

МЕСТО СПЕЦИФИЧНЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ АЛЕРГИЈСКИХ БОЛЕСТИ

Смилић Јб., Ристић-Витаљин С., Соврлић Б.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

PLACE OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC DISEASES TREATMENT

Смилић Јб., Ристић-Витаљин С., Соврлић Б.

Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Specific immunotherapy (SIT) has been used for almost a century but its form of administration is still a matter of debate. At present curative SIT has only demonstrated its efficiency, under the conditions that an appropriate allergen extract is used, and patients are carefully selected. However, many allergic patients likely to respond to immunotherapy are not treated specifically, due to the prevailing opinion that immunotherapy is ineffective, and has more uneffectable side effects than drug treatment. Direct comparison of efficiency between immunotherapy and drugs is problematic as this implies a comparison between a treatment aiming at interfering with the pathophysiological mechanisms of the allergic inflammation with potential for long term effect, or even cure (immunotherapy), and a treatment abolishing symptoms while being administered, but without long term preventive capacity (drugs). In most patients the situation is not an either but rather both and. The advantages of combining immunotherapy and drugs are related to a higher likelihood of increasing efficiency, reducing side effects, and improving patient compliance by combining a treatment having an immediate effect with one functioning more slowly.

Key words: Specific immunotherapy, Allergic diseases.

САЖЕТАК

Иако се специфична имунотерапија практично користи више од једног века, начини њене апликације се често модификују и предмет су сталних расправа. Оно што се са сигурношћу може рећи је да SIT показује своју практичну ефикасност само и у условима када су пацијенти брижљиво одабрани, и адекватне концентрације алергена коришћене. И поред тога многи пацијенти са алергијом који би могли да буду подвргнути овом начину лечења, то нису, из разлога што преовладава мишљење да је имунотерапија неефективна и да уз то има и показује много више нежељених ефеката од класичног медикаментозног лечења. Директна поређења ова два начина лечења су проблематична јер док имунотерапија интерферира на нивоу имунолошких механизма мењајући и превенирајући процес инфламације, самим тим доводећи или до потпуног излечења или дугогодишње превениције алергијске манифестације болести, дотле медикаментозна терапија испољава симптоматски али не и трајни ефекат. За већину пацијената није питање избора лечења, пре би се могло рећи њихова комбинација. На тај начин не само да се повећава ефикасност, резултати се виде врло брзо, с тиме да један вид испољава спорије али дуготрајније дејство, него се и редукују споредне реакције, које су врло често драстичне и по пацијента стресне, уколико се примењује искључиво један вид третмана.

Кључне речи: Специфична имунотерапија, Алергијске болести.

УВОД

Хипосензибилизација као метода у терапији алергијских обољења, примењује се данас код преосетљивости на полене, гриње и веноме инсекта. Иако о позитивном учинку оваквог вида лечења постоје опречна мишљења, радови публиковани у задњих неколико деценија указују на ефикасност у добро одабраних болесника, са високом концентрацијом антиген-специфичних антитета у серуму.

ЦИЉ РАДА

Показати оправданост ширег увођења специфичне имунотерапије у лечењу алергеноспецифичних имуних обољења и предност оваквог вида лечења у одабраних болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Овим радом ми износимо сопствена искуства о успешности примењене терапије, у случајевима алергијског ринитиса, алергијског ринокоњунктивитиса, бронхијалне астме, хроничне уртикарије и атопијског дерматитиса. Коришћена је класична метода депо-алергенским екстрактима (алум-преципитовани), апликованим поткожно, једном недељно у току више недеља, до постизања кумулативне дозе, а затим настављена у једномесечним интервалима осамнаест месеци.

Свим болесницима је постављена дијагноза на основу анамнестичких података, (са посебним освртом на алергијско обољење у породици), клиничких: (испољених клиничких манифестација једног од поменутих обољења лабораторијских тестова *in vitro* (леукоцитарне формуле и укупних IgE), и лабораторијских тестова

in vivo (спирометрија, неспецифични провокативних тестова и кожно тестирање - рrick методом).

Радам је обухваћена група од 36 болесника, 22 жене и 14 мушкараца, средње старосне доби од 29 год. (+/-10 год.). Одлука о започињању терапије доношена је на основу потврђене дијагнозе код пацијената код којих је претходно медикаментозно лечење било без нарочитог успеха (уз податак анамнестичких података, клиничке слике, рутинских лабораторијских налаза - леукоцитарне формуле, одређивања вредности укупног имуноглобулина Е и алерголошког тестирања).

Тестирање статистичке значајности разлика између средњих вредности рађена је Студентовим т-тестом, статистичка значајност између атрибутивних обележја и њихова фреквенција вршена је χ^2 тестом, док је за распоред фреквенција од 5 и мање, коришћен тест Колмогорова и Смирнова. Критеријум за статистичку значајност био је $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Табела 1. - Приказ болесника класификованих у подгрупе на основу клиничког испољавања алергијских болести врсте алергена.

Vrsta alergena	Dermat. ptr.	K. prašina	P. trava	P. korova	Svega
Rhinitis					
Urticaria chr.	2	1	-	-	3
A. Bronchiale					
A. bronchiale	1	1	2	-	4
Urticaria chr.					
Conjunctivitis	3	-	2	1	6
A. bronchiale					
A. bronchiale	3	-	2	1	6
Urticaria chr.	10	2	3	1	16
Urticaria chr.					
Rhinitis allergica	1	-	-	-	1
A. bronchiale					
Conjunctivitis	1	-	-	-	1
Dermat. atopica	2	-	1	-	3
Svega	22	4	8	2	36

$D=0.361$; $p < 0.001$

На табели 1. дат је приказ болесника класификованих у подгрупе на основу клиничког испољавања алергијских болести и врсте алергена. Највећи број болесника у овој студији испољавао је знакове хроничне уртикарије, следи астма, испољена било као јединствени ентитет или удружена са другим алергијским обољењима, потом алергијски ринитис, такође често обољење и оно је најчешће удружено са коњунктивитисом. Алергијски дерматитис само три случаја, на познати алерген.

Од алергена најчешћи узрочници су dermatoph. ptr., следе полени трава, кућна прашина, потом полени корова, што је статистички високо значајно.

Табела 2. - Приказ болесника са бронхијалном астмом, који су испољавали и друге алергијске манифестације.

Astma	Br.	%
Rhinitis, Urticaria	3	30.0
Urticaria	6	60.0
Conjunctivitis	1	10.0
Svega	10	100.0

$D=0.233$; $p > 0.05$

На табели број 2 дат је приказ болесника са бронхијалном астмом, који су испољавали и друге алергијске манифестације најчешће удружене са уртикаријом, уртикаријом и ринитисом, ређе само са коњунктивитисом.

Табела 3. - Приказ болесника са бронхијалном астмом, и најчешћим узрочним алергенима.

Vrsta alergena	Br.	%
Dermat. pter.	6	60.0
Kućna. prašina	2	20.0
Polen trava	2	20.0
Svega	10	100.0

$D=0.267$; $p > 0.05$

На табели број 3 представљени су болесници са бронхијалном астмом и најчешћим узрочним алергенима. Највећи број болесника показује сензибилност на dermatoph., док су кућна прашина и полени трава подједнако заступљени.

Табела 4. - Приказ болесника са хроничном уртикаријом и најчешћим узрочним алергенима.

Vrsta alergena	Dermat. ptr.	K. prašina	P. trava	P. korova	Svega
Urticaria chr.	10	2	3	1	16
Urticaria chr.					
Rhinitis allergica	1	-	-	-	1
Svega	11	2	3	1	17

$D=0.397$; $p < 0.01$

Болесници са хроничном уртикаријом и најчешћим узрочним алергенима приказани су на табели број 4. Највећи број болесника је осетљив на dermatoph. ptr., затим на полене трава и кућну прашину, и на крају полене корова, што је статистички високо значајно.

Табела 5. - Приказ степена опструкције у болесника са астмом пре започињања и после спроведене специфичне имуноterapiје.

Vrsta alergena	Spirometrija			
	Pre terapije		Posle terapije	
	Br.	%	Br.	%
Opstr. težeg stepena	5	50.0	-	-
Opstr. sred. stepena	3	30.0	-	-
Opstr. lakšeg stepena	2	20.0	4	40.0
Bez opstrukcije	-	-	6	60.0
Svega	10	100.0	10	100.0

p<0.05

С обзиром на учесталост, дужину трајања обољења и компликације које даје, астма спада у ред најзначајних алергијских обољења. Табела број 5 даје приказ степена опструкције у болесника са астмом пре започињања и после спроведене специфичне имуноterapiје. Болесници који су испољавали опструкцију тежег и средњег степена прешли су у категорију лакшег степена, док је чак 60% испитаника било без симптома., што је статистички високо значајно.

Табела 6. - Приказ вредности имуноглобулина Е пре и после специфичне имуноterapiје.

Укупан број болесника са алергијским обољењем. - Опструкција тежег степена	Укупни IgE	
	Pre terapije	Posle terapije
36	148.32	116.73

p<0.001

Један од критеријума евалуације успешности специфичне имуноterapiје је статистички високо значајан, што се покалапа са подацима из литературе.

Табела 7. - Евалуација успешности специфичне имуноterapiје кроз испољавање клиничких симптома испитаника са алергијским обољењима.

Укупан број болесника са алергијским обољењем.	Клинички симптоми присутни после специфичне имуноterapiје		
	Изражени	Delim. izr.	Odsutni
36	0	9	27
100.0%	0.0%	25.0%	75.0%

Ефекат специфичне имуноterapiје кроз испољавање клиничких симптома испитаника са алергијским обољењима више је него евидентан (табела 7). Највећи број болесника је био без симптома, док су код осталих они били или делимично или повремено изражени. Интересантне су изјаве људи, да су се ослободили десетина паковања папирних марамица, или пак оних који су поново били у стању да прођу поред травнатих површина у сезони цветања трава.

Табела 8. - Нежељени ефекти при апликацији специфичне имуноterapiје.

Укупан бр. болесн. са алергијским обољењем.	Клинички симптоми присутни за време специфичне имуноterapiје				
	Rani	Kasni	Rani	Kasni	Odsutni
36	36	5	0	36	0

Одлука о започињању специфичне имуноterapiје није нимало лака и захтева кординисану сарадњу болесника и медицинског особља. Праћење дневника од стране и једне и друге стране, с обзиром на непожељне реакције могу да се јаве по напуштању медицинске установе, као касне и да буду опасне по живот болесника. Свако повећање дозе уводило је болесника у системску анафилактичку реакцију и захтевало брзу интервенцију. Касне реакције јављале су се обично по апликацији, вакцине, а пацијенти су и поред медијације испољавали симптоме који су указивали на прогресију анафилаксије, срећом већина их је опсервирана на клиници или су били у непосредној близини клинике. Општи симптоми су имали блажу слику када је алерген апликован са адреналином уз претходно давање антихистаминика. Код болесника са израженим спазмом било је неопходно уз већ наведено дати кортикостероиде. Сви болесници су такође испољавали и локалне реакције - болна индурација на месту апликације, која се уз примену антихистаминика делимично повлачила (табела 8).

ДИСКУСИЈА

На основу података из литературе у имуно одговору и "ефекторним" ћелијама за време имуноterapiје, су вероватно последица промењеног Т лимфоцитног одговора. Студије на културама мононуклеарних ћелија периферне крви откривају смањену синтезу IL-4 и IL-5, односно имуноterapiја највероватније индукује прекопчавање са доминантног "ТН2" одговора на "ТН1" по излагању алергену. Промењен ТН1 одговор је каналисан стварањем IL12 углавном из активираних ткивних макрофага. IF-гама испољава своје дејство било кроз супресију синтезе IgE, интерлеукином-4 или алтернативно и/или кроз повишену синтезу IG4.

Имуноterapiја у сваком случају има будућност. Студије новијег датума указују да ће лечење имуноterapiјом у будуће вероватно бити усмерено ка интервенцији на нивоу специфичних механизма IL-4 или IgE, или рецепторима високог афинитета за IgE, гама интерферону и/или IL-12 у респираторној мукози.

ЗАКЉУЧАК

Успех терапије праћен кроз клиничку и лабораторијску евалуацију резултата. Лабораторијски резултати: сви болесници показују пад вредности имуноглобулина Е са статистичком значајношћу p<0.01.

Код појединачних алергијских обољења, највећа статистичка значајност је код алергијског ринитиса и алергијске астме. У хроничној уртикарији без статисти-

чке значајности. Степен опструкције пре и после специфичне имуноterapiје је евидентно смањен што је и статистички значајно ($p < 0.05$).

Крајњи учинак terapiје, процењиван на основу клиничког налаза, углавном је био добар код болесника са поленозама. Код болесника са хроничном уртикаријом делимичан, јер су се код два болесника тегобе и даље јављале, али у мањем степену, док је код једног болесника изостао очекивани ефекат. Једна болесница је по завршеној terapiји, била врло добро годину дана, да би у наредним месецима грејном сезоном (угаљ) тегобе поново кренуле. Код ње је урађена и хипосензибилизација за кућну праšину, после чега је болесница само повремено узимала terapiју.

Код појединих испитаника доза одржавања настављена је доцније и по прекидању исте, због тенденције регресије симптома, нарочито је био кратак период ремисије код сензибилизације на dermatoph. По наставку дозе одржавања симптоми су се повлачили.

Закључно специфична имуноterapiја није рутинска метода и кора се спроводити у високо специјализованим установама са обученим медицинским особљем. Правилно проведена на тријажираним болесницима је метода избора у лечењу антигенспецифичних алергијских обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez-Cuesta E., Cuesta-Herranz J., Gozalo F.: The quantification of the major allergens and their specificance immunotherapy.
2. Cortes C., Rico P., Martin S., Torre F.: Optimal dose in immunotherapy, XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
3. Malling H.J.: The future of immunotherapy, XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
4. Hhugh mc S., Ewan P.: Multi-parametar assesement in determining efficiency of allergen immunotherapy. XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
5. Jacobson L.: The benefit of specific allergy treatment, XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
6. Bouquest J., Michel F.-N.B.: Sub-cutaneous and local specific immunotherapy in perspective. XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
7. Position paper on Allergen immunotherapy, Report of BSCI Working Party. Clin. Exp. Allergy 1993; (suppl. 3).
8. Bouquest J., Hejjaoui A., Michel F.B.: Specific immunotherapy in asthma, Clin. Immunol. 1990; 86:292-305.
9. Malling H.V., Weeke B.: Position paper, European Academy of Allergy and Immunology position paper, Allergy 1993; 48 (supp. 14) 1-35.
10. Tabar A.I., Garcia B.E., Eschechia S., Alvarez M.J., Acero S.: Safety endpoints in immunotherapy, XI European Allergology and Clinical Immunotherapy, ECACI '95.
11. Gleich G.J., Frigas E., Loegeing D.A. et al.: Cytotoxic properties of the eosinophil major protein Immunology, 1979 123: 2925-7.
12. Schreiber S., Heining T., Theile H.G., Readler A.: Immunomodulatory role of the Interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995, 108.
13. Barnes P.J.: Immunomodulators in asthma: Where do we stand? Ear reappear 1996, 154S.