

УДК 616.15-053.2-039-07:612.017.1

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

Особливості ведення дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями (огляд літератури)

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

Modern pediatrics. Ukraine. 2019.5(101):123-132; doi 10.15574/SP.2019.101.123

For citation: Marunchyn TA, Volokha AP. (2019). Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review). Modern Pediatrics.Ukraine. 5(101): 123-132. doi 10.15574/SP.2019.101.123

Первинні гіпогаммаглобулінемії — найпоширеніші форми первинних імунодефіцитів, що становлять близько 50% вродженої патології імунної системи. Вторинні гіпогаммаглобулінемії виникають внаслідок онкогематологічних захворювань, прийому імуносупресивних або протисудомних препаратів, ексудативної ентеропатії, нефротичного синдрому. Поширеність вторинної гіпогаммаглобулінемії у 30 разів перевищує поширеність первинної гіпогаммаглобулінемії. Головними терапевтичними завданнями проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів із гіпогаммаглобулінеміями є зменшення захворюваності, збільшення тривалості та забезпечення найвищої якості життя.

Існує необхідність у проведенні клінічних досліджень з метою оцінки ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у дітей із первинними дефіцитами антибіоутворення та створення чітких рекомендацій щодо профілактики рецидивних інфекцій, зокрема бронхоектатичної хвороби. Клініко-імунологічні показники гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються у пацієнтів із нефротичним синдромом та інтестинальною лимфангіоектазією, вивчені недостатньо. Наразі в Україні відсутні чіткі рекомендації та протоколи щодо ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпогаммаглобулінемія, дефіцит антитіл, інфекційний синдром, бронхоектази, діти.

Management of children with primary and secondary hypogammaglobulinemia (literature review)

T.A. Marunchyn, A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Primary hypogammaglobulinemiae are the most frequent forms of primary immunodeficiency, count more than 50% of congenital pathology of the immune system. Secondary hypogammaglobulinemia occur as a reason of hematological malignancies, intake of immunosuppressive or anticonvulsant drugs, exudative enteropathy, nephrotic syndrome. The prevalence of secondary hypogammaglobulinemia is 30 times higher according to primary hypogammaglobulinemia. The overall therapeutic goals of immunoglobulin replacement therapy are to reduce morbidity and mortality and to provide a patient with the best quality of life. There is a need for clinical research to evaluate the efficacy of immunoglobulin replacement therapy in children with primary hypogammaglobulinemia and to provide clear recommendations for the prevention of complications of recurrent infections, in particular bronchiectasis. The clinical and immunological indicators of hypogammaglobulinemia that develop in patients with nephrotic syndrome and intestinal lymphangiectasia have not been sufficiently studied. Clear guidelines and protocols for the management of children with secondary hypogammaglobulinemia are lacking in Ukraine.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: primary and secondary hypogammaglobulinemia, antibody deficiency, infectious syndrome, bronchiectasis, children.

Особенности ведения детей с первичными и вторичными гипогаммаглобулинемиями (обзор литературы)

Т.А. Марунчин, А.П. Волоха

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

Первичные гипогаммаглобулинемии — наиболее распространенные формы первичных иммунодефицитов, они составляют около 50% врожденной патологии иммунной системы. Вторичные гипогаммаглобулинемии возникают вследствие онкогематологических заболеваний, приема иммуносупрессивных или противосудорожных препаратов, экссудативной энтеропатии, нефротического синдрома. Распространенность вторичной гипогаммаглобулинемии в 30 раз выше, чем распространенность первичных дефицитов антителообразования. Главными терапевтическими задачами проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с гипогаммаглобулинемиями является снижение заболеваемости, увеличение продолжительности жизни и обеспечение качества жизни. Существует необходимость в проведении клинических исследований с целью оценки эффективности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей с первичными дефицитами антителообразования и создание четких рекомендаций в профилактике осложнений рецидивных инфекций, в частности бронхоэктатической болезни. Клинико-иммунологические показатели гипогаммаглобулинемий, которые развиваются у пациентов с нефротическим синдромом и интестинальной лимфангиэктазией изучены недостаточно. В настоящее время в Украине отсутствуют четкие рекомендации и протоколы по ведению детей с вторичными гипогаммаглобулинемиями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гипогаммаглобулинемия, дефицит антител, инфекционный синдром, бронхоэктазы, дети.

Клініко-імунологічна характеристика дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Первинні гіпогаммаглобулінемії — найпоширеніші форми первинних імунодефіцитів, нараховують близько 50% вродженої патології імунної системи. Первинні гіпогаммаглобулінемії є гетерогенною групою дефектів імунної системи, які характеризуються недостатністю продукції антитіл у відповідь на антигени, що призводить до частих інфекційних уражень.

До них відносяться: агаммаглобулінемія з відсутніми В-лімфоцитами, загальний варіабельний імунодефіцит, імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM, селективний дефіцит субкласів IgG, дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імуноглобулінів, транзиторна гіпогаммаглобулінемія [5].

Рецидивні інфекції — це найперші клінічні прояви первинних гіпогаммаглобулінемії, зазвичай вони розвиваються на 5–7-му місяці

життя, після зниження рівня материнських антитіл. Спостерігаються повторні інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, спричинені грампозитивними (пневмококи, стрептококи, стафілококи) та грамнегативними капсульними (*H. influenzae*, менінгококи) бактеріями. Інфекційний синдром характеризується високою частотою та важкістю ускладнень (мастоїдит, хронічна оторея, емпієма плеври) [6]. Рецидивні інфекції дихальної системи часто призводять до розвитку бронхоекстатичної хвороби [5]. Крім бактеріальних збудників, пацієнти з дефіцитами антитілоутворення чутливі до деяких вірусів — ентеровірусів, парвовірусу В19. Зокрема ентеровіруси можуть зумовлювати хронічний енцефаломієліт, розвиток вакциноасоційованого поліомієліту після вакцинації живою пероральною поліомієлітною вакциною. Деякі інфекційні синдроми притаманні певним дефіцитам антитіл, наприклад фатальний ентеровірусний менінгоенцефаліт у дітей з Х-зчепленою агаммаглобулінемією [6], а хворі з гіпер-IgM синдромом мають схильність до криптоспоридіозу [8]. Гіпогаммаглобулінемії властива хронічна діарея із синдромом мальабсорбції. Однією з частих причин ураження кишечника може бути хронічна лямбліозна інфекція [5]. Відсутність мигдаликів та аденоїдів, плазматичних клітин у слизовій оболонці кишечника дозволяє запідозрити найважчу форму дефіцитів антитілоутворення — спадкову гіпогаммаглобулінемію. У частини хворих з первинними гіпогаммаглобулінеміями рецидивні інфекції розвиваються після першого року життя. Клінічні прояви у хворих на загальний варіабельний імунодефіцит можуть починатися у будь-якому віці [6].

Серед частих аутоімунних проявів дефіцитів антитілоутворення можна виділити ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та аутоімунну гемолітичну анемію. Інші аутоімунні захворювання також спостерігаються у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями, а саме — аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет першого типу, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, дерматоміозит, запальні захворювання кишечника, алопеція, вітиліго та гломерулонефрит. У пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом аутоімунні порушення можуть бути першими клінічними проявами. До аутоімунних уражень у хворих із загальним варіабельним імунодефіцитом належать також первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит та анемія, зумовле-

на дефіцитом вітаміну В12, а у хворих з гіпер-IgM синдромом — аутоімунний склерозуючий холангіт та аутоімунна ретинопатія [8]. Пацієнти з первинними гіпогаммаглобулінеміями мають схильність до атопії [19]. До неінфекційних проявів дефіцитів антитілоутворення також належать хронічна тромбоцитопенія та нейтропенія [6].

Спадкова гіпогаммаглобулінемія характеризується зниженням кількості В-клітин (CD19⁺ або CD20⁺) <2%, зниженням рівня сироваткового імуноглобуліну IgG <2 г/л, відсутністю IgM, IgA, IgE або наявністю їх у дуже низькій концентрації, відсутністю ізогмаглютининів та відповіді на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (*H. influenzae b*, *S. pneumoniae*) антигенами. При гіпер-IgM синдромі на тлі зниженого рівня IgG спостерігається підвищення IgM на два стандартні відхилення від вікової норми, нормальна або підвищена кількість В-клітин. При транзиторній гіпогаммаглобулінемії кількість В-клітин відповідає нормі, відповідь на вакцинальні антигени нормальна або знижена, рівень IgG знижений. У дітей із транзиторною гіпогаммаглобулінемією рівень імуноглобулінів нормалізується у віці 3–5 років. До імунологічних порушень хворих із загальним варіабельним імунодефіцитом належать: зниження на понад два стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми двох із трьох основних ізотипів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), відсутність ізогмаглютининів та/або недостатня відповідь на вакцинальні білкові та полісахаридні антигени, нормальна або знижена кількість В-клітин, аномалії кількості Т-лімфоцитів та їх функцій у частини пацієнтів [4]. Дефіцити субкласів IgG можуть спостерігатися без зниження загальної сироваткової концентрації IgG [6].

Упродовж 2002–2007 рр. на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика було проведено дослідження, у якому взяли участь 120 дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення. Вивчення перебігу первинних дефіцитів антитілоутворення у спостережуваних хворих показало, що спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунодефіцит та імунодефіцит з підвищеним рівнем IgM характеризувались високою частотою хронічних і рецидивних бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи (96,0–100,0%), верхніх дихальних шляхів (88,0–100,0%), важких інва-

живних інфекцій (сепсис, менінгіт, остеомієліт) — 40,9%, шкіри та підшкірної клітковини (33,3–68,0%), слизової оболонки очей (у 14–33%) [3].

Клініко-імунологічна характеристика дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Вторинні дефіцити антитілоутворення (гіпогаммаглобулінемії) виникають як внаслідок порушення продукції антитіл (онкогематологічні захворювання, прийом імуносупресивних або протисудомних препаратів, пересадка кісткового мозку), так і втрати антитіл (ексудативної ентеропатії, нефротичного синдрому) [11,14,28].

Вторинна гіпогаммаглобулінемія — це гіпогаммаглобулінемія, що виникає вторинно внаслідок основного захворювання або його лікування (включаючи трансплантацію кісткового мозку) та характеризується зниженням рівня IgG нижче референтних значень і хоча б одним із наступних критеріїв: наявність в анамнезі інвазивної інфекції або важкої форми інфекції із загрозою для життя (пневмонія, менінгіт, сепсис) за минулий рік; рецидивні інфекції; наявність бронхоектазів [24]. У пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією є ризик розвитку небезпечних для життя інфекцій, спричинених капсульними мікроорганізмами, такими як стрептококи і гемофільна паличка, які в нормальних умовах нейтралізуються антитілами. Прийом імуносупресивних засобів у поєднанні з кортикостероїдними підвищує схильність до розвитку гіпогаммаглобулінемії. Таке лікування, зазвичай, використовується у пацієнтів з аутоімунними та неопластичними захворюваннями. Наприклад, препарат ритуксимаб, який є моноклональним антитілом до антигену CD20, вражає периферичні В-клітини, пригнічує їх утворення на декілька місяців і, таким чином, викликає транзиторну гіпогаммаглобулінемію, яка може набувати персистоючого характеру. Злоякісні захворювання, особливо лімфопроліферативні порушення, асоціюються з розвитком гіпогаммаглобулінемії, що пов'язано як із злоякісністю, так і з проведенням лікуванням [30]. Гіпогаммаглобулінемія, спричинена втратою білка, виникає у пацієнтів з нефротичним синдромом, ексудативною ентеропатією. Недостатність антитіл проявляється гіпогаммаглобулінемією (зниженням середнього рівня IgG на два стандартні відхилення) або функціональною гіпогаммаглобулінемією (загальний рівень IgG у межах норми, проте вироблення специфічних антитіл є недостатнім) [30,33].

При цьому пацієнти з вторинною гіпогаммаглобулінемією можуть бути безсимптомними, але їм притаманний високий ризик розвитку важких форм інфекцій [30]. Основними імунологічними порушеннями у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями є зниження рівня сироваткового імуноглобуліну нижче <4 г/л [24,30]. У хворих, які отримують імунотерапію препаратом ритуксимаб, спостерігається зниження рівня IgA, IgM, IgG та В-клітин [24].

За даними британських дослідників (М. Makatsori та співавт., 2014), у пацієнтів, які отримували імунотерапію препаратом ритуксимаб, розвивались рецидивні бактеріальні та вірусні інфекції. Основними клінічними проявами були інфекції дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія та синусит), найчастішими збудниками — *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* та *Klebsiella species*. Серед інших інфекційних захворювань були кон'юнктивіт, отит та запалення сечових шляхів, діарея (*Campylobacter*), остеомієліт (*Staphylococcus aureus*). У деяких спостерігались вірусні інфекції, викликані вірусом *Varicella zoster* та *Cytomegalovirus*. У трьох пацієнтів розвинувся важкий ентеровірусний менінгоенцефаліт. Рідше пацієнти хворіли на грибові інфекції (кандидоз стравоходу, легеневий аспергілез) [21]. У хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією, які отримують лікування препаратом ритуксимаб, існує ризик реактивації гепатиту В [26]. У пацієнтів з ятрогенною гіпогаммаглобулінемією, які отримують протиешлептичну, імуносупресивну або терапію моноклональними антитілами, інфекції можуть бути викликані паразитарними збудниками (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*) та вірусними агентами (персистоючі ентеровіруси). Бронхоектатична хвороба є частим ускладненням вторинної гіпогаммаглобулінемії [14].

На сучасному етапі клініко-імунологічні показники гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються у пацієнтів з нефротичним синдромом та інтестинальною лімфангіоектазією (синдромом Хеннекам) вивчені недостатньо.

Особливості ведення дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

Враховуючи імунологічні порушення та клінічні прояви у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями, важливим аспектом у веденні таких дітей є профілактика рецидивних інфекцій та ліквідація проявів хронічних інфекцій. Зазвичай допомога є мультидисциплінарною

із залученням різних спеціалістів. До основних методів лікування дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення належать проведення регулярної замісної терапії препаратами імуноглобулінів, застосування підтримуючої антибіотикотерапії [6]. Головними терапевтичними завданнями замісної терапії препаратами імуноглобулінів є зменшення захворюваності, подовження тривалості життя та забезпечення найвищої якості життя.

Замісна терапія препаратами імуноглобулінів почала проводитись у хворих із первинними гіпогаммаглобулінеміями відносно нещодавно. У 1952 р. Огден Брутон почав застосовувати IgG, виділений із сироватки крові, з лікувальною метою внутрішньом'язовим шляхом введення у пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. Лише у 1980 р. з'явилися препарати внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ). Препарати підшкірного імуноглобуліну широко застосовуються в європейських країнах для лікування хворих на первинні гіпогаммаглобулінемії.

Замісна терапія ВВІГ у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення проводиться в дозі 300–800 мг/кг щомісяця (кожні 3–4 тижні) впродовж 2–4 годин [31]. Середня доза препаратів підшкірного імуноглобуліну у пацієнтів з первинними гіпогаммаглобулінеміями становить 100–200 мг/кг/тиждень [29]. Після введення ВВІГ швидко потрапляє у системний кровотік, що призводить до виникнення пікових (найвищих) концентрацій імуноглобуліну в крові, з якими пов'язують появу системних побічних реакцій. При введенні препаратів імуноглобуліну підшкірним методом відбувається повільна дифузія імуноглобуліну з тканин до системної циркуляції, стабілізація рівня IgG та зниження частоти системних побічних явищ порівняно з внутрішньовенним введенням. Замісну терапію препаратами підшкірного імуноглобуліну можна проводити в домашніх умовах. Недоліками цього методу може бути виникнення місцевих побічних реакцій, необхідність у більш частих інфузіях та потреба введення ліків у різні ділянки тіла в обмеженому об'ємі [31]. Замісна терапія підшкірним імуноглобуліном є безпечним та ефективним методом лікування пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення. Результати проспективних досліджень, проведених у хворих із первинними гіпогаммаглобулінеміями, свідчать, що її ефективність еквівалентна замісній терапії

препаратами ВВІГ у профілактиці бактеріальних інфекцій [29].

У разі розвитку аутоімунних порушень у пацієнтів із первинним дефіцитом В-клітин доза препаратів імуноглобулінів може бути підвищена до 1 г/кг для щомісячного введення як доповнення до базисної терапії при персистенції аутоімунного процесу. Концепція персоналізації дозування замісної терапії препаратами імуноглобулінів набула широкого застосування із появою поняття біологічного рівня IgG (тобто такого, який повинен бути у пацієнта в нормі) [12].

Хронічне ураження легень, зокрема розвиток бронхоектазів, є одним з основних ускладнень впродовж життя пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, яке чинить прямий вплив на якість їхнього життя та рівень смертності. Визначення факторів, які впливають на розвиток таких ускладнень, надзвичайно важливе для їх профілактики. Подальше вивчення цієї патології у дітей із гіпогаммаглобулінеміями необхідне для вирішення даної проблеми [13]. У сучасній практиці високі дози імуноглобулінів застосовуються у пацієнтів із первинним дефектом В-клітин та бронхоектазами, хоча існує недостатньо даних щодо взаємозв'язку рівня сироваткового IgG із розвитком або прогресуванням ураження нижніх дихальних шляхів. Пацієнти із загальним варіабельним імунодефіцитом та бронхоектатичною хворобою можуть потребувати удвічі вищих доз порівняно з пацієнтами без хронічного ураження легень, з метою досягнення вищого рівня IgG. Причиною цього може бути підвищений розпад або втрата імуноглобулінів. Недостатньо досліджень, де було б вказано оптимальну дозу або шлях введення препаратів імуноглобулінів, які б повністю перешкождали розвитку, прогресуванню бронхоектазів або зниженню функції легень [10]. Надзвичайно важливим є питання вчасної та правильної діагностики ураження легень [6].

Незважаючи на застосування оптимальної замісної терапії препаратами імуноглобулінів, частині пацієнтів із первинними гіпогаммаглобулінеміями з метою профілактики рецидивних інфекцій та бронхоектатичної хвороби призначаються антибактеріальні препарати. Чіткої тактики щодо антибактеріальної профілактики у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення на сьогодні не існує [10]. Веб-опитування [37], проведене у 2009 р. Комі-

тетом первинних імунодефіцитів Американської академії алергії, астми та імунології, виявилось, що 90,2% клінічних імунологів застосовують антибіотики з профілактичною метою як доповнення до замісної терапії ВВІГ. Найвність бронхоектатичної хвороби та синуситів, насамперед у зимовий період року, у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення є найчастішими показаннями до призначення профілактичної антибіотикотерапії [10]. Є дані щодо регулярного застосування у них триметоприм/ко-тримоксазолу, амоксициліну, азитроміцину з метою профілактики рецидивних інфекцій [6]. Існує необхідність у проведенні більшої кількості клінічних досліджень з метою отримання додаткових наукових даних та створення чітких рекомендацій [36]. Також існує глобальна потреба оптимізації застосування препаратів імуноглобулінів, враховуючи їх високу вартість і обмежене виробництво та, водночас, потенціал до більш широкого застосування у пацієнтів із первинними імунодефіцитами [37].

Специфічний імунітет у дітей з первинними гіпогаммаглобулінеміями

Важливим елементом оцінки гуморального імунітету є визначення можливості пацієнта продукувати специфічні антитіла до мікробних антигенів [6]. Дефіцит антитілоутворення характеризується зниженням рівня сироваткових імуноглобулінів та/або нездатністю утворювати антитіла у відповідь на антиген. У пацієнтів із рецидивними бактеріальними інфекціями, окрім дефіциту сироваткових антитіл, спостерігається також недостатність імунної відповіді на білкові та/або полісахаридні вакцинальні антигени (дифтерія, правець, пневмокок) [25]. Дефіцит продукції специфічних антитіл на полісахаридні антигени може виявлятися у пацієнтів із нормальною концентрацією імуноглобулінів та субкласів IgG. Діагностика порушення імунної відповіді на полісахаридні антигени можлива при визначенні продукції антитіл після вакцинації полісахаридною пневмококовою вакциною. Цей дефект імунної відповіді діагностують після двох років життя, оскільки адекватна імунна відповідь на полісахаридні вакцини не завжди повністю розвинута до цього віку [6].

Захищеність пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення від інфекційних збудників залежить від присутності специфічних антитіл у препаратах ВВІГ для забезпечення тривалого захисту. Існує невелика кількість

досліджень із вивчення рівнів антитіл до специфічних патогенів у препаратах ВВІГ, також недостатньо даних про рівні специфічних антитіл у пацієнтів, які отримують регулярну замісну терапію препаратами ВВІГ. Вчені з Бразилії досліджували передтрансфузійний рівень антитіл до дифтерії, правця, кору, вітряної віспи у 21 пацієнта з первинними дефіцитами антитілоутворення на регулярній замісній терапії ВВІГ та у зразках препаратів ВВІГ. У всіх пацієнтів рівні антитіл до правця, кору і вітряної віспи були захисними, у частини з них рівень антитіл до збудника дифтерії був субоптимальним. Концентрація антитіл проти цих вакцинокерованих інфекцій була приблизно однаковою у препаратах ВВІГ різних виробників, але спостерігалася різниця рівнів специфічних антитіл у різних серіях ВВІГ одного виробника. У дослідженні встановлена кореляція сироваткового рівня антитіл із рівнем антитіл у зразках препаратів ВВІГ до всіх збудників, за винятком правця. Визначено достовірну кореляцію антитіл до дифтерійного антигену та вірусу вітряної віспи із загальним рівнем сироваткового IgG, кореляція рівня антитіл до антигенів правця та кору з рівнем IgG була відсутня [23].

Оцінка якості життя у дітей із первинними гіпогаммаглобулінеміями

«Золотим стандартом» оцінки якості життя пацієнтів у клінічних дослідженнях є показники захворюваності та смертності. У педіатричній практиці широко застосовуються запитальник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) та запитальник щодо стану здоров'я дітей CHQPF50 [18]. У запитальнику PedsQL 23 критерії оцінки якості життя поділені на чотири категорії: оцінка фізичного, емоційного, соціального стану та функціонування дитини в школі. У дослідженні, проведеному у 2013 р. Z.P. Titman та співавт., діти з первинними дефіцитами антитілоутворення мали вищий рівень психологічних порушень, ніж здорові діти. Також у них виявлено високі показники емоційних порушень, складнощі у спілкуванні з однолітками, гіперактивність, проте вони не мали поведінкових розладів. І діти з первинними гіпогаммаглобулінеміями, і їхні батьки продемонстрували низький рівень якості життя — нижчий, ніж у здорових дітей та дітей із цукровим діабетом [32]. Нещодавно опублікований огляд із застосування препаратів підшкірного та внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоу-

творення визнав лікування підшкірним імуноглобуліном економічно ефективнішим внаслідок зменшення кількості пропущених днів навчання та роботи [20]. Показник якості життя у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення був найвищим порівняно з іншими первинними імунодефіцитами у дослідженні, проведеному А.В. Бондаренко та співавт. Краща якість життя у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення, ймовірно, зумовлена наявністю регулярної стандартизованої замісної терапії препаратами імуноглобулінів [2].

Особливості ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Поширеність вторинної гіпогаммаглобулінемії на сьогодні у 30 разів перевищує поширеність первинної гіпогаммаглобулінемії. Причинами цього є швидке зростання терапії аутоімунних, запальних, злоякісних захворювань, яка впливає на В-клітини, зокрема застосування препарату ритуксимаб. Застосування високих доз імуносупресивних препаратів, довготривале лікування стероїдами, проведення терапії імунобіологічними препаратами призводять до виникнення ятрогенної гіпогаммаглобулінемії. Лікування такими препаратами, як ритуксимаб, ібрутиніб, кортикостероїди, спричиняє підвищений ризик розвитку інфекцій. Стає все більш важливим вирішення даної проблеми у зростаючій кількості таких пацієнтів, а також визначення чинників розвитку вторинного дефіциту антитіл, поліпшення стратегій скринінгу, моніторингу та лікування.

Згідно з рекомендаціями Європейської Агенції з лікарських засобів (ЕМА) за 2018 р., замісна терапія препаратами ВВІГ у пацієнтів із вторинними гіпогаммаглобулінеміями може застосовуватись за наявності рекурентних інфекцій, неефективної антибіотикотерапії та/або доведеним дефектом вироблення специфічних антитіл, зниженням рівня сироваткового $IgG < 4$ г/л. Доза встановлюється індивідуально, але в середньому становить 0,2–0,4 г/кг кожні 3–4 тижні. [24] Оpubліковані дані щодо лікування хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією, які охоплюють широкий діапазон дозування препаратів підшкірного імуноглобуліну від 50 до 200 мг/кг/тиждень [36]. Проведення замісної терапії препаратами підшкірного імуноглобуліну рекомендовано у пацієнтів із множинною мієломою та хронічною лімфоплицитарною лейкемією за наявності інфекційного синдрому та неефективності проведеної антибіотикопрофілактики, а також до та після про-

ведення алогенної трансплантації кісткового мозку. При цьому ЕМА підкреслює, що такі твердження будуть дійсними доти, доки ефективність замісної терапії вважатиметься доведеною у пацієнтів із первинними гіпогаммаглобулінеміями [24].

Вивчення замісної терапії препаратами ВВІГ не проводилось широко у пацієнтів із гострою лімфобластною та гострою мієлоїдною лейкемією. Застосування інтенсивної індукційної хіміотерапії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією супроводжується зниженням рівнів імуноглобулінів впродовж 12 місяців [16,34]. У них також виявляється зниження рівня специфічних антитіл до збудників дифтерії, правця, кашлюка впродовж 104 тижнів після індукційної хіміотерапії [34]. Концентрація сироваткових імуноглобулінів залишалась в межах норми на момент встановлення діагнозу та нормалізувалась через рік після лікування у більшості дітей [16]. В інших дослідженнях зниження рівня IgG зберігалось впродовж 6–9 місяців після припинення хіміотерапії у дітей із гострою лімфобластною лейкемією, незважаючи на нормалізацію рівня В-клітин у плазмі крові [7]. У пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією відбувалось зниження рівня сироваткових імуноглобулінів IgA , IgM , IgG порівняно з вихідним рівнем на 15 день індукційної хіміотерапії, при цьому рівень IgG був значно нижчим у дітей з гарячкою тривалістю понад сім днів та грибковою інфекцією [9]. З огляду на те, що у пацієнтів із гострою лейкемією, які отримують хіміотерапію, відбувається порушення В-клітинного імунітету, застосування замісної терапії препаратами ВВІГ з метою профілактики рекурентних інфекцій вивчено недостатньо. Це може бути обумовлено тим, що більшість інфекцій, що у них виникають, пов'язані з основним захворюванням або нейтропенією на тлі проведення хіміотерапії. Хворим із гострою лімфобластною та мієлоїдною лейкемією рекомендується замісна терапія препаратами ВВІГ у дозі 400–500 мг/кг щомісячно або препаратами підшкірного імуноглобуліну в дозі 100–200 мг/кг щотижнево з метою досягнення рівня сироваткового IgG у межах 4–5 г/л. Моніторинг рівня IgG у сироватці крові, титрів специфічних антитіл, частоти інфекцій є визначальними критеріями проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів при гострій лейкемії [33].

У рекомендаціях Європейського товариства Медичної онкології (ESMO) від 2015 р. зазна-

чається, що профілактичне застосування препаратів ВВІГ не чинить впливу на загальну виживаність і рекомендується до застосування лише у пацієнтів із важкими формами гіпогаммаглобулінемії та інфекційними ускладненнями. Профілактична терапія антибактеріальними та противірусними препаратами повинна застосовуватись у пацієнтів з рекурентними інфекціями та/або високим ризиком їх розвитку (наприклад, профілактика пневмоцистної інфекції ко-тримоксазолом на тлі хіміотерапії).

У рекомендаціях Управління охорони здоров'я Великобританії від 2011 р. вказано, що проведення замісної терапії препаратами ВВІГ при вторинній гіпогаммаглобулінемії показано лише у випадках, коли причину її виникнення неможливо усунути, а також при злоякісних процесах з ураженням В-клітин, що супроводжуються персистенцією інфекцій, викликаних капсульними бактеріями, незважаючи на проведення антибіотикопрофілактики. У рекомендаціях Національного гематологічного товариства Австралії замісна терапія препаратами ВВІГ рекомендується в клінічній практиці з метою профілактики рецидивного інфекційного синдрому при гіпогаммаглобулінемії, що виникає внаслідок злоякісних гематологічних захворювань або трансплантації кісткового мозку, у разі розвитку дисемінованої форми ентеровірусної інфекції на тлі проведення імуносупресивної терапії, пригнічення В-клітин. У канадських рекомендаціях, опублікованих у 2018 р., замісна терапія препаратами ВВІГ рекомендована з метою профілактики рекурентних інфекцій, їх важких форм, які виникають внаслідок гіпогаммаглобулінемії, що викликана іншими захворюваннями [24].

З метою додаткового захисту від вакцинованих інфекцій пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією рекомендується проведення вакцинації від грипу. Оптимальним вважають проведення вакцинації до початку хіміотерапії та виникнення гіпогаммаглобулінемії [24].

Ранній скринінг, своєчасна діагностика та оптимізація режимів лікування є шляхами покращення ведення пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Основним методом діагностики є визначення рівня сироваткових імуноглобулінів. Крім настороженості щодо виникнення інфекцій, необхідно також враховувати частоту їх виникнення, тривалість, важкість, застосування інтенсивної антибіотикотерапії, частоту госпіталізацій. Поряд із оцінкою імуноної відповіді до вакцинації

рекомендується розглядати такі додаткові чинники, як наявність нейтропенії, застосування певних протоколів лікування та вибір періоду проведення вакцинації (насамперед у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку) [24].

Специфічний імунітет у дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями

Пацієнти з вторинним дефіцитом антитілоутворення, який виникає внаслідок втрати імуноглобулінів при ниркових захворюваннях та кишковій лімфангіоектазії, зберігають здатність до вироблення специфічних антитіл та, відповідно, мають нижчий ризик розвитку інфекційних ускладнень [30].

Рівень захисту від кору у хворих на гостру лімфобластну лейкемію сягав не вище 75% серед досліджуваних когорт, а в середньому становив 60% [35]. Деякі автори зазначають, що пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають порушену імунону відповідь після ревакцинації проти кору [15]. У дослідженні Nilsson та співавт. проведена оцінка рівня поствакцинальних антитіл проти кору та краснухи у 43 дітей, які завершили курс хіміотерапії. Виявлено, що 60% були серопозитивними до кору, а 72% — до краснухи [22].

Оцінка ефективності замісної терапії у дітей із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями

У дослідженні, проведеному у 2014 р. Duraisingham та співавт., серед пацієнтів із первинними та вторинними гіпогаммаглобулінеміями після початку замісної терапії препаратами імуноглобулінів спостерігалось значне зниження кількості випадків інфекційних захворювань. Найчастішою важкою інфекцією була пневмонія, серед неважких — гострі респіраторні вірусні інфекції. У групі пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення інфекційні ураження шкіри, синусити та отити спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Після проведення лікування препаратами імуноглобулінів в обох групах спостерігалось підвищення кількості пацієнтів, які не мали інфекційних ускладнень, при цьому серед хворих із вторинною гіпогаммаглобулінемією така кількість була вищою (23,1% проти 16,6%) [14]. У дослідженні, що проводилося у дітей із первинними дефіцитами антитілоутворення впродовж 2002–2007 рр. на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, доведена ефективність регулярної замісної

терапії препаратами ВВІГ у хворих на важкі форми гіпогаммаглобулінемій. Загалом частота пневмоній зменшилася у 10 разів при регулярному введенні препаратів ВВІГ – з 0,8 епізоду на рік на кожного пацієнта перед проведенням лікування до 0,08 епізоду на рік після початку лікування ($p < 0,01$). У всіх хворих на спадкову гіпогаммаглобулінемію, що мали прояви артриту, на замісній терапії препаратами імуноглобуліну симптоми ураження суглобів були ліквідовані за декілька місяців лікування [13].

В огляді досліджень, опублікованому у 2010 р. Р. Raapani та співавт., був проведений аналіз лікування препаратами імуноглобулінів у хворих після трансплантації кісткового мозку та з лімфопроліферативними захворюваннями. При застосуванні полівалентних імуноглобулінів або гіперімунного антицитомегаловірусного імуноглобуліну у пацієнтів з трансплантацією кісткового мозку не виявлено різниці рівня у показниках смертності порівняно з контрольною групою. Застосування препаратів полівалентного імуноглобуліну зменшувало ризик розвитку альвеолярного пневмоніту, але підвищувало ризик розвитку побічних дій від проведеної терапії та венооклюзивної хвороби. У хворих із лімфопроліферативними захворюваннями замісна терапія препаратами імуноглобулінів не призводила до зниження рівня смертності, проте знижувала частоту виникнення інфекцій [27]. В огляді Masumi Ueda та співавт. (2018 р.) аналіз ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у зниженні захворюваності та смертності від інфекцій, а також співвідношення ризиків та користі лікування, не дав чітких відповідей, насамперед внаслідок гетерогенності основної патології у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією. Проте замісна терапія препаратами імуноглобулінів була ефективною у лікуванні пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення [33]. За результатами багатьох досліджень пацієнти із вторинною гіпогаммаглобулінемією на тлі злоякісних гематологічних уражень, які перейшли від замісної терапії

ВВІГ до лікування препаратами підшкірного імуноглобуліну, продемонстрували клінічні та економічні переваги, кращу якість життя [36]. З метою визначення ефективності замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією необхідні подальші дослідження зі встановленням показань до її проведення, оптимальних схем лікування [11].

Висновки

Первинні гіпогаммаглобулінемії вивчені добре, існують міжнародні та вітчизняні рекомендації та протоколи з ведення пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, у яких викладено чіткі критерії визначення діагнозів та проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів. Питання ефективності застосування замісної терапії препаратами імуноглобулінів, профілактики рекурентних інфекцій, розвитку ускладнень, покращення якості життя залишаються відкритими. Враховуючи інтенсивний розвиток терапії аутоімунних порушень, злоякісних гематологічних захворювань, яка може чинити вплив на В-клітини, частота виникнення вторинної гіпогаммаглобулінемії зростає. Незважаючи на наявність міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із вторинною гіпогаммаглобулінемією, яка виникає у результаті злоякісних гематологічних захворювань, подальші дослідження є необхідними з метою підтвердження ефективності терапії, удосконалення наявної практики. У даних пацієнтів важливим також є визначення тактики подальшого спостереження та здатності довгостроково виробляти антитіла. Вторинні гіпогаммаглобулінемії, які розвиваються внаслідок втрати антитіл (нефротичний синдром, кишкова лімфангіоектазія), вивчені недостатньо. Наразі в Україні відсутні чіткі рекомендації та протоколи щодо ведення дітей із вторинними гіпогаммаглобулінеміями.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bondarenko AV. (2015). Diagnostics of primary immunodeficiencies. *Family medicine*. 4(60): 154–160 [Бондаренко АВ. (2015). Діагностика первинних імунodefіцитів. *Сімейна медицина*. №4(60)1: 54–160].
- Bondarenko AV (2015). Social aspects of primary immunodeficiencies. *Sovremennaya Pediatriya*.8 (72): 120–123 [Бондаренко АВ. (2015). Соціальні аспекти первинних імунodefіцитів. *Современная педиатрия*. 8(72): 120–123].
- 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].
- Approved by the guidelines of treatment of children by the specialty «Pediatric Immunology» with the changes made in accordance with the Ministry's Order №1082 from 21.12.2012: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09.07.2004 №355. Kyiv, 2012: 1–2 [Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча імунологія» із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства № 1082 від 21.12.2012: Наказ МОЗ України від 09.07.2004 №355. Київ, 2012: 1–2].
- Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013). *Pediatric immunology: a textbook*. Kyiv: VSV Medicine: 720 [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). *Дитяча імунологія: підручник*. Київ: ВСВ Медицина: 720].
- Chernyshova LI, Volokha AP. (2006). Primary antibody deficiencies. The art of treatment. 2: 16–21 [Чернишова ЛІ, Волоха АП. (2006). Первинні дефіцити антитілоутворення. *Мистецтво лікування*.2: 16–21].
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. (1992). Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 69(6): 1481–1486.
- Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R et al. (2016, Dec 24). Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol*. 171(3–4): 180–193.
- Bansal AK, Vishnubhatla S, Bakhshi S. (2015). Correlation of serum immunoglobulins with infection-related parameters during induction chemotherapy of pediatric acute myeloid leukemia: a prospective study. *Pediatr Hematol Oncol*. 32(2): 129–37.
- Bonagura V, Kaplan B, Jongco A. (2016). Management of primary antibody deficiency syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 117: 620–626.
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. (2014, Dec 08). Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Immunology*. 5(626): 1–6.
- Cunningham-Rundles C. (2010). How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 116(1): 7–15.
- 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.
- Duraisingham S, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst H. (2014, June 27). Primary vs. Secondary Antibody Deficiency: Clinical Features and Infection Outcomes of Immunoglobulin Replacement. *Plos one*. 9(6): e100324.
- Fioredda F. (2012). Immunity against hepatitis B and measles vaccination after chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in children: revaccination policy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 34(4): 254–264.
- Ibanez MI et al. (2003). Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 31(6): 303–310.
- Inci M, Gokahmetoglu S, Kaynar L, Ercal BD, Durmaz S, Buyukoglan R. (2011, March). Investigation of Epstein–Barr virus serology and DNA in bone marrow transplant recipients. *African Journal of Microbiology Research*. 5(5): 496–500.
- Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. (2015). Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *J Allergy Asthma Clin Immunol*. 11(2): 1–11.
- Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Israel Zan-Bar. (2004, Oct 21). Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood — clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Family Practice*. 5(23): 1–7.
- Lingman-Framme J, Fasth A. (2013). Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*.73(12): 1307–1319.
- Makatsori M, Kiana-Alikhan S, Manson AL, Verma N et al. (2014, Oct). Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *Q J Med*. 107(10): 821–828.
- Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M et al. (2002). Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 109(6): 1–6.
- Nobre FA, Gonzalez IG, Simao RM, de Moraes Pinto MI, Costa-Carvalho BT. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology*. 15(26): 1–7.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. (2019, February 08). The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*. 10(33): 1–15.
- Perez E, Orange J, Bonilla F, Chinen J et al. (2017 March). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 139(3): S1–S45.
- Philip H Li, Chak-Sing Lau. (2017). Secondary antibody deficiency and immunoglobulin replacement. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*. 17(1): 1–5.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Raanani SO. (2008). Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stemcell transplantation (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd: 4: 1–139. DOI: 10.1002/14651858.CD006501.pub2.
- Riches PG, Hobbs JR. (1979). Mechanisms in secondary hypogammaglobulinaemia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 13: 15–22.
- Smith SS, Torgerson TR, Ochs HD. (2010). Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 6: 1–10.
- Srivastava S, Wood P. (2016, Dec). Secondary antibody deficiency — causes and approach to diagnosis. *Clinical Medicine*. 16(6): 571–576.
- Suez D, Kriv 'an G, Jolles S, Stein M, Gupta S, Paris K. (2019). Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents. *Immunotherapy*. 11(12): 1057 — 1065.
- Titman P, Allwood Z, Gilmour C, Malcolmson C et al. (2014). Quality of Life in Children with Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 34(7): 844–852.
- Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. (2018, Mar). Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 32(2): 106–115.
- van Tilburg CM et al. (2012). Impact of treatment reduction for childhood acute lymphoblastic leukemia on serum immunoglobulins and antibodies against vaccinepreventable diseases. *Pediatr Blood Cancer*. 58(5): 701–707.

35. van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. (2006). Loss of antibodies response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*. 20(10): 1717–1722.
36. Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. (2017). Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related. *Drug Therapy Transfusion Medicine Reviews*. 31(1): 45–50.
37. Yong PL, Boyle J, Ballow M et al. (2009). Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 1–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023

Відомості про авторів:

Марунчин Тетяна Андріївна — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; 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. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-04.
<https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

Стаття надійшла до редакції 23.04.2019 р., прийнята до друку 12.09.2019 р.

21st Annual World Congress on Pediatrics

March 27–28, 2020 Barcelona, Spain

Theme: Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research

Pediatrics 2020 conference will focus on the latest and exciting innovations in all the areas of Pediatrics research. This year's annual congress highlights the theme, «Current Challenges in Delivering Pediatric and Neonatal Research» which reflects the innovative progress in Pediatric disease research. The conference includes child health care workshops, symposiums, special keynote sessions conducted by eminent and renowned speakers who excel in the field of pediatrics which include the topics pediatric immunology, pediatric hematology and oncology, pediatric allergy, pediatric cardiology, pediatric neurology, pediatric psychology, pediatric emergencies etc. This International Pediatric Conference also encourages the active participation of young student researchers as we are hosting Poster Award Competition and Young research Forum at the conference venue.

Target Audience for Pediatrics Conferences:

- Pediatricians
- Health Practitioners
- Pediatric Associations and Societies
- Primary Care Physicians
- Nurses, Family physicians
- Physician assistants
- Neonatologists
- Research Institutes
- Educational Institutes
- Nutrition based companies
- Pharmaceutical companies engaged in manufacturing, development and commercialization of drugs and surgical equipment's

Abstract Submission / Registration

peditrics@pediatricsconferences.com

General Queries

peditrics@pediatricsconferences.com

Sponsors / Exhibiting / Advertising

peditrics@eventsupporting.org

<https://pediatrics.conferenceseries.com/>