

ВОЗМОЖНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Деркач В.В.

*ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия
(690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2), e-mail: vladislavad@mail.ru*

В статье приведены результаты исследования эффективности ускоренного метода парентеральной аллергенспецифической иммунотерапии у 33 детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет, страдающих atopическим дерматитом. Метод аллергенспецифической иммунотерапии был эффективен у 78,7% детей после 1-го курса лечения и у 84,8% больных после повторных курсов терапии. У детей с положительным клиническим результатом проведения аллергенспецифической иммунотерапии отмечена тенденция к снижению уровней общего IgE, IL-4, IL-13 и к повышению IFN γ в сыворотке крови и в слюне уже после 1 месяца терапии. Продолжение аллергенспецифической иммунотерапии в течение полугода обеспечило двукратное увеличение IFN γ как системно, так и локально. Ускоренный метод аллергенспецифической иммунотерапии является эффективным методом лечения детей, страдающих atopическим дерматитом. Применение его позволяет в более короткие сроки провести базисный курс аллергенной вакцинации и тем самым расширить возможность для применения данного метода в аллергологической практике.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, аллергенспецифическая иммунотерапия.

POSSIBILITIES OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN TREATING CHILDREN'S ATOPIC DERMATITIS

Derkach V.V.

*Russia, Vladivostok, 690002, 2 Ostryakova St. Vladivostok State Medical University, e-mail:
vladislavad@mail.ru*

The results of studies of the effectiveness of the method of accelerated parenteral allergen-specific immunotherapy in 33 children and adolescents aged 5 to 15 years with atopic dermatitis. allergen-specific immunotherapy method was effective in 78.7% of children after 1st course of treatment and in 84.8% of patients after repeated courses of therapy. In children with a positive clinical result of allergen-specific immunotherapy was a trend to lower levels of total IgE, IL- 4, IL- 13 and IFN γ increases in serum and saliva after 1 month of therapy. Continuation allergen-specific immunotherapy during half a year has provided double increase IFN γ as is system, and locally. Accelerated method allergen-specific immunotherapy is an effective method of treatment of children, suffering an atopic dermatitis. Its use allows for a shorter time to hold the base rate of allergy vaccination , and thus extend the opportunity to apply this method in allergy practice.

Key words: atopic dermatitis, children, allergen-specific immunotherapy.

Единственным методом патогенетической терапии atopических заболеваний, в результате которого происходит изменение иммунного ответа на причинно-значимый аллерген, является аллергенспецифическая иммунотерапия. Эффективность АСИТ хорошо изучена и доказана при бронхиальной астме, поллинозе. Известно, что при проведении АСИТ происходит угнетение признаков аллергического воспаления, что свидетельствует о перестройке характера клеточного и цитокинового ответа [1]. Ее высокая эффективность доказана при лечении бронхиальной астмы, аллергического ринита, поллиноза, инсектной аллергии, сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита с atopическим дерматитом [3–5]. В литературе есть немногочисленные сведения о применении АСИТ при

атопическом дерматите (АтД) [1; 2]. Большинство работ продемонстрировало положительный эффект от проведения АСИТ, достаточно высокую эффективность, что рассматривает данный метод как один из перспективных методов лечения АтД.

Цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей изменения содержания в сыворотке крови и слюне цитокинов у детей, больных атопическим дерматитом, при проведении АСИТ.

Проводилось проспективное контролируемое исследование с учетом жалоб больного, данных аллергоанамнеза, кожного тестирования с аллергенами, определение общего и аллергенспецифических IgE, результатов общеклинического обследования 63 детей с АтД в возрасте от 5 до 15 лет. По результатам обследования для проведения АСИТ отобрано 33 ребенка (16 девочек и 17 мальчиков), средний возраст $7,2 \pm 2,1$ лет. У всех детей на момент включения в исследование отмечалась клиническая (в том числе фармакологическая) ремиссия заболевания, подтвержденная сенсibilизация к бытовым аллергенам (клещу домашней пыли), информированное согласие родителей.

Дети, включенные в исследование, получали ускоренный вариант парентеральной АСИТ по схеме, приведенной в табл. 1.

Таблица 1 – Схема проведения АСИТ

Разведение аллергена	Доза аллергена	
	мл	PNU
1:1 000 000	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8	0,001 - 0,002 - 0,004 - 0,006 - 0,008
1:100 000	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8	0,01 - 0,02 - 0,04 - 0,06 - 0,08
1:10 000	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8
1:1 000	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8	1 - 2 - 4 - 6 - 8
1:100	0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6 - 0,7 - 0,8	10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80
1:10	0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5	100 - 200 - 300 - 400 - 500
1:10	Поддерживающая доза 0,5 1 раз в 2 недели	500

При хорошей переносимости лечения аллергенные экстракты в разведениях от 1:1 000 000 до 1:1000 вводили 3 раза в день с интервалом между ними не менее 2 ч. Аллергены в разведениях 1:100 и 1:10 вводили 1 раз в день. У детей отмечались местные допустимые реакции (в виде покраснения, папулы). Эффективность терапии оценивалась

после окончания полного курса АСИТ как «отличная» при полном исчезновении симптомов или незначительной сухости кожи; как «хороший» результат лечения расценивали сохранение эпизодических симптомов АтД; как «удовлетворительный» эффект – сохранение симптомов АтД, но менее выраженных, чем до лечения; как «неудовлетворительный» – исход лечения, при котором состояние пациента не изменилось или ухудшилось.

В течение 180 дней со дня начала исследования (0, 1, 3, 6 мес.) осуществлялся мониторинг уровня IL-4, 13, IFN γ в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа (сэндвич-вариант) реактивами фирмы R&D diagnostics Inc. (США), общего IgE. Эффект от проведения АСИТ вычисляли по величине степени иммунных расстройств.

Для статистической обработки результатов использован пакет программ MS Excel 2007 и Statistica 6. Для описания данных при нормальном распределении изучаемых признаков оценивали их среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) и уровню значимости (p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

При проведении АСИТ аллергенами клеща домашней пыли ускоренным методом эффективность лечения составила 78,7% после 1-го курса лечения и 84,8% – после повторных курсов. Отличный результат АСИТ после повторных курсов лечения был достигнут у 21,2%, хороший – у 57,6%, удовлетворительный – у 9,1%, и не было отмечено терапевтического эффекта у 12,1% детей с АтД.

У 2/3 детей (69,7 \pm 6,4%) снизилось число, продолжительность и тяжесть обострений дерматита (рис. 1), что позволило уменьшить объем базисной терапии. Через 6 месяцев проведения АСИТ отмечено уменьшение числа госпитализаций в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим годом (рис. 1).

У детей с атопическим дерматитом, получавших ускоренную АСИТ, тяжесть клинических проявлений по шкале SCORAD до лечения составила 43,4 \pm 3,1 балла, через 6 месяцев 18,0 \pm 1,4 балла (табл. 2), параллельно с этим отмечалось достоверное улучшение клинического состояния больных. Достоверное улучшение в состоянии больных отмечалось к 3-му месяцу проведения АСИТ: в 1,5 раза уменьшилась интенсивность кожного зуда и гиперемии кожи, которая составила 1,34 \pm 0,13 балла и 1,94 \pm 0,11 балла соответственно при $p > 0,05$. Продолжение АСИТ в течение трех последующих месяцев повышало терапевтический эффект от лечения.

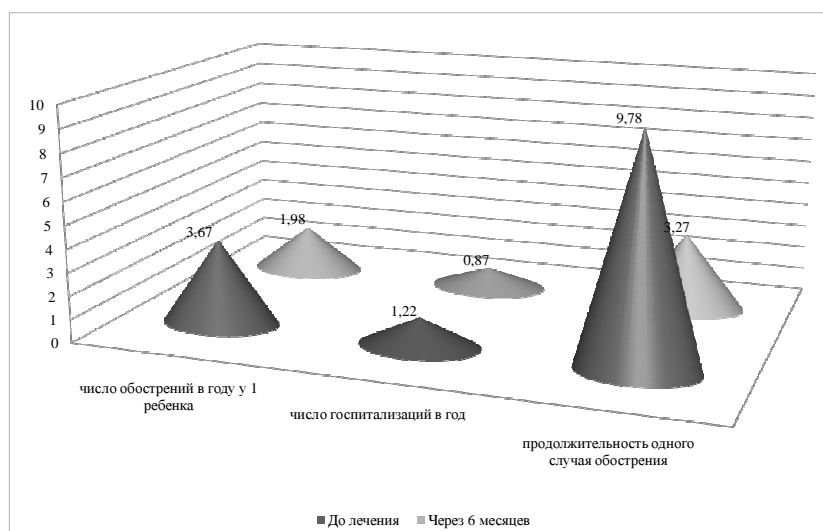


Рис. 1. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у детей с АД.

Таблица 2 – Оценка клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (по дневникам самоконтроля) у детей с атопическим дерматитом (M±m, баллы)

Клинич. симптомы	До проведен. АСИТ	Динамика показателей на фоне проведения АСИТ					
		1 мес.	3 мес.	p*	6 мес.	p**	p***
Интенсивность кожного зуда	1,95±0,15	1,90±0,14	1,34±0,13	-	0,93±0,10	>0,05	>0,001
p	-	-	>0,05	-	>0,001	-	-
Гиперемия	2,48±0,11	2,41±0,13	1,94±0,11	-	1,11±0,11	>0,05	>0,001
p	-	-	>0,05	-	>0,001	-	-
Сухость	1,92±0,10	1,81±0,10	0,86±0,11	-	0,40±0,08	>0,001	>0,001
p	-	-	>0,001	-	>0,001	-	-
Шелушение	0,99±0,12	0,91±0,12	0,65±0,07	-	0,32±0,07	>0,001	>0,001
p	-	-	>0,05	-	>0,001	-	-

Шкала SCORAD	43,4±3,1	41,2±2,9	30,1±2,4	>0,01	18,0±1,4	>0,01	>0,001
p	-	-	>0,05	-	>0,001	-	-

p – достоверность различий с исходными данными;
p* – достоверность различий между 1 и 3 мес. терапии;
p** – достоверность различий между 3 и 6 мес. терапии;
p*** – достоверность различий между 1 и 6 мес. терапии.

К 6 месяцу проведения АСИТ данные симптомы были купированы у всех больных с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p > 0,001$), оставаясь лишь умеренно выраженными при тяжелом течении дерматита (табл. 2).

Ремиссия, достигнутая при дальнейшем проведении АСИТ, позволила полностью отменить или уменьшить объем базисной терапии у 29 (87,9±8,1%) детей с АтД. Проведение АСИТ в течение года обеспечила снижение числа обострений с $9,78 \pm 1,12$ случая в предшествующий исследованию год до $3,27 \pm 0,40$ случая (рис. 1). Также уменьшились частота и объем стационарной помощи, частота обострений дерматита у одного ребенка в году снизилась с 3,67 случая до 1,98.

У детей с АтД под влиянием АСИТ отмечена тенденция к снижению исходно повышенного уровня общего IgE в сыворотке крови (рис. 2).

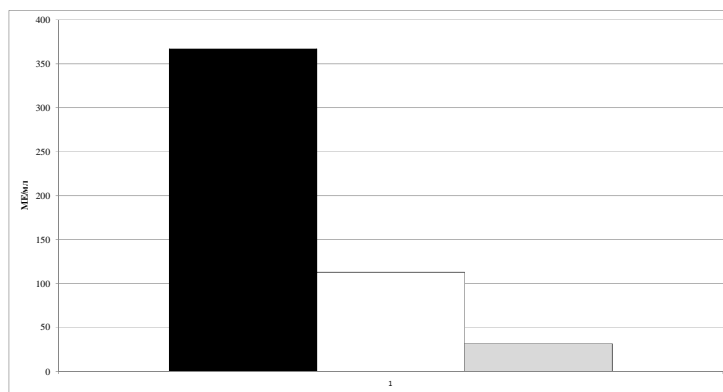


Рис. 2. Динамика уровня общего IgE в сыворотке крови АтД на фоне АСИТ:
1-й столбик – до проведения АСИТ; 2-й столбик – после проведения АСИТ;
3-й столбик – норма (здоровые дети).

Более значительное снижение уровня общего IgE было у детей с отличным (достижение устойчивой ремиссии болезни) и хорошим (редкие легкие обострения АтД) результатами АСИТ.

Под влиянием АСИТ у детей с АтД отмечалось изменение содержания ряда цитокинов в сыворотке крови и слюне, более выраженное к 6 мес. от начала лечения (табл. 3). При проведении АСИТ в течение первого месяца у детей с АтД не отмечалось достоверного снижения IL-4 как в сыворотке ($50,3 \pm 0,8$ pg/ml), так и в слюне ($77,3 \pm 1,1$ pg/ml) к показателям до лечения (табл. 3). Данная закономерность динамики при проведении АСИТ в течение месяца отмечена и в содержании IL-13 системно и локально. Продолжение терапии в течение трех месяцев зафиксировало достоверное снижение данных цитокинов, более выраженное в слюне. Через 6 месяцев терапии данная динамика сохранялась, но была более выражена в сыворотке крови, чем в слюне (табл. 3). На фоне АСИТ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД в течение шести месяцев не отмечено полной нормализации содержания IL-13 в сыворотке крови и слюне, хотя его уровень снижался более чем в полтора раза. Так исходный уровень IL-13 у детей с АтД до начала АСИТ в сыворотке составлял $38,2 \pm 0,6$ pg/ml, через три месяца терапии он снизился до $31,6 \pm 0,7$ pg/ml ($p > 0,05$), через шесть – до $23,3 \pm 0,4$ pg/ml ($p < 0,01$), оставаясь выше уровня здоровых детей ($8,01 \pm 1,60$ pg/ml при $p < 0,001$) (табл.3).

Таблица 3 – Динамика уровня цитокинов у детей с атопическим дерматитом при проведении аллергенспецифической иммунотерапии ($M \pm m$, pg/ml)

Исследуемые показатели	Здоровые дети	До проведения АСИТ	АСИТ		
			1 мес.	3 мес.	6 мес.
IL-4	сыворотка				
	$8,51 \pm 1,10$	$54,1 \pm 0,5^{###}$	$50,3 \pm 0,8^{###}$	$43,3 \pm 0,8^{*###}$	$19,6 \pm 0,7^{***###}$
	слюна				
	$0,30 \pm 0,10$	$89,2 \pm 0,6^{###}$	$77,3 \pm 1,1^{###}$	$54,7 \pm 0,4^{*###}$	$44,0 \pm 0,4^{*###}$
IL-13	сыворотка				
	$8,01 \pm 1,60$	$38,2 \pm 0,6^{###}$	$36,1 \pm 0,4^{###}$	$31,6 \pm 0,7^{###}$	$23,3 \pm 0,4^{*###}$
	слюна				
	$2,25 \pm 0,41$	$124,4 \pm 0,4^{###}$	$106,1 \pm 1,2^{###}$	$87,4 \pm 0,6^{*###}$	$81,3 \pm 0,7^{*###}$
	сыворотка				

IFN γ	50,61 \pm 4,24	22,0 \pm 0,4 ^{###}	25,2 \pm 0,5 ^{###}	33,6 \pm 0,4 ^{##}	41,3 \pm 0,7 ^{**#}
	слюна				
	65,20 \pm 3,41	11,6 \pm 0,2 ^{###}	15,1 \pm 0,6 ^{###}	24,0 \pm 0,6 ^{*###}	27,2 \pm 0,5 ^{***###}

Контрольная группа – здоровые дети соответствующего возраста;

* – статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,05$;

** – статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,01$;

*** – статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,001$;

– статистическая достоверность различий с показателями контрольной группы $p < 0,05$;

– статистическая достоверность различий с показателями контрольной группы $p < 0,01$;

– статистическая достоверность различий с показателями контрольной группы $p < 0,001$.

АСИТ определяла достоверное увеличение синтеза сывороточного IFN γ и снижение IgE через три месяца терапии (рис. 2, табл. 3). Продолжение АСИТ в течение полугода обеспечило двукратное увеличение IFN γ как в сыворотке крови, так и в слюне. При анализе динамики IFN γ на фоне АСИТ было отмечено, что в течение первого месяца терапии нормализация его содержания $>50,61$ pg/ml в сыворотке и $>65,20$ произошла у 1 ребенка с легким течением дерматита, еще у 3 детей со среднетяжелым течением данный показатель увеличился на 40% от исходного. Продолжение АСИТ в течение трех месяцев определило увеличение синтеза IFN γ у половины детей со среднетяжелым течением АтД, а в течение шести месяцев у 2/3 детей отмечалось увеличение содержания IFN γ в сыворотке крови более 50 pg/ml, в слюне более 65 pg/ml, что приближалось к уровню здоровых детей. Увеличение содержания IFN γ в сыворотке крови детей с АтД на фоне АСИТ сопровождалось снижением уровня IgE ($r = -0,73$).

Формула иммунных расстройств у детей с АтД до проведения АСИТ выглядела так:

IL-4₃⁺IL-13₂⁺IFN γ ₃⁻IgE₃⁺,

после шести месяцев терапии аллергенами клеща домашней пыли:

IL-4₂⁺IL-13₂⁺IFN γ ₂⁻IgE₂⁺.

Таким образом, ускоренный метод АСИТ является эффективным методом лечения детей, страдающих АтД. Применение его позволяет в более короткие сроки провести базисный курс аллергенной вакцинации и тем самым расширить возможность для применения данного метода в аллергологической практике. Выполненные нами исследования влияния данного метода лечения на иммунный ответ свидетельствуют о его способности снижать уровень сенсибилизации организма и тормозить развитие аллергического воспаления через снижение продукции провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13) и активацию синтеза IFN γ .

Список литературы

1. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Атопический дерматит : рекомендации для практических врачей / Российский согласительный документ по атопическому дерматиту. – М., 2002. – 190 с.
3. Выхристенко Л.Р. Сублингвальный и пероральный методы специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4. – С. 23-31.
4. Баранова Н.И., Молотилев Б.А., Костина Е.М. Иммунотерапия у больных с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4. – С. 32-38.
5. Курбачева О.М. Прошлое и будущее аллергенспецифической иммунотерапии // Рос. аллергол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 17-24.

Рецензенты:

Осин А.Я., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток.

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток.