

THE ROLE OF INNATE LYMPHOID CELLS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

© 2018 A. R. Valeeva*, O. V. Skorokhodkina

*E-mail: aliv05@mail.ru

FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, Kazan, Russia

Innate lymphoid cells (ILCs) originate from the same lymphoid precursor as other lymphocytes and may mirror the phenotypes and functions of CD4⁺ T cells. However, in contrast to CD4⁺ T cells, ILCs do not express acquired antigen receptors or undergo clonal selection and expansion when stimulated. Three main types of ILCs are known nowadays: ILC1s, ILC2s, ILC3s which are differentiated by the cytokines the release. The article presents some new data on the role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of chronic immune inflammation in patients with ulcerative colitis by the production of proinflammatory cytokines IFN γ , IL17. These cytokines released by ILC1s and ILC3s may be crucial in the maintenance of immune inflammation in patients ulcerative colitis.

Key words: cytokine, ulcerative colitis, innate lymphoid cells

Authors:

Valeeva A. R., ✉ postgraduate student, Department of Clinical Immunology and Allergy, FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, allergist-immunologist Republican clinical hospital, Kazan, Russia; **E-mail:** aliv05@mail.ru;

Skorokhodkina O. V., DrSci, Professor, Chief of Department of Clinical Immunology and Allergy, FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, Kazan, Russia.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ВВИГ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ: ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© 2018 г. М. М. Васильева^{1,2*}, И. Л. Шестопалова²

*E-mail: mmv08@inbox.ru

¹КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения
МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия

²КГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) относится к группе первичных иммунодефицитов и представляет собой гетерогенный синдром, характеризующийся преимущественным поражением гуморального звена иммунитета в сочетании с другими иммунными нарушениями, в частности с изменениями Т-клеточного звена иммунитета. Особенностью данного первичного иммунодефицита является возможность его развития в любом возрасте, но у большинства больных манифестация болезни происходит на втором десятилетии жизни. Одинаково часто страдают мужчины и женщины. Клиническими проявлениями ОВИН являются бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, для которых характерно хроническое или рецидивирующее течение. По локализации преобладают поражения бронхолегочной системы: острые пневмонии, преимущественно тяжелого течения; хронический бронхит практически всегда осложняется бронхоэктатической болезнью и заболевания ЛОР-органов (отиты, синуситы). Несколько реже встречается поражение ЖКТ, аутоиммунные, лимфопролиферативные и аллергические заболевания. Основным методом лечения данной категории больных является пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ). Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2014) ВВИГ имеет 2 режима дозирования и вводятся ежемесячно. При адекватной заместительной пожизненной ежемесячной терапии ВВИГ у пациентов с ОВИН продолжительность жизни не отличается от продолжительности жизни в обычной популяции. При отсутствии заместительной терапии ВВИГ у больных ОВИН возможно развитие летального исхода. На сегодняшний день существуют три основные проблемы, связанные с данной патологией — поздняя диагностика заболевания, трудности лекарственного льготного обеспечения отдельных категорий больных. Особо остро стоит проблема формирования приверженности терапии (достижение комплаенса) у больных ОВИН.

Ключевые слова: Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), комплаенс, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)

DOI: 10.31857/S102872210002616-2

Авторы:

Васильева М. М., к.м.н., заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края; КГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия;

Шестопалова И. Л., КГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия.

Введение. Проблема выполнения врачебных назначений пациентами является большой проблемой в современной медицине во всем мире. Приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций сегодня является достаточно низкой: как минимум 45% пациентов их не выполняют. Для обозначения правильности соблюдения больным рекомендаций врача предложен термин комплаенс (англ. compliance – согласие, соответствие) в медицине – это добровольное следование пациента предписанному режиму лечения. Согласно проведенным масштабным исследованиям, долгосрочная приверженность пациентов любому лечению, независимо от заболевания, не превышает 50% (при гипертонической болезни – 40%, при сахарном диабете и эпилепсии – 50%, при дислипидемии – 62%).

Особое внимание проблеме комплаенса уделяется в случае хронических прогрессирующих заболеваний приводящих к сокращению продолжительности жизни, к которым относятся и ОВИН. При данной патологии медицинские рекомендации являются пожизненными, и успех лечения достигается только при длительной терапии. Поэтому от больного требуется большое упорство в правильности выполнения назначений врача.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации за период 1997–2017 г.г.

9 больных с диагнозом: Первичный иммунодефицит. Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) для оценки уровня приверженности терапии ВВИГ. Средний возраст пациентов составил $28,5 \pm 3,5$ (M \pm m). Период от манифестации клинических проявлений ОВИН до момента установления диагноза составил $10,6 \pm 3,25$ (M \pm m) лет. С установленным диагнозом ОВИН пациенты наблюдаются в краевом центре аллергологии и клинической иммунологии от 6 до 20 лет. У 3-х пациентов заболевание дебютировало в детском возрасте. У 6 пациентов проявление заболевания отмечалось после 25 лет.

Процесс маршрутизации больных с установленным диагнозом заключается в ведении препаратов ВВИГ в дневном стационаре по месту жительства (пациенты проживают в разных районах Хабаровского края) либо при госпитализации в пульмонологическое отделение Краевой клинической больницы № 1.

В обязательном порядке проводится беседа с родственниками о характере и течении ОВИН. Назначение терапии, иммунологические исследования проводятся в краевом центре аллергологии и иммунологии КГБУЗ ККБ № 1 специалистами аллергологами-иммунологами. Динамическое клиническое наблюдение осуществлялось краевыми специалистами 1 раз в 6 месяцев или по клиническим показаниям.

Результаты. При данной патологии наиболее часто поражается респираторный тракт: хронический бронхит нами диагностировался у 81%, острая внебольничная пневмония средней тяжести и тяжелого течения – 100%. Бронхоэктазы диагностированы у 2-х пациентов. В 86% случаев имели место хронические рецидивирующие гнойные гаймориты, у 2-х пациентов – гнойный менингоэнцефалит.

У подавляющего большинства больных с ОВИН начало заболевания клинически проявлялось поражением респираторного тракта – развитием острой пневмонии различной степени тяжести. Однако у 1 больного зарегистрировано первоначальное поражение именно ЖКТ – упорная диарея с развитием синдрома мальабсорбции.

Практически у всех 9 больных ОВИН (100%) отмечались перерывы в введении ВВИГ длительностью 2–4 месяца, что было в основном связано с медицинским обеспечением лекарственными препаратами. Однако данные перерывы у больных, длительно находящихся на поддерживающей дозе ВВИГ, как правило, не вызвали серьезных гнойно-воспалительных осложнений.

У 4 больных (44%) отмечена самостоятельная отмена терапии ВВИГ на длительное время – более 6 месяцев. Из них – по достижении совершеннолетия, поступлении на учебу в ВУЗ у 2-х пациентов отмечались самопроизвольные перерывы в ведении ВВИГ, но не более чем на 6 месяцев, что не было сопряжено с развитием каких-либо тяжелых инфекционных осложнений. По окончании института в одном случае произошел полный отказ от введения ВВИГ (под влиянием родственников) длительностью

более 2 лет, что привело к трагическому исходу. В других 2-х случаях — диагноз ОВИН был диагностирован у мужчин в возрасте 25 и 30 лет. У данных пациентов отмечалось регулярное прерывание терапии ВВИГ длительностью более 2–4 лет, что приводило к тяжелым проявлениям инфекционного синдрома: обострения гнойного бронхита с формированием бронхоэктазов, острым пневмониям тяжелого течения, что требовало почти постоянного назначения антибактериальной терапии и госпитализации в стационар. У одного пациента развился гнойный менингоэнцефалит, что потребовало 2-х месячного пребывания в стационаре. Тем не менее, приверженность к терапии у данных пациентов сохранялась на протяжении не более 5–6 месяцев после перенесенного заболевания, затем пациенты вновь прекращали вводить ВВИГ до очередного клинического проявления гнойно-воспалительной патологии (острая пневмония тяжелого течения, гнойный бронхит и пр.). У 1 больного клиника прогрессирующего течения хронического гнойного обструктивного бронхита с развитием бронхоэктазов, выраженной дыхательной недостаточностью, присоединение острой пневмонии закончилось летальным исходом. Перерывы в лечении в основном пациенты связывали с боязнью потерять работу.

Отмечается хорошая приверженность терапии ВВИГ у больных с ОВИН при отсутствии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний в случае верификации диагноза в детском возрасте, когда ответственность за получение лечения возлагалась на родителей. До достижения совершеннолетия у данных пациентов отмечалась полная клинико-лабораторная компенсация заболевания на фоне заместительной терапии ВВИГ.

Обсуждение/выводы. Таким образом, клинические особенности течения заболевания, особенности терапевтической программы (пожизненное ежемесячное введение ВВИГ), снижают приверженность терапии у больных ОВИН.

С другой стороны — психологические особенности пациентов, ответственность взрослых за здоровье детей, как правило, повышает приверженность к терапии ВВИГ среди данного контингента, в то время как у взрослых пациентов с ОВИН значительно снижается комплаенс, в основном это связано с обеспокоенностью за сохранение своего рабочего места.

Низкая приверженность терапии ВВИГ у больных с хроническим прогрессирующим за-

болеванием, приводящим к сокращению продолжительности жизни — ОВИН приводит к развитию гнойно-воспалительных заболеваний и, в основном, выражается в развитии острых внебольничных пневмоний тяжелого течения, гнойных бронхитов и гайморитов. Данные клинические проявления приводят к инвалидизации пациентов, значительному удорожанию лечения, а в некоторых случаях может привести к летальному исходу.

Возможные пути формирования приверженности терапии пациентов с ОВИН: информирование населения по вопросам заболеваний, связанных с патологией иммунной системы; повышение осведомленности о первичных иммунодефицитах и об ОВИН в частности, среди медицинских работников; уменьшение времени на процедуру введения ВВИГ за счет использования 10% ВВИГ. В перспективе — применение препаратов иммуноглобулинов для подкожного введения, что даст возможность самостоятельного применения препарата пациентами.

Кроме того, возможен переход от патерналистской модели к более современной модели отношений между врачом и пациентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. *Асриян О. Б.* Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 93–97. [*Asriyan O. B.* — Compliance as a result of communicative competence of the doctor. // Pacific Medical Journal. 2016. № 4. Pp. 93–97].
2. *Богатырев Н. В.* Понятие комплаенса и проблема измерения комплаенса // Известия РГПУ им. А. И. Герцена. 2009. № 116. С. 260–264. [*Bogatyrev N. V.* The concept of compliance and the problem of measuring the compliance // Izvestiya RSPU them. A. I. Herzen. 2009. No. 116. P. 260–264].
3. *Данилов Д. С.* Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание, понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврология и методы оптимизации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 2. С. 4–12. [*Danilov D. S.* Therapeutic cooperation (compliance): content, concepts, mechanisms of formation and optimization methods // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014. № 2. P. 4–12].
4. *Кондратенко И. В., Бологов А. А.* Первичные иммунодефициты. // ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. С. 43–53. [*Kondratenko I. V., Bologov A. A.* Primary immunodeficiencies. // IDMEDPRAKTIKA-M, 2005. P. 43–53].
5. *Пилипцевич Н. Н., Павлович Т. П., Пилипцевич А. Н., Короед А. Е.* Взаимодействие врача и пациента — высокое искусство в достижении здоровья // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2014. № 4. С. 10–14.

- ранения. 2012. № 3. С. 41–50. [Pylyptsevich N. N., Pavlovich T. P. Pylyptsevich A. N., Kroyed A. E. The interaction of the doctor and the patient is a high art in the achievement of health // Questions of the organization and informatization of public health., 2012, № 3. P. 41–50].
6. Ballow M. Первичные иммунодефициты с преобладанием дефектов гуморального звена иммунитета. //Аллергология и иммунология.2003. Том 4, № 3. С. 78–91. [Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. / / Allergology and Immunology. 2003. Volume 4, № 3. P. 78–91].

ADHERENCE TO IVIG THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (CVID)

© 2018 M. M. Vasilieva^{1,2*}, I. L. Shestopalova²

*E-mail: mmv08@inbox.ru

¹Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

²Regional Clinical Hospital.n. of Professor S. I. Sergeev, Khabarovsk, Russia

Common variable immunodeficiency(CVID) refers to the group of primary immunodeficiencies and is a heterogeneous syndrome characterized by a predominant defect of the humoral immunity in combination with other immune disorders, in particular, with changes in the T-cell immunity. The peculiarity of this primary immunodeficiency is the possibility of its development at any age, but in most patients manifestation of the disease occurs in the second decade of life. Men and women often suffer equally. The most frequent clinical manifestations of CVID are bacterial, viral and fungal infections, which are characterized by a chronic or recurrent course. Localization is dominated by lesions of the bronchopulmonary system: acute pneumonia, predominantly severe course; chronic bronchitis is almost always complicated by bronchoectatic disease and otitis, sinusitis. Gastrointestinal lesions, autoimmune, lymphoproliferative and allergic diseases are somewhat less common. The main method of treating this category of patients is lifelong replacement therapy with immunoglobulin preparations for intravenous administration (IVIG). According to the Federal Clinical Guidelines (2014), IVIG has 2 dosing regimens and is administered monthly. With adequate replacement life-long monthly IVIG therapy in patients with CVID, life expectancy does not differ from that in a normal population. In the absence of a substitutetherapy IVIG in patients with CVID may develop lethal outcome. To date, there are three main problems associated with this pathology – late diagnosis of the disease, the difficulties of drug benefits for certain categories of patients. Particularly acute is the problem of the formation of adherence to therapy (achievement of compliance) in patients with CVID.

Key words: Common variable immunodeficiency (CVID), compliance, intravenous immunoglobulins (IVIG)

Authors:

Vasilieva M. M., ✉ Ph.D., Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia, Regional Clinical Hospital n. of Professor S. I. Sergeev, Khabarovsk, Russia; E-mail: mmv08@inbox.ru

Shestopalova I. L., Regional Clinical Hospital n. of Professor S. I. Sergeev, Khabarovsk, Russia