерапии улучшило выживаемость, особенно у подростков и лиц старшего возраста [3]. Повышенная частота тяжелых инфекций может способствовать снижению выживаемости, наблюдаемой у пациентов с ОЛЛ по сравнению с более молодыми пациентами [3]. Однако факторы риска, помимо нейтропении [3], которые предсказывают инфекцию во время лечения, неизвестны.

Интенсивные режимы химиотерапии часто вызывают ослабление гуморального и клеточного ответа. Гипогаммаглобулинемия (ГГ), вызванная химиотерапией и иммунотерапией, ранее была описана у детей с ОЛЛ [5, 6] и у взрослых с другими злокачественными новообразованиями [9-10]. ГГ определяется как уровень сывороточного иммуноглобулина G (IgG) <2 стандартных отклонений ниже среднего соответствующего возраста [10].

**Цель исследования:** изучить явление ГГ у пациентов с ОЛЛ.

**Материалы и методы.** Пятьдесят два пациента соответствовали критериям включения и были разделены на три группы: с ГГ (n=13 [25,0%]), без гипогаммаглобулинемии (n=7 [13,5%]) и неизвестная группа (пациенты, у которых не проверялись уровни IgG), (n=32 [61,5%]). АYA – подростки и молодые взрослые; CAR-T – Т-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами; SCT – трансплантация стволовых клеток.

Мы изучили истории болезней 52 пациентов с ОЛЛ, у которых был диагностирован В- или Т-клеточный ОЛЛ, в период с 2022 по 2023 гг. в гематологическом отделении ГНМЦ РТ «Шифобахш». Большинство пациентов получали индукцию, консолидацию, одну или две фазы временного поддерживающего лечения и одну фазу отсроченной интенсификации с последующей поддерживающей фазой в соответствии с установленными протоколами COG высокого риска. Три пациента получали гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин и преднизолон (n=2) или циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (n=2) индукция вместо стандартной индукции: и четыре пациента получали модифицированную поддерживающую терапию до тех пор, пока стандартная химиотерапия не станет переносимой (n=2) или до окончания лечения (n=2).

Уровни IgG определялись в соответствии с предпочтениями лечащего гематолога и при подозрении, что частые и/или тяжелые инфекции могут быть связаны с ГГ. Также мы регистрировали количество внутривенных доз иммуноглобулина (ВВИГ), полученных каждым пациентом.

Инфекционные осложнения определялись следующим образом: (1) любая положительная культура крови, полимеразная цепная реакция (ПЦР) *Clostridium difficile*, ПЦР на вирусы в плазме или культура или тест на грибы в плазме или тканях; (2) любая предполагаемая инфекция, основанная на клинических признаках или симптомах, такая как инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП), инфекция нижних дыхательных путей или средний отит; (3) любой эпизод фебрильной нейтропении (ФН), определяемой как лихорадка (температура  $\geq 100,4$ F) и нейтропения (абсолютное число нейтрофилов [АЧК]  $500 \text{ к/мм}^3$  или менее), без подтвержденной инфекции.

Всем пациентам мы проводили такие исследования как: общий анализ крови, и абсолютное количество лимфоцитов (АЛЧ) регистрировались в два момента времени: (1) при постановке диагноза и (2) в день самого низкого зарегистрированного уровня IgG перед лечением ВВИГ (для пациентов с ГГ) или в день получен первый уровень IgG цитогенетики и секвенирования следующего поколения (NGS).

Демографические и клинические характеристики суммировались по частоте и проценту для категориальных переменных, а также по медиане и диапазону или среднему значению  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных переменных. Группы пациентов с ГГ и без нее сравнивались с использованием критерия хи-квадрат (или точного критерия Фишера, где это необходимо) или двухвыборочного критерия Уилкоксона (или дисперсионного анализа) для категориальных и непрерывных переменных соответственно.

**Результаты и обсуждение.** После проведенного исследования мы выявили, что общая частота ГГ составила 65,0% (13/20). Пациенты с гипогаммаглобулинемией были старше (медиана возраста 18,0 против 16,0 лет,  $p=0,03$ ). Достоверных различий между пациентами с гипогаммаглобулинемией и без нее в зависимости от пола, расы или диагноза не было ( $p=0,1-1,0$ ). Медианные уровни IgG у пациентов с гипогаммаглобулинемией и без нее составили 436 и 862 мг/дл соответственно ( $p=0,002$ ). У 11 (84,6%) пациентов с гипогаммаглобулинемией

наблюдался низкий уровень IgG, который сохранялся на фоне поддерживающей терапии. У троих из семи пациентов без ГГ (42,8%) уровень IgG, полученный во время поддерживающего лечения, также находился в пределах нормы.

Пациенты, у которых было проведено тестирование уровня IgG (n=20), имели большее общее количество инфекционных событий по сравнению с пациентами, которым не проводилось тестирование уровня IgG (n=29, медиана 6,0 против 4,0 соответственно, p=0,01). Распределение (типы) инфекционных осложнений в этих двух группах было сходным (данные не представлены). У пациентов с ГГ наблюдалось больше эпизодов ФН (медиана 1,0 против 0,0 соответственно, p=0,02) и повышенное общее количество инфекционных событий (медиана 9,0 против 5,0 соответственно, p=0,06) по сравнению с пациентами без ГГ. У 33 пациентов в этом исследовании, у которых были все записи об инфекциях, доступные с даты постановки диагноза до окончания поддерживающего лечения, было зарегистрировано 245 инфекций, причем 54% (132/245) этих инфекций произошли во время поддерживающего лечения. Во время поддерживающего лечения у девяти пациентов с ГГ было зарегистрировано 59 инфекционных осложнений, тогда как у пяти пациентов без ГГ на этом этапе наблюдалось только 13 инфекционных осложнений (медиана 7,0 против 3,0 соответственно; p=0,02). Количество дней госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии, дней, требующих прессорной/интубационной поддержки, задержки лечения, общее количество лейкоцитов (лейкоцитов), уровни гемоглобина и уровни тромбоцитов были одинаковыми между пациентами с ГГ и без нее (p=0,1–0,9).

Частота мониторинга IgG, а также количество и дозы ВВИГ, получаемых каждым пациентом варьировались в зависимости от согласия пациентов. Большинство пациентов с ГГ (76,9% [10/13]) получали ВВИГ (в среднем  $4,2 \pm 7,5$  дозы), в основном во время поддерживающей терапии (46/51 доз). Дозы 400 мг/кг (n=5 [50%]) или выше (n=5 [50%], до 1000 мг/кг) вводились по усмотрению врача. Однако только двое (20%) из этих 10 пациентов получали ежемесячные дозы (Пациенты 2 и 5). У одного пациента (Пациент 2) не возникло каких-либо тяжелых инфекций, требующих госпитализации после начала ежемесячных инфузий ВВИГ. 5 пациентов были госпитализированы по поводу вирусной инфекции и грибковой (*P. jiroveci*) пневмонии ближе к концу поддерживающей терапии. Восемь пациентов получили только одну или две дозы ВВИГ, хотя у шести (75%) из них сохранялась гипогаммаглобулинемия ( $436,8 \pm 109,5$  мг/дл). Измерения IgG после ВВИГ были получены у восьми пациентов (диапазон=7–73 дней после ВВИГ).

**Обсуждение.** Проведенное исследование показало, что ГГ часто возникает у взрослых пациентов, получающих лечение по протоколу ALL 2017. Также пациентов, у которых лечащий гематолог проверял уровень IgG с подозрением на ГГ и у которых была обнаружена ГГ, наблюдалась повышенная частота эпизодов фебрильной нейтропении (ФН) и общее количество инфекций по сравнению с пациентами с нормальными уровнями IgG. Большинство этих инфекций возникало на фоне менее интенсивной поддерживающей терапии и было связано с сохранением у этих пациентов ГГ [4, 5].

Увеличение частоты эпизодов ФН у пациентов с ГГ, вероятно, из-за повышенной восприимчивости к инфекции вследствие тяжелой гуморальной иммунной дисфункции. ГГ не была связана с более низкими уровнями абсолютного количества лимфоцитов и нейтрофилов или увеличением частоты положительных результатов посева крови, что позволяет предположить, что множественные механизмы, помимо подавления костного мозга, могут способствовать ГГ у этих пациентов. Вполне вероятно, что низкие уровни IgG могут быть результатом повышенной потери белка из-за энтеропатий с потерей белка, протеинурии или капиллярной утечки. Будущие исследования, включающие одновременные уровни альбумина в сыворотке, уровни белка в моче и показатели восстановления иммунитета (IgG, IgA, IgM, субпопуляции T- и B-клеток) могут помочь лучше определить дополнительные действующие механизмы.

Предыдущие исследования у детей и взрослых показали, что заместительная терапия ВВИГ безопасна и снижает количество микробиологически подтвержденных инфекций и использования антибиотиков. [9] Однако исследование педиатрических пациентов с ОЛЛ из группы низкого риска не выявило существенной разницы в частоте эпизодов лихорадки, фебрильных ОРВИ и положительных результатов посева крови во время поддерживающего лечения у пациентов, получавших ВВИГ, по сравнению с пациентами, которые этого не делали. Как наши данные, так и данные других [6, 7] предполагают, что решения о получении уровней IgG и назначении замены ВВИГ часто основаны на институциональных рекомендациях или предпочтениях поставщика услуг и часто являются произвольными. Кроме того, лечение ВВИГ связано с осложнениями (например, лихорадкой, головной болью и тошнотой/рвотой) у 3–4% педиатрических пациентов с ОЛЛ, получающих заместительную терапию иммуноглобулинами [8]. Поставки ВВИГ часто подвержены дефициту и являются дорогостоящими [6]. Эти факторы подчеркивают необходимость срочного установления конкретных критериев для использования ВВИГ у пациентов с ОЛЛ.

Наше исследование поднимает важную проблему неадекватного скрининга ГГ. У 32 из 52 пациентов (61,5%) в этом исследовании уровень IgG в сыворотке крови никогда не измерялся во время лечения. Наши результаты подчеркивают необходимость повышения осведомленности среди онкологов и подчеркивают необходимость проспективных исследований для определения общего воздействия гипогаммаглобулинемии в расширенной когорте пациентов с ОЛЛ [3, 4].

**Выводы.** ГГ является частым осложнением химиотерапии у пациентов с ОЛЛ. Раннее выявление ГГ может позволить своевременно назначить ВВИГ с целью профилактики инфекций. Наши результаты подчеркивают необходимость повышения осведомленности среди гематологов и подчеркивают необходимость проспективных исследований для определения общего воздействия ГГ в расширенной когорте пациентов с ОЛЛ.

#### Список литературы

1. Хоуладер Н., Нун А.М., Крапчо М. и др. Обзор статистики рака SEER, 1975–2016 гг. Бетесда, доктор медицины: Национальный институт рака; Апрель 2019 г. Таблица 32.1. Заболеваемость SEER с поправкой на возраст, по возрастным группам и полу, по адаптированной схеме классификации опухолей у подростков и молодых людей, всех рас, 2012–2016 гг. Доступ 27 июня 2019 г.: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/results\\_single/sect\\_32\\_table\\_01\\_2pgs.pdf](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_single/sect_32_table_01_2pgs.pdf)
2. Сток В., Люгер С.М., Адвани А.С. и др. Педиатрический режим лечения для подростков старшего возраста и молодых людей с острым лимфобластным лейкозом: результаты CALGB 10403 . Кровь . 2019 год; 133 ( 14 ): 1548–59.
3. Пуи Ч., Пей Д., Кампана Д. и др. Улучшение прогноза для подростков старшего возраста с острым лимфобластным лейкозом . Дж. Клин Онкол . 2011 г.; 29 :386–91.
4. Перкинс Дж.Л., Харрис А., Позос Т.К. Иммунная дисфункция после завершения терапии детской лейкемии . J Педиатр Гематол Онкол . 2017 год; 39 ( 1 ): 1–5.
5. Костариду С., Полихронопулу С., Псарра К. и др. Снижение популяций CD4+ и В-лимфоцитов не связано с тяжелыми инфекционными осложнениями у детей с острым лимфобластным лейкозом во время поддерживающего лечения . Инт Дж Гематол. 2004 г.; 80 ( 4 ): 354–60.
6. Мартин Ибаньес I, Арсе Касас А, Крус Мартинес О и др. Гуморальный иммунитет у педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом . Аллергол Иммунопатол (Мадр) . 2003 г.; 31 ( 6 ): 303–10.
7. Лучински В., Стасяк-Бармута А., Кравчук-Рыбак М. Иммунологический мониторинг поддерживающей терапии острого лимфобластного лейкоза у детей – предварительный отчет . Детский рак крови . 2004 г.; 42 ( 5 ): 416–20.

8. Эль-Ченнави Ф.А., Аль-Тонбари Я.А., Моссад Ю.М., Ахмед М.А. Восстановление иммунитета во время поддерживающей терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом в связи с сопутствующей инфекцией . Гематология . 2008 г.; 13 ( 4 ): 203–9.
9. Космидис С., Бака М., Бухутсу Д. и др.. Продольная оценка иммунологического статуса и скорости восстановления иммунитета после лечения у детей с ОЛЛ . Детский рак крови . 2008 г.; 50 ( 3 ): 528–32.