Клинична характеристика и лечение на пациенти с общ вариабилен имунен дефицит в УМБАЛ „Александровска”

Сн. Михайлова[1], Н. Гешева[1], С. Лесичкова[1], М. Балева[1], А. Темелков[2] и Е. Наумова[1]

[1]Клиника по клинична имунология с Банка за стволови клетки

[2]Трета клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска”, МУ – София

Clinical presentation and treatment of patients with common variable immunodeficiency at University Hospital “Aleksandrovska”

S. Mihailova[1], N. Gesheva[1], S. Lesichkova[1], M. Baleva[1], A. Temelkov[2] and E. Naumova[1]

[1]Department of Clinical Immunology with Stem Cell Bank

[2]Third Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital “Aleksandrovska”, MU – Sofia

Резюме:

Общият вариабилен имунен дефицит (CVID) се характеризира с липса на имуноглобулини, изразена вариабилност в клиничното протичане и индивидуален терапевтичен подход. Целта на настоящото проучване е да се оцени ефектът от провежданата от нас имуносубституция при пациенти с CVID за период от 18 месеца. Включени бяха 10 болни (средна възраст 34,7 г., 4 мъже, 6 жени), диагностицирани и проследявани в Клиника по клинична имунология за период 2002-2014 г. Възрастта на изява на симптомите беше между 4 и 39 г., а диагностичното забавяне – средно 11,7 г. Клинично доминираха инфекциите на дихателната система. Първоначално при пациентите се приложи интравенозен имуноглобулин за различен период от време в зависимост от имунния отговор и честотата на инфекциозните усложнения (средно за 10,1 месеца). Впоследствие 7 пациенти преминаха на подкожна форма на приложение. Дозата на препаратите беше строго индивидуализирана с вариации между 400 и 780 mg/kg. Отчете се повишаване средното ниво на IgG от 0,7 до 6,6 g/l. Средният брой инфекции намалява от 9,1 на 3,2. Средната годишна употреба на антибиотици беше редуцирана от 7,3 на 2,6 приема. При половината болни трайно се негативира микробиологичната находка. В заключение, заместителната терапия с човешки имуноглобулин е от голямо значение за превенцията на инфекциозните усложнения при пациентите с CVID, както и за подобряване качеството на живот.

Ключови думи: общ вариабилен имунен дефицит, клинична изява, имунозаместителна терапия

Адрес за кореспонденция: *Д-р Снежина Михайлова, Клиника по клинична имунология с Банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, тел. 02 9230 690, e-mail: sneji_jm@yahoo.com*

Summary:

Common variable immunodeficiency (CVID) is an antibody deficiency with a high variability in its clinical presentation and individually adjusted treatment approach. The objective of this study was to evaluate the role of intravenous/subcutaneous immunoglobulin therapy on the clinical outcome of patients with CVID for 18 months period. The analysis involved 10 patients (average age 34,7 years, 4 males, 6 females) with follow-up period before replacement therapy ranging from 2002 to 2014 year. Average disease onset was between 4 and 39 years and the average diagnostic delay of CVID was 11,7 years. Almost all patients demonstrated pulmonary infections. Initially the patients received intravenous immunoglobulin (IVIG) for different period depending on immune response and infectious complications. Over time 7 patients switched to subcutaneous route of application. Immunoglobulin doses ranged from 400 to 780 mg/kg/month. During therapy, median serum IgG levels increased from 0,7 g/l to 6,6 g/l. The mean number of respiratory infections per patient per year de-

creased from 9.1 to 3.2. The mean annual number of antibiotics used decreased significantly from 7.3 to 2.6 per patient. In half of the patients negative results for persistent microbial colonization with CVID related pathogens were achieved. In conclusion IgG replacement therapy prevents infections and improves quality of life in patients with the disease.

Key words: common variable immune deficiency, clinical features, replacement therapy

Address for correspondence: *Snezhina Mihailova, M. D., Department of Clinical Immunology with Stem Cell Bank, UMHAT "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 690, e-mail: sneji_jm@yahoo.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Първичните имунодефицити (ПИД) са състояния, при които липсва или е нарушена функцията на някои от компонентите на имунната система. По-голямата част от тези заболявания са генетично обусловени и се срещат при деца, но някои форми се проявяват и в зряла възраст. Средно 1 на 500 души се ражда с ПИД. Според статистическите данни на ESID (European Society for Immunodeficiencies) за 2014 г. на първо място сред ПИД са дефицитите с преобладаващо засягане на продукцията на антитела – 56,66%. Общият вариабилен имунен дефицит (Common Variable Immunodeficiency – CVID) е вторият по честота имунен дефицит, свързан с хуморалния имунитет, след IgA дефицита [6, 20]. Засяга в еднаква степен мъже и жени с честота около 1 : 30 000 в кавказката раса. CVID включва група от хетерогенни състояния, обединени от нарушена имуноглобулинова продукция и нарушена продукция на протективни антитела (нарушен антитялов отговор след ваксинации с протеинови и полизахаридни ваксини), което най-често, но не винаги, се манифестира с рекурентни бактериални инфекции.

Критериите за поставяне на диагноза CVID, приети от ESID (ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID, May 2015), включват:

– Минимум едно от следните състояния: повишена възприемчивост към инфекции; проява на автоимунитет; грануломатозна болест; необяснима поликлонална лимфопролиферация; член от семейството с антителен дефицит.

– Значително понижени IgG и IgA със или без понижени нива на IgM (измерени най-малко два пъти; < 2 SD от нормалните стойности за възрастта).

– Незадоволителен антитялов отговор към ваксини (и/или липса на изохемаглутинини), т.е. отсъствие на протективни нива въпреки ваксинацията и/или ниски превключили паметови В-клетки (< 70% от възрастовообусловените референтни стойности).

– Липса на вторични причини за хипогамаглобулинемия.

– Поставяне на диагнозата след 4-годишна възраст (въпреки че симптомите могат да се проявят и по-рано).

– Липса на доказателства за тежък Т-клетъчен дефицит.

Въпреки наличието на диагностични критерии поставянето на диагноза CVID често се забавя с години след първата изява на симптоматиката на заболяването. За САЩ забавянето е средно около 5-6 години, а за Европа средно около 4 години [16]. По наши предходни данни за България то е около 15 години [2]. По отношение на клиничната картина най-чести при пациентите с CVID са синопулмоналните инфекции – рецидивиращи синузити, отити и бронхити [6]. Често е и развитието на пневмонии и бронхиектазии. Характерни причинители са извънклетъчни бактерии от рода на Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catharalis [18, 22]. Възможно е да се наблюдават и атипични причинители като Pneumocystis jiroveci или Mycobacteria. Понастоящем развитието на бронхиектазии при пациентите се свързва не толкова с рецидивиращи белодробни инфекции, колкото със сериозността им (пневмония/септицемия), като се предполага връзка с полиморфизма на MBL (Mannose-Binding Lectin) гена. Установено е още, че бронхиектазиите не са свързани с късно поставяне на диагнозата (т.е. с продължителността на заболяването и липсата на заместителна имуноглобулинова терапия) или с тютюнопушене [9]. Други описвани инфекции при пациенти с CVID са: инфекции на отделителната система с най-чест причинител Ureaplasma uraelyticum; ставни инфекции обикновено с причинител Mycoplasma species; ентеровирусни менингоенцефалити и дерматомиозити; гастроинтестинални усложнения, изразяващи се в инфекциозна диария с причинители Salmonella, Campylobacter, Giardia и по-рядко с Cytomegalovirus и Cryptosporidium (при около 20% от болните). Автоимунните прояви са с различна честота сред различните популации, което предполага различен генетичен терен. Има

доказателства, че по-често се проявяват при пациенти с ранна изява на болестта. Най-честият автоимунен феномен е цитопенията при около 5-8% от пациентите с CVID, представена предимно от идиопатична тромбоцитопенична пурпура, автоимунна хемолитична анемия и значително по-рядко от автоимунна неутропения [13]. Органспецифичните автоимунни заболявания като пернициозна анемия, щитовидна патология и витилиго също се наблюдават по-често при болните с CVID спрямо общата популация. Друг характерен възпалителен фенотип при пациентите с CVID е мултисистемната грануломатоза, като етиологията на тези лезии все още остава неизяснена. Пациентите с CVID са с висок риск от развитие на грануломатозни инфилтрации и лимфоиден интерстициален пневмонит, означавани като GLILD (грануломатозна/лимфоцитна интерстициална белодробна болест), отново с неясна етиология [25]. Причината за появата на възпалителни гастроинтестинални усложнения (необяснима ентеропатия) също остава неизяснена. Около половината болни притежават хистологична картина, наподобяваща тази при цьолиакия [14]. При около 20% се наблюдава нодуларна лимфоидна хиперплазия, а при около 30% – възпалителни чревни заболявания. При около 30% от болните с CVID се диагностицира спленомегалия, дължаща се на различни причини. Наблюдаваната при пациентите с CVID хепатомегалия също има разнообразна етиология – автоимунни чернодробни заболявания (хроничен активен хепатит – ХАХ, първична билиарна цироза – ПБЦ), вирусни инфекции (вирусни хепатити, като усложнение на терапията с интравенозни имуноглобулини – IVIG), или инфилтративни състояния, вследствие на малигнени метастази. Напоследък е установено, че случаите на необяснима хепатомегалия при пациентите с CVID се дължат на нодуларна регенеративна хиперплазия [24]. Не на последно място сериозен проблем при това заболяване са неоплазиите. При 2-8% от пациентите с CVID се диагностицират предимно В-клетъчни неходжкинови лимфоми [19].

Терапията на CVID е предимно имунозаместителна и доживотна, като се прилагат различни препарати човешки имуноглобулини, добивани от здрави доброволци. Препаратите биват две основни форми в зависимост от начина на въвеждане: интравенозни имуноглобулини (IVIG) и субкутанни имуноглобулини (SCIG). При част от пациентите с CVID и грануломатоза се наблюдава подобрение при прилагането на TNF-alpha инхибитори (Infliximab или Etanercept) [23]. Описано е и успешно повлияване от приложението на Infliximab на възпалителни прояви от гастроинтестиналния тракт при пациенти с CVID [11]. Опитът на екипа от Клиниката по клинична имунология с Банка за стволови клетки към УМБАЛ „Александровска" в диагностиката и лечението на ПИД датира от 1997 г., когато е диагностициран първият случай у нас с общ вариабилен имунен дефицит при 51-годишна жена с хипогамаглобулинемия, чести синопулмонални инфекции, гастроинтестинална симптоматика и хепатоспленомегалия. От тогава до сега са диагностицирани и проследявани повече от 85 пациенти с различни форми на ПИД, от които 20 с CVID. Реимбурсирането на имуноглобулиновите препарати от НЗОК през изминалите 3 години интензифицира прилагането им и позволи оценка на ефективността на лечението при болните с този имунен дефицит. Ето защо в настоящото проучване си поставихме за цел да анализираме основните аспекти и ефекта от регулярно прилагане на имунозаместителна терапия при болните с CVID с оглед оптимизиране на лечението, подобряване качеството на живот на пациентите и създаване на препоръки за терапевтично поведение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

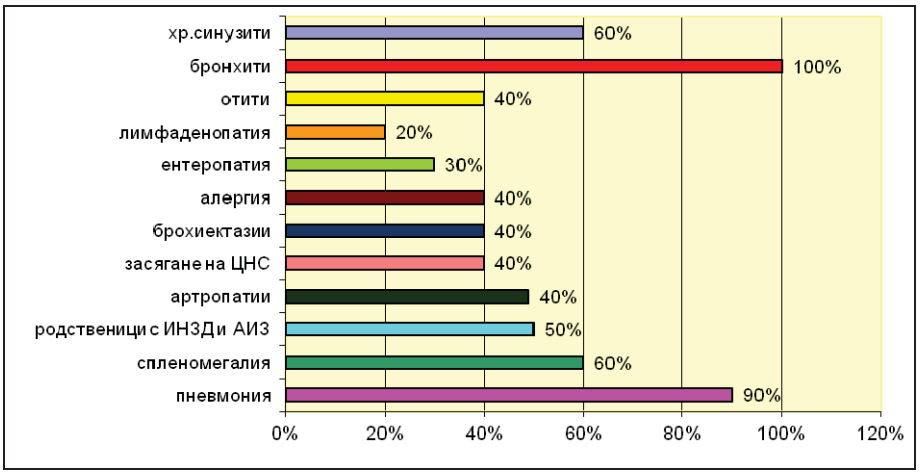
Проучването включва 10 болни, диагностицирани, лекувани и проследявани в Клиниката по клинична имунология. Всички пациенти бяха с диагноза общ вариабилен имунен дефицит, основаваща се на критериите на ESID. Болните бяха включени в Националния регистър на пациентите с първични имунни дефицити, като за пълното им характеризиране събрахме и използвахме подробна анамнестична и документална медицинска информация. Повечето от пациентите бяха проследявани в Клиниката по клинична имунология на УМБАЛ „Александровска" – София, през последните 10 години с изключение на двама, регистрирани и диагностицирани през 2014 г. За клинична оценка бяха взети в съображение следните показатели: възраст при поява на оплакванията, която беше дефинирана като възраст при възникване на първия епизод на инвазивна инфекция или хроничен ход на синузит или среден отит; възраст при поставяне на диагнозата – уточняване след подробни имунологични изследвания и покриване на съответните общоприети критерии; време на диагностично забавяне – продължителност между възрастта при поява на оплакванията и възрастта при поставяне на диагнозата. Началните и последващите епизоди на инфекция при всеки пациент бяха регистрирани с информация за съответните патогени при провежданите микробиологични изследвания. Бронхиектазиите бяха доказани посредством рентгенография/скенер на бял дроб. При необходимост бяха провеждани ехографски

изследвания, функционални изследвания на дишането, фиброколоно- и гастроскопия. Демографските данни на пациентите (табл. 1) показаха следното разпределение: мъже – 4, жени – 6, на средна възраст – 34,7 години, като най-младият пациент беше на 25 г., а най-възрастният – на 50 г. Средната възраст при изява на симптомите беше 21.4 г., като при 30% от пациентите началото е преди 10-годишна възраст. От началото на клиничната изява до установяване на хипогамаглобулинемия средно бяха изминали 7 г., а до поставяне на диагнозата CVID – още 4.7 г. Средното общо диагностично забавяне вариране значително в групата, със стойност от 11.7 г.

Клиничните прояви (фиг. 1) при пациентите включваха засягане на различни органи и системи: белодробна, гастроинтестинална, костно-ставна, нервна и лимфна.

Таблица 1. Клинико-демографски показатели на пациентите с CVID

# Пациент/ инициали	Пол	Година на раждане	Възраст при първа проява на клиничната симптоматика/год.	Възраст при установяване на хипогамаглобулинемия/год.	Възраст при диагностициране/ год.	Терапевтично забавяне на имуноглобулиновата субституция/в год.
#1 СБЛ	мъж	1970	4	19	37	6
#2 АЙГ	жена	1980	25	26	27	6
#3 БАП	жена	1980	18	19	19	14
#4 ВСА	мъж	1985	12	12	25	3
#5 ЛМ	жена	1989	6	12	12	13
#6 ЛВП	жена	1964	29	36	37	12
#7 ЖПС	жена	1966	27	39	39	8
#8 ИДВ	мъж	1965	26	49	49	0
#9 НХ	мъж	1968	31	32	39	13
#10 ШСН	жена	1977	24	28	35	1



ЦНС – централна нервна система, ИНЗД – инсулинонезависим захарен диабет, АИЗ – автоимунни заболявания

Фиг. 1. Клинична характеристика на пациентите според засягането на различни органи и системи

При всички пациенти водещата симптоматика се изразяваше в респираторни инфекции на долните дихателни пътища (основно пневмонии и бронхити) като ранна клинична проява. При 40% от болните беше установена бронхиектазна болест. Засягането на централната нервна система беше наблюдавано основно при жените, а спленомегалията беше характерна за 60% от болните. Ентеропатията беше относително рядка проява – при трима пациенти, но при един – с изключител-

но тежко протичане, характеризиращо се с неповлияваща се диария и белтъчна загуба. При нито един от пациентите не бяха установени лимфоми, солидни тумори или автоимунни цитопении. Интерес представляваше пациентка на 36 години (#10) със системен лупус еритематозус (с изява в детска възраст), при която впоследствие се развиCVID с постепенно и пълно отзвучаване на автоимунните прояви [1]. При нито един от пациентите не бяха установени лимфоми, солидни тумори или автоимунни цитопении. Прави впечатление фамилната обремененост с диабет тип 2, както и с автоимунни заболявания (50%), а също и проявата на алергии при 40% от болните, което до момента не е съобщавано в литературата като характерна находка при CVID. За имуносубституция бяха използвани два препарата за интравенозно приложение (Immunovenin intact, 5% IgG 50 g/l инфузионен разтвори и Octagam, 10% IgG 10 mg/ml в количество от 20 и 50 ml) и един препарат за подкожна апликация – Gammanorm mg/ml. Преди началото на интравенозните инфузии като профилактика на алергична реакция беше прилаган кортикостероиден препарат в доза 0,5 до 1,2 mg/kg тегло или антихистамин. За лечението на съпътстващите инфекции бяха използвани различни широкоспектърни антибиотици и химиотерапевтици в зависимост от вида на причинителите, данните за чувствителност и резистентност съобразно антибиограмата, локализацията, давността и тежестта на инфекциите. При някои пациенти допълнително беше прилагана имуномодулация с Inosine pranobex в доза 50 mg/kg.

Резултати

Лечението на пациентите и клиничното проследяване ефекта от него беше извършено в продължение на 18 месеца. Първоначално се приложи интравенозен имуноглобулин за различен период в зависимост от имунния отговор и честотата на инфекциозните усложнения (средно за 10,1 месеца). IVIG беше прилаган на всеки 4 седмици с максимална скорост от 0.12 ml/kg/min. Впоследствие 7 пациенти преминаха на подкожна форма на приложение (веднъж или два пъти в седмицата, по 10-20 ml в инфузионно място), 1 пациент от SCIG премина към IVIG, а другите останаха на IVIG до края на проследяването. Дозата на човешкия имуноглобулин при различните пациенти беше строго индивидуализирана с вариации между 400 и 780 mg/kg. Конкретно за IVIG средната доза беше 497 mg/kg/месец, а за SCIG – 553 mg/kg/месец или 138 mg/kg/седмица. Данните от имунологичните показатели на хуморалния имунитет на пациентите са представени на табл. 2. При изследване на серумните имуноглобулини резултати под детектабилните нива на използваните методи са интерпретирани като невъзможност за доказване на съответната съставка и стойността беше приета за 0. От представените данни е видно, че средната стойност на IgG при пациентите преди терапия беше 0.73 g/l, а след терапия за различен период от време (минимум 5 мес., максимум 1.5 год.) средното серумно ниво на IgG достигна 6,6 g/l, което означава ръст с около 9 пъти. Трима от пациентите имаха различни по брой и продължителност епизоди на прекъсване на терапията по субективни причини, като при тях се отчете достигнато ниво на IgG под и около 6 g/l. За разлика от тях пациентите с постоянна имуносубституция (с изключение на двамата пациенти, регистрирани през 2014 г., при които продължителността на проследявана терапия беше 5 мес.) бяха с нива на IgG над тази стойност (фиг. 2). По време на лечението средният брой инфекции на пациент за година намаляха от 9,1 на 3,2. Средната годишна употреба на антибиотици беше редуцирана от 7,3 на 2,6 приема (табл. 3). Основните микроорганизми, колонизиращи различни органи и системи при пациентите, бяха H. influence, S. pneumonie, P. aeruginosa, Klebsiella, S. aureus, Blastocystishominis, E. coli и Acinetobacter. Вследствие на имуносубституцията и антибиотичното лечение в случаите на изявена симптоматика при половината болни трайно се негативира микробиологичната находка в засегнатите органи. При останалата част от пациентите пълната ерадикация на инфекциозните причинители беше затруднена поради персистиращи огнища на възпаление по типа на бронхиектазии и хронични синузити. Не беше установена корелация между дозата на приложение на имуноглобулиновите препарати и клиничната ефективност, изразена посредством брой инфекции и прием на АБ. При пациентите с епизоди на прекъсване на терапията обаче се отчете и незадоволителна клинична ефективност (при двама от общо трима). Допълнително оценихме клиничната ефективност от прилаганата заместителна терапия в зависимост от типа на приложение на препаратите – интравенозно или подкожно. При пациентите с клинично подобрение средният период на приложение на IVIG и SCIG беше съотв. 10,2 и 7,8 мес., докато при болните с незадоволителен ефект – 13,4 и 4,6 мес. от общо 18 месеца продължителност на лечение.

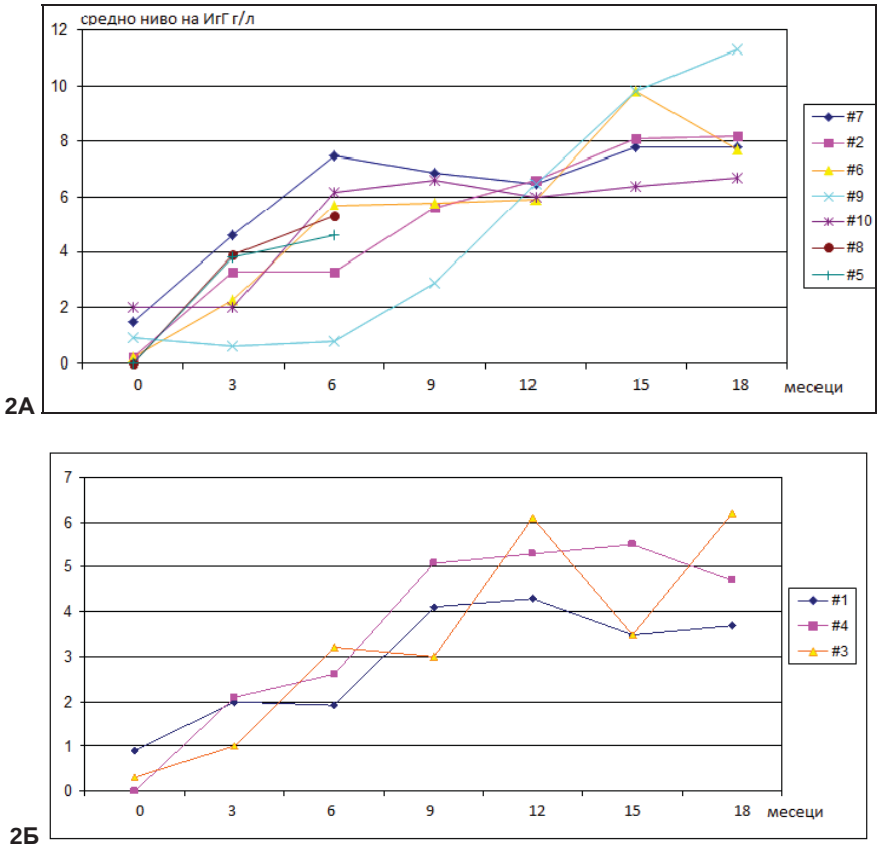
Приложението на имуносубституция доведе и до положителен теглови прираст при пациентите с CVID (табл. 4) средно с 2,7 kg. Основно най-добър ефект върху показателя телесно тегло беше отчетен при пациентите, при които се подобри значително диаричния синдром. Прави впечатление, че при пациентите с бронхиектаз-

на болест този показател остана без динамика, което най-вероятно се дължи на персистиращи огнища на белодробно възпаление, водещо до постоянен провъзпалителен цитокинов профил. Един от пациентите поддържаше ограничителен режим на прием на храни по субективна преценка. По отношение на страничните ефекти на терапията при един пациент беше наблюдавана реакция към IVIG, която беше предизвикана от по-висока скорост на вливане и недостатъчно темпериране, и един пациент поддържаше субфебрилна температура в продължение на 3 месеца. След преминаване на SCIG 70% от болните се оплакваха от преходна и самолимитираща се локална реакция на зачервяване и подуване (< 24 ч), като при един пациент тези оплаквания продължиха във времето, придружени от силен сърбеж и локален обрив, което наложи връщане към терапия с IVIG.

Таблица 2. Ниво на серумните имуноглобулини при първите проведени изследвания и ниво на IgG след началото на заместителна терапия с човешки имуноглобулинови препарати

Пациенти	Ниво при регистрация			Ниво на IgG след терапия с човешки имуноглобулин към август 2014 г.		
	IgG g/l	IgM g/l	IgA g/l	IgG g/l	Форма на приложение	Период на субституция
#1 СБЛ	0,99	0,63	Не се установява	3,7	IVIG*	1 г. 5 м.
#2 АЙГ	0,24	0,24	0,37	8,1	IVIG, SCIG**	1 г. 5 м.
#3 БАП	0,38	0,71	Не се установява	6,2	IVIG	1 г. 5 м.
#4 ВСА	Не се установява	< 0,24	< 0,37	4,6	IVIG, SCIG	1 г. 5 м.
#5 ЛМ	Не се установява	< 0.138	< 0.032	4,6	IVIG	1 г. 2 м.
#6 ЛВП	1,18	< 0,263	< 0,167	7,68	IVIG, SCIG	1 г. 5 м.
#7 ЖПС	1,513	< 0,242	< 0,167	7,8	IVIG, SCIG	1 г. 5 м.
#8 ИДВ	Не се установява	Не се установява	Не се установява	4,9	IVIG	5 м.
#9 НХ	0,901	Не се установява	Не се установява	11,26	IVIG, SCIG	1 г. 5 м.
#10 ШСН	2,09	0,21	0,7	6,87	IVIG, SCIG	1 г. 5 м.

*IVIG – интравенозен имуноглобулин; **SCIG – субкутанен имуноглобулин



Фиг. 2. Динамика в серумното ниво на IgG за пациент/за месец при болни без (2А) и със (2Б) епизоди на прекъсване на имунозаместителната терапия

Таблица 3. Среден брой инфекции и прием на антибиотици (АБ) за пациент/за година преди и след имунозаместителна терапия

Пациенти	Преди имунозаместителна терапия			След имунозаместителна терапия			Клинична ефективност
	Брой тежки инфекции за пациент за година	Брой леки инфекции за пациент за година	Брой антибиотични курсове за пациент за година	Брой тежки инфекции за пациент за година	Брой леки инфекции за пациент за година	Брой антибиотични курсове за пациент за година	
#1 СБЛ	6	0	6	5	0	5	Незадоволителна
#2 АЙГ	3	6	9	0	3	2	Добра
#3 БАП	0	5	5	0	2	2	Добра
#4 ВСА	0	4	4	0	5	5	Незадоволителна
#5 ЛМ	2	13	8	0	4	1	Добра
#6 ЛВП	12	0	12	1	0	1	Добра
#7 ЖПС	1	8	5	1	5	6	Незадоволителна
#8 ИДВ	3	12	10	0	1	1	Добра
#9 НХ	1	7	8	1	3	2	Добра
#10 ШСН	6	2	6	0	1	1	Добра
Среден брой инфекции и прием на АБ	3.4	5.7	7.3	0.8	2.4	2.6	

Таблица 4. Динамика на теглото при пациентите преди и след прилагане на имунозаместителна терапия

Пациенти	Тегло/кг	Прираст		Коментар
		Преди терапия	При проследяване	
#1 СБЛ	68	70	+2	
#2 АЙГ	55	55	0	Бронхиектазии
#3 БАП	44	46	+2	
#4 ВСА	50	50	0	Бронхиектазии
#5 ЛМ	33	33	0	Бронхиектазии
#6 ЛВП	53	54	+1	
#7 ЖПС	61	64	+3	Подобрение на диаричния синдром
#8 ИДВ	68	70	+2	Бронхиектазии
#9 НХ	59	75	+16	Подобрение на диаричния синдром
#10 ШСН	60	61	+1	Диета
Средно за групата	50	53	+2,7	

Обсъждане

В Националния регистър за ПИД фигурират общо 44 пациенти с антителни дефекти, от които 20 с общ вариабилен имунен дефицит. Към август 2014 г. в Клиника по клинична имунология с Банка за стволови клетки към УМБАЛ „Александровска" е извършвана регулярна имуносубституция при 10 пациенти, като една година по-късно техният брой е 13. Диагностичното забавяне остава основен проблем при пациентите с CVID – 11,7 г., което е проблем и в световен мащаб. Така например първоначалните симптоми при двама от пациентите са с давност ранна детска възраст, а диагнозата е поставена след повече от 10 години. Основните причини за това са две: първичните имунни дефицити не се подозират или обсъждат при възрастни индивиди; първите прояви на заболяването като бронхити, синузити или ентероколити се приемат за „банални" и съответно в тези случаи не се прилага рутинно измерване на нивата на серумните имуноглобулини. Терапевтичното забавяне също създава допълнителни трудности, основно поради административни обстоятелства, които бяха успешно решени през последните 3 години. Имуноглобулинова терапия се прилага предимно при антителните дефицити, които са най-често срещаните ПИД. Това включва прилагането им при Х-свързаната агамаглобулинемия, CVID, хипер-IgM синдрома и в някои случаи на транзиторна хипогамаглобулинемия и дефицит на IgG субкласове. Имуноглобулинова терапия може да се приложи и при комбинирани антителни и клетъчни имунодефицити преди трансплантация на хемопоетични стволови клетки и след нея, когато само Т-клетките са реконституирани. Първият човешки имуноглобулинов препарат е произведен през 1946 г. от Cohn et al. под името имунен серумен глобулин (ISG) [12]. Понастоящем съществуват форми за интравенозно и субкутанно приложение. Първоначално препаратите за интравенозно приложение са били 5%-ови, но през последните години са въведени в клиничната практика 10%-ови разтвори с намаляване на общия обем необходим продукт и съкращаване времето за неговото приложение [27, 28]. Ранните подкожни препарати са 16%-ови, като напоследък има произведени 20%-

ови. Доказано е, че приложението на имуноглобулини при пациенти с антителен дефицит води до редуциране на бактериалните инфекции, дните на антибиотичен прием, дните с фебрилитет, хоспитализациите и пневмониите [3, 8, 15, 26]. При наблюдаваните от нас пациенти за 18 месеца от началото на лечението имуносубституцията беше успешна при 70%, а към август 2015 г. – при 100% (данните не са представени). Средното серумно ниво на IgG при пациентите се повиши от 0,7 до 6,6 g/l. По литературни данни необходимата доза на човешкия имуноглобулин е тази, която поддържа такова ниво на IgG, при което пациентът няма инфекции. Доказано е, че пациентите, получаващи по-високи дози, имат сигнификантно помалко и по-кратки епизоди на инфекция в сравнение с пациентите на по-ниски дози [17]. Практика е интравенозното приложение да се започва в доза 400 mg/kg/месечно, като в началото на терапията се инфузират няколко допълнителни дози с цел по-бързо повишаване нивото на IgG. Необходимо е известно време за насищане на екстравазалното пространство, поради което нивото на IgG се оценява реално на третия месец от започване на терапията и при необходимост дозата се коригира. При пациенти с хронични белодробни усложнения, васкулити, ревматични усложнения, хронична диария, протеин-губеща ентеропатия или ненаддаване на тегло може да е необходима повисока доза (800-1000 mg/kg/месец) за контрол на болестните изяви [17]. При нашите пациенти дозата на имуноглобулиновите препарати варираще в зависимост от индивидуалните особености, индивидуално изчислявания индекс на катаболизъм, клиничната картина и ежемесечното контролно измервано серумно ниво на IgG. Установихме, че клиничната ефективност не корелира строго с дозата на прилаганите препарати, нито с проследяваните серумни нива на имуноглобулините, а поскоро с интервала на инфузиите, което отразява индивидуални фактори от страна на пациентите, като сътрудничество при лечението. Необходимо е наблюдение на пациентите особено по време на първите инфузии, когато близо половината от възрастните получават втрисане, повишаване на температурата, мускулни болки и повръщане. Тези странични ефекти в част от случаите могат да бъдат избегнати при спазване препоръките за скорост на инфузията (начална скорост 0.5 mg/kg/min с постепенно покачване през 20-30 мин на дозата при липса на оплаквания от страна на пациента до максимум 3 mg/kg/min), липса на активна инфекция по време на инфузията, както и по-чести интервали на инфузиите. При нашите пациенти не бяха наблюдавани сериозни странични ефекти от лечението с изключение на еднократно втрисане и главоболие при един пациент, овладени с корекция в скоростта на инфузия и темперирање на разтвора, и друг случай на персистиращ субфебрилитет, който отзвуча при смяна на препарата за интравенозно приложение. Като алтернатива на интравенозните препарати през последните години бяха разработени разтвори за подкожно приложение (SCIG). Проучвания, сравняващи ефекта от интравенозна и субкутанна имуноглобулинова терапия, показват еквивалентна ефикасност по отношение честотата на инфекциите [7, 10]. Обикновено началната доза на SCIG е както при интравенозните препарати – 100-150 mg/kg/седмично. Въпреки това при преминаване от интравенозна на субкутанна терапия е необходимо адаптиране на дозата, така че да се достигне същото желано ниво на IgG. Обикновено скоростта на субкутанната инфузия при 16-процентовите препарати е 0.05 до 0.2 ml/kg/h или 1-10 ml/h, като на едно инфузионно място се препоръчва да се приложи не повече от 25 ml препарат. Възможни са и така наречените бързи инфузии със скорост 40 ml/h, които също са добре толерирани от пациентите [21]. Новодиагностицирани пациенти, при които започва прилагане на имуноглобулинова заместителна терапия, е възможно да започнат директно със субкутанен препарат, като в тези случаи се препоръчват ежедневни инфузии в няколко последователни дни [5]. Възможни са и други схеми на приложение на субкутанните препарати, като например ежедневното им приложение. Проследяваните от нас пациенти, които преминаха на подкожна апликация на имуноглобулини, бяха специално обучени за целта, като самите вливания се извършваха в амбулаторна обстановка, веднъж или два пъти седмично. Това значително подобри качеството на живот на болните и намали броя на хоспитализациите. Същевременно отчетохме и по-добра клинична ефективност при използването на препарати за подкожно в сравнение с такива за интравенозно приложение. По отношение на страничните реакции само при един пациент бяха наблюдавани локални прояви, неподдаващи се на овладяване, което доведе до връщане към IVIG.

В заключение, настоящото проучване очертава някои практически изводи, които биха могли да залегнат в основата на алгоритъм за имуносубституция при болни с CVID. Въпреки че терапията при тези пациенти е значително индивидуализирана, при дозирането и прилагането на човешкия имуноглобулин, е необходимо да се вземат предвид следните фактори: клиничният статус на пациента, достигнатото серумно ниво на IgG, честотата и тежестта на инфекциите, качеството на живот и съдействието от страна на болния.

Библиография

1. Михайлова, С., Н. Гешева, П. Янкова, А. Михайлова, С. Стефанов, Е. Наумова. Клиничен случай на развитие на общ вариабилен имунен дефицит при пациентка със системен лупус еритематозус. Ревматология, 21, 2013, № 2, 46-52.
2. Наумова, Е., А. Михайлова. Имунодефицити с преобладаващ недостиг на антитела. Национална конференция по клинична имунология "Първични имунодефицити. ПИД и автоимунитет", 8-9 юни 2012, Цигов Чарк, Резюмета.
3. Aghamohammadi, A., M. Moin, A. Farhoudi et al. Efficacy of intravenousimmunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients withagammaglobulinemia. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 40:113-118.
4. Berger, M., P. J. Pinciaro, A. Althaus et al. Efficacy, pharmacokinetics,safety, and tolerability of Flebogamma 10% DIF, a high-purity human intravenous immunoglobulin, in primary immunodeficiency. J ClinImmunol. 2010; 30(2):321-329.
5. Berger, M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. Clin Immunol 112:1-7, 2004.
6. Bonilla, F. A., I. L. Bernstein, D. A. Khan et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94:S1-S63.
7. Borte, M., E. Bernatowska, H. D. Ochs, C. M. Roifman Efficacy and safetyof home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapyin paediatric patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol. 2011; 164:357-364.
8. Busse, P. J., S. Razvi, C. Cunningham-Rundles. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients withcommon variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(6):1001-1004.
9. Chapel, H., M. Lucas, M. Lee et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; 112:277-286.
10. Chapel, H. M., G. P. Spickett, D. Ericson et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol. 2000; 20:94-100.
11. Chua, I., R. Standish, S. Lear et al. WebsterAnti-tumour necrosis factor-a therapy for severe enteropathy inpatients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol. 2007 Nov; 150:306-311.
12. Cohn, E. J., L. E. Strong et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; asystem for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components ofbiological tissues and fluids. J Am Chem Soc. 1946; 68:459-475.
13. Cunningham-Rundles, C., C. Bodian. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92:34-48.
14. Daniels, J. A., H. M. Lederman, A. Maitra, E. A. Montgomery. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. Am J Surg Pathol 2007; 31:1800-1812.
15. de Gracia, J., M. Vendrell, A. Alvarez et al. Immunoglobulin therapy to controllung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol. 2004; 4:745-753.
16. Eades-Perner, A. M., B. Gathmann, V. Knerr et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-2006. Clin Exp Immunol 2007; 147: 306-312.
17. Eijkhout, H. W., J. W. van Der Meer, C. G. Kallenberg et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence ofrecurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med. 2001; 135:165-174.
18. Finocchi, A., F. Angelini, L. Chini et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. Pediatr Allergy Immunol. 2002; 13:442-6.
19. Gompels, M., E. Hodges, R. J. Lock et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. Clin Exp Immunol 2003; 134:314-320.
20. Hammarstrom, L., I. Vorechovsky, D. Webster. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000; 120:225-231.
21. Hansen, S., R. Gustafson, C. I. Smith, A. Gardulf. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. Clin Immunol 2002; 104:237-241.
22. Kainulainen, L., M. Varpula, K. Liippo et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immumol. 1999; 104:1031-6.
23. Lin, J. H., M. Liebhaber, R. L. Roberts et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(4):878-882.
24. Malamut, G., M. Ziol, F. Suarez et al. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. J Hepatol 2008; 48:74-82
25. Park, J. H., A. I. Levinson. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). Clin Immunol. 2010; 134(2):97-103.
26. Roifman, C. M., H. Schroeder, M. Berger et al. Comparison of the efficacyof IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomizeddouble-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003; 3(9):1325-1333.
27. Shah, S. R. A newer immunoglobulin intravenous (IGIV) – Gammagardliquid 10%: evaluation of efficacy, safety, tolerability and impact onpatient care. Expert Opin Biol Ther. 2008; 8(6):799-804.
28. Stein, M. R., R. P. Nelson, J. A. Church et al. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenoususe, in patients with primary immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2009; 29(1):137-144.

Постъпила за печат на 17 август 2015 г.