

# АЛЕРГИЧЕН РИНИТ И НЯКОИ ОСОБЕНОСТИ В МЕХАНИЗМИТЕ НА СУБЛИНГВАЛНАТА ИМУНОТЕРАПИЯ

**ИМУНОГЛОБУЛИН Е-МЕДИИРАНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЯВАТ ГРУПА ОТ БОЛЕСТИ, КОИТО СЪЩЕСТВЕНО ПОВЛИЯВАТ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ.** Алерген-специфичната имунотерапия (АИТ) остава единственият стандарт за лечение на алергичен ринит (АР), бронхиална астма и анафилаксия от отрова на насекоми. Целта е облекчаване на симптомите чрез индуциране на имунен толеранс към специфични алергени, постигане на дългосрочна ремисия, предотвратяване появата на нови сенсibiliзации и намаляване прогресията на АР до бронхиална астма. В практиката се използват основно две основни антиген-специфични имуномодулиращи лечения: подкожна имунотерапия (СКИТ) и сублингвална имунотерапия (СЛИТ). СКИТ успешно лекува АР и астма, докато СЛИТ може да бъде алтернатива за тези пациенти, които развиват локални и по-рядко системни нежелани реакции към субкутанната десенсибилизация. Целта на алерген-специфичната имунотерапия е индуциране на имунен толеранс към таргетни алергени с дълготраен ефект и производство на алерген-специфични регулаторни Т (Treg) клетки и техните супресорни цитокини като IL-10, TGF- $\beta$  и повърхностни молекули като CTLA-4 и PD1. Като част от адаптивната имунна система, лангерхансовите клетки (LC) са способни да модулират имунен отговор чрез активиране на антиген-специфични Т-клетки. Независимо от това LC не само влияят върху антиген-специфичните Т-клетъчни възпалителни имунни отговори, но са в състояние да проявяват защитни имунни реакции.



доц. г-р Ваня Цветкова-Вичева,  
доц. г-р Людмила Георгиев Терзиев

УМБАЛ "Д-р Г. Странски",  
Алергология,  
гр. Плевен

**Ключови гumi:**  
алергичен ринит,  
сублингвална  
имунотерапия,  
лангерхансови  
клетки, мукоза

Алергенната имунотерапия се използва за лечение на алергични заболявания от началото на 1900 г. Сто и десет години след първия клиничен доклад на Noon за подкожно приложение на алергенни екстракти, алерген-специфичната имунотерапия (АИТ) е единствената възможност за индуциране на алерген-специфичен имунен толеранс. Лечението с алергенни екстракти променя хода на алергичните болести<sup>[1]</sup>. Доказателствата за клиничната ефикасност и безопасност са безспорни. Все още обаче в дългосрочен план ефективността на АИТ остава да бъде проучена. Използва се за лечение на IgE медиирани болести: алергичен ри-

ноконюнктивит, бронхиална астма, свръхчувствителност към отрова на пчели и оси. Целта е постигане на дългосрочна имунотолерантност и след приключване на десенсибилизацията. Въпреки многобройните клинични проучвания и мета-анализи, доказващи ефикасността на АИТ, тази терапия се използва недостатъчно и се оценява на по-малко от 10% от пациенти с алергичен ринит или астма по света. В исторически план АИТ се прилага предимно като субкутанна имунотерапия СКИТ, но през последните 30 години има значително увеличение употребата на сублингвална имунотерапия. Донякъде това се дължи на проблеми, свързани с безопасността. През 80<sup>те</sup> го-

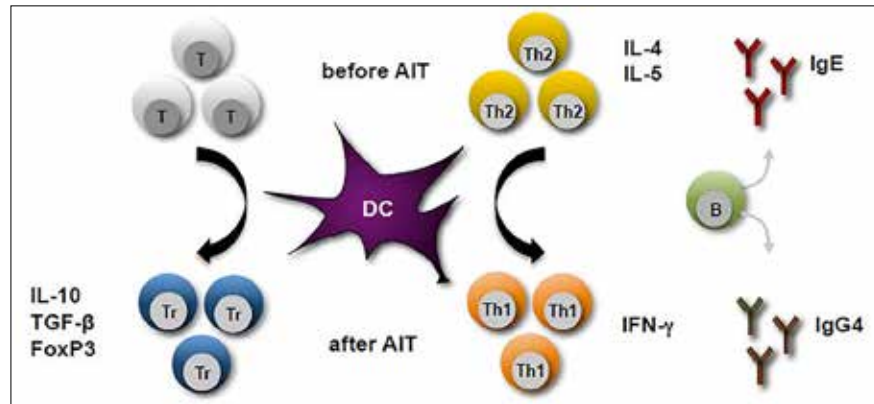
дини са докладвани редица фатални нежелани реакции, което предизвиква ограничения върху използването на СКИТ в някои части на Европа и стимулира проучването на по-безопасни начини на приложение. В полза на СЛИТ са и някои логистични съображения на пациентите, свързани с отделяне на време за инжектиране. В момента има много доказателства, че СЛИТ е безопасна и ефективна, подобна на инжекционната алергенна имунотерапия и често се възприема като лечение, което дава по-дългосрочен ефект<sup>[2]</sup>. В практиката се използва рекомбинантна антигенна технология за производство на модифицирани протеини и пептиди или интрадермално, или

епикутанно приложение на имунодоминантни пептиди за постигане на желан имунен отговор към алергени. За намаляване на страничните ефекти се въвеждат адюванти или стимулиране на вроения имунитет. В този контекст повърхностите на устната лигавица, както и сублингвална лигавица, са изследвани за алтернативно приложение на алергени. Приложението на СЛИТ като безопасен и ефективен метод, постоянно се увеличава. Въпреки това не се знае много за механизмите, лежащи в основата на СЛИТ. Настоящите концепции за механизмите на сублингвална имунотерапия включват преминаване от Th2 алергичен към Th1 протективен имунен отговор, придружен от повишени нива на специфични IgG4 антитела и намалени алерген специфични IgE. В резултат на АИТ се индуцира толерантност медирана от FoxP3(+) T-регулаторни клетки (Tregs) или трансформиращ растежен фактор (TGF)- $\beta$ 1 и/или интерлевкин (IL)-10, произвеждащи регулаторни T-клетки (Фиг. 1)<sup>[3]</sup>.

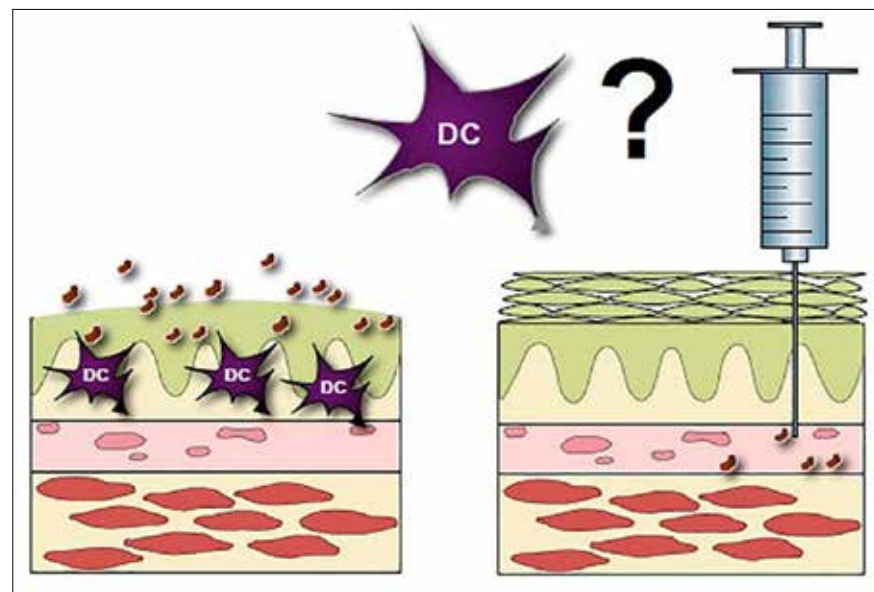
Независимо от това най-вероятно дендритните клетки (DCs) като антиген представящи клетки (APCs) играят важна роля, тъй като са от съществено значение за иницирането и модулирането на T-клетъчния имунен отговор.

Ролята на дендритните клетки по време на субкутанна десенсибилизация остава неизвестна. Твърде вероятно е обаче наличните DCs в епитела на устната лигавица или ламина проприа на мукозата да свързват алергена по време на резорбцията при СЛИТ (Фиг. 2).

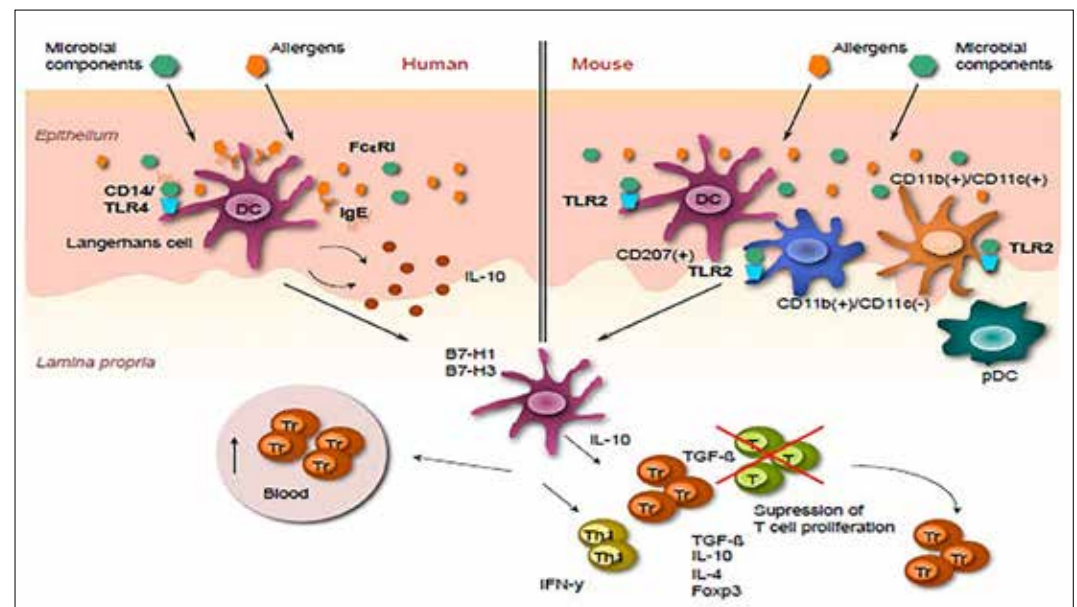
Лангерхансовите клетки представляват основната популация на дендритни клетки в човешката устна



**Фигура 1:**  
ALLAM, Jean-Pierre.  
Mechanisms  
of Sub-Lingual  
Immunotherapy



**Фигура 2**



**Фигура 3**



# НОВИНИ

## Спортът като лечение на ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ

Новото проучване, публикувано в списанието Trends in Urology & Men's Health ревизира 54 проучвания, които включват 3485 участници от целия свят, публикувани през последните 49 години. Смята се, че преждевременната еякулация засяга някъде между 30 до 83% от мъжете. Състоянието има ограничено фармакологично повлияване и множество нежелани странични реакции.

Изследователите откриват, че физическата активност се оказва толкова ефективна, колкото лекарствата, но без свързаните с тях НЛР. Едно проучване, включено в прегледа, установява, че тичането в продължение на 30 минути, пет пъти седмично има същия ефект като лечение с дапоксетин. Друго проучване, включено в изследването, предполага, че извършването на упражнения за тазовото дъно увеличава времето на латентност от средно една минута до три минути.

Изследването също така разглежда подходи, използващи различни форми на психотерапия, и проучванията показват като цяло положителни резултати при увеличаване на латентното време. Старши автор Лий Смит, професор по обществено здраве в Anglia Ruskin University (ARU), каза: „Знаем, че преждевременната еякулация е често срещано оплакване сред мъжете по света. Нашата статия е обобщен преглед на множество проучвания за нефармакологичните методи за лечение на това често срещано оплакване и има ясни индикации, че физическите упражнения, особено джогинг и ангажиране на мускулите на тазовото дъно, са обещаващи и подходящи“.

лигавица, която конститутивно експресира рецептора с висок афинитет за IgE (FcεRI) до вродени имунни рецептори като TLR4. Активирането на TLR4 върху орални LC (oLCs) води до регулиране на ко-инхибиторни молекули B7-H1 и B7-H3, както и до индуциране на производството на IL-10 от LCs. Освен това лигирането на TLR4 върху човешки oLC индуцира FoxP3(+) Tregs, продуциращи IL-10 и TGF-β1 заедно с IFN-γ, продуциращи Th1 клетки in vitro. Наскоро беше доказано, че оралните лангерхансови клетки свързват основния алерген от тревни полени Phleum pratense (Phl p 5) по начин, зависим от времето и дозата, което води до подобряване на техните протолерогенни свойства. Като цяло последните данни биха могли да покажат, че оралните лигавични DCs абсорбират антигени, приложени върху мукозни повърхности и че са в състояние да индуцират толерогенни механизми (Фиг. 3)<sup>[4]</sup>.

### Следователно:

- СЛИТ представлява безопасно, ефективно и дългосрочно лечение на алергичен ринит.
- DCs на устната лигавица свързват локално приложен алерген/антиген.
- Активирането на DCs в мукозата увеличава техните толерогенни свойства.
- DCs на устната лигавица индуцират регулаторни Т-клетки, както и Th1-клетки.
- СЛИТ индуцира регулаторен и Th1 имунен отговор.

Води се дискусия около темата за продължителност на АИТ с инхалаторни алергени. Повишаване на производството на инхибиторни цито-

кини (като IL-10, алерген-специфични IgE и IgG4 антитела) се индуцира в рамките на седмици след започване на имунотерапия както за сезонни, така и за целогодишни алергени. Като цяло, 2-4 месеца имунотерапия са необходими за началния ефект, докато максималният клиничен резултат се постига в рамките на 1-2 години от лечението. Ето защо, при оптимален подбор на пациентите, добър комплайънс и поне умерена експозиция на алерген, ако имунотерапията е неефективна след 2 години, е разумно лечението да се преустанови. За дългосрочна клинична ефикасност са необходими най-малко 3 години подкожна или сублингвална имунотерапия и това води до клинична и имунологична толерантност, персистиране на клиничните ползи и потискане на имунитет тип 2 години след преустановяване на лечението.

## Заклучение

За разлика от фармакотерапията, алергенната имунотерапия осигурява дългосрочни клинични ползи. Те включват дългосрочна ремисия на заболяването, предотвратяване на нови атопични сенсibiliзации и намаляване на прогресията на заболяването от ринит до астма. ■

### Книгопис:

1. Jutel M et al., J Allergy Clin Immunol 2015, 136(3):556.
2. Bozek A et al. Postepy Dermatol Alergol. 2020 Dec; 37(6): 943–947.
3. Allam JP and Novak: Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:571–8.
4. Mechanisms of Sub-Lingual Immunotherapy. WAC 2011; Cancun, Mexico.
5. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2008 Jul;38(7):1074–88.