



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto
Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Elas Aidukas, VI kursas, I grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Alergenų specifinė imunoterapija. Literatūros apžvalga

Allergen Specific Immunotherapy. Literature Review

Darbo vadovas

Lekt. Justina Rudytė

Klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas: elas.aidukas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	5
SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS.....	8
1. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS TEORINIAI PAGRINDAI.....	10
1.1 ASIT samprata ir klinikinė reikšmė.....	10
1.1.1 Pagrindiniai ASIT skiriamieji bruožai, lyginant su priešsimptominiu gydymu:.....	11
1.2 Paciento ištyrimas prieš skiriant ASIT: indikacijos ir kontraindikacijos.....	13
1.2.1 ASIT indikacijos.....	13
1.2.2 ASIT kontraindikacijos.....	14
2. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS TIPAI.....	17
2.1 Poodinė (SCIT) ir poliežuvinė (SLIT) imunoterapijos.....	17
2.1.1 Poodinė imunoterapija (SCIT).....	17
2.1.2 Poliežuvinė imunoterapija (SLIT).....	19
2.1.3 SCIT ir SLIT palyginimas.....	20
2.2 Geliančių vabzdžių imunoterapija.....	20
3. ASIT VEIKIMO MECHANIZMAI.....	21
3.1 Įvadas į ASIT sukiamą imunologinę toleranciją.....	21
3.2 Alerginio atsako imunopatofiziologija.....	22
3.3 Ankstyvoji ASIT fazė: putliųjų ląstelių ir bazofilų atsako slopinimas.....	23
3.4 Reguliacinių T limfocitų vaidmuo.....	24
3.5 B limfocitų atsako modifikavimas ir antikūnų klasės perjungimas.....	25
3.6 SCIT ir SLIT mechanizmų palyginimai.....	26
4. ASIT EFEKTYVUMO BIOŽYMENYS.....	26
5. ASIT PREPARATŲ TIPAI.....	26
6. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS ATEITIES PERSPEKTYVOS.....	28
6.1 Naujos imunoterapijos formos.....	28
6.1.1 Intraderminė imunoterapija (IDIT).....	28
6.1.2 Epikutaninė imunoterapija (EPIT).....	28
6.1.3 Intralimfinė imunoterapija (ILIT).....	30
6.1.4 Geriamoji imunoterapija (OIT).....	32
6.2 Nauji alergenų modeliai ir adjuvantai.....	33
6.2.1 Nauji adjuvantai ir vakcinų technologijos.....	33
6.2.2 Rekombinantiniai alergenai ir molekulinė imunoterapija.....	33
6.2.4 Kombinuota imunoterapija su monokloniniais antikūnais.....	34
7. IŠVADOS.....	35
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	37
PRIEDAI.....	45

SANTRAUKA

Elo Aiduko baigiamasis magistro darbas **Alergenų specifinė imunoterapija. Literatūros apžvalga.**

Tyrimo tikslas: išanalizuoti literatūros šaltinius ir pateikti mokslinių straipsnių apžvalgą apie alergenų specifinę imunoterapiją, jos tipus, indikacijas ir kontraindikacijas, veikimo mechanizmus, saugumą ir efektyvumą.

Uždaviniai:

1. Apžvelgti alergenų specifinės imunoterapijos indikacijas ir kontraindikacijas.
2. Apžvelgti alergenų specifinės imunoterapijos tipus, jų veikimo mechanizmus ir skirtumus.
3. Apžvelgti alergenų specifinės imunoterapijos saugumą ir efektyvumą.
4. Apžvelgti naujausią mokslinę pažangą, inovacijas ir perspektyvas alergenų specifinės imunoterapijos srityje.

Tyrimo metodai: atlikta literatūros apžvalga, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicinine duomenų baze „PubMed“. Į apžvalgą įtraukti moksliniai straipsniai, kurie pirmą kartą buvo publikuoti ne anksčiau nei prieš penkerius metus baigiamojo darbo rašymo metu, siekiant apžvelgti šiuolaikinį požiūrį į alergenų specifinę imunoterapiją. Analizei atrinkti straipsniai, nagrinėjantys alergenų specifinės imunoterapijos indikacijas, kontraindikacijas, tipus, jų veikimo mechanizmus, efektyvumą, saugumą ir aptariantys atliktus klinikinius tyrimus ir pažangą šioje srityje. Literatūros šaltinių paieškai pasirinktos šios žodžių kombinacijos anglų kalba: „allergen specific immunotherapy“ (liet. alergenų specifinė imunoterapija), „types of administration of allergen specific immunotherapy“ (liet. alergenų specifinės imunoterapijos skyrimo būdai), „future of allergen immunotherapy“ (liet. alergenų imunoterapijos ateities perspektyvos), „advances in allergen specific immunotherapy“ (liet. alergenų specifinės imunoterapijos pažanga). Taikant šaltinių paieškos kriterijus gauta 1370 rezultatų, iš kurių į sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukti 84 straipsniai, atitikę minėtus literatūros atrankos kriterijus. Į apžvalgą taip pat neįtraukti straipsniai, kurių pilnos versijos buvo publikuotos kita kalba nei anglų (pvz. kinų).

Išvados: literatūros apžvalgoje analizuoti šaltiniai patvirtina alergenų specifinės imunoterapijos svarbą, kaip vienintelio šiuo metu prieinamo personalizuoto gydymo būdo, galinčio moduluoti tam tikrų alerginių ligų vystymosi mechanizmus. Tarp pagrindinių taikomų metodų išlieka poodinė ir poliežuvinė imunoterapijos formos, kurios yra gerai ištirtos ir pasižymi klinikiniu efektyvumu, ilgalaikiu efektu net ir nutraukus gydymą, bei geru saugumo profiliu.

Atlikti tyrimai rodo, kad pagrindinis alergenų specifinės imunoterapijos mechanizmas yra imuninės tolerancijos sužadinimas, kurią lemia I tipo reguliacinių ląstelių (Tr1), T reguliacinių (T

reg) ir B reguliacinių (B reg) ląstelių aktyvacija, citokinų, tokių kaip interleukinas 10 (IL-10), transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF- β) gamybos indukcija, 2 tipo ląstelių (Th2) atsako slopinimas, bei specifinių imunoglobulinų E (IgE) sintezės slopinimas per blokuojančių antikūnų, tokių kaip imunoglobulinas G (IgG) ir imunoglobulinas A (IgA) gamybos indukciją. Minėtieji mechanizmai lemia ilgalaikį jautrumo specifiniams alergenams sumažėjimą.

Pastarųjų metų mokslinės publikacijos atskleidžia reikšmingą progresą vystant naujus alergenų specifinės imunoterapijos metodus – probiotikų naudojimą, rekombinantinius alergenų bei biologinės terapijos preparatų derinimą su alergenų specifine imunoterapija, siekiant didinti gydymo specifiškumą, mažinti šalutinių poveikių riziką ir pagerinti gydymo toleranciją.

Alergenų specifinė imunoterapija yra efektyvus, personalizuotas, saugus ir moksliškai pagrįstas gydymo metodas, o aktyviai besitęsianti mokslinė pažanga šioje srityje leidžia siekti dar tikslesnių ir individualizuotų terapijos sprendimų.

Raktiniai žodžiai: alergenų specifinė imunoterapija, poliežuvinė imunoterapija, poodinė imunoterapija, literatūros apžvalga.

SUMMARY

Master's thesis of Elas Aidukas. **Allergen Specific Immunotherapy: Literature Review.**

Research aim: to analyze literature sources and provide a review of scientific articles on allergen-specific immunotherapy, its types, indications and contraindications, mechanisms of action, safety and efficacy.

Objectives:

1. To review the indications and contraindications of allergen-specific immunotherapy.
2. To review the types of allergen-specific immunotherapy, their mechanisms of action, and their differences.
3. To review the safety and efficacy of allergen-specific immunotherapy.
4. To review the latest scientific advances, innovations, and future perspectives in the field of allergen-specific immunotherapy.

Research methods: a literature review was conducted using the PubMed biomedical bibliographic database. Scientific articles included were those first published no earlier than five years before the completion of the thesis, in order to present a contemporary overview of allergen-specific immunotherapy. The selected studies investigated different types of allergen specific immunotherapy, their indications and contraindications, mechanisms of action, efficacy, safety and the most recent clinical and experimental developments in this area. The search was performed in English, and only articles with abstract and full-text availability were selected. The following English keyword combinations were used to identify relevant literature: "allergen specific immunotherapy", "types of administration of allergen specific immunotherapy", "future of allergen immunotherapy", and "advances in allergen specific immunotherapy". Applying the search criteria yielded 1370 results, of which 84 articles met the inclusion criteria for this systematic review. The articles excluded from the literature review were ones published in a different language than English (e.g. Chinese).

Conclusions: The reviewed literature confirms the importance of allergen-specific immunotherapy as the only currently available personalized treatment option capable of modifying the course of allergic disorders. Among the main therapeutic approaches, subcutaneous and sublingual immunotherapy remain the most widely used and well-studied modalities, demonstrating strong clinical efficacy, sustained long-term benefits after the cessation of treatment, and acceptable safety profiles.

Studies indicate that the primary mechanism of allergen-specific immunotherapy involves the induction of immune tolerance through the activation of Type 1 regulatory T cell (Tr1), T regulatory (T reg) and B regulatory (B reg) cells, enhanced production of cytokines such as interleukin 10 (IL-10) and transforming growth factor beta (TGF- β), suppression of Type 2 helper T cell (Th2)-mediated responses, and inhibition of immunoglobulin E (IgE) synthesis via induction of blocking antibodies, including immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin A (IgA). These mechanisms collectively contribute to a long-term reduction in allergen sensitivity.

Recent publications highlight significant advances in the development of novel allergen immunotherapy approaches – use of probiotics, recombinant allergens, adjuvant vaccines and combinations of allergen immunotherapy with monoclonal antibodies, aiming to improve specificity, minimise adverse effects, enhance tolerability, and, most importantly, achieve superior therapeutic outcomes.

Allergen-specific immunotherapy is an effective, personalised, safe and scientifically grounded treatment modality. Ongoing research and innovation in this field enables the pursuit of even more precise and individualized therapeutic approaches.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, literature review.

SANTRUMPOS

ASIT - alergenų specifinė imunoterapija

AR – alerginis rinitas

SLIT - poliežuvinė imunoterapija (angl. sublingual immunotherapy)

SCIT - poodinė imunoterapija (angl. subcutaneous immunotherapy)

ILIT - intralimfatinė imunoterapija

OIT – oralinė imunoterapija

VM - veikimo mechanizmas

T reg - reguliacinės T ląstelės

IL-10 - interleukinas 10

IL-27 - interleukinas 27

TGF- β - transformuojantis augimo faktorius β

DL - dendritinės ląstelės

I_hLC - įgimtos limfoidinės ląstelės

PL – putliosios ląstelės

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

PAO – Pasaulio alergijos organizacija

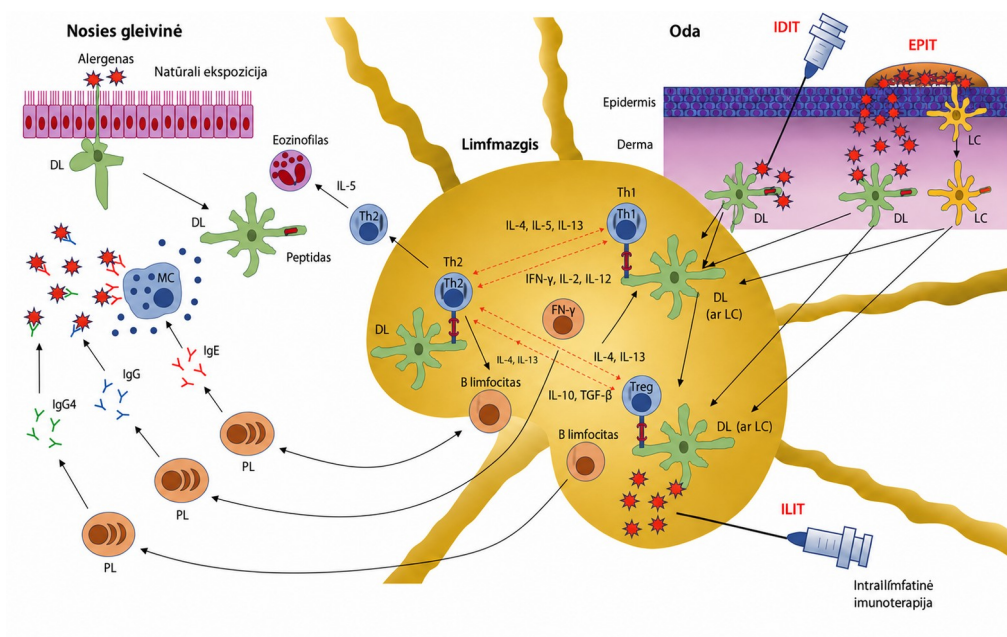
IVADAS

Alergijų gydymas susideda iš kliniškai reikšmingų alergenų vengimo ir priešsimptominio gydymo, pvz. vietiniais ar sisteminiais antihistamininiais vaistais, gliukokortikosteroidais, leukotrienų receptorių antagonistais ir kt. (1,2) Priešsimptominis gydymas slopina simptomus, tačiau nekeičia pagrindinės patologinės ligos eigos. Dėl šios priežasties, nutraukus tokį gydymą, išlieka didelė simptomų pasikartojimo rizika. (3,4)

Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai vienintelis šiuo metu prieinamas alergijų gydymo būdas, moduluojantis ligos eigą ir sukeliantis ilgalaikę imuninę toleranciją. (1) Šia terapija gydomi pacientai, sergantys tam tikromis, nuo IgE priklausomomis, alergijomis – alerginiu rinitu, alerginiu rinokonjunktyvitu, alergine bronchine astma, alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams, bei alergija maistui. (3) Alergenų ekstraktai alergijų gydymui pradėti naudoti 1911 metais, kuomet britų klinicistas Leonardas Noon'as pirmasis pademonstravo, kad kartotinės neapdorotos žolių žiedadulkių poodinės injekcijos pacientams, sergantiems šienlige, padėjo sumažinti ligos simptomus. (2,3)

Pagrindinis ASIT tikslas yra sukelti imunotoleranciją alergenams, generuojant antigenui specifines reguliacines Treg ląsteles. (5)

Klinikinėje praktikoje plačiausiai naudojami ASIT tipai – poodinė (SCIT) ir poliežuvinė (SLIT). (4) Siekiant sutrumpinti ASIT trukmę ir /ar išvengti galimų nepageidaujamų sisteminių reakcijų, mokslininkai aktyviai tiria alternatyvius ASIT administravimo būdus, tarp jų: epikutaninę (EPIT), intraderminę (IDIT), intralimfinę (ILIT) imunoterapijas (1 pav.), bei geriamoji (OIT), jau naudojama kai kuriose šalyse alergijos maistui simptomams sumažinti ir yra labiausiai ištirtas naujasis ASIT būdas. Mokslininkai prie naujų ASIT tipų priskiria ir alternatyvių sintetinių alergenų rekombinantinius preparatus. (6,7) Perspektyvoje yra siekiama ne tik sutrumpinti terapijos trukmę, bet taip pat sukurti modernius imunoterapijos preparatus naudojant adjuvantus, biologinius preparatus ir molekulinės technologijas, taip siekiant pagerinti gydymo saugumą ir efektyvumą. (6)



1 pav.: alternatyvių ASIT tipų veikimo mechanizmai (7)

ASIT indukuoja skirtingus imunomoduliacinius mechanizmus, kurie priklauso ir nuo pasirinkto ASIT tipo. Skiriant ASIT yra indukuojamos Treg ląstelės, B ląstelių sintezės virsmas į alergenui specifinius IgG ir IgG4 potipius, ko pasekoje vystosi imuninė tolerancija alergenui (1 pav.). (3,7) Taip pat atlikti tyrimai rodo, kad IgG4, bei IgA turi supresinį poveikį - prisijungdami prie sukėlėjų tiesiogiai inhibuoja IgE – alergeno imuninių kompleksų susidarymą ir slopina IgE sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos išraišką. (3,8)

Pastarųjų metų moksliniai tyrimai rodo sparčią ASIT pažangą ir pabrėžia vis didėjančią šio gydymo būdo svarbą personalizuotame minėtų alerginių susirgimų gydyme. (9)

1. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS TEORINIAI PAGRINDAI

1.1 ASIT samprata ir klinikinė reikšmė

ASIT – gerai ištirtas ir efektyvus alerginių susirgimų gydymo būdas, veiksmingiausiai veikiantis alerginį rinitą/rinokonjunktyvitą, alerginę bronchinę astmą, bei plėviasparnių vabzdžių nuodų alergenų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas. (10) Šių ligų kontekste tai yra vienintelis gydymas, orientuotas į ligos patogenezę, o ne priešsimptominį gydymą, sukeliantis ilgalaikį klinikinį efektą. (5) Tokio gydymo metu pacientui reguliariai skiriami alergenų ekstraktai, rekombinantiniai alergenai ar chemiškai modifikuoti alergoidai. (13) Kliniškai reikšminga tolerancija ir imunomoduliacija yra pasiekama, kai gydymas yra skiriamas bent trejus metus ir stebima bent du metus nuo terapijos nutraukimo. (11,15) Hyo-In Rhyou et al. atliko retrospektyvinį klinikinį tyrimą, siekdami nustatyti ASIT efektyvumą pacientams, sergantiems alergine bronchine astma. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas ASIT, stebėtas statistiškai reikšmingai sumažėjęs inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimas ir pasiekta geresnė astmos kontrolė, nei kontrolinėje grupėje, atitinkamai: 70,8 proc. ir 34,7 proc. po 1 metų, 89,5 proc. ir 35,6 proc. po 2 metų, 96,3 proc. ir 51,2 proc. po 3 metų, o skirtingi alergenai (namų dulkių erkių, medžių, piktžolių žiedadulkių, šunų ir kačių epitelio) neturėjo reikšmingos įtakos rezultatams. (12)

Nepaisant didelio minėtų alerginių ligų paplitimo (serga daugiau nei 25 proc. pasaulio populiacijos), ASIT gauna mažiau nei 5 proc. šių pacientų, kuriems gydymas yra indikuotinas. (7) Italijoje atliktas tyrimas parodė, kad iš visų pacientų, kuriems yra indikacijos skirti ASIT, ji buvo rekomenduota tik 33,1 proc., iš kurių 29 proc. sutiko pradėti gydymą. (19) Taip pat Brazilijos Alergijos ir Imunologijos asociacija (BAIA) ir Hong Kongo mokslininkai Leung et. al teigia, kad ASIT vis dar nėra itin plačiai paplitęs alerginių susirgimų gydymo būdas jų šalyse. (16,20) Įtakos atsisakyti ASIT turi daugelis veiksnių, kaip ilga gydymo trukmė, kuri yra būtina norint pasiekti optimalų terapinį rezultatą, žinojimas, kad kai kurie pacientai nereaguoja į gydymą (angl. non-responsive) ir nors maža, bet išlieka sunkių sisteminių šalutinių reakcijų, tokių kaip anafilaksija, rizika skiriant imunoterapinį alergijų gydymą. (5) Remiantis Europos Anafilaksijos Registro duomenimis, pagal iš 10 šalių 54 alergijos centrų surinktą informaciją, ASIT sukėlė anafilaksiją 1,1 proc. pacientų. (21)

Kai kurių autorių teigimu, ASIT taip pat gali prisidėti ir prie atopinio dermatito gydymo, tačiau ASIT vaidmuo atopinio dermatito gydyme vis dar nėra vienareikšmis. (16) Zhou et al. atliko retrospektyvinę analizę, kurioje dalyvavo 378 atopiniu dermatitu sergantys, 5 – 45 metų amžiaus pacientai, įsijautrinę namų dulkių erkių alergenams. Remiantis tyrimo duomenimis pastebėta, kad

po 3 metų SCIT su namų dulkių erkių alergenais grupėje buvo stebimas statistiškai reikšmingai didesnis simptomų palengvėjimas (vertinant SCORAD (angl. Scoring Atopic Dermatitis) ir niežėjimo VAS (angl. Visual Analog Scale)), nei placebo grupėje. (17) Yepes-Nuñez et al. publikuotoje sisteminės apžvalgos meta-analizėje susisteminti 23 atsitiktinės imties kontroliuojamų tyrimų duomenys. Iš viso įtraukti 1957 pacientai, vertinta ASIT įtaka atopiniam dermatitui. Meta-analizės rezultatai parodė, kad ASIT padėjo sumažinti atopinio dermatito simptomus bent 50-čia proc., lyginant su kontroline grupe, atitinkamai: 40 proc. ir 26 proc. Taip pat su atopiniu dermatitu susijęs dermatologinės gyvenimo kokybės indeksas (DQoL angl. Dermatology Life Quality Index), pagerėjo keturiais ir daugiau balų, lyginant su kontroline grupe, atitinkamai: 56 proc. ir 39 proc. (18)

1.1.1 Pagrindiniai ASIT skiriamieji bruožai, lyginant su priešsimptominiu gydymu:

- **Etiopatogenetinis poveikis:** skirtingai nei plačiai naudojami antihistamininiai medikamentai ar gliukokortikosteroidai, ASIT veikia pačią ligos priežastį – moduliuoja imuninės sistemos atsaką į alergenų. (6)
- **Išliekantis efektas nutraukus gydymą:** skirtingai nei skiriant priešsimptominį gydymą, ASIT sukuria ilgalaikę imunomoduliaciją, kuri išlieka net ir nutraukus gydymą. (15)
- **Anafilaksijos rizika:** skiriant ASIT yra didesnė sisteminių šalutinių reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, rizika. Medikamentinis priešsimptominis gydymas tokios padidintos rizikos nekelia, kadangi ten nėra naudojami alergenų preparatai ligai gydyti. (5)
- **Gydymo trukmė:** siekiant efektyvaus terapinio rezultato, minimali ASIT trukmė yra 3 metai. Tai gali sukelti nepatogumų pacientui - ne visi gali skirti tiek laiko ar kaštų gydymui, kadangi reikia laikytis ir atitinkamo gydymo režimo. (2)
- **Atopinis maršas:** ASIT keičia alerginių susirgimų eigą, slopina jų progresavimą, siaurina sensibilizacijos spektrą. Gydant rinitą, sumažėja ir alerginės bronchinės astmos vystymosi tikimybė. (22)

Nors ASIT yra laikoma vieninteliu ligos patogenezę veikiančiu gydymo būdu, ši terapija nėra indikuotina kiekvieno paciento alerginių ligų gydymui ir tolimesnės progresijos prevencijai. ASIT optimalus terapinis atsakas, saugumas ir efektyvumas priklauso nuo individualaus paciento įvertinimo vadovaujantis naujausiomis ekspertų nuomonėmis ir gairėmis. Toliau darbe detalizuojamos pagrindinės klinikinės indikacijos, kurioms esant gydymas ASIT yra

rekomenduojamas, ASIT efektyvumo veiksniai bei kontraindikacijos, nustatančios ribas, kuomet ASIT gali kelti riziką paciento sveikatai.

1.1 ASIT efektyvumo veiksniai

Siekiant užtikrinti pakankamą gydymo efektą, svarbu suprasti, kokie veiksniai gali turėti tam įtakos. ASIT efektyvumas priklauso nuo kelių veiksnių. Vienas iš svarbiausių yra paciento alergenuj sensibilizacijos profilis. Tam atliekami molekuliniai alergenų tyrimai, leidžiantys nustatyti paciento specifinius IgE į didžiuosius ir/ar mažuosius alergenus (22,23). Mažieji, kryžmiškai reaguojantys alergenai yra vadinami panalergenais. Panalergenų šeimos gali būti profilinai, polkacinai, ciklofilinai, tropomiozinai, kt. Jie gali sukelti kryžmines reakcijas, kas nėra tikroji sensibilizacija ir sumažina ASIT efektyvumą. (22)

Yang et al. publikuotame straipsnyje aprašyti tyrimai, atlikti su namų dulkių erkių alergenų ASIT preparatais. ASIT naudojamuose namų dulkių erkių alergenų ekstraktuose dažniausiai yra didieji alergenai, pvz. Der p 1 ar Der p 2. Taigi nenustačius paciento įsijautrinimo profilio ir skiriant preparatus kurie nėra tinkamai atitaikyti, galima tikėtis menkesnio klinikinio atsako. Dėl šios priežasties nereaguojantys į gydymą sudaro net iki 30 proc. pacientų, gydomų ASIT. (24)

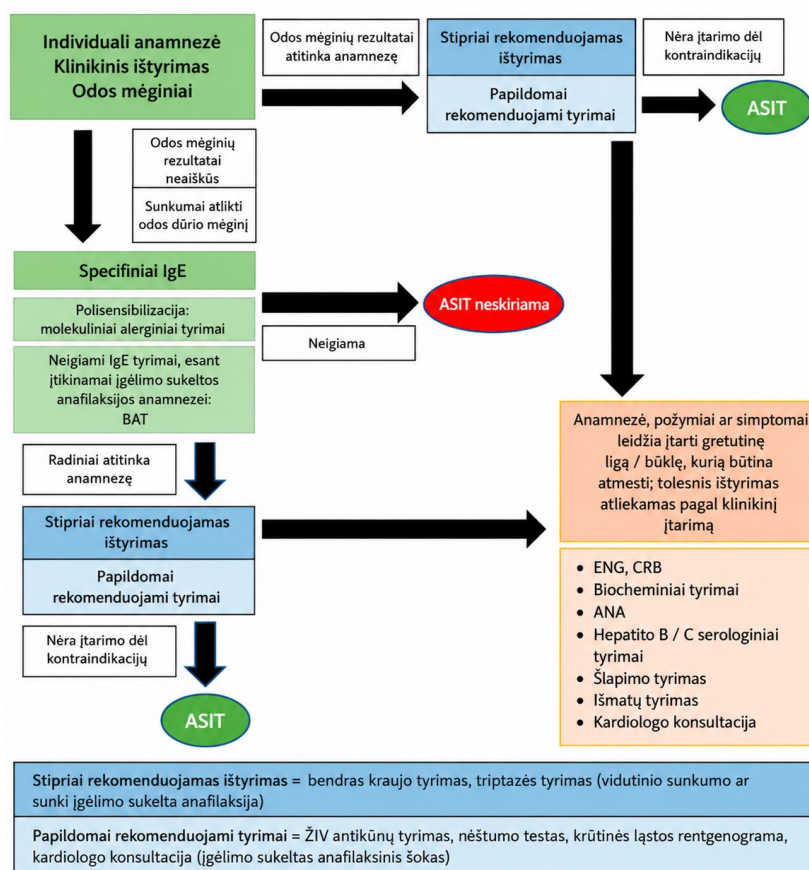
ASIT efektyvumas priklauso ir nuo to, ar pacientas turi alergijų vienam (monosensibilizacija) ar keliems alergenams (polisensibilizacija), bei ar turi žalingų įpročių. Qin et al. publikuotame straipsnyje atskleidžiama, kad į gydymą geriau reagoja pacientai, turintys alergiją vienam alergenui, o ne polisensibilizuoti, taip pat kurie yra mažiau veikiami tabako ir sergantys lengvesne ligos eiga. (25)

Gydymo tęstinumas yra taip pat labai svarbus efektyvumo veiksnys, kadangi ASIT efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo pakankamos gydymo trukmės. Xia et al. atliktame retrospektyviniame tyrime su 245 pacientais, sergančiais alerginiu rinitu ir gydomais SLIT nustatyta, kad bendras gydymo tęstinumo laikymasis buvo vos 21,22 proc., o 193 pacientai gydymą nutraukė anksčiau nei po 2 metų. Dažniausios gydymo tęstinumo nesilaikymo priežastys buvo simptomų palengvėjimas, pacientų vertintas kaip pasveikimas, nepatogus vaisto vartojimas, dažnai praleidžiamos dozės, bei nepakankamas veiksmingumas. (26) Kitame straipsnyje Kiel et al. mini, kad vos 23 proc. ir 7 proc. pacientų, gydomų atitinkamai SCIT ir SLIT tęsė gydymą bent 3 metus. (27)

1.2 Paciento ištyrimas prieš skiriant ASIT: indikacijos ir kontraindikacijos

Prieš pradedant ASIT, būtina įvertinti ar pacientui toks gydymas yra galimas atliekant paciento ištyrimą (2 pav.), aptariant kaštus, galimus šalutinius poveikius, gydymo trukmę, skirtingus pacientui tinkamus ASIT tipus ir kontraindikacijas, galinčias trukdyti sėkmingai gydymo eigai.

Pitsios et al. pažymi, kad vis dar trūksta šaltinių, apžvelgiančių tinkamą pacientų vertinimą dėl indikacijų ASIT. (28). Mokslininkai yra daug labiau linkę sutarti dėl gydymo indikacijų, kurios skirtinguose straipsniuose skiriasi nežymiai, tačiau gydymo kontraindikacijos ir jų vertinimas yra labiau komplikotas.



Santrumpos: ASIT – alergenų specifinė imunoterapija; IgE – imunoglobulinas E; BAT – bazofilų aktyvacijos testas; ANA – antinukleariniai antikūnai; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

2 pav.: paciento ištyrimo schema, prieš pradedant gydymą ASIT. (28)

1.2.1 ASIT indikacijos

ASIT yra svarstoma pacientams, sergantiems alerginiu rinitu, alerginiu rinokonjunktyvitu ir/ar alergine bronchine astma, kuriems tyrimais yra nustatyta kliniškai reikšminga specifinių IgE

sensibilizacija, taip pat – medikamentinis gydymas nėra veiksmingas arba pasireškia šalutinis poveikis. Remiantis EAACI gairėmis, ASIT kai kuriais atvejais gali būti skiriama ir, kai priešsimptominis gydymas yra pakankamas. Tai galioja namų dulkių erkių ASIT, kuri yra rekomenduojama kaip papildoma terapija net ir gerai kontroliuojamiems minėtų alergijų simptomų, sukeltų ar paūminamų (alerginės bronchinės astmos atveju) namų dulkių erkių alergenų, siekiant sumažinti simptomus ir medikamentų vartojimą. (30).

Net esant indikacijoms gydymui, pacientas gali jo atsisakyti dėl socioekonominių veiksnių. Daugelyje Šiaurės ir Centrinės Europos šalių ASIT yra pilnai kompensuojama, tačiau dalyje pietų Europos valstybių gydymas nėra kompensuojamas. (22) Panaši situacija yra ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV). Nepakankamas gydymo kompensavimas gali lemti priešlaikinę terapijos nutraukimą arba sprendimą jos nepradėti. (31) Remiantis JAV Valstybinio draudimo oficialiu dokumentu, ASIT yra kompensuojama tik esant patvirtintai alergijai, kai skirtas ankstesnis priešsimptominis gydymas nesukėlė pakankamo terapinio efekto ir jei gydytojas pagrindžia imunoterapinio gydymo poreikį paciento ligos kontrolei gerinti. (10)

Apibendinant, išskiriami keturi punktai, pažymintys pagrindines indikacijas ASIT gydymui (1 lentelė).

1 lentelė: ASIT indikacijos – lentelė išversta ir adaptuota iš Pfaar et al. aprašytų ASIT gairių. (6)

INDIKACIJOS SKIRTI GYDYMĄ ASIT
1. Vidutinis/stiprus pasikartojantis arba nuolatinis alerginis rinitas/rinokonjuktyvitas ir/arba bent iš dalies kontroliuojama alerginė bronchinė astma.
2. Nustatyta kliniškai reikšminga IgE sensibilizacija.
3. Išliekantys simptomai nepaisant medikamentinio priešsimptominio gydymo ir/ar alergenų vengimo.
4. Įrodytas ASIT veiksmingumas konkrečioje planuojamoje taikyti alergenų grupėje.

1.2.2 ASIT kontraindikacijos

ASIT kontraindikacija, tai priežastis dėl kurios pacientui neturėtų būti skirta ASIT dėl kylančios grėsmės paciento sveikatai, jei šis gydymas būtų skirtas. (29) Prieš pradedant ASIT reikia įvertinti paciento būklę, ligos istoriją bei vartojamus medikamentus, kadangi kai kurie iš paminėtų faktorių gali būti kontraindikacijos šiam gydymui. Kontraindikacijos skirti ASIT gali būti

skirstomos į absoliučias ir reliatyvias (2 lentelė). (16) Dėl indikacijų gydymui mokslininkai sutaria, tačiau dėl kontraindikacijų – nuomonės išsiskiria. Pavyzdžiui, vienų autorių teigimu medikamentų, tokių kaip beta adrenoblokatoriai, ar angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai (AKFI), vartojimas yra kontraindikacijos skirti ASIT. (10,12) Vartojant beta adrenoblokatorius ASIT išprovokuota anafilaksija gali būti atspari gydymui adrenalinu. Tuo tarpu AKFI vartojimas gali sukelti endogeninę renino-angiotenzino sistemos kompensacinį atsaką, kuri yra gyvybiškai svarbi išlaikyti periferinę vazokontrikciją esant radikaliai sumažėjusiam kraujospūdžiui ASIT sukulto anafilaksinio šoko atveju. (28) Tačiau 2022 metais EAACI paskelbtose ASIT gairėse pabrėžiama, kad minėtų medikamentų vartojimas yra reliatyvi kontraindikacija, reikšmingesnė tik skiriant poodinę imunoterapiją. Atliktas didelės imties tarptautinis tyrimas parodė, kad šių vaistų vartojimas nelėmė didesnės šalutinių poveikių rizikos skiriant ASIT. (6)

Mokslininkai vieningai sutaria, kad sunki arba nekontroliuojama astma, kuomet yra reikšmingai sumažėjusi plaučių funkcija (forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV1) <70%) yra absoliuti ASIT kontraindikacija. (6,20,29)

Kai kuriais atvejais, įvertinus paciento gretutines ligas, ASIT gali būti skiriama netgi esant reliatyvioms kontraindikacijoms. Pavyzdžiui, pacientas sergantis Hašimoto tiroiditu, kuris yra gerai kontroliuojamas vaistais, gali būti ASIT kandidatas, nors ir serga autoimunine liga. (6) Dėl to yra labai svarbu individualiai apsvarstyti kiekvieno paciento situaciją, peržiūrėti ligos istoriją ir nuspręsti, ar ASIT yra indikuotina.

2 lentelė: Absoliučios ir realybės ASIT kontraindikacijos. (16)

ABSOLIUCHIOS KONTRAINDIKACIJOS
Lėtinė negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija, įskaitant atvejus, kai, nepaisant tinkamo gydymo, FEV1 < 70 proc.
Sunki nekontroliuojama bronchinė astma.
Aktyvios autoimuninės ligos, piktybiniai navikai, imunodeficitai.
ŽIV infekuoti asmenys, kurių CD4 limfocitų skaičius yra < 200 ląstelių/mm ³
Sunkūs psichikos sutrikimai.

2 lentelė: Absoliučios ir realtyvios ASIT kontraindikacijos (tęsinys) (16)

RELIATYVIOS KONTRAINDIKACIJOS
Beta adrenoblokatorių, AKFI ir monoaminooksidazės inhibitorių vartojimas.
Širdies ir kraujagyslių ligos.
Nėštumas – nėštumo metu ASIT pradėti nerekomenduojama, tačiau jei pacientė pastoja jau gydantis ASIT, tuomet gydymas gali būti tęsiamas. Išimtis taikoma VIT, kuri gali būti pradėta ir nėštumo metu pacientėms, turinčioms sensibilizaciją plėviasparnių vabzdžių nuodams ir aukštą sisteminių reakcijų riziką.

El-Qutob et al. nagrinėjo klausimą - ar onkologinė liga vis dar turi būti laikoma kontraindikacija gydymui ASIT? Autorių teigimu, nėra patikimų įrodymų, parodančių, kad pacientui, sergančiam onkologine liga, gydymas ASIT galėtų paskatinti ar sukelti ligos progresavimą, kadangi imunologinis ASIT poveikis onkologinėms ligoms nėra iki galo nustatytas. (29)

Vokietijos alergologų oficialiose 2022 metais paskelbtose gairėse nurodytos kontraindikacijos gali priklausyti nuo ASIT tipo (3 lentelė).

3 lentelė: ASIT kontraindikacijos (6)

SCIT	SLIT
Nekontroliuojama bronchinė astma	
Sunkios sisteminės reakcijos (pagal WAO klasifikaciją priskiriamos 4 ir 5 laipsnio reakcijoms) sukeltos ankstesnių ASIT.	
Piktybinės neoplastinės ligos, kliniškai aktualios ASIT metu.	
Sunkios sisteminės autoimuninės ligos, imunodeficitai, imunosupresija (dėl galimo subterapinio imunologinio ASIT poveikio).	
Apsunkintas gydymo režimo laikymasis, sunkūs psichiatriniai sutrikimai.	

3 lentelė: ASIT kontraindikacijos (tęsinys) (6)

SCIT	SLIT
Negydytos, lėtinės infekcijos (e. g. ŽIV, hepatitas C)	
	Uždegiminės virškinamojo trakto infekcijos (e. g. eozinofilis esofagitas), ūminės arba lėtinės pasikartojančios ligos ir atviros žaizdos burnos ertmėje.

Kai kurie autoriai prieš skiriant bičių nuodų ASIT rekomenduoja atlikti bazofilų CD63 aktyvacijos tyrimus, siekiant identifikuoti pacientus, esančius aukštos rizikos grupėje sisteminiams pašaliniais reiškiniams gydymo metu. (32)

2. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS TIPAI

2.1 Poodinė (SCIT) ir poliežuvinė (SLIT) imunoterapijos

2.1.1 Poodinė imunoterapija (SCIT)

Poodinė imunoterapija (3 pav.) yra seniausias ASIT metodas, klinikinėje praktikoje skiriamas jau daugiau nei šimtmetį. SCIT veiksmingumą įrodė L. Noon'as, o fundamentalūs terapijos principai iš esmės liko nepakitę. (33) Įprastai šio gydymo metodo preparatai yra vandens pagrindu paruošti alergenų ekstraktai konjuguoti su adjuvantais – dažniausiai aliuminio hidroksidu arba tirozinu siekiant padidinti vakcinų imunogeniškumą bei sulėtinti alergeno išsiskyrimą organizme. (4)

Gydymas susideda iš dviejų fazių: indukcijos ir palaikomosios. Indukcijos fazės metu pacientui nustatytais intervalais yra skiriama alergenų preparato dozė, pradedant nuo mažiausios, kuri yra palaipsniui didinama iki pasiekiamą palaikomoji dozė. Pasiekus palaikomąją dozę, kartotinės vakcinos įprastai skiriamos kas 4 savaites, priklausomai nuo gamintojo nurodytos dozių schemos. Bendra gydymo trukmė siekia 3-5 metus, taip užtikrinant optimalų terapinį rezultatą. (10)



3 pav. poodinė imunoterapija. (86)

Esminis SCIT trūkumas – didesnė nepageidaujamų sisteminių reakcijų (SR) rizika, įskaitant anafilaksinį šoką. Dėl šios priežasties SCIT injekcijos yra atliekamos sveikatos priežiūros įstaigoje, prižiūrint apmokytam medicinos personalui, o po injekcijos pacientas paprastai stebimas bent 30 minučių. Nors skiriant SCIT, SR pasitaiko retai, lokalsios reakcijos (LR), tokios kaip paraudimas, patinimas, skausmingumas ar niežėjimas dūrio vietoje yra dažnesnės. (34) Remiantis Amerikos Alergijos, Astmos ir Imunologijos koledžo (AAAAI) atliktais tyrimais nustatyta, kad pacientams yra 0,1 proc. šalutinių poveikių tikimybė, 1 iš 1mln. injekcijų yra anafilaksinio šoko tikimybė, bei 1 iš 23 mln. injekcijų mirties tikimybė. (8) Dhamija et al. publikuotame straipsnyje pateikiami kitokie skaičiai nei AAAAI. Teigiama, kad vidutiniškai 1000 SCIT injekcijų tenka 1 SR, o pavojų gyvybei keliančios anafilaksijos rizika yra 1/160000 injekcijų, remiantis tyrimo duomenimis, surinktais 2008-2018 m. (35)

Kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, SCIT lokalių ir sisteminių reakcijų rizika priklauso ir nuo alergeno. Demoly et al. apžvalgoje aprašomas atliktas prospektyvinis realios klinikinės praktikos stebimasis tyrimas, kuriame buvo vertintas didelės dozės SCIT saugumas ir veiksmingumas pacientams, alergiškiems katėms arba šunims. Tyrime dalyvavo 66 nuo 9 iki 59 metų amžiaus pacientai. Nurodoma, kad iš SCIT alergijai katėms gydyti injekcijų 8,1 proc. dozių sukėlė SR, tokias kaip rinitą, konjunktyvitą, bronchospazmą ar dilgėlinę ir 5,4 proc. sukėlė LR, kurios nedetalizuojamos, bet aprašomos kaip lengvos ir nereikalavusios gydymo. (36) Tuo tarpu Vural Solak et al. atliktas tyrimas pažymi, kad bendrai SCIT sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra mažesnis – 1,1 proc. injekcijų sukėlė lengvas LR, 0,9 proc. stiprias LR ir 1,1 proc. - SR. (37) Tačiau yra ir šiems skaičiams prieštaraujančių autorių. Incorvaria et al. savo darbe skelbia, kad pastaruoju metu atlikti tyrimai neparodė statistiškai reikšmingo nepageidaujamų reakcijų dažnio tarp skirtingų alergenų. (38)

Indukcijos fazės trukmė, gydymo laikas bei poreikis dažnai lankytis gydymo įstaigose gali neigiamai veikti pacientų norą gydytis bei mažina jų atitiktį gydymui SCIT. Bent dalinai spręsti šią problemą buvo sukurtos skubios įvadinės (angl. Rush) schemos įgalinančios pacientus pasiekti palaikomąją gydymo dozę greičiau, vakcinaciją kartojant kelis kartus per dieną ar mėnesį (priklausomai nuo gamintojo pateiktų galimų schemų). (8) Skubiose įvadinėse schemose (klasterinėse (angl. Cluster) ir skubiose (angl. Rush)) alergenų preparatų dozės yra didesnės ir/ar reikalaujančios daugiau nei vienos poodinės injekcijos per dieną ar mėnesį. Skiriant tokį pagreitintą gydymo būdą, palaikomoji fazė yra pasiekiamą daug greičiau, bet tuo pačiu auga ir šalutinių poveikių rizika. (16)

2.1.2 Poliežuvinė imunoterapija (SLIT)

Praėjusiame šimtmeatyje pastebėjus, kad SCIT gali sukelti daugiau nepageidaujamų šalutinių reiškinių, Europoje buvo pradėti tyrimai ieškoti saugesnių alternatyvų. Patvirtinus SLIT saugumą ir efektyvumą klinikiniais tyrimais, 1998 m. Pasaulio sveikatos organizacija paskelbė, kad SLIT yra saugi ir efektyvi SCIT alternatyva alerginiams susirgimams, sukeltiems įkvepiamų alergenų. (39)

SLIT preparatai yra prieinami nemodifikuotoje, arba chemiškai modifikuotoje konformacijoje – tabletėmis, purškiama suspensija arba lašais vartojamais po liežuvį (4 pav.). (6) Tyrimų duomenimis, SLIT yra skirta maždaug 45 proc. ASIT pacientų Europoje. (32)



4 pav. poliežuvinė imunoterapija. (87)

2.1.3 SCIT ir SLIT palyginimas

Remiantis atliktais klinikiniais tyrimais, tiek SCIT, tiek SLIT yra saugūs ir efektyvūs alerginių ligų gydyme, ypač gydant įkvepiamą alergiją (alerginę rinitą, rinokonjunktyvitą, bronchinę astmą).

(5) Tačiau šie du imunoterapijos tipai turi esminių skirtumų. Pagrindinis yra administravimo būdas. SCIT skiriama leidžiant injekcijas po oda, tuo tarpu SLIT – lašais, tirpiosiomis tablelėmis ar puršalais po liežuviu. (40) Tyrimai rodo, kad šie du tipai skiriasi savo veikimo mechanizmais – ateityje tai gali atverti duris skirti SCIT ir SLIT kartu, siekiant optimalaus terapinio efekto rezistentiškose formose. (3) Kol kas SLIT ir SCIT skyrimas kartu išlieka eksperimentine kombinuota terapija, kadangi klinikinių tyrimų, įrodančių tokios terapijos pranašumą, trūksta.

SLIT turi geresnį saugumo profilį, nei SCIT. Skiriant SLIT, dažniausiai pasireiškia vietiniai šalutiniai reiškiniai, tokie kaip burnos gleivinės paraudimas ar niežulys, o sisteminių šalutinių reiškinų rizika skiriant gydymą SLIT yra ženkliai mažesnė, nei SCIT. Atlikto tyrimo duomenimis, buvo nustatyta 11 nemirtinos anafilaksijos atvejų pagal Pasaulio alergijos organizacijos (PAO) kriterijus, iš 1 mlrd. SLIT dozių nuo 2000 metų. (32) Tuo tarpu Pavón-Romero et al. aprašo, kad sisteminės reakcijos gydant SCIT pasitaiko 2 proc. pacientų. Dėl to SLIT yra laikoma saugiausiu ASIT pasirinkimu net pacientams, sergantiems astma. (15)

SCIT turi pranašumą, kadangi yra skiriamas platesniam alergijų spektrui, tačiau poodinėms injekcijoms reikalinga apmokyto medicinos personalo priežiūra. Kita vertus, SLIT yra neinvazyvus gydymo metodas, kuriuo pacientas gali gydytis pats namuose, tačiau orientuotas į įkvepiamos alergijos gydymą. (2)

2.2 Geliančių vabzdžių imunoterapija

Alergija plėviasparnių (*Hymenoptera*) geliančių vabzdžių nuodams (VIT) yra vienas iš sunkiausių alerginių susirgimų, dažnai pasreiškiantis sunkia anafilaksine reakcija, kuri gali būti ir mirtina. (41)

Pagrindinis VIT tikslas yra užkirsti kelią mirtinoms arba gyvybei pavojingoms reakcijoms į įgėlimus. (42)

Prie VIT, itin svarbu paminėti mastocitozę. Mastocitozė yra reta heterogeninių susirgimų grupė, lemta KIT geno mutacijos, kuriai būdinga nenormali mastocitų proliferacija ir kaupimasis kaulų čiulpuose, odoje ar vidaus organuose. (43) Pacientai, sergantys sistetine mastocitoze (SM), turi ženkliai išaugusią anafilaksijos riziką, lyginant su bendra populiacija. Remiantis statistiniais duomenimis, anafilaksijos rizika dėl alergijos geliančių vabzdžių nuodams sergantiems SM yra 22-49 proc., o bendroje populiacijoje – nuo 0,3 iki 8,9 proc. (44,45)

Pacientams su SM, VIT gali būti skiriama net tada kai yra tik sensibilizacija geliančių vabzdžių nuodams, siekiant išvengti sunkių sisteminių alerginių reakcijų, tokių kaip gerklų angioedema, bronchospazmas ir sumažinti anafilaksijos riziką. (43)

Pirmoji VIT su grynu nuodų ekstraktu buvo atlikta 1974 m. VIT skiriama tik poodėmis injekcijomis. Esminis skirtumas lyginant VIT su įkvepamų alergenų specifinėmis imunoterapijomis, tai, kad remiantis atliktais tyrimais imuninė tolerancija po VIT nutraukimo išlieka visą gyvenimą. Įprastai gydymas trunka 3-5 metus, tačiau kai kuriais atvejais, kaip minėtos mastocitozės, ar sunkios reakcijos į pirminį įgėlimą atveju gali būti tęsiama ir visą gyvenimą. (41)

Nors VIT yra veiksminga ir plačiai taikoma, tai vienas iš pavojingiausių ASIT tipų, dėl gydymo metu galinčių pasireikšti sisteminių alerginių reakcijų, apimančių odos, kvėpavimo, virškinimo ar širdies ir kraujagyslių sistemas, kurių sunkiausia – anafilaksinis šokas. Palyginus vapsvų VIT ir bičių VIT nustatyta, kad taikant pastarąjį gydymą yra sąlyginai didesnė sisteminių reakcijų rizika, nors to patofiziologiniai veiksniai nėra iki galo aiškūs. (32) Kaip įkvepiamų alergenų ASIT atvejais, gydymas pradedamas indukcinėmis dozėmis, iki pasiekama palaikomoji. (22)

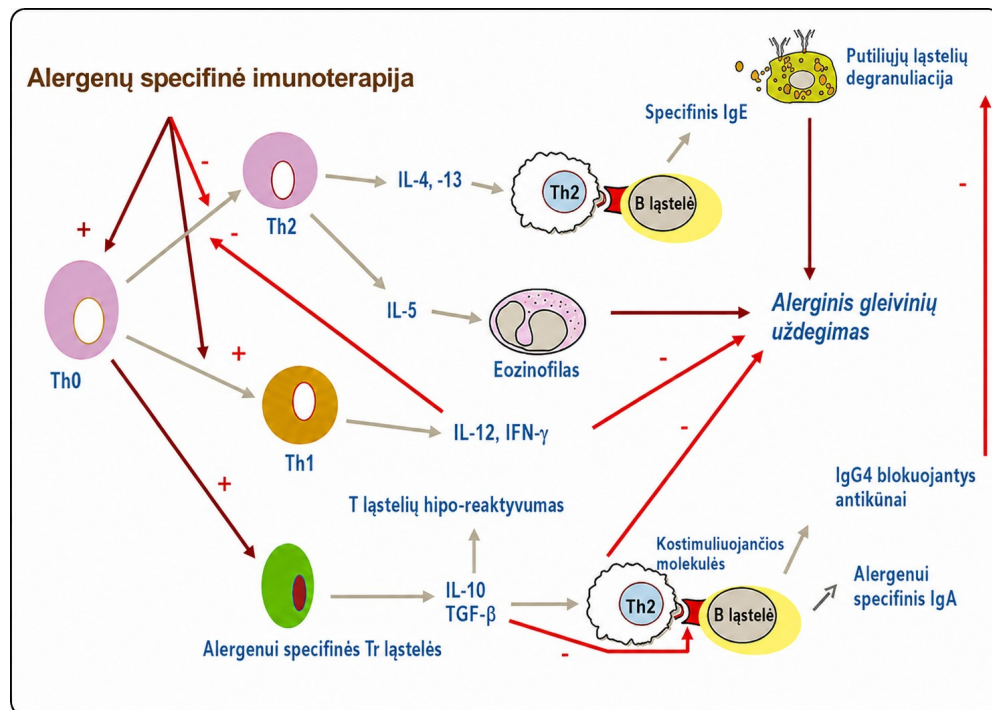
VIT yra viena veiksmingiausių ASIT tipų, tačiau jos veiksmingumas ir saugumas skiriasi priklausomai nuo geliančio vabzdžio, kurio nuodų alergenams yra alergija. VIT gali sumažinti anafilaksijos riziką iki mažiau nei 5 proc., tačiau tai priklauso nuo sukelėjo. Remiantis statistiniais duomenimis, VIT nuo bičių įgėlimų alergijos yra veiksminga 75-85 proc., o nuo vapsvų nuodų – net 91-96 proc. (46)

3. ASIT VEIKIMO MECHANIZMAI

3.1 Įvadas į ASIT sukeltą imunologinę toleranciją

Didžioji dalis supratimo apie ASIT veikimo mechanizmus atėjo iš atliktų studijų su SCIT, kadangi tai yra pirmasis ir daugiau nei šimtmetį naudojamas ASIT tipas. (47)

ASIT aktyvina daug skirtingų imunomoduliacinių mechanizmų (5 pav.), kurie apima skirtingas fazes ir veikia įgimtą, bei įgytą imuninę sistemą. (6) Imuninė tolerancija po ASIT atsiranda sukėlus efektorinių ląstelių anergiją, nukreipus imuninį atsaką nuo Th2 į Th1 medijuotą atsaką ir suaktyvinus T reg limfocitus. (48) ASIT mažina alergenų specifinių IgE gamybą, didindamas specifinių IgG gamybą. ASIT taip pat sukelia svarbius pokyčius alergenų specifinių T ląstelių subklasėse. Įgimtų limfoidinių ląstelių (ILC) supresija taip pat gali prisidėti prie Th2 atsako slopinimo ir imuninės tolerancijos vystymosi. Visų šių procesų visuma galiausiai lemia tolerancijos susidarymą ir užkerta kelią tolimesniam imuninio atsako prieš alergeną progresavimui. (2)

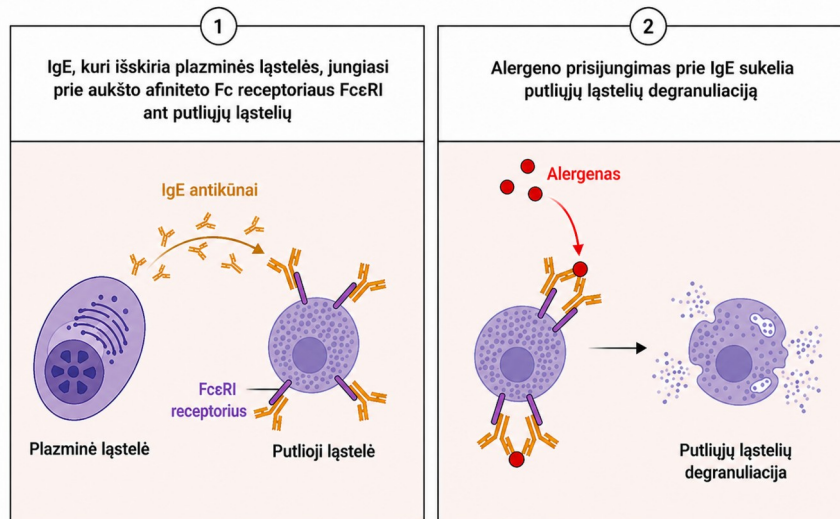


5 pav. skirtingi mechanizmai, per kuriuos veikia ASIT (51)

3.2 Alerginio atsako imunopatofiziologija

Prieš aptariant ASIT veikimo principus, reikia trumpai apžvelgti imuninio atsako į alergeną patofiziologinius mechanizmus, kuriuos ir siekiama koreguoti skiriant ASIT. (1 priedas) Pagal Gell ir Coombs I tipo hipersensibilizacijos nuo IgE priklausomų reakcijų imuninis atsakas skirstomas į sensibilizacijos ir efektorinę fazes. (49) Sensibilizacijos fazė apima antigeną pateikiančių ląstelių, pvz. dendritinių ląstelių, gebėjimą suaktyvinti naiviuosius T limfocitus ir paskatinti juos diferencijuotis į alergenui specifines Th2 ląsteles, kurios gamina 2 tipo citokinus, tokius kaip IL-4, IL-5, IL-9 ir IL-13. (49,50) Th2 ląstelių sekretuojami IL-4 ir IL-13 atlieka esminį vaidmenį B limfocitams diferencijuotis į plazmines ląsteles ir sintetinti specifinius IgE. (50-52) Alergenui specifiniai IgE jungiasi prie didelio afiniteto FcεRI receptorių (6 pav.) ant putliųjų ląstelių, bazofilų ir kt. paviršiaus. Tuo užsibaigia sensibilizacijos fazė. Efektorinėje fazėje, alergenai prisijungę prie specifinių IgE sukelia minėtų ląstelių degranuliaciją ir to pasekoje mediatorių, tokių kaip histaminas, heparinas, proteazės ir kt., išsiskyrimą. Šie mediatoriai lemia ankstyvosios fazės alergijos simptomus – paburkimą, niežėjimą, gleivių hipersekreciją, vazodiliaciją. (52,53)

IgE veikia per aukšto afiniteto Fc receptorių FcεRI ant putliųjų ląstelių



6 pav.: FcεRI receptoriaus ant PL, prie kurio jungiasi IgE ir alergenai. Paveikslas adaptuotas pagal BioRender šabloną „IgE Operates Through the Fc Receptor FcεRI on Mast Cells.” (88)

Degranuliuotos ląstelės ankstyvoje ir vėlyvoje fazėje sekretuoja citokinus ir chemokinus siekdamas pritraukti kuo daugiau uždegiminių ląstelių į alerginio uždegimo vietą, įskaitant neutrofilus, eozinofilus, įgimtąsias limfoidines ląsteles (ILC2) ir Th2 limfocitus. Šių ląstelių infiltracija sukelia vėlyvąją alerginio atsako fazę, kuri įprastai prasideda per 4-6 valandas nuo sąlyčio su alergenu ir sukelia ląstelinį uždegimą. (49,53)

Šių procesų visuma lemia Th2 limfocitų dominuojantį alerginį atsaką, kuris yra pagrindinis alerginių ligų patofiziologinis mechanizmas. Sėkminga ASIT gali moduluoti alerginių susirigimų eigą ir pakeisti imuninį atsaką į alergoną, sukeldama toleranciją. (11,50)

3.3 Ankstyvoji ASIT fazė: putliųjų ląstelių ir bazofilų atsako slopinimas

Ankstyvoji ASIT fazė dar nėra labai plačiai ištirta ir jos konkretūs veikimo mechanizmai nėra galutinai aiškūs. Yra žinoma, kad jau pirminė ASIT dozė sumažina putliųjų ląstelių ir, kai kurių autorių teigimu, taip pat ir bazofilų jautrumą alergenui, todėl pakartotinio kontakto su alergenu metu slopinama jų aktyvacija, degranuliacija ir greitosios alerginės reakcijos mediatorių išskyrimas. (6,11)

Vėlesnėse ASIT gydymo fazėse išryškėja ilgalaikiai imunologiniai ir audinių pokyčiai – mažėja putliųjų ląstelių ir bazofilų infiltracija audiniuose, slopinama vėlyvoji I tipo alerginė uždegiminė reakcija ir formuojasi ilgalaikė klinikinė tolerancija alergenui. Vieno šaltinio autoriai aprašo padidėjusią IgG4 gamybą ir gausesnę mažo afiniteto IgG receptorių (FcγRIIa ir FcγRIIb)

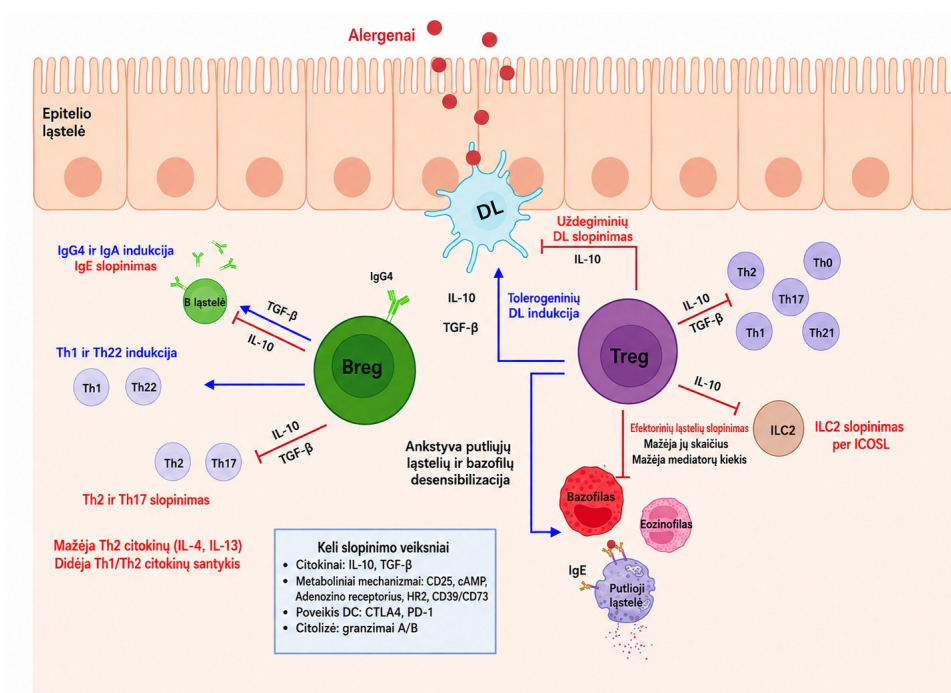
skaičių ant efektorinių ląstelių kaip vieną iš galimų sumažėjusio mediatorių išskyrimo mechanizmų. (54)

Tačiau mokslinėje literatūroje galima rasti prieštaringos informacijos apie ASIT įtaką efektorinių ląstelių, konkrečiau bazofilų, aktyvacijai. Kai kurie autoriai teigia, kad po gydymo ASIT bazofilų aktyvacija buvo sumažėjusi, kiti - tokio ASIT poveikio neįrodė. (55)

3.4 Reguliacinių T limfocitų vaidmuo

Svarbiausias tolerancijos alergenui indukcijos mechanizmas yra reguliacinių T limfocitų (T_{reg}) suaktyvinimas. (31,32) Skiriant imunoterapinį gydymą, didelės alergenų dozės skatina tolerogeninių dendritinių ląstelių (tDL) formavimąsi. Pastarosios, sekretuodamos didelius kiekius IL-10 skatina alergenui specifinių T_{reg} diferenciaciją. Taip jie tampa pagrindiniu veiksnio, slopinančiu alerginio uždegimo procesus. Imuninis atsakas pradeda krypti nuo $Th2$ į $Th1$. (55–57)

Pagrindinis citokinas, koreguojantis imuninį atsaką yra IL-10, kurį sekretuoja tDL, o vėliau ir susiformavę T_{reg} . IL-10 skatina alergenų blokuojančių IgG (specifiškai IgG4) ir IgA gamybą, supresuoja įgimtas limfoidines ląsteles (ILC2), $Th17$ limfocitus bei $Th2$ efektorines ir putliąsias ląsteles, lemdamas alergenui specifinių IgE kiekio mažėjimą. (6,10,58)



7 pav.: T ir B reg limfocitų sukeliama imuniniai pokyčiai ASIT metu. (2)

Be IL-10 yra ir daug kitų svarbių mediatorių (faktorių) – pavyzdžiui TGF-b, citotoksinių T limfocitų antigenas 4 (CTLA-4) ir programuotos ląstelių žūties baltymas 1 (PD-1), kurie visi yra svarbūs periferinei tolerancijai alergenams sukelti. (59)

Nustatyta, kad įgimtos limfoidinės ląstetės (ILC) taip pat turi įtakos alerginiam uždegiminiam procesui. ILC2 prisideda prie alerginio uždegimo gamindamos Th2 tipo citokinus, ir taip pat skatina gleivių gamybą, eozinofiliją, ir putliųjų ląstelių akumuliaciją, bei alergenui specifinių IgE gamybą. (22) T_{reg} sekretuojamas kitas citokinas - IL-35 gali slopinti įgimtas limfoidines ląsteles (ILC2), taip mažindamas Th2 imuninį atsaką ir alergenui specifinių IgE gamybą. (6)

Tiek natūralieji (nT reg), tiek indukuotieji (iT reg) moduliuoja alergenui specifinį Th2 imunitetą per savo atskirus mechanizmus. Th1 skatina IL-12 ir interferono- γ (IFN- γ) gamybą, kurie turi supresinį poveikį Th2 ląstelėms. (51) Skiriant imunoterapiją, imuninis atsakas keičiasi iš Th2 į Th1 ląstelinį atsaką, kuris yra charakterizuotas su Th1 susijusiu interferono gamma (IFN- γ) padidėjimui ir su Th2 susijusių IL-4 ir IL-13 citokinų sekrecijos sumažėjimu. Mažėjant Th2 aktyvumui, didėja T_{reg} funkcija ir skaičius. (42)

tDL subtipas turi galimybę ne tik skatinti T_{reg} limfocitų diferenciaciją iš naiviųjų T limfocitų, bet ir taip pat skatinti dabartinių T_{reg} ląstelių skaičiaus augimą. Geresnis DL supratimas gali prisidėti prie naujų gydymo metodų atradimo. (22)

3.5 B limfocitų atsako modifikavimas ir antikūnų klasės perjungimas

B limfocitai vaidina labai svarbų vaidmenį ASIT, kadangi kaip ir T_{reg} gamina imunosupresinius citokinus, tokius kaip IL-10, IL-35 ir TGF-b, ir taip pat ekspresuoja imunosupresinius receptorius. (54) (7 pav.)

T_{reg} sekretuojamas IL-10 indukuoja B ląstelių izotipų klasės persijungimą į alergenui specifines IgG subklases, kaip IgG1 ir IgG4, o TGF-b skatina B limfocitų diferenciaciją į IgA gaminančias ląsteles. Dėl šių imuninių procesų B limfocitai diferencijuojasi į plazmines ląsteles, sintetinančias ir sekretuojančias alergenui specifinius IgG1, IgG4, IgA1 ir IgA2 antikūnus. (3)

IgG4 konkuruoja su alergenui specifiniais IgE dėl prisijungimo prie Fc ϵ receptorių ant PL ir bazofilų, taip blokuodami IgE prisijungimą ir užkirsdami kelią efektorinių ląstelių aktyvacijai ir degranuliacijai. (55) Taip yra slopinamas histamino išskyrimas iš efektorinių ląstelių. Be to, IgG ir IgG4 gali slopinti IgE palengvinamą antigeno pateikimą T limfocitams, blokuodami alergenų-IgE kompleksų prisijungimą prie mažo afiniteto receptorių B limfocitų paviršiuje, taip mažindami Th2 tipo imuninį atsaką. (60)

Naujausių tyrimų duomenimis, pacientų kraujyje, kurie buvo gydyti žolių žiedadulkių SLIT, buvo aptikti ir IgG2 antikūnų potipiai, kurie turi panašų, IgE blokuojantį efektą kaip ir IgG4. (54)

3.6 SCIT ir SLIT mechanizmų palyginimai

Nors ASIT veikimo mechanizmai yra panašūs, tačiau tarp SCIT ir SLIT yra tam tikrų skirtumų. SCIT IgE inhibuojantis efektas yra pagrįste medijuojamas IgG4, kai tuo tarpu SLIT – daugiausiai susijęs su IgA. (10)

SCIT ir SLIT dalinasi keliais ląstelinio imuniteto požymiais: aktyvina alergenui specifinius T_{reg} , to pasekoje aktyvindami IL-10, TGF- β gamybą, bei skatindami imuninio atsako nuokrypį nuo Th2 prie Th1. SCIT savo ruožtu indukuoja selektyvią CD27- alergenui specifinių T ląstelių apoptozę, bei mažina ILC2 kiekį. Kita vertus SLIT aktyvina TGF- β gaminančius Th3 limfocitus. (60)

Dėl imuninio atsako skirtumų, kai kurių autorių teigimu SCIT yra traktuojamas kaip turintis geresnę terapinę poveikį nei SLIT, kiti autoriai tokio skirtumo tarp SCIT ir SLIT nenustatė. (57, 60)

4. ASIT EFEKTYVUMO BIOŽYMENYS

Norint užtikrinti maksimalią terapinę ASIT naudą, yra itin svarbu nustatyti biomarkerius, padėsiančius atrinkti pacientus, kurie turi didžiausią tikimybę turėti gerą atsaką į gydymą, taip pat ir desensitizacijos, efektyvumo ir tolerancijos biožymenis. (61) Europos Alergijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAKIA) teigimu, kad kol kas nėra visuotinai patvirtintų ir priimtinių biomarkerių, nuspėjančių ar nurodančių klinikinį atsaką į gydymą ASIT. (62)

Iki šiol pagrindiniu terapijos efektyvumo rodikliu yra laikoma gera alerginių simptomų kontrolė bei sumažėjęs arba visiškai nutrauktas priešsimptominis medikamentinis gydymas. (16) Kol kas biožymenis yra klinikinių tyrimų lygmenyje – patvirtintų ir kliniškai universalių ASIT bioefektyvumo žymenų nustatyta kol kas nėra. Tam įtakos turi maža duomenų imtis, neleidžianti nustatyti biomarkerių. (48)

Kitavertus VIT, skirtingai nei SCIT ar SLIT, turi savo specifinį efektyvumo vertinimą. Siekiant įvertinti paciento alerginį statusą ir VIT efektyvumą, auksiniu standartu yra laikomas kontroliuojamas gyvo įgėlimo testas (SCT). (63) SCT gydytiems pacientams užtikrina, kad gydymas veiksmingas ir padeda identifikuoti tuos, kuriems reikalinga gydymo korekcija. Toks testas taikomas ir Lietuvoje. (30)

5. ASIT PREPARATŲ TIPAI

Šiuo metu klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami alergenų preparatai yra natūralūs alergenų ekstraktai arba jų modifikuotos formos – alergoidai. Šie preparatai yra naudojami tiek

SCIT, tiek SLIT imunoterapijose. Alergenų ekstraktai yra kompleksiniai biologinių molekulių mišiniai, kurie yra išskiriami iš kliniškai reikšmingų alergenų šaltinių, kaip pavyzdžiui žiedadulkių, namų dulkių erkių ar naminių gyvūnų epitelio. (30) Natūralių alergenų vakcinos gaminamos skirtingų farmacijos įmonių skiriasi savo veikimo mechnizmais, efektyvumu ir imunoterapiniu poveikiu. (64)

Siekiant geresnio saugumo profilio ir pacientams, kuriems yra didesnė sisteminių reakcijų rizika bei yra poreikis didesnėms alergenų dozėms, praktikoje yra naudojami alergoidai. Alergoidai - tai chemiškai apdoroti alergenai, kurie gali būti polimerizuojami glutaraldehidu ar formaldehidu arba modifikuojami karbamilacijos būdu, kai prie alergeno baltymo aminogrupių prijungiamos karbamoilio grupės. Šios modifikacijos leidžia pakeisti tretinę baltymo struktūrą, sumažinant jų kryžminį susijungimą su IgE, tačiau išsaugant trumpesnius T ląstelių epitopus, taip išlaikant imunogeniškumą ir tuo pačiu sumažinant alergeniškumą. Šis būdas suteikia galimybę administruoti didesnes alergeno dozes sutrumpinant įvadinę fazę. (65) Pagrindinis tikslas yra sumažinti sisteminių reakcijų dažnį, pasiekti ilgalaikę toleranciją ir pagerinti gydymo laikymąsi. (66)

Nepaisant molekulinės pažangos ir rekombinantinių alergenų atsiradimo, natūralūs alergenų ekstraktai išlieka plačiai naudojami dėl ilgametės klinikinės patirties, įrodyto veiksmingumo ir praktinio prieinamumo – šie preparatai yra standartizuoti, plačiai prieinami ir gali būti pritaikomi skirtingiems alergenams. (2)

Alergenų preparatai yra skirstomi ne tik pagal tipus, bet ir jų stiprumą bei biologinį prieinamumą. Šis yra išreiškiamas skirtingais vienetais – dūrio testo histamino ekvivalentais (HEP), biologiniais ar diagnostiniais (BV, DV), bioekvivalenčiais alergeno (BAV), terapiniais (TV) ir standartiniais vienetais (SV). (67)

Subterapinė alergeno ekstrakto dozė yra viena dažniausių nepakankamo gydymo efekto priežasčių. Kadangi nėra universalaus vieneto, skirtingų gamintojų tos pačios skaitinės vertės preparatai, tačiau skirtingų matavimo vienetų gali skirtis savo terapiniu poveikiu. Dėl to atsakas į gydymą naudojant skirtingų gamintojų, pavyzdžiui, 10000 matavimo vienetų alergeno preparato dozė vienai pacientų grupei efektas gali būti optimalus, kitai – subterapinis. (30,68) ASIT preparatų parinkimas pacientams turi būti individualizuotas, besireminatis klinikinio atsako, gydymo toleravimo bei saugumo vertinimu.

6. ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS ATEITIES PERSPEKTYVOS

6.1 Naujos imunoterapijos formos

Vertinant vis didėjančią alerginių ligų reikšmę ir dažnį, mokslininkai skiria daug resursų ieškant galimybių taikyti dar efektyvesnes ASIT priemones. To pasekoje atsiranda naujų ASIT – epikutaninė (EPIT), intraderminė (IDIT), intralimfinė (ILIT) bei geriamoji (OIT). (2) Tiesa, visi šie būdai kol kas yra tiriami ir naudojami pakankamai retai, kadangi jų veiksmingumas nėra iki galo ištirtas.

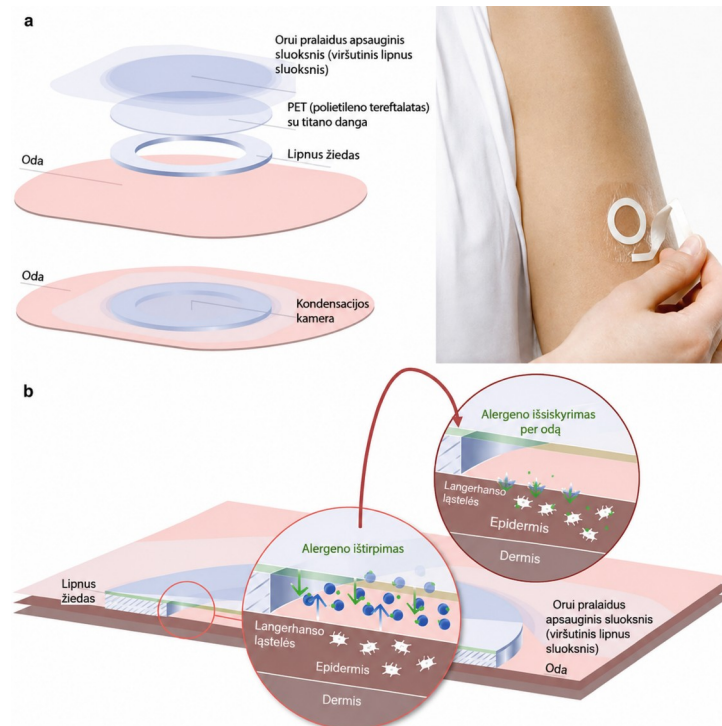
6.1.1 Intraderminė imunoterapija (IDIT)

IDIT yra nauja alergenų imunoterapijos forma, kurios metu alergeno ekstraktas yra suleidžiamas tiesiai į odą (2 priedas), kuriame gausu odos dendritinių ląstelių, veikiančių kaip APL, taip siekiant sukelti efektyvesnę ir saugesnę imuninę toleranciją, nei naudojant įprastus metodus. APL savo ruožtu keliauja į regioninius limfmazgius, kuriuose aktyvina T_{reg} limfocitus. (69)

Remiantis naujausiais duomenimis, kol kas buvo atlikti vos du dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai (atsitiktinių imčių), kurių rezultatai buvo prieštaringi. (7) Slovic et al. 2016 metais atliktame IDIT klininiame tyrime dalyvavo 93 suaugusieji, sergantys motiejuko (*lot. P. pratense*) sukeltu alerginiu rinitu. Jiems buvo skirtos arba 7 IDIT injekcijos arba placebo. Remiantis tyrimo rezultatais, tyrimo dalyviams, kuriems buvo taikyta IDIT, palyginus su placebo grupe, pasireiškė ryškesni alerginiai simptomai ir mažesnis dienų be simptomų skaičius. (69) Šie tyrimų rezultatai rodo, kad IDIT gali turėti paradoksalią efektą, galimai sukeldama tiek alerginį atsaką, tiek toleranciją. Nors IDIT kai kuriose šalyse yra skiriama imunologiniam alergijų gydymui, jos naudojimas išlieka ribotas. Tai galimai susiję su nepakankama klinicine patirtimi, ribotu prieinamumu, bei nevienareikšmiais tyrimų duomenimis apie IDIT saugumą ir efektyvumą. (65)

6.1.2 Epikutaninė imunoterapija (EPIT)

EPIT yra naujas imunoterapinis gydymo metodas, kuris šiuo metu yra laikomas vienu perspektyviausiu ASIT tipų, ypač alergijų maistui gydymui. (70) EPIT veiksmingumas ir saugumas vis dar yra kliniškai tiriami, tačiau jo veikimas grindžiamas odos pleistro aplikacija ant sveikos, nepažeistos odos, taip ribojant sisteminį alergeno pasiskirstymą. Šiuo būdu EPIT siekia sukelti toleranciją alergenui su potencialiai mažesne sisteminių reakcijų rizika nei kitų naudojamų ASIT tipų. (71)

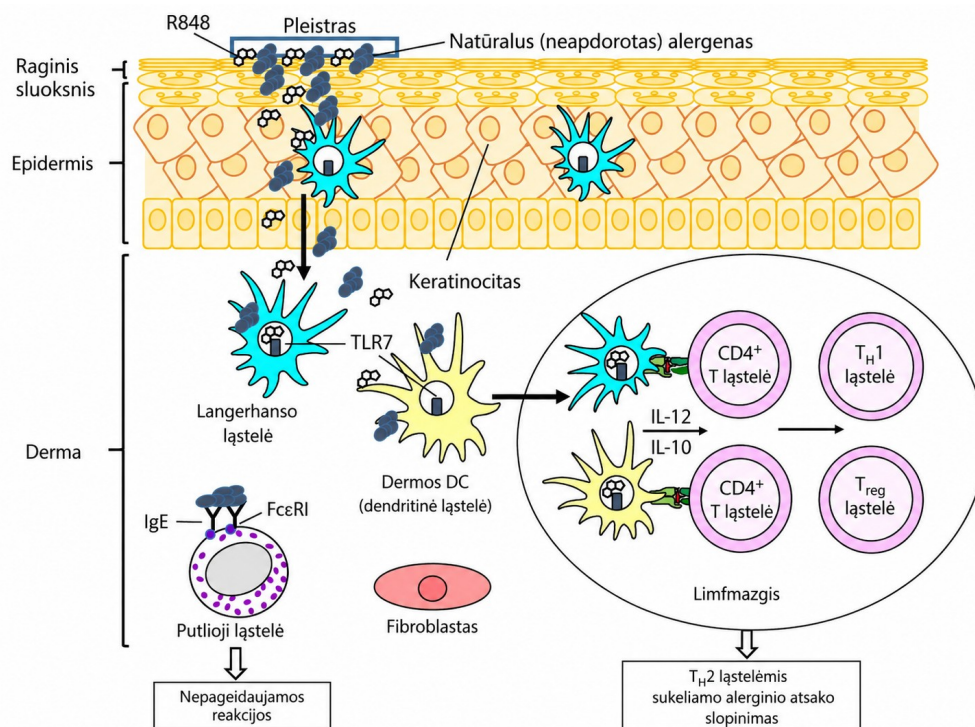


8 pav.: Viaskin Peanut EPIT pleistras alergijai riešutams gydyti. (89)

Būtent riešutų alergijai gydyti buvo sukurtas specialus EPIT pleistras „Viaskin Peanut” (8 pav.). Buvo atliktas klinikinis tyrimas su „Viaskin Peanut” odos pleistru, kuriame yra 250mcg žemės riešutų baltymo, preparato saugumui ir efektyvumui įvertinti. PEPITES tyrimas buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 356 alergija žemės riešutams sergantys 4-11 metų vaikai. Remiantis tyrimo rezultatais, taikius EPIT gydymą 12 mėnesių, teigiamą terapijos poveikį jautusių pacientų skaičius buvo statistiškai ženkliai didesnis nei placebo grupėje (atitinkamai: 35,3 proc. ir 13,6 proc). Teigiamas terapijos poveikis šiame tyrime buvo apibrėžtas kaip desensibilizacija – pacientai, kurių pradinė reakciją sukelianti riešutų baltymo dozė buvo $<10\text{mg}$, po gydymo turėjo toleruoti $\geq 300\text{mg}$, o jei reakciją sukelianti dozė buvo $>10\text{mg}$ - $\geq 1000\text{mg}$. (70)

„Viaskin” yra sukurtas elektrostatiškai purškiant alergenų ant permatomos membranos. Kai ši membrana priklijuojama ant odos, susidaro “uždara sistema”, kuri naudoja transepiderminio vandens praradimą, kad padidintų odos raginio sluoksnio pralaidumą alergenams.

EPIT veikimo principas yra grindžiamas tuo, kad alergenai patenka ant nepažeistos odos ir yra atpažįstamas odoje esančių imuninių ląstelių - jis epidermyje yra sugaunamas nesubrendusių Langerhanso ląstelių (LC), kurios tuomet migruoja į limfmazgius (9 pav.) ir ten skatina toleranciją (desensitizaciją) indukuodamos T_{reg} ląsteles arba sukeldamos T ląstelių anergiją. (71)



9 pav. EPIT veikimo mechanizmas.(85)

Verta paminėti, kad raginio epidermio sluoksnio barjeras apsunkina efektyvią alergenų skvarbą, o pernelyg stiprus šio sluoksnio pažeidimas dažnai iššaukia Th2 tipo imuninį atsaką. Taigi sėkmingas EPIT taikymas priklauso nuo pusiausvyros tarp odos pažeidimo ir alergeno pateikimo. (73) EPIT galima naudoti tiek įkvepiamųjų, tiek maisto alergenų sukeltoms alergijoms gydyti. Ši imunoterapijos forma pasižymi geru saugumo profiliu, kadangi pagrindinė yra tik vietinių šalutinių poveikių rizika. Visgi yra reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai saugumui ir efektyvumui nustatyti, tačiau jau ankstyvieji tyrimai rodo viltingus rezultatus. (65)

Be „Viaskin“, egzistuoja ir kiti inovatyvūs EPIT administravimo būdai (3 priedas). (73)

6.1.3 Intralimfinė imunoterapija (ILIT)

ILIT metu alergenų ekstraktai yra suleidžiami tiesiai į limfmazgius, dažniausiai kirkšnies srityje, pasitelkiant ultragarso (UG) kontrolę (10 pav.). (3) Skirtingai nei gydant su SCIT at SLIT, ILIT reikalauja vos trijų 3 alergeno ekstrakto injekcijų į limfmazgius, atliekamų kas mėnesį, kas leidžia ženkliai sutrumpinti gydymo trukmę. (54) Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant tokią gydymo ILIT strategiją yra užtikrinamas saugumas ir gydymo efektyvumas, pastarasis išlieka iki trijų metų po terapijos nutraukimo. Net 78 proc. pacientų nepasireiškė jokie šalutiniai poveikiai

po ILIT injekcijos, kitiems – LR kaip lengvas ar vidutinis patinimas ar paraudimas injekcijos vietoje, o pacientams jokių sunkių šalutinių poveikių neregistruota. (74)



*10 pav. ILIT administravimas į limfmazgį su UG kontrole.
Asociatyvi nuotrauka sugeneruota naudojant DI (90)*

Vertinant, tai, kad limfmazgiuose yra tiek antigeną pateikiančios ląstelės, tiek į antigeną reaguojančios limfoidinės ląstelės, ILIT terapija, tikėtina, gali padidinti alergenui specifinio imuninio atsako tikimybę. (75) ILIT sukelia stipresnį citotoksinių T ląstelių atsaką ir rodo didesnį imunogeniškumą nei kiti ASIT tipai, netgi administruojant mažesnes alergenu ekstraktų dozes. (74) Remiantis atliktais tyrimais, ILIT rekombinantinių alergenų, tokių kaip fosfolipazės A2 ir Fel d 1 injekcijos rodo reikšmingai padidėjusį IgG poklasių titrą lyginant su SCIT, pasiekiant 10 kartų didesnę koncentraciją vos per dvi savaites ir skiriant 100 kartų mažesnę dozę. (65) Kuris IgG poklasis didėja priklauso nuo naudoto alergeno: skiriant bičių nuodų fosfolipazę A2 nustatytas IgG1 ir IgG4 titrų padidėjimas, o naudojant žiedadulkes - tik IgG4 titro. Šis ASIT tipas yra vienintelis kuris lemia tiek IgG2, tiek IgG4 gamybos indukciją. Panašiai kaip ir skiriant kitas ASIT formas, ILIT sukelia IL-10, IFN- γ ir IL-4 didėjimą, tačiau per trumpesnę laiko tarpą nei SCIT. (15)

Skiriant ILIT yra reikalinga patyrusio gydytojo specialisto priežiūra, kadangi injekcijos atliekant į limfmazgį su UG kontrole, dėl ko šis procesas yra techniškai sudėtingesnis, nei įprastiniai ASIT tipai.

Su ILIT vis dar atliekami klinikiniai tyrimai, dėmesys skiriamas efektyvumui ir saugumui, iki šiol nėra suformuluotų standartizuotų ILIT gairių ar rekomendacijų. (75) Nepaisant daug vilčių teikiančių ILIT rezultatų, ši terapija kol kas nėra patvirtinta rutiniam alergijų gydymui. (64)

6.1.4 Geriamoji imunoterapija (OIT)

OIT yra ASIT tipas kol kas skirtas gydyti IgE sukeltoms alergijoms maistui. Šio gydymo metu pacientui kasdien skiriamos alergeno dozės nuo slenkstinės (minimalaus maisto baltymo kiekio sukeliančio alerginį atsaką), kurios yra palaipsniui didinamos siekiant padidinti imuninę toleranciją maisto alergenui. (76) Indukcijos fazė iki pasiekiamą palaikomoji terapijos dozė įprastai trunka 6-12 mėnesių. (77) Skirtingai nei skiriant gydymą kitais ASIT tipais, OIT alergeno išskyrimas vyksta virškinamajame trakte, kuriame yra gausu su žarnynu susijusio limfoidinio audinio. (54) Šis ASIT tipas yra daugiausiai naudojamas alergijai žemės riešutams gydyti. Nors su OIT atlikti tyrimai parodė vilčių teikiantį efektyvumą, skiriant tokį gydymą vis tiek išlieka didelė šalutinių poveikių, tokių kaip pykinimas, vėmimas, eozinofilinis ezofagitas, bei anafilaksija, rizika. (70) Verta paminėti, kad šis gydymo būdas kol kas nenaudojamas alergijų įkvepiamiems alergenams gydymui. (2)

Pagrindiniai imunologiniai OIT veikimo mechanizmai vis dar yra aktyviai tiriami, tačiau yra siejami su sumenkusiu bazofilų reaktyvumu, padidėjusia serumo IgG4 ir IgA koncentracija ir galiausiai specifinių IgE sumažėjimu. Alergenai specifinės B atminties ląstelės kurių daugėja OIT metu rodo galimą jų vaidmenį imuninės tolerancijos formavime. (78)

Remiantis Europos medicinos agentūros (EMA) ir JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) teikiama informacija, „Palforzia“ (11 pav.) (*Aimmune Therapeutics*) yra vienintelis šiuo metu tiek Europoje, tiek JAV patvirtintas OIT preparatas alergijai žemės riešutams gydyti. Tiesa gydymas yra prieinamas tik vaikams iki 17 metų amžiaus, ne suaugusiems. (FDA, EMA)



6.2 Nauji alergenų modeliai ir adjuvantai

Siekiant gerinti ASIT prieinamumą, trumpinti gydymo trukmę, gerinti gydymo rezultatus ir mažinti šalutinių poveikių bei sisteminių reakcijų riziką, yra tiriami ne tik nauji ASIT administravimo būdai, bet ir kuriamos naujos vakcinos. Rekombinantiniai alergenų variantai, nauji adjuvantai, probiotikų ir monokloninių antikūnų naudojimas skinasi kelią ateityje sukurti ASIT dar veiksmingesnę ir saugesnę.

6.2.1 Nauji adjuvantai ir vakcinų technologijos

Viena iš esminių problemų siekiant efektyvios imunomoduliacijos skiriant ASIT yra tai, kad daugelis alergenų yra nepakankamai imunogeniški. Dėl to adjuvantų naudojimas su mažu imunogeniškumo alergenais siekia pagerinti arba visai pakeisti imuninį atsaką į alergeną. (79) Apart tradiciškai ASIT naudojamų adjuvantų, tokių kaip aliuminio hidroksidas, yra tiriami nauji adjuvantai, kaip „su patogenais susiję molekuliniai modeliai” (angl. *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPs).

Šie adjuvantai stimuliuoja modelių atpažinimo receptorius (angl. *Pattern Recognition Receptors*, PRRs), esančius ant antigeną pateikiančių ląstelių ir sukelia alergenui nespecifinį, trumpalaikį poveikį. Alergenų ir PAMPs kombinacija galimai gali sukelti geresnį ir ilgiau išliekantį teigiamą imuninį poveikį per trumpesnę laiko tarpą, kas gali padėti pagerinti pacientų gydymo laikymąsi ir mažinti terapijos kaštus. (80)

6.2.2 Rekombinantiniai alergenai ir molekulinė imunoterapija

Rekombinantiniai alergenų variantai yra genų inžinerijos būdu pagaminti natūralių, arba „laukinio tipo” (angl. *Wild-type*) alergenų analogai. Jie yra chemiškai modifikuoti taip, kad sumažintų IgE reaktyvumą, tačiau tuo pačiu išlaikytų alergenui specifinius T-ląstelių epitopus. Šios modifikacijos yra pasiekiamos naudojant tokias technikas kaip – fragmentaciją, oligomerizaciją, mutagenezę ir sekų rekonfigūravimą – tai įprastai sutrikdo alergenų struktūras ir taip sumažina jų alergenškumą. (81)

Nors šie ASIT variantai buvo efektyvūs antros stadijos klinikiniuose tyrimuose, jie neparodė pridėtų privalumų efektyvumo ar saugumo klausimais lyginant su dabar prieinamais standartizuotais alergenų ekstraktais. (3)

6.2.3 Probiotikų vaidmuo alergenų imunoterapijoje

Atlikti tyrimai rodo, kad žarnyno mikroflora gali turėti įtakos mūsų imuninei sistemai ir alerginių ligų formavimuisi. (82) Taip pat buvo pastebėta, kad nealergiški individai turi gausesnę pieno rūgšties bakterijų kolonizaciją žarnyne nei alergiški, kas galimai rodo apsauginį efektą prieš alerginius susirgimus. (66)

Kai kurie probiotikų tipai gali skatinti Th1 citokinų gamybą ir sukelti T_{reg} diferenciaciją. Mokslininkai teigia, kad probiotikų naudojimas su ASIT gali užkirsti kelią arba supresuoti neigiamą Th2 imuninio atsako poveikį ir stimuliuoti IgA gamybą gleivinių apsaugai. (66)

Rossi R et al. atliko tyrimą su 30 pacientų, sergančių AR, gydomų SLIT. Jiems buvo skirtas gydymas kartu su probiotikais (*Lactobacillus rhamnosus* LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01 ir FOS). Nustatyta tendencija, kad skyrus ASIT kartu su probiotikais, vidutinis simptomų ir vaistų vartojimo balas buvo mažesnis pacientų, kurie buvo gydomi kombinuota terapija, lyginant su tais, kurie buvo gydyti tik su SLIT, tačiau statistinis reikšmingumas šaltinyje nenurodytas. (83)

6.2.4 Kombinuota imunoterapija su monokloniniais antikūnais

Gydymo strategija, kombinuojant alergenų preparatus su monokloniniais antikūnais, selektyviai veikiančiais Th2 signalinį kelią, atveria naujas galimybes gerinti ASIT efektyvumą ir didinti ilgalaikę toleranciją. (3)

Omalizumabas yra humanizuotas monokloninis anti-IgE antikūnas, kuris jungiasi prie FcεRI didelio afiniteto ir FcεRII mažo afiniteto IgE receptorių, taip užkirsdamas kelią laisvų IgE sąveikai su ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus esančiais receptoriais. (66) Rezultatai iš kelių atliktų klinikinių tyrimų patvirtina idėją, kad omalizumabo naudojimas kartu su SCIT mažina sisteminių alerginių reakcijų riziką bei astmos simptomus labiau, nei gydymas vien SCIT. Visgi taip pat buvo pastebėta, kad pacientų, alergiškų žoliniais augalais astmos simptomų sumažėjimas buvo stebimas tik kol buvo skiriama kombinuota terapija – sumažėjimas nestebėtas nutraukus gydymą su omalizumabu. (3,59)

Omalizumabas gali būti naudingas preparatas naudojimui su ASIT, kuris didina imunoterapijos efektyvumą, tačiau šiuo metu trūksta didesnės apimties klinikinių tyrimų efektyvumui nustatyti. (84)

Be omalizumabo, yra tiriami ir kiti monokloniniai antikūnai – mepolizumabas, benralizumabas, bei reslizumabas. Pastebėta, kad pastarieji sumažinta eozinofilinę uždegimą, galimai gerindami ASIT klinikinius rezultatus eozinofiliniuose endotipuose. (58)

7. IŠVADOS

ASIT yra saugus ir efektyvus alergijų gydymo metodas. Tai vienintelė šiuo metu prieinama terapija, kuri orientuota į ligos etiopatogenezę, o ne priešsimptominį gydymą. Plačiausiai taikomi yra du ASIT tipai – poodinė (SCIT) ir poliežuvinė (SLIT). Jos skiriasi administravimo būdu – SCIT paremta poodinėmis injekcijomis nustatytais laiko intervalais sveikatos priežiūros įstaigoje, o SLIT – tablečių ar suspensijos vartojimu per os ir gali būti atliekama namų sąlygomis.

Statistiškai ASIT pasižymi geru saugumo profiliu. Dažniausiai gali pasireikšti lokalsios reakcijos – paraudimas, niežulys dūrio vietoje. Sisteminės reakcijos, tokios kaip anafilaksija taip pat gali pasireikšti, tačiau tikimybė yra maža.

ASIT efektyvumas priklauso nuo daugelio veiksnių – ar pacientas yra mono- ar polisensitizuotas, nuo tinkamo gydymo laikymosi ir nuo naudojamų alergenų preparatų. Šiuo metu praktikoje yra naudojami natūralūs alergenų ekstraktai ir alergoidai, kurie skiriasi savo saugumu, efektyvumu ir imunogeniškumu. Svarbi ir gydymo trukmė – mokslininkai sutinka, kad minimali gydymo ASIT trukmė turi būti 3 metai.

ASIT veikimas yra pagrįstas imunine moduliacija, nukreipiant IgE medijuotą Th2 atsaką į Th1 atsaką. Ankstyvojoje fazėje, administravus jau pirmąją ASIT dozę yra sumažinama putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvacija ir degranuliacija, ko pasekoje mažėja mediatorių išskyrimas, ir pirminis imuninis atsakas į alergeną. Visgi svarbiausią vaidmenį ASIT veikimo mechanizmuose atlieka T reguliaciniai limfocitai, gaminantys imunomoduliuojančius citokinus. Pagrindinis citokinas, koreguojantis imuninį atsaką yra T_{reg} (Tr1) gaminamas IL-10 – kuris skatina alergenų blokuojančių IgG ir IgA gamybą, supresuoja įgimtas limfoidines ląsteles, T_H17 limfocitus bei T_H2 efektorines ir putliąsias ląsteles, lemdamas alergenui specifinių IgE kiekio mažėjimą. B limfocitai taip pat vaidina labai svarbų vaidmenį ASIT, kadangi kaip ir T_{reg} limfocitai gamina imunosupresinius citokinus, kurie prisideda prie imunomoduliacijos. Visi šie imunologiniai veiksniai veikdami sinergistiškai mažina alergijos simptomus ir sukelia imuninę toleranciją alergenai.

ASIT rodo šiuolaikinę ir personalizuotą požiūrį į mediciną ir yra aktyviai tiriama nauji ASIT administravimo būdai ir kuriamos vakcinų technologijos, siekiant trumpinti gydymo trukmę, mažinti sisteminių šalutinių reiškinių riziką, gerinti gydymo prieinamumą ir efektyvumą. Tarp naujų ASIT tipų – intralimfinė, epikutaninė, intraderminė ir geriamoji. Pastaroji yra kol kas vienintelė patvirtinta alergijos žemės riešutams gydymui tiek JAV, tiek Europoje. Kiti ASIT tipai reikalauja papildomų klinikinių tyrimų siekiant įvertinti jų saugumą ir efektyvumą. Naujos vakcinų

technologijos, adjuvantų, monoklininių antikūnų bei probiotikų naudojimas kombinuotoje terapijoje skinasi kelią į veismingesnį ASIT skyrimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. da Silva ES, Fernandes AMS, Silva RC, de Souza LM, Sousa JEA, Orrico-Ferreira CM, et al. Long-Term Administration of BTH2 Hypoallergenic Vaccine Candidate Induces Hallmarks of Allergen Immunotherapy in Murine Model of *Blomia tropicalis*-Induced Asthma. *Biomedicines*. 2025 Nov;13(11):2657. doi:10.3390/biomedicines13112657
2. Moghanloo SA, Forouzanfar M, Jafarinia M, Fazlollahi MR, Kardar GA. A Comprehensive Overview of Allergen-Specific Immunotherapy Types, Recombinant and Natural Extract Allergens in the Diagnosis and Treatment of Allergies. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2022 Oct 30. doi:10.18502/ijaai.v21i5.11038
3. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):317–28. doi:10.1038/s41577-022-00786-1 PubMed PMID: 36253555; PubMed Central PMCID: PMC9575636.
4. Wraith DC, Krishna MT. Peptide allergen-specific immunotherapy for allergic airway diseases—State of the art. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):751–69. doi:10.1111/cea.13840
5. Matsuda M, Terada T, Kitatani K, Kawata R, Nabe T. Roles of type 1 regulatory T (Tr1) cells in allergen-specific immunotherapy. *Front Allergy*. 2022 Aug 3;3. doi:10.3389/falgy.2022.981126
6. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Sel*. 2022 Sep 6;6:167–232. doi:10.5414/ALX02331E PubMed PMID: 36178453; PubMed Central PMCID: PMC9513845.
7. Lee SP, Shin YS, Kang SY, Kim TB, Lee SM. Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy in Humans: A Systematic Review. *Immune Netw*. 2022 Feb 7;22(1):e12. doi:10.4110/in.2022.22.e12 PubMed PMID: 35291653; PubMed Central PMCID: PMC8901700.
8. Nakagome K, Nagata M. Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens*. 2021 Nov;10(11):1406. doi:10.3390/pathogens10111406
9. Pfaar O, Bilò MB, Csonka P, Blay F de, Gappa M, Gawlik R, et al. Improvement of the therapeutic management of allergic patients in Europe – An expert think tank’s position paper on allergen immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2025 Oct 1;18(10). doi:10.1016/j.waojou.2025.101109 PubMed PMID: 40861800.
10. Boursiquot JN, Gagnon R, Quirt J, Ellis AK. Allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024 Dec 16;20(3):66. doi:10.1186/s13223-024-00935-2
11. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, Zhu R, Kishore U, Renz H. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar 1;149(3):791–801. doi:10.1016/j.jaci.2022.01.016 PubMed PMID: 35093483.
12. Rhyou HI, Nam YH. Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma in Real World Practice. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Sep 30;12(1):99–109. doi:10.4168/aa.2020.12.1.99 PubMed PMID: 31743967; PubMed Central PMCID: PMC6875479.

13. Kim IS. New approaches to immunotherapy in house dust mite allergy. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Oct 25;66(4):161–8. doi:10.3345/cep.2022.00479
14. Ehsani K, Mozafari K, Davoudpour M. Loss of Tolerance in Long-Term Allergen Immunotherapy: A Case of Late-Onset Systemic Anaphylaxis. *Cureus*. 17(9):e93510. doi:10.7759/cureus.93510 PubMed PMID: 41179079; PubMed Central PMCID: PMC12571693.
15. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*. 2022 Jan 8;11(2):212. doi:10.3390/cells11020212 PubMed PMID: 35053328; PubMed Central PMCID: PMC8774202.
16. Aarestrup FM, Taketomi EA, Galvão CES, Gagete E, Arruda ACNM, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. *World Allergy Organ J*. 2022 Oct 1;15(10). doi:10.1016/j.waojou.2022.100697 PubMed PMID: 36254179.
17. Bogacz-Piaseczyńska A, Bożek A. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Alergol Pol - Pol J Allergol*. 2024;11(3):257–63. doi:10.5114/pja.2024.142500
18. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jan 1;151(1):147–58. doi:10.1016/j.jaci.2022.09.020
19. Gioacchino MD, Cosmi L, Gangemi S, Patella V, Canonica GW. Underuse of allergen immunotherapy: a call to action. *Explor Asthma Allergy*. 2025 Oct 10;3:100993. doi:10.37349/ea.2025.100993
20. Leung CWM, Chu HC, Leung JCH, Leung TF. Indications for house dust mite allergen-specific immunotherapy. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2023 Oct;29(5):469–71. doi:10.12809/hkmj2310696 PubMed PMID: 37749053.
21. Almaci M, Treudler R, Breiding M, Köhli A, Lange L, Pföhler C, et al. Allergen immunotherapy-induced anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025 Jun 1;134(6):724–30. doi:10.1016/j.anai.2025.02.012
22. Alvaro□Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User’s Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31(S25):1–101. doi:10.1111/pai.13189
23. Izmailovich M, Semenova Y, Abdushukurova G, Mukhamejanova A, Dyussupova A, Faizova R, et al. Molecular Aspects of Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Cells*. 2023 Jan 20;12(3):383. doi:10.3390/cells12030383 PubMed PMID: 36766723; PubMed Central PMCID: PMC9913438.
24. Yang L, Yang Y, Xu Q, Zhang W, Jiang Q, Li W, et al. Specific IgE and IgG4 Profiles of House Dust Mite Components in Allergen-Specific Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Feb 7;12:786738. doi:10.3389/fimmu.2021.786738 PubMed PMID: 35197963; PubMed Central PMCID: PMC8858833.

25. Qin R, Fu W, Huang R, Xian M, Guo Y, He L, et al. Predicting allergen immunotherapy efficacy based on early maintenance phase response in routine clinical practice. *World Allergy Organ J.* 2024 Nov 14;17(12):100986. doi:10.1016/j.waojou.2024.100986 PubMed PMID: 39634515; PubMed Central PMCID: PMC11613417.
26. Xia C, Yan R, Wang Q. [Compliance and withdraw reason of sublingual immunotherapy in 245 patients with allergic rhinitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Apr;37(4):277–81. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.04.008 PubMed PMID: 36987958; PubMed Central PMCID: PMC10406598.
27. Nakagome K, Nagata M. Role of Allergen Immunotherapy in Asthma Treatment and Asthma Development. *Allergies.* 2021 Mar;1(1):33–45. doi:10.3390/allergies1010003
28. Pitsios C, Petalas K, Dimitriou A, Parperis K, Gerasimidou K, Chliva C. Workup and Clinical Assessment for Allergen Immunotherapy Candidates. *Cells.* 2022 Jan;11(4):653. doi:10.3390/cells11040653
29. El-Qutob D, Letrán A, Matheu V, Fernandez-Caldas E. Cancer: Still a contraindication for allergen immunotherapy?: Specific immunotherapy and cancer. *World Allergy Organ J.* 2021 Oct 1;14(10). doi:10.1016/j.waojou.2021.100597 PubMed PMID: 34786035.
30. Alvaro Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 May;31(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13189 PubMed PMID: 32436290; PubMed Central PMCID: PMC7317851.
31. Gehrt F, Xu Q, Baiardini I, Canonica GW, Pfaar O. Adherence in allergen immunotherapy: Current situation and future implications. *Allergol Sel.* 2022 Nov 21;6:276–84. doi:10.5414/ALX02318E PubMed PMID: 36457724; PubMed Central PMCID: PMC9707370.
32. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;17(1):55–9. doi:10.1097/ACI.0000000000000335 PubMed PMID: 27906697; PubMed Central PMCID: PMC5644500.
33. Akinfenwa O, Rodríguez-Domínguez A, Vrtala S, Valenta R, Campana R. Novel vaccines for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;21(1):86–99. doi:10.1097/ACI.0000000000000706 PubMed PMID: 33369572; PubMed Central PMCID: PMC7810419.
34. Coutinho C, Lourenco T, Fernandes M, Lopes A, Spinola Santos A, Pereira Barbosa M. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens: safety profile assessment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;54(02):77. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.194
35. Dhamija Y, Epstein TEG, Bernstein DI. Systemic Allergic Reactions and Anaphylaxis Associated with Allergen Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022 Feb;42(1):105–19. doi:10.1016/j.iac.2021.09.012 PubMed PMID: 34823741.
36. Demoly P, Zakariya M, Dávila I, Scibilia G, Ortolani V, Domínguez Ortega J, et al. Allergy to Cats: Current Perspectives and Therapeutic Options. *Clin Transl Allergy.* 2026 Mar 3;16(3):e70152. doi:10.1002/clt2.70152 PubMed PMID: 41775651; PubMed Central PMCID: PMC12956482.

37. VURAL SOLAK GT, AKSU K, SOLAK Y, DEMİR Ş, ÇUHADAR ERÇELEBİ D, KÖYCÜ BUHARİ G, et al. Characteristics of adverse reactions due to subcutaneous allergen immunotherapy applied between 2011-2021: Single center experience. *Tuberc Thorax*. 71(4):20239604. doi:10.5578/tt.20239604 PubMed PMID: 38152006; PubMed Central PMCID: PMC11390066.
38. Incorvaia C, Cavaliere C, Schroeder JW, Leo G, Nicoletta F, Barone A, et al. Safety and adverse reactions in subcutaneous allergen immunotherapy: a review. *Acta Biomed Atenei Parm*. 2023 Aug 3;94(4):e2023172–e2023172. doi:10.23750/abm.v94i4.14239
39. Aarestrup FM, Taketomi EA, Galvão CES, Alves GB, Lira GV de AG, Gonçalves MR, et al. Transition between subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy: Recommendations of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI). *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024 Aug 1;3(3). doi:10.1016/j.jacig.2024.100281 PubMed PMID: 38975257.
40. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health – Eur*. 2022 Feb 1;13. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100275 PubMed PMID: 34901915.
41. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, Zidarn M, Rijavec M. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Immune Mechanisms of Induced Protection and Tolerance. *Cells*. 2021 Jul;10(7):1575. doi:10.3390/cells10071575
42. Sahiner UM, Giovannini M, Escribese MM, Paoletti G, Heffler E, Alvaro Lozano M, et al. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. *J Pers Med*. 2023 May 17;13(5):845. doi:10.3390/jpm13050845 PubMed PMID: 37241015; PubMed Central PMCID: PMC10223594.
43. Selcuk A, Baysan A. Venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis with high serum tryptase level. *Hum Vaccines Immunother*. 17(6):1599–603. doi:10.1080/21645515.2020.1846398 PubMed PMID: 33651660; PubMed Central PMCID: PMC8115573.
44. Selcuk A, Baysan A. Venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis with high serum tryptase level. *Hum Vaccines Immunother*. 17(6):1599–603. doi:10.1080/21645515.2020.1846398 PubMed PMID: 33651660; PubMed Central PMCID: PMC8115573.
45. Rijavec M, Inkret J, Bidovec-Stojković U, Carli T, Frelih N, Kukec A, et al. Fatal Hymenoptera Venom–Triggered Anaphylaxis in Patients with Unrecognized Clonal Mast Cell Disorder—Is Mastocytosis to Blame? *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(22):16368. doi:10.3390/ijms242216368
46. Floyd ML, Adams KE, Golden DBK. Updates and Recent Advances on Venom Immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy*. 2023 Apr 29;1–19. doi:10.1007/s40521-023-00336-7 PubMed PMID: 37361640; PubMed Central PMCID: PMC10148014.
47. Rahman RS, Wesemann DR. Immunology of allergen immunotherapy. *Immunother Adv*. 2022 Jan 1;2(1):ltac022. doi:10.1093/immadv/ltac022

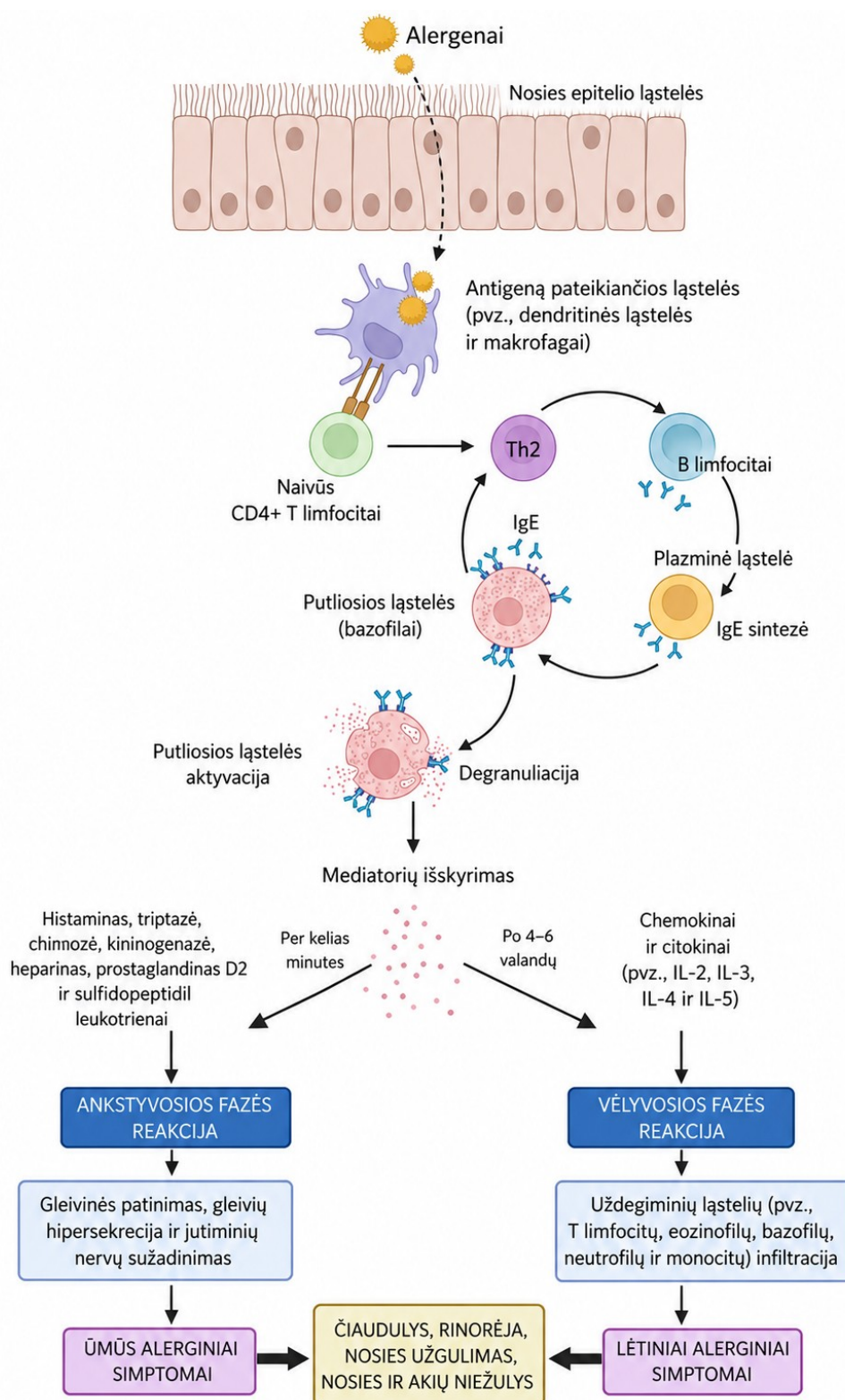
48. Tan TJ, Delgado-Dolset MI, Escribese MM, Barber D, Layhadi JA, Shamji MH. Biomarkers of AIT: Models of prediction of efficacy. *Allergol Sel.* 2022 Nov 21;6:267–75. doi:10.5414/ALX02333E PubMed PMID: 36457722; PubMed Central PMCID: PMC9707369.
49. Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med.* 2022 Apr 7;9. doi:10.3389/fmed.2022.874114
50. Zhou X, Simonin EM, Jung YS, Galli SJ, Nadeau KC. Role of allergen immunotherapy and biologics in allergic diseases. *Curr Opin Immunol.* 2024 Dec;91:102494. doi:10.1016/j.coi.2024.102494 PubMed PMID: 39357079; PubMed Central PMCID: PMC11609009.
51. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol.* 2011 Feb;163(2):131–46. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04296.x PubMed PMID: 21175592; PubMed Central PMCID: PMC3043304.
52. Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Mar 24;8(1):138. doi:10.1038/s41392-023-01344-4
53. Zoabi Y, Levi-Schaffer F, Eliashar R. Allergic Rhinitis: Pathophysiology and Treatment Focusing on Mast Cells. *Biomedicines.* 2022 Oct;10(10):2486. doi:10.3390/biomedicines10102486
54. López JF, Bel Imam M, Satitsuksanoa P, Lems S, Yang M, Hwang YK, et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy. *Asia Pac Allergy.* 2022 Oct 31;12(4):e45. doi:10.5415/apallergy.2022.12.e45 PubMed PMID: 36452016; PubMed Central PMCID: PMC9669467.
55. Kappen JH, Durham SR, Veen HI 't, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2017 Jan 1;11(1):73–86. doi:10.1177/1753465816669662
56. Jiménez-Saiz R, Patil SU. The multifaceted B cell response in allergen immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 Oct 5;18(12):66. doi:10.1007/s11882-018-0819-1 PubMed PMID: 30291463; PubMed Central PMCID: PMC6277970.
57. Martín-Cruz L, Palomares O. Allergen-Specific Immunotherapy and Trained Immunity. *Allergy.* 2025;80(3):677–89. doi:10.1111/all.16423
58. Tamaş TP, Ciurariu E. Allergen Immunotherapy: Pitfalls, Perks and Unexpected Allies. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 9;26(8):3535. doi:10.3390/ijms26083535 PubMed PMID: 40332034; PubMed Central PMCID: PMC12027104.
59. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy.* 2018 Jun;10(7):579–93. doi:10.2217/imt-2017-0138 PubMed PMID: 29569506; PubMed Central PMCID: PMC5994829.
60. Kim CK, Callaway Z, Park JS, Pawankar R, Fujisawa T. Biomarkers in allergen immunotherapy: Focus on eosinophilic inflammation. *Asia Pac Allergy.* 2024 Mar;14(1):32–8.

- doi:10.5415/apallergy.0000000000000129 PubMed PMID: 38482456; PubMed Central PMCID: PMC10932480.
61. Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(1):2. doi:10.1007/s11882-020-00977-7 PubMed PMID: 33313967; PubMed Central PMCID: PMC7733588.
 62. Cox L. Grand Challenges in Allergen Immunotherapy. *Front Allergy.* 2021 Aug 5;2. doi:10.3389/falgy.2021.710345
 63. Aßmus K, Meissner M, Kaufmann R, Valesky EM. Benefits and limitations of sting challenge in hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel.* 2021 Jan 18;5:45–50. doi:10.5414/ALX02148E PubMed PMID: 33490858; PubMed Central PMCID: PMC7814776.
 64. Al-Shouli ST. Advances in Allergen Immunotherapy and Safety. *Vaccines.* 2025 Feb 23;13(3):221. doi:10.3390/vaccines13030221 PubMed PMID: 40266074; PubMed Central PMCID: PMC11946736.
 65. Lao-Araya M. Novel Approaches to Allergen Immunotherapy for Respiratory Allergies. *Pharmaceuticals.* 2024 Nov;17(11):1510. doi:10.3390/ph17111510
 66. Ramchandani R, Lucyshyn R, Linton S, Ellis AK. Breaking the mold: nontraditional approaches to allergen immunotherapy for environmental allergens. *Immunotherapy.* 2024 Oct 27;16(18–19):1153–69. doi:10.1080/1750743X.2024.2408216 PubMed PMID: 39382452.
 67. Becker S, Fassio F, Muñoz-Cano R, Klimek L, Vidal C, Heath M, et al. Major Allergen Content in Allergen Immunotherapy Products: The Limited Value of Numbers. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2022 Oct 10;32(5):345–56. doi:10.18176/jiaci.0822
 68. [acaai-mixinginstructionguide.pdf?utm_source=chatgpt.com](https://college.acaai.org/sites/default/files/acaai-mixinginstructionguide.pdf?utm_source=chatgpt.com) [Internet]. [cited 2026 Apr 26]. Available from: https://college.acaai.org/sites/default/files/acaai-mixinginstructionguide.pdf?utm_source=chatgpt.com
 69. Atipas K, Kanjanawasee D, Tantilipikorn P. Intradermal Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: Current Evidence. *J Pers Med.* 2022 Aug 21;12(8):1341. doi:10.3390/jpm12081341 PubMed PMID: 36013290; PubMed Central PMCID: PMC9409804.
 70. Pongracic JA, Gagnon R, Sussman G, Siri D, Oriel RC, Brown-Whitehorn TF, et al. Long-Term Safety of Epicutaneous Immunotherapy in Peanut-Allergic Children: An Open-Label Active Treatment (REALISE Study). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025 May 1;13(5):1190–1200.e3. doi:10.1016/j.jaip.2025.02.024 PubMed PMID: 40023371.
 71. Ravindran M, Sampson HA, Kim EH, Bee KJ, Green TD, Burks AW. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *Allergy.* 2025;80(1):63–76. doi:10.1111/all.16324
 72. Castenmiller C, Van Ree R. Emerging Allergen Immunotherapy Approaches: Impact on Intradermal and Subcutaneous Strategies in Food Allergy Treatment. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2026 Feb 5;36(1):1–11. doi:10.18176/jiaci.1130
 73. Wang Z, Wu L, Wang W. Innovative delivery systems for epicutaneous immunotherapy. *Front Immunol.* 2023 Aug 22;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1238022

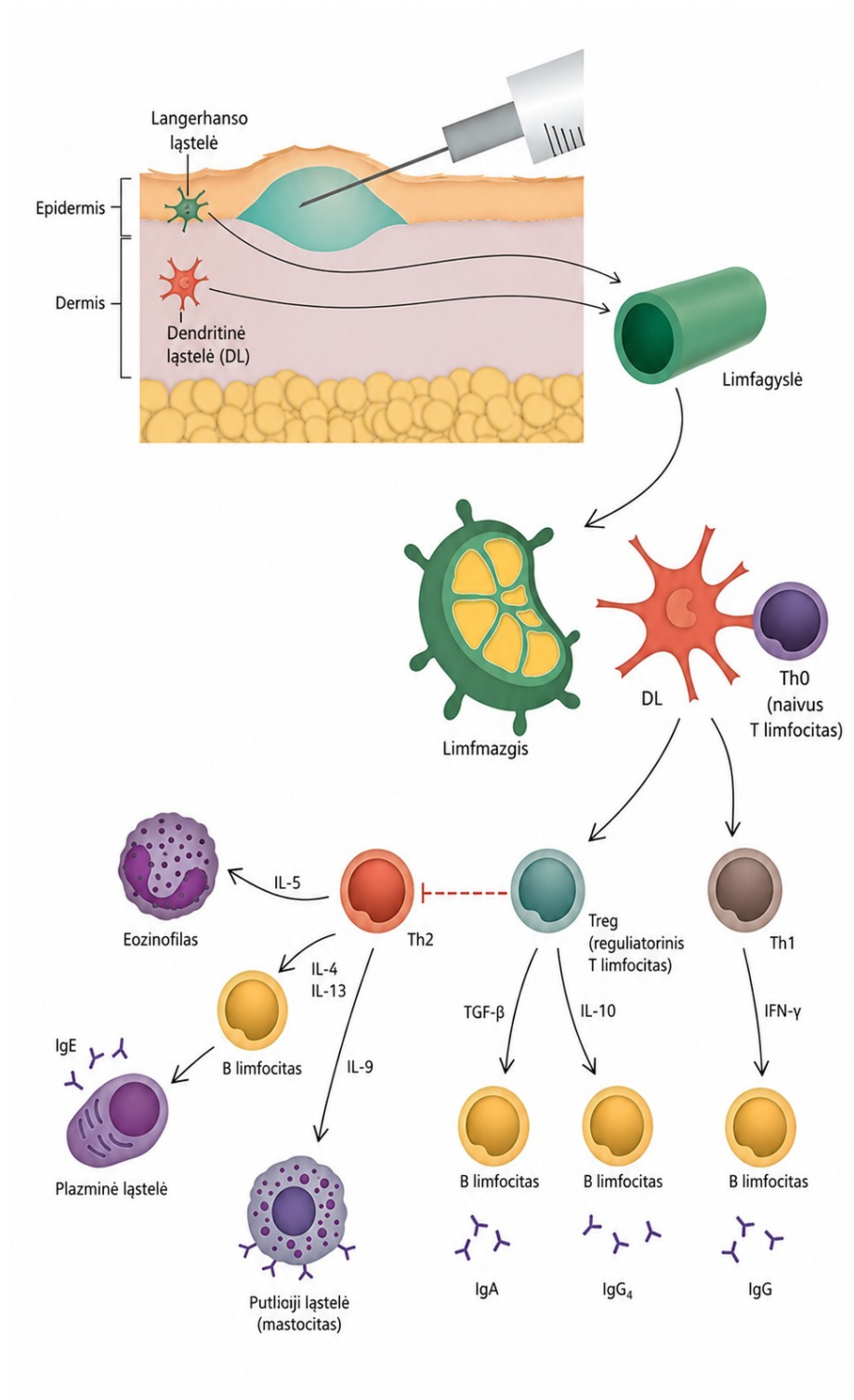
74. Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, Wise SK, Abdullah B. Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(6):e12055. doi:10.1002/cla2.12055
75. Flory S, Hviid-Vyff B, Šošić L, Schmid JM, Ahlbeck L, Widmer ECJ, et al. How to hit the allergy target: A critical appraisal of intralymphatic immunotherapy with practical recommendations on ultrasound-guided injections. *Allergy*. 2024;79(8):2222–34. doi:10.1111/all.16138
76. McHenry M, Bégin P, Chan ES, Latrous M, Kim H. Food oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2025 Feb 12;20(3):82. doi:10.1186/s13223-025-00948-5
77. Barshow SM, Kulis MD, Burks AW, Kim EH. Mechanisms of Oral Immunotherapy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;51(4):527–35. doi:10.1111/cea.13824 PubMed PMID: 33417257; PubMed Central PMCID: PMC9362513.
78. Reinwald S, Rolland JM, O’Hehir RE, van Zelm MC. Peanut oral immunotherapy: current trends in clinical trials. *Immunother Adv*. 2022 Jan 1;2(1):ltac004. doi:10.1093/immadv/ltac004
79. Lin YJ, Zimmermann J, Schülke S. Novel adjuvants in allergen-specific immunotherapy: where do we stand? *Front Immunol*. 2024 Feb 23;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1348305
80. Diamant Z, Maaren M van, Muraro A, Jesenak M, Striz I. Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright. *Respir Med*. 2023 Apr 1;210. doi:10.1016/j.rmed.2023.107125 PubMed PMID: 36702170.
81. Zheng Y, Subiza JL. Vaccines and adjuvants in allergen specific immunotherapy: current status and future directions. *Allergy Med*. 2025 Dec 1;6:100065. doi:10.1016/j.allmed.2025.100065
82. Mishra T, Sasanka KK, TY SS, Bano G, Panda S, Raj MM, et al. Efficacy of Lactobacillus and Bifidobacterium in Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Cureus*. 17(7):e87644. doi:10.7759/cureus.87644 PubMed PMID: 40786436; PubMed Central PMCID: PMC12335737.
83. Furci F, Caminati M, Crisafulli E, Senna G, Gangemi S. The intriguing possibility of using probiotics in allergen-specific immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2023 Feb;16(2):100751. doi:10.1016/j.waojou.2023.100751
84. Bozek A, Kozłowska R, Misiołek M, Ściński W, Gawlik R. Omalizumab added to allergen immunotherapy increased the effect of therapy in patients with severe local allergic rhinitis. *Hum Vaccines Immunother*. 2022 Nov 30;18(6):2097818. doi:10.1080/21645515.2022.2097818 PubMed PMID: 35816437.
85. Scheurer S, Toda M. Epicutaneous immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Dec 1;45:25–9. doi:10.1016/j.aller.2017.09.007
86. Poodinēs imunoterapijos paveikslas. <https://www.msaac.com/subcutaneous-immunotherapy>
87. Poliežuvinės imunoterapijos paveikslas. <https://allergypacific.com/sublingual-immunotherapy-treatment/>
88. FCεRI receptorių ant PL, prie kurio jungiasi IgE ir alergenai, paveikslas. <https://www.biorender.com/template/ige-operates-through-the-fc-receptor-fceri-on-mast-cells>

89. Viaskin pleistro paveikslas. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-33292-1_18
90. ILIT administravimas į limfmazgį su UG, paveikslas sugeneruotas naudojant DI (Open AI)
91. Palforzia OIT tabletės riešutų alergijai gydyti, paveikslas.
<https://www.fox32chicago.com/news/new-palforzia-treatment-for-peanut-allergies-allowing-kids-to-lead-more-normal-lives>

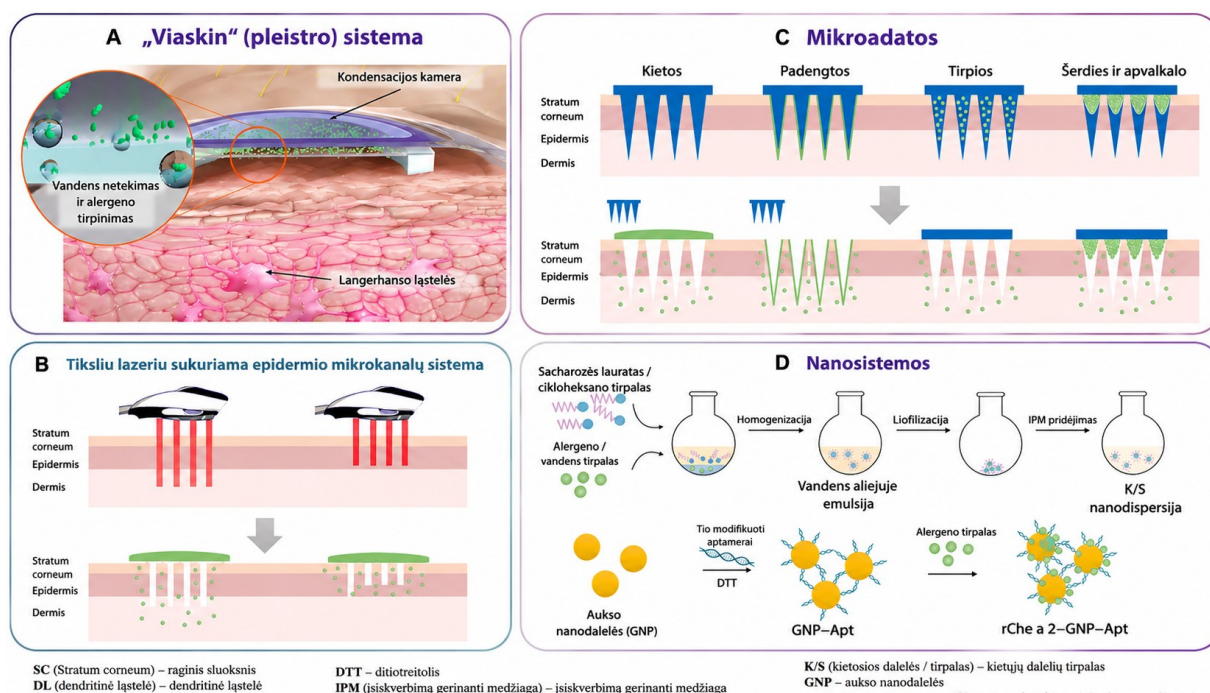
PRIEDAI



1 priedas. Alerginių susirgimų patogenezė. Ankstyvoji ir vėlyvoji fazės. (49)



2 priedas: IDIT veikimo mechanizmas. (69)



3 priedas. Kiti inovatyvūs EPIT taikymo būdai. A - aprašytas Viaskin pleistras, B – epidermio pažeidimas alergenui administruoti lazerio pagalba, C – mikroadatinė sistema, kuri yra padengta alergenais, D – nanoalergenų sistema. (73)