

Я.Є. Бойко

Обласна дитяча  
спеціалізована клінічна  
лікарняЛьвівський державний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького, Львів,  
Україна**Ключові слова:** лейкемія, діти,  
гепатит В, С, імунологія.

## КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ТА ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ В, С

**Резюме.** Проведено клініко-імунологічні дослідження хронічних вірусних гепатитів В та/або С у дітей з ГЛЛ. Через 20 міс після завершення підтримувальної терапії було виявлено зменшення абсолютної кількості CD3-, CD4-, CD16/56-клітин. Показано, що розвиток хронічного вірусного гепатиту В та/або С супроводжується зменшенням відносної кількості CD4, збільшенням відносної кількості CD8 та зниженням хелперно-супресорного індексу. У дітей з ГЛЛ не виявлено вірогідного впливу хронічного гепатиту В і/або С на частоту рецидивів основного захворювання.

### ВСТУП

Впродовж останніх років проблема вірусних гепатитів В і С у дітей з онкогематологічними захворюваннями стала особливо актуальною. Частота поширення гепатитів В і С у хворих з лейкеміями залишається високою. Інфікування вірусом гепатиту В (HBV) згідно з даними різних авторів досягає 20–29,8% [1, 5], а вірусом гепатиту С (HCV) — 36,1–43% [4, 6, 7]. За результатами наших досліджень, інфікування HBV дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) становить 49,5%, а HCV — 10,4% [9]. Це зумовлене проведенням великої кількості гемотрансфузій, частими інвазивними втручаннями, а також розвитком імуносупресії внаслідок цитостатичної терапії. Ці фактори визначають клініко-імунологічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей з ГЛЛ: переважання безжовтяничних, субклінічних форм гепатитів В і С, які часто набувають хронічного характеру. Метою роботи є вивчення імунологічного профілю дітей з ГЛЛ та дітей з ГЛЛ і хронічним вірусним гепатитом В і/або С; дослідження впливу хронічного вірусного гепатиту В і/або С на частоту рецидивів ГЛЛ у дітей.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконані у 67 дітей з ГЛЛ, яких лікували за протоколами ГЛЛ-ДГЛУ-92-95 (модифікований протокол німецької групи Berlin—Frankfurt—Munster-ALL-BFM-90-95). Діагноз ГЛЛ базувався на результатах цитологічного і цитохімічного досліджень кісткового мозку та імунофенотипуванні бластних клітин. Згідно з ФАВ-класифікацією варіант L<sub>1</sub> встановлено у 35 (52,2%) дітей, L<sub>2</sub> — у 21 (31,1%) дитини, L<sub>1</sub>–L<sub>2</sub> — у 11 (16,3%) дітей.

Протокольне лікування закінчили 53 хворих. Показник безпідйомного виживання протягом

6 років — 0,77. Під час терапії померли 7 дітей з ГЛЛ, з-під спостереження вибули 2 дітей. Рецидиви ГЛЛ діагностовано у 6 хворих.

Під час програмного лікування у дітей з ГЛЛ проводили щотижневе визначення рівня амінотрансфераз та щомісячний моніторинг маркерів гепатитів В і С (HBs, HBe, анти-HBe, анти-HBc, анти-HCV). У 24 (35,8%) хворих з ГЛЛ діагностовано гострий гепатит В, у 7 (10,4%) дітей — гострий гепатит С та у 2 (3,0%) хворих з ГЛЛ — гострий мікст-гепатит В, С. У 13 (19,4%) дітей, у яких до початку лікування виявляли позитивні маркери HBV, цитостатична терапія сприяла маніфестації цитолітичного синдрому.

Хронічний гепатит В і/або С діагностовано у 9 (20,9%) дітей з ГЛЛ. За наявності синдрому цитолізу протягом більше ніж 6 міс та позитивних маркерів HBV-інфекції (HBs<sup>+</sup>, HBe<sup>-</sup>, анти-HBc<sup>+</sup> — у 4 хворих; HBs<sup>+</sup>, HBe<sup>-</sup>, анти-HBc<sup>-</sup> у 1 хворого) у 5 дітей діагностовано хронічний гепатит В (інтегративний тип). У 1 хворого з синдромом цитолізу протягом 2 років 9 місяців та додатковими маркерами активної реплікації HBV діагностовано хронічний гепатит В (реплікативний тип). У 3 дітей з тривалим підвищенням активності амінотрансфераз (протягом 6 років, 4 років та 1 року 2 місяців відповідно) з позитивними маркерами HBV-інфекції (HBs<sup>+</sup>, HBe<sup>-</sup>, анти-HBc<sup>+</sup>) та HCV-інфекції (анти-HCV<sup>+</sup>) діагностовано хронічний інтегративний мікст-гепатит В, С. Діагноз хронічного гепатиту підтверджений у 4 дітей з ГЛЛ за допомогою гістологічного дослідження біоптатів печінки.

Кількісне визначення CD3-, CD4-, CD8-, CD16/56-клітин у периферичній крові проводили методом проточної цитометрії за допомогою моноклональних антитіл фірми «Becton Dickinson» на

апараті проточної цитометрії фірми «Becton Dickinson» (США) у 33 дітей віком від 7 до 14 років. До 1-ї групи включено 12 дітей з ГЛЛ без хронічного гепатиту, яким закінчили проведення підтримувальної терапії щонайменше 6 міс тому (в середньому 20 міс). До 2-ї групи віднесено 12 дітей з хронічним гепатитом без ГЛЛ (12 дітей з хронічним гепатитом В тривалістю більше 2 років), до 3-ї — 9 дітей з ГЛЛ та хронічним вірусним гепатитом В і/або С (тривалістю більше 2 років). Цим дітям завершили хімотерапевтичне лікування (ХТ) 48 міс тому. Порівняльну характеристику показників імунологічного профілю здійснено за допомогою непарного *t*-тесту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ГЛЛ 1-ї групи відзначено зменшення кількості CD3-, CD4-, CD8-, CD16/56-клітин, яке є вірогідним у порівнянні з такими показниками у здорових дітей. Хелперно-супресорний індекс був у нормі. У дітей 2-ї групи з хронічним гепатитом без ГЛЛ відзначено вірогідне підвищення хелперно-супресорного індексу. У хворих 3-ї групи з ГЛЛ та хронічним гепатитом виявлено вірогідне зменшення кількості CD3-, CD4-клітин, нормальний рівень CD8-клітин та зниження хелперно-супресорного індексу. При порівнянні показників клітинного імунітету дітей 3-ї групи з показниками перших двох груп хворих було відзначено вірогідне зменшення відносної кількості CD4-клітин, збільшення відносної кількості CD8-клітин та зниження хелперно-супресорного індексу (таблиця).

Зменшення кількості CD3- і CD4-клітин у дітей з ГЛЛ та ГЛЛ і хронічним вірусним гепатитом В і/або С найбільш імовірно зумовлено основною патологією — лейкемією. Sugita та співавтори [8] відзначили, що у дітей з ГЛЛ під час підтримувальної терапії 6-меркаптопурином і метотрексатом зменшується відносна кількість CD4- та збільшується відносна кількість CD8-клітин. Alanko та співавтори [2] виявили зменшення кількості CD3-клітин, яка нормалізувалася через 1–3 міс після завершення лікування. Проте кількість субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4, CD8, CD45RA) відновлювалася по-різному. Так, у дітей

з ГЛЛ віком 3–6 років кількість CD4-клітин нормалізувалася відразу після завершення ХТ, а у дітей з ГЛЛ віком 7–18 років — лише через 6 міс по закінченні ХТ. Згідно з нашими даними у дітей з ГЛЛ віком 7–14 років і через 20 міс після завершення підтримувальної терапії не відбувалося нормалізації кількості CD3-, CD4-, CD8-клітин. Наші результати свідчать про нормальну кількість CD16/56-клітин у дітей з ГЛЛ через 20 міс після ХТ. За даними літератури, у дітей з ГЛЛ зменшена кількість CD16/56-клітин зі зниженням їх функціональної активності утримується протягом 5 міс після ХТ [3]. Зменшення відносної кількості CD4- та збільшення відносної кількості CD8-клітин у дітей з ГЛЛ та хронічним вірусним гепатитом В і/або С найбільш імовірно зумовлене поєднанням цих двох захворювань.

Друге дослідження, яке було проведено нами, — виявлення можливого впливу хронічного вірусного гепатиту на частоту рецидивів ГЛЛ у дітей. У 6 (9%) дітей встановлено рецидиви ГЛЛ. У 3 (4,5%) хворих діагностований ранній ізольований кістковомозковий рецидив, у 1 (1,5%) хворого — пізній, у 1 (1,5%) хворого — дуже ранній і ще у 1 (1,5%) хворого — ранній екстремедулярний рецидив.

З метою виявлення можливого зв'язку між наявністю хронічного гепатиту В і/або С у дітей з ГЛЛ та частотою рецидивів у них основного захворювання дітей було розділено на дві групи. Перша група — 58 дітей з ГЛЛ без хронічного гепатиту В і/або С з частотою рецидивів 6,9% (4 дітей); друга група — 9 дітей з ГЛЛ з хронічним гепатитом В і/або С з частотою рецидивів 22,2% (2 дітей). На підставі визначення тесту Фішера, який становив  $p = 0,181$ , доведено, що залежність між частотою рецидивів у дітей з ГЛЛ та наявністю хронічного гепатиту у цих хворих є невірною.

### ВИСНОВКИ

1. У дітей з ГЛЛ через 20 міс після завершення підтримувальної терапії виявлено зменшення абсолютної кількості CD3-, CD4-, CD16/56-клітин.
2. Розвиток хронічного вірусного гепатиту В і/або С у дітей з ГЛЛ супроводжується зменшен-

Таблиця

Імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові у хворих різних груп (M ± m)

Субпопуляція лімфоцитів	Норма,	1-ша група ГЛЛ, Н (n = 12)	2-га група ГЛЛ, Н (n = 12)	3-тя група ГЛЛ, Н (n = 9)	Вірогідність різниці між показниками у групах		
	% абс. кількість ( $\cdot 10^9/l$ )				$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
CD3	$72 \pm 4$ $1,7 \pm 0,3$	$62,17 \pm 1,99$ $1,05 \pm 0,20^*$	$65,50 \pm 3,13$ $1,57 \pm 0,21$	$72,25 \pm 3,55$ $1,25 \pm 0,29^*$	0,38973 0,10668	0,04378 0,61045	0,19582 0,42664
CD4	$42 \pm 8$ $0,9 \pm 0,2$	$33,50 \pm 1,57$ $0,60 \pm 0,10^*$	$38,17 \pm 2,02$ $0,93 \pm 0,11$	$25,63 \pm 2,24$ $0,45 \pm 0,10^*$	0,09810 0,05310	0,01978 0,33561	0,00173 0,00849
CD8	$34 \pm 5$ $0,7 \pm 0,2$	$30,0 \pm 2,44$ $0,48 \pm 0,07^*$	$24,67 \pm 2,45$ $0,62 \pm 0,09$	$44,24 \pm 3,62$ $0,79 \pm 0,22$	0,15330 0,28430	0,01058 0,26442	0,00134 0,53183
CD16/56	$11,5 \pm 0,37$ $0,4 \pm 0,04$	$10,55 \pm 0,65$ $0,24 \pm 0,02^*$	$13,44 \pm 1,94$ $0,31 \pm 0,02$	$11,25 \pm 1,44$ $0,26 \pm 0,07$	0,0216 0,0612	0,9614 0,5893	0,1624 0,1356
CD4/CD8	$1,3 \pm 0,3$	$1,25 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,16^*$	$0,63 \pm 0,09^*$	0,02680	0,00124	0,00012

Примітки. \* — Величини вірогідно відрізняються від показників в нормі ( $p < 0,05$ ); n — кількість хворих, Н — гепатит.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ням відносної кількості CD4-клітин, збільшенням відносної кількості CD8-клітин та зниженням хелперно-супресорного індексу.

3. У дітей з ГЛЛ не виявлено вірогідного впливу наявності хронічного гепатиту В і/або С на частоту рецидивів основного захворювання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Рейзис АР, Нурмухаметова ЕА. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями. Медицина для всех 1996; 1: 24–7.

2. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 280–92.

3. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 373–8.

4. Arico M, Maggiore G, Silini E. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994; 84: 2919–22.

5. Berberoglu S, Buyukpamukcu M, Sarialioglu F. Hepatitis B vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 171–8.

6. Brink NS, Chopra R, Perrons CJ. Acute hepatitis C infection in patients undergoing therapy for haematological malignancies: a clinical and virological study. *Br J Haematol* 1993; 83: 498–503.

7. Dibenedetto SP, Miraglia V, Ippolito AN. Reduction in the incidence of infection by hepatitis C virus in children with acute lymphoblastic leukemia after suspension of sampling from the finger. *Pediatr Infect Disease J* 1996; 15: 265–6.

8. Sugita K, Kurosawa H, Sakakibara H. Analysis of lymphocyte surface markers in childhood acute lymphoblastic leukemia during maintenance chemotherapy. *Gan To Kagaku Ruono* 1992; 19: 281–92.

9. Бойко ЯЄ. Оцінка перебігу вірусного гепатиту В, С у дітей з гострою лімфобластною лейкемією на фоні імуносупресії. *Педіатрія акушерство гінекологія* 1998; 3: 22–3.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC HEPATITIS B AND C IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

*Ja.E. Boyko*

**Summary.** *Clinical and immunological characteristics of chronic hepatitis B and C in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) were investigated. The absolute number of CD3, CD4, CD16/56 cells in children with ALL was found to decrease 20 months after the completion of the maintenance therapy. Coexisting chronic viral hepatitis B and/or C in the course of ALL are characterised by the decrease in the relative number of CD4 cells, increase in the relative number of CD8 cells, and the decrease of helpers to suppressors ratio. The results of investigations have proved that chronic viral hepatitis B and/or C in patients with ALL had not affected the rate of leukaemia relapses.*

**Key Words:** leukaemia, children, hepatitis B and C, immunology.