**Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну при інфекційних ускладненнях у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію**

**Городиська Т.О., Лукавецький Л.М., Цяпка О.М., Пеленьо Н.В., Котлярчук К.Б., Сімонова М.І., Бойко О.І, Тхір Х.Р., Масляк З.В.**

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна

**Обґрунтування.** Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – одне з найпоширеніших гематологічних злоякісних захворювань у дорослих. За декілька десятків років лікування ХЛЛ подолало шлях від простих лікарських засобів (хлорамбуцил, циклофосфамід, флударабін) до складних інноваційних препаратів і методів лікування (моноклональні антитіла, препарати таргетної дії та CAR-терапія). Незважаючи на великий відсоток ремісій завдяки застосуванню нових методів лікування, з часом у значної частини пацієнтів спостерігаються інфекційні ускладнення, насамперед бактеріальні. Інфекція є частою причиною смертності в пацієнтів із ХЛЛ, які перебувають у стані ремісії, та виникає приблизно в 70 % осіб, причому близько 30 % класифікують як тяжкі інфекції (потребують стаціонарного та/або внутрішньовенного протимікробного лікування). Інноваційна терапія при ХЛЛ, яка впливає на імунокомпетентні В-клітини, призводить до імуносупресії (вторинна гіпогаммаглобулінемія, дефіцит імуноглобуліну G – IgG) і зростання частоти й тяжкості інфекційних ускладнень. Замісна терапія внутрішньовенним IgG змінила клінічний перебіг вторинної гіпогаммаглобулінемії, значно знижуючи частоту інфекційних явищ у пацієнтів із ХЛЛ, а також у разі застосування імунохіміо- й імуносупресивної терапії.

**Мета.** Дослідити необхідність імунокорекції в пацієнтів із ХЛЛ, яким необхідне проведення імунохіміотерапії (ІХТ).

**Матеріали та методи.** Об’єктом спостереження були пацієнти з ХЛЛ, яким у гематологічному відділенні проводилася ІХТ і в яких спостерігалися інфекційні ускладнення.

**Результати та їх обговорення.** У 31 пацієнта було виявлено гіпогаммаглобулінемію та знижений рівень IgG. Із них у 8 пацієнтів спостерігалося зниження IgG на етапі первинного встановлення діагнозу ХЛЛ (cтадії В та С за Binet). Залежно від терапії, котру отримували пацієнти з приводу ХЛЛ, частота інфекційних ускладнень була найвищою в осіб із прогресивним перебігом лейкемії та в тих, хто отримував схему RFC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід) ІХТ. Рівень IgG перебував у межах від 0,86 до 5,55 г/л (медіана – 3,49 г/л, нижній-верхній квартиль – 2,62-4,76 г/л). Слід зазначити, що в усіх пацієнтів спостерігалася гіпогаммаглобулінемія: γ-глобулін коливався від 4,49 до 16,87 г/л (медіана – 12,11 г/л, нижній-верхній квартиль – 11,44-12,88 г/л). Хворим проводилася замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном у дозі 0,4 г/кг щомісячно. Препарат уводили згідно з інструкцією. Побічних реакцій на введення препарату протягом 24 год не було. Також пацієнтам з інфекційними ускладненнями призначалася антибактеріальна, противірусна та протигрибкова терапія. Після застосування внутрішньовенного імуноглобуліну у хворих відзначалися значне покращення загального стану, нормалізація температури тіла та зменшення рецидивних інфекційних проявів. Середній час від діагностики персистентної гіпогаммаглобулінемії до повного подолання інфекційних ускладнень становив 12,5 місяців (діапазон – 3,6-27 місяців). Наше дослідження показало, що краща відповідь на лікування була в пацієнтів, які мали дефіцит IgG без ознак інфекції. Спостерігалося підвищення IgG від 6,57 до 13,5 г/л (медіана – 9,35 г/л, нижній-верхній квартиль – 7,57-10,70 г/л) і рівня γ-глобуліну від 14,4 до 17,69 г/л (медіана – 16,70 г/л, нижній-верхній квартиль – 15,96-17,30 г/л).

**Висновки.** Вторинна гіпогаммаглобулінемія та дефіцит сироваткового IgG часто трапляються в осіб із гематологічними новоутвореннями, особливо в тих, які пов’язані з клонально проліферувальними В-клітинами, такими як ХЛЛ. У нашому дослідженні імунокорекція внутрішньовенним імуноглобуліном дала змогу ліквідувати інфекційні ускладнення в усіх випадках підтвердженого імунодефіциту. Для запобігання серйозним інфекціям у хворих на ХЛЛ доцільним є скринінг гуморального імунітету до початку ІХТ і за появи гарячкових станів.

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, імунодефіцит IgG, вторинна гіпогаммаглобулінемія, інфекційні ускладнення.

*\* Тези Конгресу з інфузійної терапії опубліковані в журналі «[Інфузія & Хіміотерапія](https://infusiontherapy.org/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)».*

**Administration of intravenous immunoglobulin in patients with chronic lymphocytic leukemia and infectious complications**

**Horodyska T.O., Lukavetsky L.M., Tsyapka O.M., Pelenyo N.V., Kotlyarchuk K.B., Simonova M.I., Boyko O.I., Tkhir Kh.R., Maslyak Z.V.**

State Institution “Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Lviv, Ukraine

**Background.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most frequent malignant blood disorders in adult patients. For the last several decades treatment of CLL made its way from simple chemotherapy agents (chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine) to highly technological innovative medications (monoclonal antibodies, targeted agents, CAR T-cell therapy). Despite quite high rate of remissions induced by the novel treatment methods significant proportion of the patients develop infectious mostly bacterial complications in the long term. Various infections often become the cause of mortality in CLL patients in remission. They develop in about 70 % of the patients and become severe in about 30 % of them (requiring inpatient hospitalization and/or intravenous antibacterial treatment). Novel agents for treatment of CLL influencing the immune B-cells lead to immune suppression (secondary hypogammaglobulinemia, immunoglobulin G (IgG) deficiency), distribution and severity of infectious complications. Substitutive treatment with intravenous IgG changed clinical course of the secondary hypoimmunoglobulinemia reducing significantly incidence of the infectious events in CLL patients as well as in patients undergoing immunochemotherapy (ICT) and immunosuppressive treatment.

**Objective.** To determine the necessity for immunocorrection in patients with CLL requiring ICT.

**Materials and methods.** Patients with the diagnosis of CLL undergoing ICT within hematology department developing infectious complications were observed.

**Results and discussion.** Patients with CLL undergoing ICT were tested and analyzed and according to the results in 31 of these patients hypogammaglobulinemia and reduced levels of IgG were revealed. In 8 of the patients reduction of IgG was detected already at the primary diagnosis of CLL (Binet stages B and C). Depending on the performed treatment of CLL frequency of infectious complications differed and was the highest in subjects with progressive course of leukemia and in those who were treated with RFC (rituximab, fludarabine and cyclophosphamide) ICT. Levels of IgG ranged from 0.86 to 5.55 g/L (median – 3.49 g/L, lower-upper quartile – 2.62-4.76 g/L). Levels of hypogammaglobulinemia in the whole group ranged from 4.49 to 16.87 g/L (median – 12.11 g/L, lower-upper quartile – 11.44-12.88 g/L). Patients underwent the substitutive treatment with intravenous immunoglobulin with the dose of 0.4 g/kg every month. The medication was administered according to standard recommendations. There were no side effects registered within 24 h of infusion. Additionally, patients with infectious complications were treated with antibacterial, antifungal and antiviral agents. After application of intravenous immunoglobulin general condition of the patients improved, body temperature normalization and reduction of recurrent infectious events were observed. The mean time from the diagnosis of persistent hypogammaglobulinemia to complete resolution of infectious complications was 12.5 months (ranging from 3.6 to 27 months). Our results suggested that patients with IgG deficiency without signs of infection responded better to this treatment. Levels of IgG increased from 6.57 to 13.5 g/L (median – 9.35 g/L, lower-upper quartile – 7.57-10.70 g/L) and levels of γ-globulin grew from 14.4 to 17.69 g/L (median – 16.70 g/L, lower-upper quartile – 15.96-17.30 g/L).

**Conclusions.** Secondary hypogammaglobulinemia and deficiency of the serum IgG often develop in patients with blood malignancies, especially in those involving clonal proliferation of the B-cells, like in CLL. According to our study immunocorrection by intravenous immunoglobulin resulted in resolution of infectious complications in all cases of confirmed immunodeficiency. In order to prevent severe infections in CLL patients it is expedient to perform screening of the humoral immunity status before initiation of ICT and in case of development of febrile conditions.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, IgG deficiency, secondary hypogammaglobulinemia, infectious complications.

*\* The theses of the Congress on Infusion Therapy are published in the "[Infusion & Chemotherapy](https://infusiontherapy.org/en/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)" journal.*