

# Alerginių kvėpavimo takų ligų gydymas poliežuvinė alergenu specifine imunoterapija

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** poliežuvinė alergenu specifinė imunoterapija, etiologinis gydymas, alerginis rinitas, alerginė astma.

**Santrauka.** Etiologiniai alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo būdai – vengti alergenu ir alergenu specifinė imunoterapija. Poliežuvinė alergenu specifinė imunoterapija yra daugelyje šalių pripažintas metodas gydyti alerginiu rinokonjunktyvitu su astma ar be jos sergančius vaikus ir suaugusiuosius. Šis gydymo metodas saugus ir sukelia ilgalaikį efektą, todėl yra perspektyvus.

Pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių žmonių sparčiai daugėja. Jomis serga 25 proc. suaugusiųjų, iš kurių net penktadalį vargina itin intensyvūs ligos simptomai [1, 2]. Alerginis rinitas ir astma – glaudžiai tarpusavyje susijusios alerginės kvėpavimo takų ligos. Ilgalaikiai stebėjimai rodo, jog 40 proc. asmenų, sergančių alerginiu rinitu, vėliau išsivysto astma. Sergančių alerginiu rinitu grupėje astma tris kartus dažnesnė nei sveikų asmenų populiacijoje, o daugiau nei 80 proc. asmenų, sergančių astma, kartu serga ir alerginiu rinitu [3, 4]. Mokslininkai, tiriantys alergines kvėpavimo takų ligas, nustatė alerginio rinito ir astmos klinikinių požymių bei ligą sąlygojančių mechanizmų ryšį. Taigi 2001 m. dokumente „Alerginis rinitas ir jo įtaka astmai“ (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, ARIA) pagrįstai pabrėžiama, kad, norint gerai kontroliuoti astmą, būtina gydyti ir alerginį rinitą.

Pagrindiniai alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo principai yra šie [1]:

- Alergeno pašalinimas;
- Medikamentinis gydymas;
- Alergenų specifinė imunoterapija;
- Paciento mokymas.

Medikamentinis gydymas padeda užtikrinti simptomų kontrolę ir gerą gyvenimo kokybę, tačiau neveikia ligos atsiradimo ir vystymosi proceso. Sumažinti riziką susirgti astma bei įsijautrinti naujiems alergenams gali tik tie gydymo metodai, kurie turi įtakos ligos išsivystymui, t. y. alergenu vengimas ir alergenu specifinė imunoterapija.

## ALERGENŲ SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai gydymo būdas, kai alergine liga sergančiam asmeniui skiriama palaipsniui didinama alergeno dozė, kad imuninė sistema pradėtų toleruoti alergeną ir sumažėtų alerginės ligos simptomų.

Anglų mokslininkai Leonard Noon ir John Freeman 1911 metais poodine ASIT pirmieji pradėjo gydyti alergine sloga sergančius asmenis. Jau 100 metų šis gydymo būdas taikomas daugelyje šalių įkvepiamųjų alergenu sukeltoms alerginėms kvėpavimo takų ligoms, taip pat ir sisteminėms alerginėms reakcijoms, sukeliama vabzdžių nuodų, gydyti. Pastaraisiais metais atlikta nemažai modernios metodikos klinikinių tyrimų, kurių metaanalizės duomenys įtikinamai rodo, kad ASIT gali keisti ligos eigą, sumažinti alerginės ligos simptomus, pagerinti gyvenimo kokybę. ASIT efektyvumas pagrįstas gydant vaikus nuo 5 metų ir suaugusiuosius, sergančius kvėpavimo takų alerginėmis ligomis, sukeltomis augalų žiedadulkių ar namų dulkių erkių alergenu, ir yra „įrodymais pagrįstos medicinos“ pavyzdys. 1989 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) rekomendavo ASIT alerginiam rinitui ir astmai gydyti, nes tai vienintelis gydymo būdas, veikiantis natūralią alerginės ligos eigą [5, 6].

Alergenų specifinė imunoterapija:

- Efektyvi gydant asmenis, sergančius alerginėmis kvėpavimo takų ligomis: alerginiu rinitu ir astma;
- Apsaugo nuo dauginio įsijautrinimo alergenams;
- Sergant alergine sloga sumažina astmos išsivystymo riziką;
- Sukelia ilgalaikį efektą.

Daugelio šalių mokslininkų ekspertų, praktikos gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų sutarimai tiksliai apibrėžia ASIT indikacijas ir kontraindikacijas, aprašo praktinius šio gydymo metodo aspektus. Mūsų šalies alergologai ir klinikiniai imunologai vadovaujasi Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kartu su PSO išleistomis rekomendacijomis [7, 8] ir Vilniaus universiteto kartu su Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija šiais metais paskelbtomis alergenu specifinės imunoterapijos praktinėmis rekomendacijomis [17].

Alergenų specifinės imunoterapijos indikacijos:

- Imunoglobulino (Ig) E sukelta alerginė liga, patvirtinta teigiamais odos mėginiais ar specifinių IgE klasės antikūnų nustatymu serume;
- Tam tikro intensyvumo ir trukmės alerginės kvėpavimo takų ligos simptomai: vidutinės/sunkios eigos nuolatinis ar epizodinis rinitas su intermituojančia, lengvos eigos alergine astma ar be jos;
- Aiškus klinikinių požymių ir alergeno ryšys (jei reikia, atliekamas provokacijos mėginys su specifiniu alergenu);
- Gydytas vaistais nepakankamai veiksmingas arba pasireiškia šalutinis vaistų poveikis;
- Nesutrikusi plaučių funkcija ( $FEV_1 > 70$  proc. būtinąjo dydžio).

Alergenų specifinės imunoterapijos kontraindikacijos:

- Autoimuninės ligos;
- Infekcinės ligos;
- Navikinės ligos;
- Dekompensuotos vidaus organų ligos;
- Gydytas beta adrenoblokatoriais;
- Nekontroliuojama astma ar sutrikusi plaučių funkcija  $FEV_1 < 70$  proc.;
- Nėštumas (kontraindikacija pradėti gydymą ASIT, tačiau tęsti – galima);
- Ligonis nesutinka ar turi sunkių psichologinių problemų.

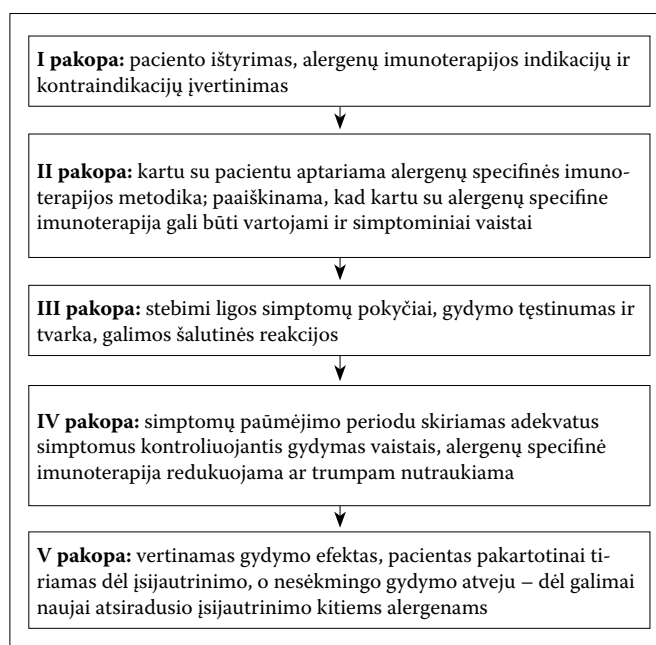
### IMUNINĖS SISTEMOS POKYČIAI TAIKANT POLIEŽUVINĘ ALERGENŲ SPECIFINĘ IMUNOTERAPIJĄ

ASIT skiriama gydyti tik tas ligas, kurias lemia IgE sukeliamas padidėjusio jautrumo imuninė reakcija (pagal Gell ir Coombs klasifikaciją, 1968). Ji priklauso nuo gydyti skiriamo specifinio alergeno savybių ir nuo skyrimo metodikos. Nustatyta, jog poliežuvinė ASIT keičia organizmo humoralinės imuninės sistemos grandies atsaką į alergoną: pradiniu etapu padidėja specifinių IgE ir „blokuojančių“  $IgG_4$  klasės antikūnų kiekis. Taip pat kinta ir ląstelinės imuninės sistemos grandies atsakas į alergoną: padaugėja interleukino (IL)-10 ir IL-12/interferono (IFN)- $\gamma$  sintezė periferinio kraujo monocituose; kartu su T limfocitų (Treg) išskiriamu IL-10 slopinamas II tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2) atsakas bei IgE gamyba B limfocituose; padidėja sisteminis ar vietinis T limfocitų supresorių/citotoksinų kiekis; sumažėja IL-13 koncentracija bei eozinofilų katijoninio baltymo (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP) koncentracija serume ir eozinofilų santykis [9, 10].

### POLIEŽUVINĖ ALERGENŲ SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Yra keletas ASIT metodikų, iš kurių dažniausiai taikomos poodinė ir poliežuvinė.

Pirmuoju atveju alergeno preparato (vakcinos) suleidžiama po oda, antruoju – alergeno lašai ar greitai tirps-tančios tabletės laikomos po liežuviu, kur gausu kraujagyslių bei limfinio audinio sankauptų, ir po 1–2 min. nuryjamos.



1 pav. Imunoterapijos algoritmas (parengta pagal T. Zuberbier ir kt., *Allergy*, 2010)

Pastaruosius trisdešimt metų poliežuvinei alergenu specifinei imunoterapijai skiriama itin daug dėmesio. Tai lėmė keletas priežasčių:

- Poliežuvinė ASIT sukelia mažiau šalutinių reiškinių nei poodinė, nors alergenu kiekis 20–200 kartų didesnis;
- Sisteminės alerginės reakcijos itin retos;
- Galima gydyti tuos pacientus, kuriems poodinė ASIT sukėlė sisteminės šalutines reakcijas;
- Labiau mėgstama pacientų, nes galima gydytis namuose ir rečiau lankytis pas gydytoją specialistą;
- Galima gydyti vaikus ir suaugusiuosius, kurie bijo injekcijų;
- Patogiau gydytojams, nes lengviau dozuoti;
- Galima gydyti sezoninių ir nuolatinių alergenu sukeltas kvėpavimo takų ligas.

Gydymo metodikos gali būti pasirenkamos įvairios. Sezoninių įkvėpiamųjų alergenu sukeliama kvėpavimo takų liga pradedama gydyti 3–4 mėn. iki augalų žydėjimo laikotarpio ir gydoma apie 2 mėn. augalų žydėjimo metu, po to gydymas nutraukiamas ir vėl pradedamas iki naujo žydėjimo likus 3–4 mėn. Namų dulkių erkių, naminių gyvūnų įkvėpiamųjų alergenu sukeliama kvėpavimo takų liga gydoma nuolat ištisus metus. Nesvarbu, kaip gydoma, alerginės ligos simptomai sumažėja jau po kelerių gydymo mėnesių, o optimali gydymo trukmė – 3 metai. Dažniausiai šalutinių reakcijų kyla vietoje, kur patenka alergenas (burnos gleivinės niežulys, peršėtimas, paburkimas), ir virškinamajame trakte (pilvo skausmas), sisteminių reakcijų pasitaiko labai retai. Baigus gydymą, pacientai jaučia ilgalaikį ASIT poveikį – alerginės ligos klinikiniai požymiai gali visiškai išnykti ar būti lengvesni dar kelerius metus [11].

### POLIEŽUVINĖS ASIT EFEKTYVUMO IR SAUGUMO ĮRODYMAI

Sisteminė klinikinių tyrimų apžvalga, paskelbta 2011 metais, apėmė 60 tyrimų, kuriuose poliežuvinė ASIT taikyta

2300 suaugusiųjų ir vaikų [12]. Išvados teigiama, kad šis gydymo metodas efektyvus – sumažėjo klinikinių ligos požymių ir simptominių vaistų vartojimas lyginant su kontroline grupe. Saugumas įvertintas palankiai – sisteminių bei pavojingų sveikatai ar gyvybei šalutinių reakcijų nebuvo. Kai kurių tyrimų duomenimis, poliežuvinės ASIT efektyvumas gydant namų dulkių erkių sukeltą alerginį rinitą abejotinas [13]. Autoriai išvadoje teigia, kad nepalankiems rezultatams įtakos galėjo turėti kruopštus alergenu vengimas tyrimo metu. Kai kurie mokslininkai pastebi, kad klinikiniai ir imuniniai pokyčiai taikant poliežuvinę ASIT yra priklausomi nuo dozės ir, jei dozė nepakankama, norimo efekto nebūna. Poliežuvinę ASIT gydant žiedadulkių sukeltas alergines kvėpavimo takų ligas, ypač esant įsijautrinimui tik vienos rūšies alergenų, vienbalsiai pripažįstama efektyviu ir perspektyviu gydymo metodu.

Toliau aprašomi keli klinikiniai atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami dvigubai aklieji tyrimai, iliustruojantys poliežuvinės ASIT efektyvumą ir saugumą.

A. B. Tonnel su bendraautorais atliko klinikinį tyrimą, kuriuo vertino poliežuvinės ASIT efektyvumą gydant vaikus ir suaugusiuosius nuo 7 iki 45 metų, sergančius namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae*) sukeltu alerginiu rinitu [14]. Šiame tyrime didele poliežuvine alergeno doze buvo gydyti 32 asmenys. Jau pirmųjų gydymo metų pabaigoje tiriamieji pastebėjo bendrą alerginio rinito simptomų (nosies niežėjimo bei užburkimo) sumažėjimą bei tolesnį simptomų mažėjimą antraisiais gydymo metais. Objektiviški pokyčiai, odos reaktyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu, nustatyti odos mėginiais su *D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae* alergenais. Statistiškai reikšmingo simptominių vaistų suvartojimo skirtumo nenustatyta, bet tiek aktyvaus gydymo, tiek placebo grupėje tiriamieji simptominių vaistų vartojo mažiau. Sisteminių ar ryškių vietinių šalutinių reakcijų tyrimo metu nebuvo.

H. Ott su bendraautorais tyrė 183 asmenis, vaikus ir suaugusiuosius nuo 8 iki 65 metų, sergančius žolių žiedadulkių alergenų sukeltu alerginiu rinitu, gydomų poliežuvine ASIT [15]. Šis gydymas 5 žolių žiedadulkių alergenų mišiniu išsiskyrė tuo, jog prieš augalų žydėjimo ir alerginės ligos simptomų periodą gydymas pradėtas ir dozė didinta buvo labai greitai, o palaikomasis gydymas tęstas iki žydėjimo sezono pabaigos. Iš viso gydymas taikytas tris žolių žydėjimo sezonus paeiliui, o paskutinis buvo skirtas simptomų bei imuniniams pokyčiams stebėti. Tyrimo rezultatai rodo, kad alerginio rinito simptomų ir simptominių vaistų suvartojimas ženkliai sumažėjo ir, baigus gydymą, stebėjimo laikotarpiu toliau mažėjo. Gydymams poliežuvine ASIT nustatyta ir imuninių pokyčių – padaugėjo IgG<sub>4</sub> klasės antikūnų serume lyginant su placebo. Greita įvadinė fazė ir alergeno dozės didinimas bei kasdienis vartojimas palaikomuju laikotarpiu buvo gerai toleruojamas – sisteminių šalutinių reakcijų nebuvo.

B. Mortemousque su bendraautorais tyrė 45 suaugusių asmenis, sergančius nuolatiniu alerginiu konjunktyvitu, sukeltu namų dulkių erkių *D. pteronyssinus* ir/ar *D. farinae* alergenų, jie poliežuvine ASIT gydyti 2 metus. Tyrėjai teigia, kad gydant padidėjo alergeno dozė, junginės provokacijos mėginio metu galinti sukelti alerginio

konjunktyvito simptomus, ženkliai pagerėjo alerginio konjunktyvito simptomai. Kaip ir anksčiau aprašytuose klinikiniuose tyrimuose, šiame sisteminių alerginių reakcijų nepasitaikė.

## APIBENDRINIMAS

- Poliežuvinė ASIT yra efektyvi gydant vaikų ir suaugusiųjų alerginį rinokonjunktyvitą be alerginės astmos ar su ja: sumažina nosies, akių, astmos simptomus bei simptominių vaistų poreikį;
- Poliežuvinė ASIT efektyvi gydant namų dulkių erkių ar augalų žiedadulkių alergenų sukeltas alergines kvėpavimo takų ligas;
- ASIT gali pakeisti natūralią ligos eigą;
- Po poliežuvinės ASIT efektas išlieka kelerius metus;
- Apsaugo nuo įsijautrinimo naujiems alergenams;
- Apsaugo alerginiu rinitu sergančius asmenis nuo astmos išsivystymo (antrinė astmos profilaktika).

### SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC AIRWAY DISEASES

IEVA BAJORIŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** sublingual allergen-specific immunotherapy, etiologic treatment, allergic asthma, allergic rhinitis.

**Summary.** Allergen avoidance and specific allergen immunotherapy are etiologic treatments for respiratory allergies. Sublingual allergen-specific immunotherapy is becoming a routine treatment of respiratory allergy in both adults and children in several countries and it has been validated in international documents. Long-lasting clinical and immunologic efficacy, preventive effect and safety of sublingual immunotherapy are a priority of this treatment.

## LITERATŪRA

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): 147-334.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the WHO, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
3. World Allergy Organisation. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organisation Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64(Suppl 91): 1-59.
4. Bauchau E et al. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350-353.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ and the WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergy diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-562.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop. Bethesda; National Institutes of Health; Updated December 2011. Available from: URL <http://www.ginasthma.com>
7. Malling HJ, Weeke B. EAACI immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; 48 (Suppl.14): 9-35.
8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA<sup>2</sup> LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65(12): 1525-1530.
9. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 81): 11-14.
10. Moingeon P, Bataud T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151-165.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 17) redakcijoje.