

NAUJOS ALERGINIO RINITO IR ASTMOS SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS GALIMYBĖS

Dr. Jūratė Staikūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

REIKŠMINIAI ŽODŽIAI: *alerginis rinitas, astma, specifinė imunoterapija.*

SANTRAUKA. Alerginių ligų gydymas yra sudėtinis ir pradedamas nuo alergeno, sukėlusio ligos požymius, nustatymo. Namų dulkių erkių, naminių gyvūnų, pelėsių, tarakonų alergenai – reikšmingiausi patalpų, namų aplinkos alergenai, sukeliantys alerginį rinitą ir astmą. Lauko aplinkoje alergines reakcijas sukelia augalų žiedadulkių ir pelėsių alergenai. Alergenų išvengti padedančios priemonės yra pirmailės ir pageidaujamos, tačiau sudaryti alergiškam pacientui aplinką su mažai alergenų, pavyzdžiui, žiedadulkių augalų žydėjimo metu, ne visada pavyksta. Tuo tarpu duomenys apie pavienių patalpų alergenų, iš jų namų dulkių erkių, katės, šuns, šalinimo priemonių poveikį mažinant alerginio rinito ir astmos simptomus, yra prieštaringi [1]. Gydymas vaistais – antras alerginės ligos gydymo žingsnis. Pastaraisiais dešimtmečiais sukurti ir įdiegti nauji astmos ir alerginio rinito medikamentiniai kontrolės būdai yra veiksmingi ir saugūs. Deja, nėra nė vieno vaisto, išgydančio alerginį rinitą ar astmą, dėl to vaistus reikia vartoti visą ligos laikotarpį [2, 3]. Alerginiu rinitu ir astma sergantiems ligoniams, kuriems reikia nuolatinio gydymo vaistais, kol liga ankstyvų stadijų, gali būti taikoma specifinė imunoterapija [2–7].

Specifinė imunoterapija (SIT) – tai laipsniškai didinamų alergeno preparato (vakcinos) dozių skyrimas ligoniui, sergančiam su imunoglobulinu E (IgE) susijusia alergine liga, siekiant susilpninti alergeno sukeltus ligos požymius [4, 6, 7]. Pirmą kartą žolių žiedadulkių alergenų poodinės injekcijos polinozei gydyti panaudotos 1911 metais. Nuo tada milijonams pacientų, sergančių alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma, taikyta poodinė specifinė imunoterapija (SCIT, angl. *subcutaneous immunotherapy*), sukurtos standartizuotos alergenų vakcinos ir alternatyvus būdas – paliežuvio imunoterapija. Paliežuvio imunoterapija (SLIT, angl. *sublingual immunotherapy*), kai alergeno ekstrakto lašai laikomi po liežuvio 2–3 minutes ir po to nuryjami, pradėta prieš tris dešimtmečius.

Specifinės imunoterapijos poveikis imuninei sistemai yra sudėtinis. SIT skatina T reguliuojančių limfocitų aktyvumą, slopina antro tipo T pagalbininkų aktyvumą ir jų citokinų interleukinų IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 gamybą. Dėl to sumažėja IgE, o padidėja A ir G klasės alergenui specifinių antikūnų gamyba, slopinamas eozinofilų, bazofilų, putliųjų ląstelių aktyvumas [8–11].

SIT indikacijos ir rekomendacijos paskelbtos Pasaulio sveikatos organizacijos, GINA ir ARIA dokumentuose [2–7]. SIT ikvėpiamaisiais alergenais taikoma suaugusiems ir vyresniems kaip 5 metų vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkios eigos alerginiu rinokonjunktyvitu ir lengvos ar vidutinio sunkumo eigos nuolatine vaistais kontroliuojama astma, kai ligos simptomus sukeliantis alergenas nustatytas odos dūrio mėginiais ar nustačius alergenui specifinį IgE kraujyje. Kada, kuriems pacientams, koku alergeno preparatu ir

koku būdu taikyti SIT, nusprendžia gydytojas alergologas bei klinikinis imunologas.

Poodinės imunoterapijos klinikinis veiksmingumas patvirtintas septyniasdešimt penkių tyrimų, atliktų 1980–2005 metų laikotarpiu dvigubai aklų metodu su placebo grupe, kuriuose dalyvavo 3 506 pacientai, iš jų 3188 sergantys astma, rezultatais. 94 proc. tyrimų įrodytas palankus poodinės IT poveikis gydant alerginį rinitą, palyginti su placebo. Įrodyta, kad poodinė IT beržo, žolių, kedro, kipariso, alyvmedžio, sienžolės, ambrozijos žiedadulkių, katės, namų dulkių erkės *D. pteronyssinus*, pelėsių *Alternaria*, *Cladosporium* alergenų vakcina statistiškai reikšmingai sumažina alerginio rinito, konjunktyvito bei astmos simptomus ir vaistų poreikį [2, 4, 7, 12, 13]. Pavyzdžiui, gydant namų dulkių erkių alergenais vidutiniškai 2,7 kartus sumažėja alerginės astmos ir rinito simptomų, 4,2 kartus mažiau reikia vaistų ir 13,7 kartus sumažėja bronchų hiperreaktyvumas alergenai [7]. Dvidešimt penkių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatų metaanalize įrodyta, kad vaikams ir suaugusiems po paliežuvio imunoterapijos sumažėja alerginio rinokonjunktyvito ir astmos simptomų, reikia mažiau simptomus šalinančių vaistų (1 lentelė) [14, 15, 16]. Nors astmos simptomų sumažėjo statistiškai nereikšmingai, paliežuvio IT pagerino astmos klinikinių ir laboratorinių požymių derinį: astmos simptomus, simptomus šalinančių vaistų poreikį, kvėpavimo funkcijos tyrimo rezultatus, kvėpavimo takų reaktyvumą (SR – 0,48, 95 proc. PI 0,40–0,57, $p < 0,00001$) [15].

Poodinės specifinės imunoterapijos populiarumą riboja sisteminės alerginės reakcijos (anafilaksijos), ku-

rios dažnumas yra mažesnis negu 0,5–1 proc. injekcijų, rizika. Sisteminės reakcijos po SIT rizika padidėja alerginės ligos ir astmos paūmėjimo metu, vartojant beta adrenoreceptorių blokatorius, esant sutrikusiai kvėpavimo funkcijai ar suklydus dozuojuant. Siekiant dar labiau sumažinti sisteminių reakcijų po imunoterapijos riziką naudojami standartizuoti alergenų preparatai, SIT atlieka šio gydymo patirties turintys gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai gydymo įstaigoje [6, 7]. Paliežuvio imunoterapija gali būti saugiai taikoma namuose. Klinikinių tyrimų rezultatų metaanalizės duomenims, gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė, buvo tik vietinių, savaime praeinančių (burnos niežėjimas, paraudimas, edema) [14, 15, 16].

Pažymėtina, kad šio alerginio rinito ir astmos gydymo būdo veiksmingumas yra ilgalaikis, išliekantis nutraukus gydymą. S. Durham su bendradarbiais įrodė, kad sunkios eigos žolių sukelta polinoze sergantiems ligoniams 3–4 metus trunkantis gydymas poodine IT žolių alergenų vakcina, sumažina polinozės simptomų ir vaistų poreikį ne tik per visą IT laikotarpį, bet ir trejus metus ją nutraukus [17]. Ilgalaikis poodinės IT veiksmingumas, išliekantis šešerius metus nutraukus gydymą, įrodytas ir tiriant vaikus, kurie sirgo žolių alergenų sukeltu alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma. Sumažėjo ne tik alerginės ligos simptomų, mažiau reikėjo vaistų, bet ir sumažėjo odos jautrumas alergenai, įsijautrinimo

naujiems alergenams dažnumas šešerių metų laikotarpiu (100 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų įsijautrinimo ne tik žolių, bet ir nuolatiniams oro alergenams, palyginti su 61 proc. IT grupėje, $p < 0,05$) [18]. Ir atvirkščiai, esant įsijautrinimui namų dulkių erkių alergenams, IT sumažina įsijautrinimo žiedadulkių, gyvūnų ar pelėsių alergenams riziką [19]. Dėl to šis imuninę sistemą reguliuojantis gydymas rekomenduojamas ligos pradžioje, kai vienas alergenai sukelia alerginės ligos požymius.

Specifinė imunoterapija gali pakeisti alerginio rinito eigą ir apsaugoti nuo astmos ar sušvelninti jos eigą. Įrodyta, kad po 4–5 metų trukmės paliežuvio IT namų dulkių erkių alergenais namų dulkių erkių sukeltu alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma sergančių vaikų grupėje astmos simptomus patiriančių buvo statistiškai reikšmingai mažiau baigus SIT ir po 4–5 metų negu kontrolinėje grupėje (atitinkamai 8,6 proc. ir 96 proc., $p = 0,001$) [20]. PAT klinikinio tyrimo rezultatai patvirtino, kad vaikų, kuriems taikyta poodinė alergenų imunoterapija, grupėje astmos dažnumas buvo mažesnis negu gydytų vaisiais (24 proc. IT grupėje ir 44 proc. kontrolinėje grupėje, $p < 0,05$) [21].

Taigi ir poodinė, ir paliežuvio imunoterapija reikšmingai sumažina alerginio rinokonjunktyvito ir astmos simptomus, vaistų poreikį, yra ilgalaikio poveikio, gali užkirsti kelią ligos progresavimui ir įsijautrinimui kitiems alergenams.

1 lentelė. IMUNOTERAPIJOS VEIKSMINGUMAS GYDANT ALERGINĮ RINITĄ IR ASTMĄ (METAANALIZĖS DUOMENYS, D. R. WILSON¹, 2005; Z. 37CALAMITA², 2006)

Požymis	Standartizuotas vidurinio skirtumas (SMD)	95 proc. PI	Tikimybė p
Alerginio rinito simptomų sumažėjimas ¹	-0,42	-0,69, -0,15	0,002
Vaistų alerginiam rinitui gydyti poreikio sumažėjimas ¹	-0,43	-0,63, -0,23	0,00003
Astmos ir alerginio rinokonjunktyvito simptomų sumažėjimas ²	-1,18	-1,93, -0,43	0,002
Vaistų astmai ir alerginiam rinokonjunktyvitui gydyti poreikio sumažėjimas ²	-0,82	-1,25, -0,39	0,0002
Astmos simptomų sumažėjimas ²	-0,38	-0,79, 0,03	0,07

NEW POSSIBILITIES OF ALLERGC RHINITIS AND ASTHMA SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Jurate Staikuniene

Clinic of Pulmonology and Immunology
Kaunas University of Medicine

Key words: *allergic rhinitis, asthma, specific immunotherapy.*

Summary. The treatment of allergic diseases is complex and the identification of a causative allergen is a first step. Domestic mites, furred animals, cockroaches, fungi are the most relevant indoor allergen sources causing the symptoms of allergic rhinitis and asthma. Pollen allergens and also fungi are causative allergens of outdoor environment. Avoidance measures for allergens should be taken initially although a sufficient reduction in allergen load for example during the pollen season is not always achievable. There is conflicting evidence about whether single avoidance measure for house dust mite, cat, dog allergens will lead to clinical improvement of asthma and allergic rhinitis. Medications are a second step in a management plan of allergic diseases. Those introduced during the last decades are highly effective in maintaining asthma and allergic rhinitis control and safe but should be used daily for a long-term basis as no drug cures the allergic disease. Specific immunotherapy can be used effectively for patients with allergic rhinitis and asthma in an early stage of disease together with maintenance therapy.

LITERATŪRA

1. Custovic A, Wijk RG. **The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA2LEN)** // *Allergy* 2005;60:1112-1115.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. **Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)** // *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-336.
3. Global initiative for asthma. **Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report** // National Institutes of Health, Bethesda, updated 2006.
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. **Standards for practical allergen-specific immunotherapy** // *Allergy* 2006;61 (Suppl. 82):1-20.
5. Malling HJ, Weeke B. **EAACI immunotherapy position papers** // *Allergy* 1993;48 (Suppl.14):9-35.
6. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ (Eds) **WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases** // *Allergy* 1998; 53(suppl.44):1-42.
7. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. **Allergen immunotherapy: a practice parameter** // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl.1):1-40.
8. Akdis CA, Blaser K. **Mechanisms of allergen-specific immunotherapy** // *Allergy* 2000;55:522-530.
9. Akdis M, Verhagen J, Taylor A et al. **Immune response in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells** // *J Exp Med* 2004;199:1567-1575.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje.