

DOI: 10.33741/3083-6883.43.16

УДК: 616-006.441, 616.98:578.828+616-006.441

ІМУНОДЕФІЦИТ ПРИ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМАХ З ОГЛЯДУ НА МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Куявович Б. М., Горяїнова Н. В., Басова О. В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Неходжкінські лімфоми часто асоціюються з імунodefіцитами, як первинними, які сприяють розвитку лімфом через хронічну імунну активацію, геномну нестабільність та порушення імунного нагляду, так і набутими, спричиненими як самим захворюванням, так і його лікуванням, що призводить до підвищеного ризику інфекцій та ускладнює терапію. Первинні імунodefіцити, такі як загальний варіабельний імунodefіцит та синдром Віскотта–Олдріча, сприяють лімфомогенезу через генетичні дефекти (TNFRSF13B, WAS) та персистенцію онкогенних вірусів. У пацієнтів з НХЛ спостерігається порушення імунної функції через заміщення нормальних лімфоцитів злоякісними клітинами або внаслідок зменшення кількості В-клітин та зниження продукції імунoglobulinів. Гіпогаммаглобулінемія, характерна для В-клітинних НХЛ, та дисфункція Т-клітин підвищують ризик бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій. Значна частина сучасних терапевтичних підходів при НХЛ посилюють імунodefіцит. Зокрема, анти-CD20 моноклональні антитіла (наприклад, ритуксимаб) індукують глибоку та тривалу деплецію В-лімфоцитів, що зумовлює стійку гіпогаммаглобулінемію та призводить до підвищеного ризику інфекцій. Інші складові комбінованої схеми R-CHOP додатково посилюють імуносупресію: циклофосфамід і доксорубіцин спричиняють нейтропенію, а преднізолон пригнічує функціональну активність Т-клітин з тривалістю імунodefіциту до більше 2-х років.

Імунodefіцит при НХЛ значно підвищує вразливість пацієнтів до інфекцій, що є основною причиною морбідності та смертності. Клінічні наслідки включають бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції, що можуть набувати рецидивуючого перебігу, а також опортуністичні (наприклад, *Pneumocystis jirovecii*) захворювання, сепсис, реактивацію вірусу гепатиту В та зниження загальної виживаності. Рекомендації щодо ведення даних пацієнтів охоплюють скринінг рівня імунoglobulinів і лімфоцитів, антибактеріальну, протівірусну та протигрибкову профілактику та замісну терапію внутрішньовенних імунoglobulinом при IgG <4 г/л, а також моніторинг показників імунологічного дослідження протягом 2-х років для зниження покращення прогнозу та загальної виживаності.

Ключові слова: огляд, неходжкінські лімфоми, імунodefіцит, гіпогаммаглобулінемія; ритуксимаб, інфекційні ускладнення.

IMMUNODEFICIENCY IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN THE CONTEXT OF MECHANISMS, CLINICAL CONSEQUENCES, AND THERAPEUTIC APPROACHES

Kuiavovych B. M., Goryainova N. V., Basova O. V.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are frequently associated with immunodeficiencies, both primary, which contribute to lymphomagenesis through chronic immune activation, genomic instability, and impaired immune surveillance, and secondary (acquired), caused by the disease itself and its treatment, leading to an increased risk of infections and complicating therapy. Primary immunodeficiencies, such as common variable immunodeficiency and Wiskott-Aldrich syndrome, promote lymphomagenesis through genetic defects (e.g., TNFRSF13B, WAS) and persistence of oncogenic viruses. In patients with NHL, immune function is impaired due to the replacement of normal lymphocytes with malignant cells or as a result of reduced B-cell counts and decreased immunoglobulin production. Hypogammaglobulinemia, characteristic of B-cell NHL, and T-cell dysfunction increase the risk of bacterial, viral, and fungal infections. A significant proportion of modern therapeutic approaches for NHL exacerbate immunodeficiency. Specifically, anti-CD20 monoclonal antibodies (e.g., rituximab) induce profound and prolonged B-cell depletion, resulting in persistent hypogammaglobulinemia and an elevated risk of infections. Other components of the R-CHOP regimen further enhance immunosuppression: cyclophosphamide and doxorubicin cause neutropenia, while prednisolone suppresses T-cell functional activity, with immunodeficiency persisting for over two years.

*Immunodeficiency in NHL significantly increases patients' susceptibility to infections, which are a major cause of morbidity and mortality. Clinical consequences include bacterial, viral, and fungal infections, which may become recurrent, as well as opportunistic infections (e.g., *Pneumocystis jirovecii*), sepsis, reactivation of hepatitis B virus, and reduced overall survival. Recommendations for managing these patients include screening for immunoglobulin and lymphocyte levels, antibacterial, antiviral, and antifungal prophylaxis, and intravenous immunoglobulin replacement therapy for IgG levels <4 g/L, along with monitoring immunological parameters for two years to improve prognosis and overall survival.*

Keywords: review, non-Hodgkin lymphomas, immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, rituximab, infectious complications.

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) є гетерогенною групою пухлин лімфоїдної тканини, що складають близько 40 % усіх гематологічних злоякісних захворювань та часто асоціюються з імунодефіцитними станами. Як первинні, так і набуті імунодефіцити можуть сприяти розвитку лімфом через хронічну імунну активацію та геномну нестабільність, водночас самі неходжкінські лімфоми та їх терапія можуть призводити до вторинного імунодефіциту.

Характерною ознакою імунодефіциту при НХЛ є гіпогаммаглобулінемія, особливо при В-клітинних підтипах, адже порушення продукції антитіл і дисфункція В-клітин зумовлюють підвищений ризик бактеріальних та вірусних інфекцій. Пацієнти з нелікованими агресивними В-клітинними НХЛ і вихідною гіпогаммаглобулінемією мають нижчі показники виживаності, що підкреслює прогностичне значення імунних параметрів. Крім того, набуті імунодефіцити, пов'язані з інфекцією вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), значно підвищують ризик НХЛ і характеризуються агресивними гістологічними варіантами та екстранодальними ураженнями, що зумовлені глибокою Т-клітинною деплецією та механізмами уникнення імунного нагляду. Терапія онкогематологічних захворювань, включно з ритуксимаб-вмісними схемами, такими як R-CHOP, є ефективною у досягненні ремісії, та може посилювати імунодефіцит через зменшення кількості або повне виснаження В-клітин і пригнічення гуморального імунітету, що додатково ускладнює клінічне ведення хворих.

Метою огляду літератури був розгляд механізмів, що лежать в основі первинного та вторинного імунодефіциту при неходжкінських лімфомах, охарактеризувати їх клінічні наслідки та проаналізувати терапевтичні підходи для корекції цих порушень для покращення результатів лікування пацієнтів.

Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science, охоплюючи публікації з січня 2000 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «non-Hodgkin lymphoma», «immunodeficiency», «hypogammaglobulinemia», «R-CHOP», «rituximab», «immune evasion», «infection risk» та «immunoglobulin therapy». Застосовано фільтри для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових статей для виявлення релевантних досліджень. З метою контекстуалізації протоколів лікування та рекомендацій щодо ведення імунодефіциту при НХЛ переглянуто клінічні

настанови ВООЗ, Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та МОЗ.

Механізми імунodefіциту при НХЛ. Імунodefіцит при НХЛ є багатофакторним явищем, що зумовлене особливостями перебігу захворювання, взаємодіями з пухлинним мікрооточенням та зовнішніми факторами, такими як вірусні інфекції. Імунodefіцит призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій та прогресуванню захворювання у даних пацієнтів. Крім того, пухлинне мікрооточення та онкогенні віруси, такі як вірус Епштейна–Барр (EBV), відіграють критичну роль у посиленні дисфункції імунної системи.

Первинні імунodefіцити (ПІД), також відомі як вроджені порушення імунітету, являють собою групу генетичних захворювань, що порушують розвиток, функцію або регуляцію імунної системи, тим самим підвищуючи сприйнятливість до інфекцій, аутоімунних захворювань та злоякісних пухлин, включно з НХЛ. Ці захворювання створюють хронічний стан імунної дисрегуляції, що сприяє геномній нестабільності, тривалому запаленню та порушенню імунної системи, зрештою підвищуючи ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань протягом життя [1]. Зв'язок між ПІД та НХЛ добре задокументований: епідеміологічні дані свідчать, що пацієнти з ПІД мають суттєво підвищений ризик розвитку підтипів НХЛ з переважанням В-клітин, що може бути у 10–100 разів вищим порівняно із загальною популяцією [2]. Це обумовлено дефектами ключових імунних шляхів, включно з продукцією антитіл, сигналізацією Т-клітин та усуненням патогенів, що зумовлює неконтрольовану лімфопроліферацію та персистенцію онкогенних вірусів.

Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД) є найпоширенішим симптоматичним первинним імунodefіцитом у дорослих та характеризується зниженими рівнями сироваткових імунoglobulinів (IgG, часто також IgA та/або IgM), порушенням диференціації В-клітин у плазматичні клітини та зниженням

здатності до продукції антитіл. Генетично ЗВІД асоційований із мутаціями у кількох генах, зокрема TNFRSF13B (що кодує рецептор TACI, відповідальний за сигналізацію для виживання та активації В-клітин) та ICOS (який кодує ко-стимуляторний рецептор, необхідний для взаємодії Т- та В-клітин). Дані мутації порушують ключові шляхи активації й дозрівання В-клітин, а виражена гіпогаммаглобулінемія порушує гуморальний імунітет, призводячи до рецидивуючих інфекцій і недостатньої продукції антитіл, що, у свою чергу, сприяє хронічній антигенній стимуляції та гіперплазії лімфоїдної тканини. Це призводить до рецидивуючих бактеріальних інфекцій, переважно респіраторних і шлунково-кишкових, підвищеного ризику аутоімунних ускладнень і розвитку лімфопроліферативних процесів, особливо екстранодальних лімфом слизової оболонки, асоційованої з лімфоїдною тканиною (MALT-лімфоми) та дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВКЛ), причому дослідження повідомляють про показники захворюваності на НХЛ від 2 до 8 % у когорті пацієнтів із ЗВІД [1, 3]. Лімфоми при ЗВІД часто виникають у місцях хронічного запалення, таких як шлунково-кишковий тракт, та асоційовані з персистуючими патогенами, наприклад *Helicobacter pylori*, що підкреслює роль інфекцій у розвитку лімфопроліферативних процесів. [3].

Імунодефіцит при синдромі Віскотта–Олдріча, Х-зчепленому первинному імунодефіциті, зумовлений мутаціями у гені WAS, що кодує білок WASP, і характеризується комплексними порушеннями функції кількох типів імунних клітин. Дефекти в реорганізації цитоскелету призводять до порушень полімерації актину, що викликає дефектну сигналізацію Т-клітинного рецептора, знижену міграцію В-клітин та знижену цитотоксичність природних кілерів (NK-клітин). Наслідком є комбінований імунодефіцит із клінічними проявами, такими як екзема, тромбоцитопенія та аутоімунні ускладнення. Хронічна імунна активація на фоні недостатньої імунної відповіді на віруси, особливо вірус Епштейна-Барр (EBV), створює сприятливі умови для неконтрольованої проліферації В-клітин і підвищує ризик розвитку

неходжкінських лімфом до 100-кратного у дітей та підлітків [2]. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) відновлює імунну компетентність, зменшуючи цей ризик, що підтверджує прямий причинно-наслідковий зв'язок між первинним імунodefіцитом та формуванням злоякісної пухлини.

Інші ПД, такі як тяжкий комбінований імунodefіцит та атаксія-телангіектазія, також асоційовані з НХЛ через дефекти репарації ДНК та порушення розвитку лімфоцитів, хоча ці стани менш поширені у дорослих. Загалом, ПД сприяють розвитку НХЛ через порушення імунної системи, при цьому генетичне консультування та раннє втручання (наприклад, замісна терапія імуноглобулінами або ТГСК) є критично важливими для зниження ризику.

Вторинний імунodefіцит (ВІД) при НХЛ означає набуті порушення функцій імунної системи, що розвиваються внаслідок самої злоякісної пухлини, а не первинних генетичних дефектів. На відміну від первинних імунodefіцитів, які є вродженими порушеннями імунітету, ВІД зумовлений зовнішніми факторами, такими як прямий вплив пухлини на імунні клітини, хронічне запалення та порушення гемопоезу, пов'язані із захворюванням. У НХЛ, особливо у В-клітинних підтипах, таких як ДВКЛ та фолікулярна лімфома, ВІД проявляється через кілька взаємопов'язаних механізмів, що порушують як гуморальний, так і клітинний імунітет, підвищуючи сприйнятливість до інфекцій, знижуючи ефективність вакцин та погіршуючи клінічні наслідки [4].

Одним із основних механізмів ВІД при НХЛ є злоякісна проліферація В-клітин, яка витісняє нормальні лімфоїдні клітини з кісткового мозку та лімфоїдних тканин. Це призводить до вираженої гіпогаммаглобулінемії, що характеризується зниженою продукцією імуноглобулінів (IgG, IgA та IgM), оскільки злоякісно трансформовані В-клітини не диференціюються в функціональні плазматичні клітини, здатні до секреції антитіл. Наприклад, при індолентних НХЛ, таких як фолікулярна філмома або лімфома маргінальної

зони, базова гіпогаммаглобулінемія спостерігається у 20–40% пацієнтів ще до лікування, що порушує гуморальну імунну відповідь і підвищує ризик рецидивуючих бактеріальних інфекцій, включаючи інфекції, викликані капсульованими мікроорганізмами, такими як *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. Дефіцит компонентів системи комплементу та порушення опсонізації ще більше посилюють цю вразливість, оскільки відсутність нормальних антитіл ускладнює усунення патогенів [5].

Крім гуморальних порушень, ВІД при НХЛ включає значну дисфункцію клітинного імунітету [6]. Моноклональні В-клітини можуть індукувати виснаження Т-клітин через хронічну антигенну стимуляцію, що призводить до станів псевдовиснаження, при яких $CD8^+$ і $CD4^+$ Т-клітини експресують інгібіторні маркери, такі як PD-1 та TIM-3, знижуючи їхню цитотоксичну та допоміжну функції. Це особливо помітно у агресивних підтипах НХЛ, де підвищена кількість регуляторних Т-клітин (Tregs) та мієлоїдних супресорних клітин (MDSCs) створює імуносупресивне середовище, що послаблює ефекторні Т-клітинні відповіді та сприяє толерантності до пухлини [7]. Активність природних кілерів (NK-клітин) також порушується, зменшується експресія перфोरину та гранзиму, що додатково послаблює вроджений імунітет проти вірусних та грибкових патогенів. У випадку ВІЛ-асоційованої НХЛ, наприклад, глибоке зниження $CD4^+$ Т-клітин синергічно взаємодіє з лімфомаю, посилюючи ВІД та призводячи до опортуністичних інфекцій, таких як цитомегаловірус (CMV) або *Pneumocystis jirovecii* [8].

Фактори, пов'язані із захворюванням, включаючи інфільтрацію кісткового мозку та дисрегуляцію цитокінів, сприяють більш широкому мієлосупресивному ефекту при ВІД. Значне ураження кісткового мозку при НХЛ може призводити до нейтропенії та тромбоцитопенії, порушуючи функцію гранулоцитів і підвищуючи ризик тяжких бактеріальних та грибкових інфекцій. Підвищені рівні імуносупресивних цитокінів, таких як IL-10 та TGF- β , що секретуються пухлинними клітинами, додатково інгібують дозрівання та

активацію імунних клітин [7]. Ці механізми посилюються на пізніх стадіях НХЛ, коли екстранодальна локалізація (наприклад, у травному тракті або центральній нервовій системі) порушує місцеві імунні бар'єри, полегшуючи інвазію патогенів.

Хоча лікування, таке як хіміотерапія та імунотерапія, може посилювати імунодефіцит, ВІД, зумовлений самим захворюванням, створює базову вразливість, що корелює з гіршим прогнозом. Дослідження показують, що пацієнти з гіпогаммаглобулінемією до початку лікування мають вищу захворюваність, пов'язану з інфекціями, та знижений рівень загальної виживаності, що підкреслює необхідність ранньої імунологічної оцінки [5].

Підсумовуючи, ВІД при НХЛ є динамічним процесом, який включає гуморальні дефіцити, виснаження клітинного імунітету та системне імуносупресивне впливання, зумовлене прямими та опосередкованими ефектами злоякісної пухлини на імунну систему [4].

Вплив R-CHOP на імунну систему. R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин і преднізон) є стандартною терапією першої лінії для багатьох підтипів неходжкінських лімфом (НХЛ), забезпечуючи високі показники відповіді та виживаності [9]. Однак компоненти цього режиму мають виражений імуносупресивний вплив, який посилює наявний імунодефіцит через деплецію В-клітин, зміни в Т-клітинах, зниження рівнів імуноглобулінів, затримку відновлення імунної системи та підвищення ризику інфекцій [9, 10]. Ці ефекти зумовлені цільовою елімінацією CD20⁺ В-клітин під дією ритуксимабу шляхом антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC), у поєднанні з мієлосупресивною та протизапальною дією хіміотерапевтичної основи CHOP [10, 11]. Останні дослідження підкреслюють як короткострокові, так і довгострокові імунологічні наслідки, що зумовлює необхідність моніторингу та профілактики імунодефіциту.

Ритуксимаб – це моноклональне антитіло, спрямоване проти CD20-антигену на поверхні В-лімфоцитів, що є ключовим компонентом R-CHOP. Його дія призводить до швидкого виснаження як злоякісних, так і нормальних В-клітин, що знижує здатність організму продукувати антитіла [9, 10]. У пацієнтів із ДВКЛ така зниження CD20 клітин зберігається до одного року після терапії, при цьому відновлення В-клітин відбувається відповідно до їх онтогенезу — спершу відновлюються наївні В-клітини, тоді як В-клітини маргінальної зони та пам'яті відновлюються повільніше [9, 12]. Циклофосфамід – алкілюючий агент, який порушує реплікацію ДНК, впливаючи на клітини, що швидко діляться, включаючи лімфоцити [9, 10]. Це призводить до зниження кількості Т- і В-клітин, а також пригнічення функції нейтрофілів. Імуносупресивний ефект циклофосфаміду зазвичай є короткотривалим, але може тривати кілька тижнів після кожного циклу терапії. Доксорубіцин, антрацикліновий антибіотик, впливає на клітинний цикл, викликаючи апоптоз як злоякісних, так і нормальних клітин, включаючи імунні. Його вплив на імунну систему менш виражений порівняно з циклофосфамідом, але він може посилювати нейтропенію, що підвищує ризик інфекцій. Вінкристин пригнічує поділ клітин шляхом блокування утворення мікротрубочок та має обмежений вплив на імунну систему. Преднізолон має потужну імуносупресивну дію, пригнічуючи активність Т-клітин, макрофагів і продукцію прозапальних цитокінів, сприяючи порушенню клітинного імунітету.

У дослідженні Ito K et al [10], що вивчали вплив R-CHOP на гуморальний та клітинний імунітет у 89 пацієнтів з ДВКЛ або фолікулярною лімфомою, гуморальні (рівень сироваткового IgG) та клітинні імунні показники (кількість клітин CD20⁺, CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺, а також співвідношення CD4⁺/CD8⁺) визначалися до та після поліхіміотерапії, а також протягом 2-х років після її завершення. Повідомляється, що після 6–8 циклів R-CHOP-14 або R-CHOP-21 спостерігалось значне зниження рівнів сироваткового IgG з медіани 1221 мг/дл до 733 мг/дл ($p < 0.001$) та CD4⁺ клітин з 590/мкл до 239/мкл ($p < 0.001$), що

вказує на імуносупресію. $CD20^+$ клітини зменшилися до 0/мкл після завершення терапії ($p < 0.001$). Надалі рівень $CD20^+$ залишався низьким протягом 6 місяців, після чого поступово відновився до приблизно 85,7 % від вихідного рівня через 1 рік та до 100 % — через 2 роки після ПХТ. На відміну від цього, кількість $CD3^+$ лімфоцитів після курсів R-CHOP не знизилася ($p = 0.126$). Кількість $CD8^+$ клітин не відрізнялася від початкових значень ($p = 0.207$). Медіанне вихідне співвідношення $CD4^+/8^+$ становило 1,78, але після терапії достовірно знизилось до 0,80 ($p < 0.001$) і залишалось низьким протягом наступних 2 років. Кількість $CD4^+$ клітин у динаміці не демонструвала відмінностей між часовими точками спостереження. Відновлення рівнів сироваткового IgG і $CD4^+$ не відрізнялося між групами пацієнтів віком понад 70 років та ≤ 70 років на 6 і 24 місяці. Було також підраховано кількість пацієнтів, у яких досягнуто 70 % або 90 % відновлення вихідних рівнів IgG і $CD4^+$ клітин. Частка пацієнтів, у яких досягнуто 70 % та 90 % відновлення $CD4^+$ клітин, не відрізнялася між 6-м і 24-м місяцями. Натомість частка пацієнтів із відновленим рівнем IgG була достовірно вищою на 24-му місяці порівняно з 6-м. Клінічні наслідки включали інфекції у 16,3–23,6 % пацієнтів протягом 2 років, зокрема герпес, кандидоз та фебрильну нейтропенію, причому ризик був вищим при рівні $CD4^+ < 70$ % від базового, а загальна частота інфекцій становила 30,3–32,6 % під час терапії R-CHOP і 16,3–23,6 % у період подальшого спостереження.

Ризик інфекцій найвищий протягом фази лікування, особливо в періоди нейтропенії, а тривалість імуносупресії після R-CHOP залежить від компонентів режиму, індивідуальних особливостей пацієнта та кількості циклів терапії. Зазвичай нейтропенія досягає піку через 7–14 днів після введення ПХТ і може тривати до 3–4 тижні, виснаження В-клітин внаслідок дії ритуксимабу може тривати від 6 до 12 місяців, іноді довше у пацієнтів із супутніми імунодефіцитами. Т-клітинна дисфункція, спричинена циклофосфамідом і преднізолоном, зазвичай відновлюється протягом 1–3 місяців після завершення

терапії, але може бути тривалішою у літніх пацієнтів або при наявності хронічних інфекцій.

Ретроспективне дослідження, яке порівнювало частоту інфекцій у пацієнтів із ДВКЛ, які отримували терапію R-CHOP, порівняно з CHOP, показало, що додавання ритуксимабу підвищує ризик інфекцій: частота інфекцій у групі R-CHOP становила 32,1 % порівняно з 16,4 % у групі CHOP [14].

Пацієнти з гіпогаммаглобулінемією, викликаною ритуксимабом, особливо вразливі до інфекцій, спричинених інкапсульованими бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae*, що є основною причиною пневмонії, синуситу та менінгіту у імуноскомпрометованих пацієнтів, *Haemophilus influenzae*, що зазвичай асоціюється з інфекціями дихальних шляхів, включаючи бронхіт і пневмонію, та *Neisseria meningitidis* [15]. Інкапсульовані бактерії мають полісахаридну капсулу, яка ускладнює їх фагоцитоз, тому для ефективного розпізнавання та знешкодження необхідні опсонізуючі антитіла (IgG), дефіцит яких істотно послаблює захисну функцію імунної системи. До того ж ритуксимаб призводить до зменшення кількості не лише наївних, а й В-клітин пам'яті, які відповідають за швидку вторинну імунну відповідь на вже знайомі антигени, що знижує ефективність імунної відповіді навіть після вакцинації.

Нейтропенія, викликана циклофосфамідом і доксорубіцином, підвищує ризик інфекцій, спричинених грамнегативними організмами, такими як *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Дані препарати пригнічують кістковий мозок, призводячи до нейтропенії. Період найвищого ризику розвитку інфекційних ускладнень зазвичай існує на 7–14 день після введення хіміотерапії, коли рівень нейтрофілів досягає найнижчої точки. Грамнегативні інфекції часто проявляються у вигляді інфекцій сечовивідних шляхів. *E. coli* є найпоширенішою причиною ІСШ у пацієнтів із нейтропенією. Симптоми можуть включати дизурію, часте сечовипускання або біль у поперековій ділянці, але у пацієнтів з НХЛ симптоми можуть бути стертими через

ослаблену імунну відповідь. Без своєчасного лікування ІСШ може прогресувати до пієлонефриту або бактеріємії. *Pseudomonas aeruginosa* часто асоціюється з тяжким сепсисом у нейтропенічних пацієнтів, що характеризується високою летальністю (до 20–50% у разі затримки терапії). Сепсис може проявлятися лихоманкою, гіпотензією, тахікардією та органною дисфункцією. Грамнегативна бактерія *Klebsiella pneumoniae* є збудником інфекційних ускладнень, які можуть призводити до летальних випадків, адже часто може бути резистентною до майже всіх антибіотиків, особливо у госпіталізованих пацієнтів.

Ритуксимаб викликає реактивацію вірусу гепатиту В (HBV) внаслідок виснаження В-клітин та зниження продукції цитокінів, таких як ІЛ-7 та ІЛ-15, які необхідні для виживання Т-клітин пам'яті, які відіграють роль у контролі латентної інфекції HBV, а також змінює розподіл CD8⁺ Т-клітин, що сприяє неконтрольованій реплікації вірусу. Крім того, деплеція В-клітин може порушити презентацію антигенів для CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин, які безпосередньо елімінують інфіковані гепатоцити, та підвищити співвідношення Th1/Th2 і Tc1/Tc2 лімфоцитів, посилюючи імуносупресію. Реактивація HBV може мати різні клінічні прояви, від асимптоматичного підвищення рівня ДНК HBV без явного гепатиту до гострого гепатиту з підвищенням рівня аланінамінотрансферази у ≥ 3 рази вище норми, фульмінантної печінкової недостатності з синтетичною дисфункцією, асцитом та енцефалопатією [16, 17]. У пацієнтів з позитивним HBsAg ризик реактивації сягає 20–55 % при комбінації з хіміотерапією та 50–60 % без антивірусної терапії, тоді як у HBsAg-негативних, але anti-HBc-позитивних – близько 3 % [17, 18]. Фактори підвищеного ризику смертності при реактивації вірусу гепатиту В включають чоловічу стать, молодий вік, відсутність антитіл до HBs, високий рівень HBV-DNA, використання антрациклінів/стероїдів, трансплантацію та наявність лімфопроліферативного захворювання [17].

Також можливі реактивація вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу (VZV) при застосуванні стандартних схем терапії НХЛ [15]. Повідомлялось про асоціацію ритуксимабу з реактивацією JC-вірусу (вірус Джона Каннінгема або поліомавірус людини 2), що призводить до прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – рідкісного, але смертельного демієлінізуючого захворювання центральної нервової системи [19].

Нейтропенія та пошкодження слизових оболонок, викликані хіміотерапією, сприяють грибковим інфекціям, поширені прояви яких включають орофарингеальний кандидоз та езофагіт. Частота варіюється від 2% до 40%, залежно від типу НХЛ, інтенсивності терапії та факторів ризику, таких як тривала нейтропенія (>7 днів), вік пацієнта (>60 років), супутні захворювання та використання імуносупресивних препаратів. Ризику кандидозу у пацієнтів з агресивними видами НХЛ вищі (3,1 %) порівняно з індолентними (2 %). Т-клітинна дисфункція, індукована ритуксимабом у поєднанні з глюкокортикостероїдами, значно підвищує ризик розвитку пневмоцистної пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, особливо в пацієнтів, які отримують високі дози стероїдів.

Тривала нейтропенія та виражена імуносупресія є ключовими факторами ризику розвитку інвазивного аспергільозу, зумовленого *Aspergillus fumigatus*, що переважно уражає легені й клінічно маніфестує лихоманкою, кашлем, гемоптизисом і плевритичним боєм у грудній клітці; при візуалізаційному обстеженні часто виявляються вузлові або кавернозні легеневі ураження.

При проведенні ПХТ за схемою R-CHOP також існують ризики розвитку опортуністичних інфекцій. Реактивація латентного цитомегаловірусу (CMV) може виникати у важко імунокомпрометованих пацієнтів, спричиняючи системне захворювання або ураження органів (наприклад, CMV-ретиніт, коліт або пневмоніт) [20].

Рекомендації при імунodefіциті у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами. Рекомендується проводити базову оцінку вторинного імунodefіциту при встановленні діагнозу НХЛ у всіх пацієнтів, незалежно від історії інфекцій, для стратифікації ризику та визначення, чи є дефіцит пов'язаним із захворюванням. Це включає оцінку клінічної історії, лабораторних показників (рівні імуноглобулінів, титри специфічних антитіл, підтипів лімфоцитів) та історії інфекцій. Рання діагностика ВІД є ключовою для запобігання ускладнень, особливо в пацієнтів із В-клітинними злоякісними лімфомами [21].

Підхід до профілактики інфекцій включає вакцинацію, антимікробну профілактику та гігієнічні заходи. Для пацієнтів із НХЛ рекомендується первинна антигрибкова профілактика (наприклад, флуконазол, вариконазол чи посаконазол) у групах високого ризику з очікуваною тривалою нейтропенією (>7 днів) [22, 23, 24]. Антивірусна профілактика (ентекавір або тенофовір) необхідна для запобігання реактивації HBV, особливо при терапії ритуксимабом, з тривалістю щонайменше 12 місяців після лікування [25]. Для профілактики пневмоцистної пневмонії рекомендується триметоприм-сульфаметоксазол, особливо при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах [26].

Антибактеріальна профілактика (фторхінолони, наприклад, левофлоксацин) застосовується при очікуванні тривалій нейтропенії. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор скорочує тривалість нейтропенії та знижує частоту фебрильної нейтропенії (з 20 % до 10 % у деяких когортах) [27]. При фебрильній нейтропенії рекомендуються антибіотики широкого спектра (наприклад, піперацилін-тазобактам або карбапенеми) для покриття грамнегативних патогенів, особливо *P. aeruginosa*.

Замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном є ключовим при лікуванні пацієнтів із вторинним імунodefіцитом та рекурентними інфекціями. Вона рекомендується для зменшення частоти та тяжкості інфекцій, особливо в

пацієнтів із гіпогамаглобулінемією ($\text{IgG} < 4$ г/л) та історією тяжких інфекцій [28].

Моніторинг включає регулярну оцінку рівнів імуноглобулінів (IgG , IgA , IgM), підтипів лімфоцитів (CD4^+ , $\text{CD19}^+/\text{CD20}^+$), титрів антитіл та клінічних ознак інфекцій. Рекомендується моніторинг протягом >2 років після терапії, оскільки відновлення імунної системи може тривати до 24 місяців. У пацієнтів із вторинним імунодефіцитом моніторинг рівнів CD4^+ та сироваткового IgG є обов'язковим для оцінки ризику [21].

Отже, імунодефіцит, зокрема вторинний, є поширеним ускладненням при неходжкінських лімфомах (НХЛ), спричиненим як самим захворюванням, так і лікуванням (наприклад, режимом R-CHOP). Профілактика спрямована на зменшення ризику бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій, які є основними причинами морбідності. Практичні рекомендації щодо лікування включають використання внутрішньовенного імуноглобуліну.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Duan L, Grunebaum E. Hematological malignancies associated with primary immunodeficiency disorders. Clin Immunol. 2018 Sep; 194:46–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966714/> doi:10.1016/j.clim.2018.06.011
2. Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Buffardi S, Santoro N, D'Angelo P, et al.; NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology. Non-Hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: a retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Pediatr Blood Cancer. 2015 Oct; 62(10):1782–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011068/> doi:10.1002/pbc.25565
3. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. Am J Hematol. 2002 Mar;69(3):171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11891803/> doi:10.1002/ajh.10050
4. Pourshahnazari P, Betschel SD, Kim VHD, et al. Secondary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024; 20(Suppl 3):80. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-024-00925-4> doi:10.1186/s13223-024-00925-4
5. Jolles S, Giralt S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: recommendations from an international expert panel. Blood Rev. 2023; 58:101020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000947> doi:10.1016/j.blre.2022.101020

6. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023; 181:103896. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842822003201> doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103896
7. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol*. 2021; 12:738915. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.738915/full> doi:10.3389/fimmu.2021.738915
8. Gessese T, Asrie F, Mulatie Z. Human immunodeficiency virus related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood Lymphat Cancer*. 2023; 13:13–24. Available from: <https://www.dovepress.com/human-immunodeficiency-virus-related-non-hodgkins-lymphoma-peer-reviewed-fulltext-article-BLCTT> doi:10.2147/BLCTT.S407086
9. Mancuso S, Mattana M, Carlisi M, Santoro M, Siragusa S. Effects of B-cell lymphoma on the immune system and immune recovery after treatment: the paradigm of targeted therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 21; 23(6):3368. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3368> doi:10.3390/ijms23063368
10. Ito K, Okamoto M, Inaguma Y, Okamoto A, Ando M, Ando Y, et al. Influence of R-CHOP therapy on immune system restoration in patients with B-cell lymphoma. *Oncology*. 2016; 91(6):302–10. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5467439/> doi:10.1159/000449251
11. Sullivan M, White R, Dashnamoorthy R, Kanetkar N, Fridman IB, Ekenseair A, et al. Characterizing influence of rCHOP treatment on diffuse large B-cell lymphoma microenvironment through in vitro microfluidic spheroid model. *Cell Death Dis*. 2024 Jan 9;15(1):18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10776622/> doi: 10.1038/s41419-023-06299-6.
12. Liévin R, Maillard A, Hendel-Chavez H, Krzysiek R, Lancar R, Algarte-Genin M, et al. Immune reconstitution and evolution of B-cell–stimulating cytokines after R-CHOP therapy for HIV-associated DLBCL. *Blood Adv*. 2024;8(23):6017–27. doi:10.1182/bloodadvances.2024014116. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952924005755>
13. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1285–1295. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02403> doi: 10.1200/JCO.18.02403
14. Alelyani R, Alghamdi A, Almughamisi T, Alshareef A, Kadasa A, Alrajhi A, et al. Incidence and risk factors of infections among diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma patients in a tertiary care center in Saudi Arabia: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2023 Mar 9;15(3):e35922. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9996399/> doi:10.7759/cureus.35922.
15. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol*. 2010 Apr; 47(2):187–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003719631000003X> doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.002
16. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May; 152(6):1297–1309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219691/> doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009 doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
17. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, Ohigashi H, Shiratori S, Naruse H, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*. 2015 Sep 28; 7(21):2344–51. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4577642/> doi: 10.4254/wjh.v7.i21.2344
18. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, Yang HC, Kao JH, Cheng CF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-negative patients receiving rituximab for autoimmune

- diseases in HBV endemic areas. Gut Liver. 2023 Mar 15;17(2):288-98. Available from: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl210551> doi:10.5009/gnl210551
19. Di Maida F, Viola L, Lambertini L, Mari A, Mencarini J, Borchini B, et al. A rare urinary JC virus reactivation after long-term therapy with rituximab. Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:447-9. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32509-1/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32509-1/fulltext) doi:10.1016/j.ijid.2020.11.194.
20. Shree T, Li Q, Glaser S, Brunson A, Maecker H, Haile R, et al. Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38:1664-75. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01937> doi:10.1200/JCO.19.01937.
21. Soumerai JD, Yousif Z, Gift T, Desai R, Huynh L, Ye M, et al. IgG testing, immunoglobulin replacement therapy, and infection outcomes in patients with CLL or NHL: real-world evidence. Blood Adv. 2024 Aug 27;8(16):4239-49. doi:10.1182/bloodadvances.2024013073. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/16/4239/516590/IgG-testing-immunoglobulin-replacement-therapy-and> doi: 10.1182/bloodadvances.2024013073
22. Bow E, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang M, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002; 94:3230–3246. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.10610> doi: 10.1002/cncr.10610
23. Vardakas K, Michalopoulos A, Falagas M. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. Br J Haematol. 2005; 131:22–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05727.x> doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05727.x
24. Cornely O, Maertens J, Winston D, Perfect J, Ullmann A, Walsh T, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007; 356:348–359. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061094> doi: 10.1056/NEJMoa061094
25. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2009; 113:3147–3153. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/14/3147/24807/How-I-treat-and-monitor-viral-hepatitis-B> doi: 10.1182/blood-2008-10-163493
26. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016; 71:2397–2404. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/71/9/2397/2237828> doi: 10.1093/jac/dkw157
27. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. Br J Cancer. 2009; 101(Suppl 1):S6–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/6605269> doi: 10.1038/sj.bjc.6605269
28. Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol. 2019 Jun; 102(6):447-456. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13223> doi: 10.1111/ejh.13223

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Богдана Куювоч bogdana170696@gmail.com