

© Коллектив авторов, 2003

А. Н. Пампура, Н. Н. Погомий, Ю. С. Смолкин, А. А. Чебуркин

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Проведено сравнительное исследование эффективности инъекционной и сублингвальной специфической иммунотерапии (СИТ) аллергенами из домашней пыли у детей с атопическим дерматитом. Показано достоверное уменьшение индекса SCORAD и площади пораженной поверхности кожи у детей при использовании инъекционной и сублингвальной СИТ по отношению к группе сравнения. Выявлено превентивное действие СИТ на расширение спектра сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом. Анализ полученных данных позволил разработать показания к СИТ у детей с атопическим дерматитом, имеющих сенсибилизацию аллергенами домашней пыли.

Comparative study of injection and sublingual specific immunotherapy (SIT) efficacy by home dust allergens in patients with atopic dermatitis was performed. Authors showed significant reducing of SCORAD index and square of skin lesion in patients received injection and sublingual SIT in comparison with control group. Preventive SIT influence upon expansion of spectrum of sensitization in children with atopic dermatitis. Analysis of examination data permitted to outwork indications to SIT in cases of pediatric atopic dermatitis with home dust sensitization.

Разработка концепции аллергического воспаления в значительной степени изменила подходы к терапии аллергических заболеваний, в том числе и атопического дерматита (АД). В связи с этим широкое распространение получили противовоспалительные препараты системного и местного действия (глюкокортикоиды, антигистаминные и др.).

Однако наличие побочных эффектов фармакотерапии, а также ее высокая стоимость в значительной степени ограничивают использование данных препаратов. Кроме того, медикаментозное лечение не влияет существенно на иммунные механизмы развития АД, поэтому лекарственная профилактика обострений заболевания в тех случаях, когда воздействие аллергена на организм устранить невозможно, недостаточно эффективна. Большинство исследователей считают, что вызвать толерантность к аллергену и тем самым получить длительную ремиссию атопического заболевания можно путем проведения специфической иммунотерапии (СИТ). Эффективность СИТ доказана при лечении больных аллергическим ринитом и реакциями на укусы насекомых [17, 20]. В последние годы положительные результаты получены при применении СИТ пылевыми, эпидермальными и грибковыми аллергенами у детей с атопической бронхиальной астмой

[1, 3, 20]. Показано, что использование СИТ на ранних этапах развития атопического заболевания может модифицировать естественное течение болезни [4, 5]. Предварительные данные свидетельствуют, что СИТ у детей с аллергическим риноконъюнктивитом способна предупредить развитие бронхиальной астмы [8, 9].

В рекомендациях ВОЗ [3], с учетом данных Glover M. T., Atherton D. J. [7] и Leroy B. и др. [10], указывается на возможность использования СИТ при АД только в поисковых исследованиях. В ряде исследований отечественных аллергологов показан положительный эффект СИТ у детей с атопическим дермореспираторным синдромом [1, 2]. Данные зарубежных исследователей об эффективности СИТ у детей с АД противоречивы [6, 15]. В значительной мере это объясняется сложностью оценки состояния детей с АД и формирования групп больных для анализа эффективности терапии. Трудности в оценке результативности СИТ связаны также с неопределенным прогнозом АД у детей, который по мере взросления ребенка обычно прогрессирует за счет развития поливалентной сенсибилизации, формирования респираторной аллергии.

Необходимо подчеркнуть, что в зависимости от метода введения аллергена эффективность СИТ опре-

деляется различными механизмами. К сожалению, в настоящее время имеются лишь единичные исследования сравнительной результативности различных методов СИТ [11].

Цель исследования — определить эффективность сублингвальной и инъекционной СИТ аллергеном домашней пыли у детей с АД. В соответствии с данной целью были поставлены следующие задачи: 1) установить динамику тяжести клинических проявлений АД у детей на фоне инъекционной и сублингвальной СИТ; 2) определить влияние СИТ на развитие поливалентной сенсibilизации (гиперчувствительности) у детей с АД; 3) определить побочные эффекты и безопасность применения СИТ; 4) разработать показания к проведению СИТ аллергеном домашней пыли детям с АД.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено у 54 больных (25 девочек и 29 мальчиков) в возрасте от 4 до 12 лет с АД. У 19 детей была диффузная и у 35 — распространенная форма АД.

С целью выявления причинно значимой сенсibilизации всем детям с АД 1 раз в год проводили кожные скарификационные пробы с «подозреваемыми» аллергенами, включая бытовые, пищевые, пыльцевые и эпидермальные. Определение специфических IgE к различным аллергенам производили методом RAST. Диагностику пищевой аллергии дополняли оценкой результатов открытых провокационных проб с пищевыми продуктами.

Учитывая значительные сложности объективизации оценки проявлений АД, использовали балльную шкалу степени тяжести симптомов — SCORAD (scoring of atopic dermatitis) — шкала АД, разработанная группой ученых европейских стран [14]. В шкале SCORAD выделено 6 объективных признаков: 1) эритема (гиперемия), 2) отек / папулообразование, 3) мокнутие / корки, 4) экскориация, 5) лихенификация, 6) сухость. Каждый признак оценивали от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие, 1 — легкий, 2 — средний, 3 — тяжелый). Оценка субъективных признаков включала зуд, нарушения сна и проводилась детьми или их родителями за последние 3 дня/ночи. Интенсивность

зуда и степень нарушения сна оценивали по 10-балльной шкале (от 0 до 10). Далее производили расчет величины индекса SCORAD по формуле:  $SCORAD = A/5 + 7 \cdot B/2 + C$ , где А — площадь пораженной кожи, %; В — сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, экскориация, лихенификация, сухость); С — сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Клиническая оценка эффективности терапии включала также учет динамики площади пораженной кожи, изменения спектра сенсibilизации, появления симптомов бронхиальной астмы.

Наблюдение за детьми осуществляли на протяжении 2 лет. У большинства детей отмечалось упорное течение АД, с выраженным обострением в осенне-весенние периоды, и в течение последнего года отмечалось не менее 3 обострений. До начала исследования все дети имели гиперчувствительность к аллергенам домашней пыли, что подтверждалось положительными скарификационными кожными пробами и выявлением специфических IgE к аллергенам домашней пыли. Больные ранее не получали СИТ. Перед включением в исследование всем родителям были даны рекомендации по снижению концентрации пылевых аллергенов в квартире.

В исследование не были включены дети с сопутствующей сенсibilизацией к эпидермальным аллергенам, наличием выраженного положительного эффекта элиминационных мероприятий в течение 3 месяцев. Обследуемые дети были распределены на 3 группы: 1-я группа — 22 больных, получавших СИТ инъекционным способом; 2-я группа — 15 больных, получавших СИТ сублингвальным способом; 3-я группа — 17 больных, получавших симптоматическую (антигистаминные препараты 1-го и/или 2-го поколения, иммуноглобулин противоаллергический — 6 детей, гистаглобулин — 11 больных) терапию (группа сравнения).

Характер местной терапии, включавшей в себя глюкокортикоиды, у детей всех групп существенно не отличался. У 6 детей, которым в дальнейшем проводили СИТ, до начала исследования имелось

Таблица 1

Возрастной состав больных и число детей с различной распространенностью АД

Терапия	Число детей	Средний возраст, годы	Форма АД	
			диффузная	распространенная
Инъекционная СИТ	22	8,77 ± 0,46	10	12
Сублингвальная СИТ	15	8,4 ± 0,77	5	10
Стандартная	17	7,82 ± 0,70	4	13

сочетание АД с atopической бронхиальной астмой. У детей группы сравнения до начала исследования бронхиальной астмы не выявлялось.

Клинические характеристики детей представлены в табл. 1.

У ряда детей, наряду с бытовой сенсibilизацией, выявлялась и гиперчувствительность к пищевым аллергенам. Так, в 1-й группе была выявлена клинически значимая сенсibilизация к пищевым аллергенам у 8 детей, во 2-й группе — у 4 больных и в 3-й группе — у 5 детей.

Наследственная отягощенность по atopическим заболеваниям отмечалась у 23 детей, частота ее встречаемости у больных разных групп существенно не

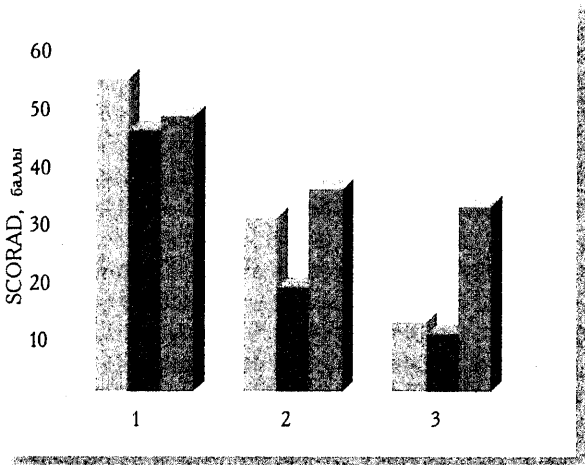


Рис. 1. Динамика значений индекса SCORAD у детей с atopическим дерматитом в зависимости от метода лечения. Здесь на рис. 2—3: 1 — до лечения, 2 — через 12 месяцев лечения, 3 — через 24 месяца лечения, ■ 1-я группа, ■ 2-я группа, ■ 3-я группа.

отличалась. В 1-й группе она составила 45,5%, во 2-й группе — 40% и в 3-й группе — 41,1%.

СИТ аллергенами из домашней пыли проводили стандартными водно-солевыми экстрактами аллергенов (10 000 PNU в 1 мл) производства объединения «Биомед» им. И. И. Мечникова. Как при инъекционной, так и при сублингвальной СИТ использовали постепенное введение возрастающих доз лечебных аллергенов, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу. Последнюю применяли не менее 2 лет, в среднем 2 года 4 месяца ± 2 месяца. При сублингвальной СИТ аллерген, растворенный в глицерине, в течение 3 мин находился под языком, после чего проглатывался.

### Результаты и их обсуждения

Данные, полученные при клиническом обследовании детей до начала терапии, были оценены в соответствии с критериями SCORAD, при этом достоверных различий в исследуемых группах не было выявлено. На момент выписки из отделения все дети

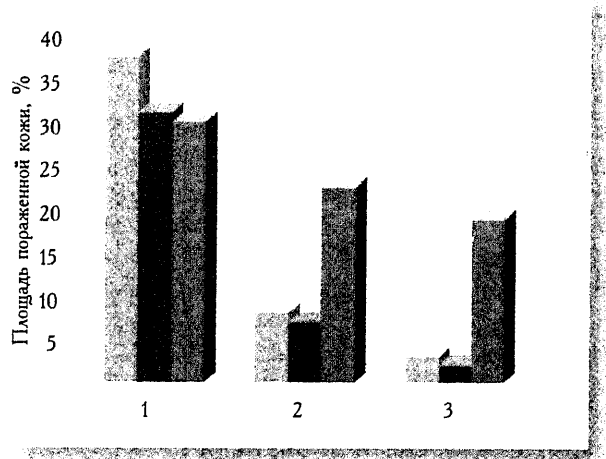


Рис. 2. Динамика площади пораженной кожи у детей с atopическим дерматитом в зависимости от метода лечения.

находились в периоде ремиссии АД, что свидетельствовало об адекватности терапии во всех группах.

У детей 1-й группы отмечалось достоверное снижение индекса SCORAD ( $p < 0,05$ ) через 12 месяцев инъекционной СИТ. При контрольном осмотре через 24 месяца выявлялось достоверное уменьшение индекса SCORAD по сравнению с его уровнем через 12 месяцев СИТ ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Во 2-й группе детей при анализе, проведенном через 12 месяцев после начала сублингвальной СИТ, также определялось достоверное снижение индекса SCORAD по сравнению с его уровнем до терапии ( $p < 0,05$ ). Через 24 месяца было выявлено достоверное уменьшение индекса SCORAD по сравнению с оценкой, выполненной через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ).

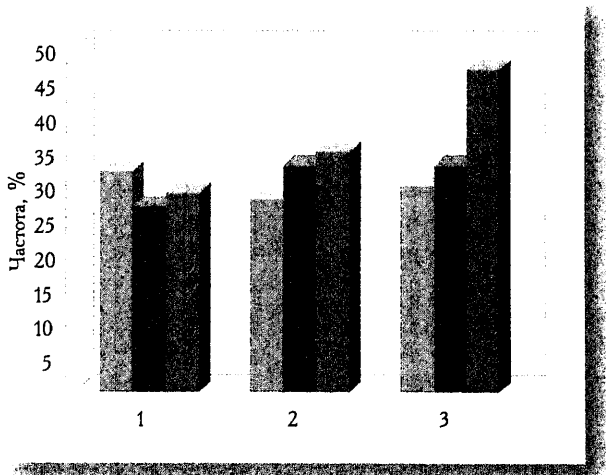


Рис. 3. Динамика числа больных atopическим дерматитом с поливалентной сенсibilизацией в зависимости от метода лечения.

Таблица 2

**Количество обострений АД у детей в зависимости от метода терапии**

Метод лечения	Количество обострений в течение года		
	до включения в исследование	в течение 1-го года терапии	в течение 2-го года терапии
Инъекционная СИТ (n=22)	5,34 ± 0,61	4,19 ± 0,62	1,64 ± 0,44*
Сублингвальная СИТ (n=15)	5,1 ± 0,47	4,22 ± 0,67	1,57 ± 0,35
Стандартная (n=17)	4,84 ± 0,61	4,3 ± 0,52	3,79 ± 0,67

\* $p < 0,05$  при сравнении показателей до включения в исследование и в течение 2-го года терапии.

В 3-й группе детей не выявлялось достоверного снижения индекса SCORAD как через 12, так и через 24 месяца по сравнению с его уровнем до начала лечения.

При сравнительном анализе не было обнаружено достоверной разницы индекса SCORAD между детьми 1-й и 2-й групп при его оценке до и в течение СИТ (12 и 24 месяцев). Выявлялись достоверно меньшие индексы SCORAD у детей 1-й и 2-й групп, чем у больных 3-й группы через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). Через 2 года терапии отмечалось дальнейшее увеличение разницы по индексу SCORAD между группами детей, получавших СИТ, и больных группы сравнения.

При динамическом наблюдении показано достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение площади пораженной кожи у детей 1-й группы при обследовании через 12 месяцев инъекционной СИТ (рис. 2). При оценке через 24 месяца выявлялось дальнейшее уменьшение площади пораженной кожи по сравнению с данными, полученными через 12 месяцев от начала исследования ( $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты получены и в группе детей, получавших сублингвальную СИТ. В 3-й группе не зафиксировано достоверного уменьшения площади пораженной поверхности кожи через 12 и 24 месяца наблюдения.

При сравнительном анализе выявлено, что до начала терапии площадь пораженной поверхности кожи у детей из 1-й, 2-й и 3-й групп достоверно не различалась, тогда как через 12 и 24 месяца площадь поражения кожи у детей 1-й и 2-й групп была достоверно меньше, чем у детей 3-й группы ( $p < 0,05$ ).

Количество обострений АД в течение года у детей 1-й и 2-й групп достоверно снижалось во время 2-го года СИТ, в 3-й группе не отмечалось уменьшения рецидивов заболевания (табл. 2).

Одним из ключевых моментов в прогрессировании atopических заболеваний является появление гипер-

чувствительности к новым аллергенам, что может способствовать изменению клинических проявлений АД, а также индуцировать развитие «аллергического марша». Полученные результаты представлены на рис. 3. В 1-й группе количество детей с гиперчувствительностью к 2 и более аллергенам практически не изменилось в течение 2 лет и колебалась от 32% до 28%. Во 2-й группе детей поливалентная гиперчувствительность была зафиксирована у 27% детей до начала терапии и у 33% через 2 года проведения сублингвальной СИТ. В 3-й группе до начала исследования поливалентная гиперчувствительность определялась у 29% детей, а через 2 года количество детей, имевших поливалентную гиперчувствительность, возросло до 47%.

Необходимо подчеркнуть, что за 2 года наблюдения детей 1-й и 2-й групп отмечен всего один случай развития бронхиальной астмы, что составляет 2,7%, тогда как в группе детей, получавших стандартную терапию, зафиксировано 4 аналогичных случая (23,5%). При этом общее количество детей 1-й и 2-й групп, имеющих бронхиальную астму, составило 18,9%.

Побочные реакции в виде локального отека и гиперемии в месте введения аллергена при проведении СИТ были отмечены у 8 (47%) детей 1-й группы. Местные реакции возникали при введении высоких доз аллергена (1 : 100, 1 : 10). Во всех случаях отек и гиперемия нивелировались в течение 30 мин после инъекции. При проведении сублингвальной СИТ побочных эффектов не выявлялось.

Поливалентная гиперчувствительность, заключающаяся в сочетании клинически значимой сенсибилизации к пищевым и бытовым аллергенам, у детей с АД является достаточно частым явлением. Данное сочетание, вероятно, является одним из этапов естественного развития atopических заболеваний. С целью решения вопроса о возможности

проведения СИТ аллергенами домашней пыли у данной категории больных был проведен сравнительный анализ эффективности данного метода терапии у детей с моно- и поливалентной сенсibilизацией.

У детей с моновалентной сенсibilизацией (12 больных) определялось достоверное снижение индекса SCORAD как после 12, так и после 24 месяцев СИТ. Так, до терапии он составлял  $62,83 \pm 6,05$ ; через 12 месяцев —  $21,83 \pm 1,82$ ; через 24 месяцев —  $11,5 \pm 1,76$ .

У детей с поливалентной сенсibilизацией (9 больных) было выявлено достоверное снижение индекса SCORAD после 12 месяцев СИТ ( $61,11 \pm 6,74$  до  $28,44 \pm 2,23$ ;  $p < 0,05$ ), а после 24 месяцев СИТ умеренное снижение данного показателя до  $23,33 \pm 1,27$ . У детей, имевших поливалентную гиперчувствительность, не выявлено благоприятного эффекта СИТ аллергенами из домашней пыли по сравнению с другими методами терапии. Важным представляется появление у 5 больных с поливалентной сенсibilизацией, получавших СИТ в течение 12 месяцев, гиперчувствительности к новым пищевым аллергенам, выявленной кожными скарификационными аллергопробами и открытым провокационным тестом.

Необходимо подчеркнуть, что снижение индекса SCORAD у детей с АД при моновалентной сенсibilизации происходило достоверно более интенсивно по сравнению с группой детей, имевших поливалентную сенсibilизацию. Так, индекс SCORAD у детей с моновалентной сенсibilизацией был достоверно ниже по сравнению с больными, имевшими поливалентную сенсibilизацию, как через 12 ( $p < 0,05$ ), так и через 24 месяца ( $p < 0,05$ ) проведения СИТ.

В работах Wananukul S. и др. [19], Tupker R. A. и др. [16], Rudzki E. и др. [13] получены убедительные доказательства ведущей роли ингаляционных аллергенов у детей с тяжелым течением АД. Результаты этих исследований обосновывают попытки использования СИТ на ранних этапах развития атопического заболевания. В данном исследовании продемонстрировано, что СИТ аллергенами из домашней пыли значительно снижает индекс SCORAD и площадь поражения кожи у детей с распространенными и диффузными формами АД. Кроме того, индекс SCORAD и площадь поражения кожи у детей, получавших СИТ, уменьшались достоверно в большей степени, чем у больных группы сравнения.

Блокирование расширения спектра аллергенов, к которым развивается гиперчувствительность, представляется одним из ключевых аспектов в превентивном действии СИТ. Причем данное действие СИТ оказала только на детей с моновалентной гиперчувствительностью. На расширение спектра сенсibilизации у детей с поливалентной гиперчувствительностью не влиял тот факт, что дети с выявленной пищевой аллергией и получавшие СИТ аллергеном домашней пыли, находились на строгой элиминаци-

онной диете. Возможно, что появление гиперчувствительности к новым пищевым аллергенам связано с высоким уровнем аллергенной нагрузки данными аллергенами в течение элиминационной диеты. Не исключена и индукция пищевой аллергии под действием СИТ бытовыми аллергенами. Так, van Ree R. и др. [12] обнаружили появление сенсibilизации к пищевым продуктам животного происхождения во время СИТ бытовыми аллергенами.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность СИТ в отношении АД была значительно выше в случае моновалентной гиперчувствительности по сравнению с детьми, имевшими гиперчувствительность к различным видам аллергенов. У детей с поливалентной гиперчувствительностью снижение индекса SCORAD отмечалось после 12 месяцев СИТ, однако далее результативность проводимой терапии снижалась. Возможно, этот эффект связан с блокированием у данной группы больных тех механизмов СИТ, которые обуславливают индукцию длительно действующей иммунной толерантности.

Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам является ведущим фактором развития респираторных аллергозов. Элиминационные мероприятия, направленные на снижение экспозиции домашней пыли, далеко не всегда оказываются эффективными. При этом необходимо учитывать и тот факт, что уровень экспозиции аллергенов домашней пыли, необходимый для развития сенсibilизации при наличии положительной семейной истории атопических заболеваний, значительно более низкий по сравнению с детьми, у которых не выявляется наследственной отягощенности по атопии [18]. В связи с этим индукция толерантности к ингаляционным аллергенам путем использования СИТ представляется пер-

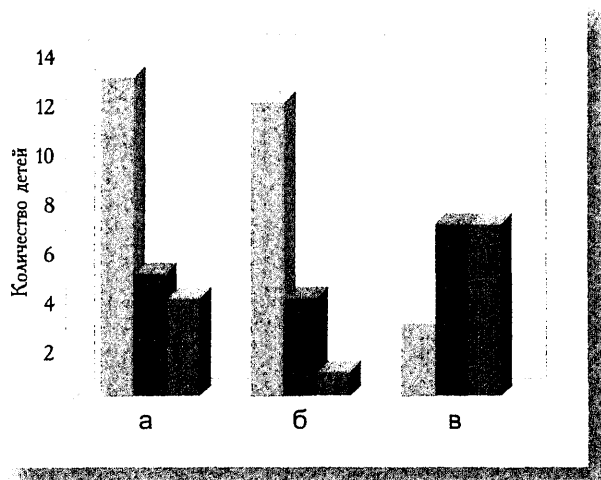


Рис. 4. Эффективность различных методов терапии атопического дерматита у наблюдаемых больных. а — 1-я группа, б — 2-я группа, в — 3-я группа, ■ высокая эффективность лечения, ■ умеренная эффективность лечения, ■ незначительная эффективность лечения.

спективным направлением в лечении детей с атопическими заболеваниями. Полученные результаты позволяют предположить, что одним из клинически важных аспектов при проведении СИТ аллергенами домашней пыли у детей с АД (атопическим дермо-респираторным синдромом) является достаточно выраженная тенденция к превентивному действию в отношении развития или утяжеления бронхиальной астмы. Однако при оценке полученных результатов необходимо принимать во внимание длительность периода исследования (2 года) и недостаточно большой объем наблюдений, что не позволяет сделать однозначные выводы.

Результаты комплексной оценки эффективности проводимой терапии в зависимости от метода представлены на рис. 4.

Особого внимания заслуживает сублингвальная СИТ, которая является неинвазивным методом терапии и, как показано в данной работе, представляется достаточно эффективной. Необходимо отметить возможность использования сублингвальной СИТ у детей до 5-летнего возраста.

Таким образом, у детей с диффузным или распространенным АД среднетяжелого или тяжелого течения включение в комбинированное лечение СИТ аллергенами из домашней пыли является эффективным методом при наличии клинически значимой моновалентной сенсибилизации релевантным аллергеном, подтвержденной данными анамнеза, положительными кожными пробами и/или обнаружением специфических IgE. Представленные критерии, с учетом отсутствия положительного клинического эффекта элиминационных мероприятий, направленных на снижение концентрации экспозиции ингаляционных аллергенов в помещении, могут рассматриваться как показания к использованию СИТ аллергенами из домашней пыли.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н. Атопический дерматит у детей. — М., 1999. — 238 с.

2. Балаболкин И. И. // Детский доктор. — 2000. — № 3. — С. 24—26.

3. Bousquet J., Lockey R. F., Mailing H.-J. // Allergy. — 1998. — Vol. 44. — Suppl. — P. 24.

4. Des Roches A., Paradis L., Knani J. et al. // Allergy. — 1996. — Vol. 51. — P. 430—434.

5. Des Roches A., Paradis L., Menardo J.-L. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — P. 450—453.

6. Galli E., Chini L., Nardi S. et al. // Allergol. Immunopathol (Madr). — 1994. — Vol. 22 № 1. — P. 18—22.

7. Glover M. T., Atherton D. J. // Clin. Exp. Allergy. — 1992. — Vol. 22. — P. 440—446.

8. Jacobsen L. // Proceedings of the XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology. — Bologna, 1995. — P. 745—750.

9. Jacobsen L., Dreborg S., Moller C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 97. — P. 232.

10. Leroy B., Lachapelle J. M., Jacquemin M. G., Saint-Remy J. M. // Dermatology. — 1993. — Vol. 186. — P. 276—277.

11. Mungan D., Misirligil Z., Gurbuz L. // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1999. — Vol. 82. — P. 485—490.

12. van Ree R., Antonicelli L., Akherdaas J. H. et al. // Allergy. — 1996. — Vol. 5, № 2. — P. 108—113.

13. Rudzki E., Litewska D., Samochocki Z. et al. // Pol. Tyg. Lek. — 1990. — Vol. 45. — P. 880—882.

14. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. — 1993. — Vol. 186, № 1. — P. 23—31.

15. Trofimowicz A., Rzepecka E., Hofman J. // Roczn. Akad. Med. Bialymst. — 1995. — Vol. 40, № 2. — P. 414—422.

16. Tupker R. A., De Monchy J. G., Coenraads P. J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 97, № 5. — P. 1064—1070.

17. Veruloet D., Charpin D. // Rev. Prat. — 1996. — Vol. 46, № 8. — P. 985—990.

18. Wahn U., Staab D., Nilsson L. // Pediatr. Allergy Immunol. — 1999. — Vol. 10, № 12. — Suppl. — P. 19—23.

19. Wananukul S., Huiprasert P., Pongprasit P. // Pediatr. Dermatol. — 1993. — Vol. 10, № 3. — P. 209—213.

20. Wuthrich B. // Schweiz Rundsch. Med. Prax. — 1993. — Vol. 82, № 18. — P. 529—533.