

13. Luczynska C.M., Arruda L.K., Platts-Mills T.A.E. et al. // J. Immunol. Meth.— 1989.— Vol.118.— P.227—235.
14. Platts-Mills T.A.E., Chapman M.D. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.80.— P.755—775.
15. Sakaguchi M., Inouye S., Yasueda H. et al. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.90.— P.190—193.
16. Sporik R., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. // Clin. Exp. Allergy.— 1992.— Vol.22.— P.897—906.

17. Yasueda H., Mita H., Yui Y., Shida T. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.90.— P.182—189.

Мы благодарим Dr.Platts-Mills T.A.E., Dr.Chapman M.D. Division of Allergy and Clinical Immunology Department of Medicine and Microbiology, University of Virginia Charlottesville, VA за любезно предоставленные в наше распоряжение реагенты для проведения иммуноферментного анализа.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.2-056.43-022.3-053.2-085.37

В.Б.Гервазиева, Т.И.Петрова, В.Е.Агафонов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ КЛЕЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва; Чувашский госуниверситет им. И.Н.Ульянова, Чебоксары

THE EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH RESPIRATORY TRACTUS DISEASES CAUSED BY SENSITIZATION TO DOMESTIC MITES

V.B.Gervasieva, T.I.Petrova, V.E.Agaonov

Summary

The efficiency of specific immunotherapy of allergical diseases in mite-sensitized children was shown. The effectiveness of the treatment was manifested by the regression of clinical symptoms, the decrease of the total IgE level, and the increase of levels of IgG and IgG4 allergen-specific antibodies. The treatment gave positive results in 85.99% of patients. The study proves that, before making a decision to use specific immunotherapy, the examination of patients with clinical, immunological, and acarological methods is necessary.

Резюме

Была показана эффективность специфической иммунотерапии аллергических заболеваний у детей, чувствительных к домашним клещам. Эффективность лечения была выявлена по регрессии клинических симптомов, по снижению общего уровня IgE и по увеличению уровней аллерген-специфичных IgG и IgG4 антител. Лечение давало положительные результаты у 85,99% больных. Исследование доказывает, что до принятия решения об использовании специфичной иммунотерапии необходимо проводить обследование пациентов с использованием клинических, иммунологических и акарологических методов.

Выраженная гетерогенность этиологии и патогенеза, рецидивирующее течение и тяжесть аллергических поражений респираторного тракта у детей обуславливают большие трудности в их лечении [1—3]. В настоящее время всю терапию аллергических заболеваний можно разделить на две группы: патогенетическую и этиологическую. Патогенетическая терапия наиболее разнообразна, охватывает многие стороны патологического процесса, развивающегося при аллергических заболеваниях, но направлена в основном на коррекцию конечных звеньев патогенеза и прежде всего применяется в фазе обострения болезни [5]. К этиологической терапии относятся элиминационная (устранение контакта с причиннозначимым аллергеном) и специфическая иммунотерапия (СИТ). Элиминация — прекрасный метод лечения, но добиться ее, особенно

при бытовой сенсibilизации, далеко не всегда удается. В таких случаях большинством аллергологов с успехом применяется СИТ. Эффективность метода иммунотерапии аллергических заболеваний у детей, по данным различных авторов, колеблется от 70 до 90% [4,7,10]. Несмотря на ряд предложенных гипотез для объяснения механизма действия СИТ, ни одна из них не является общепризнанной. Более распространена концепция, согласно которой иммунотерапия способствует продукции антител, представленных иммуноглобулинами G (IgG). Эти блокирующие антитела взаимодействуют с аллергеном, препятствуя его контакту с IgE-антителами на поверхности клеток, и предупреждают развитие atopических заболеваний [6,8,9].

Исходя из вышеизложенного, определены цель и задачи настоящего исследования: провести СИТ детей

Т а б л и ц а 1

Содержание общего IgE у детей с клещевой сенсibilизацией

Аллергические болезни	Количество больных	Число (%) больных с уровнем общего IgE (КЕ/л)				
		до 100	100—300	300—500	более 500	1000 и более
Предастма	63	15(23,81)	21(33,3)	15(23,8)	8(12,7)	4(6,35)
Бронхиальная астма	111	12(10,81)	24(21,62)	28(25,23)	37(33,3)	10(9,01)

с аллергическими заболеваниями, обусловленными клещевой сенсibilизацией, и выявить ее эффективность клиническими и иммунологическими методами.

Проведено комплексное обследование 174 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с предастмой (ринит, ларингит, трахеит, бронхит) и бронхиальной астмой, обусловленных клещевой сенсibilизацией, в динамике иммунотерапии. Больных предастмой было 63, бронхиальной астмой — 111; мальчиков — 107 (61,49%), девочек — 67 (38,51%). 10 здоровых детей аналогичного возраста составили контрольную группу. Комплексное обследование включало в себя: сбор анамнеза, общеклиническое обследование, акарологическое исследование, кожное тестирование, провокационные пробы, определение уровня общего IgE и аллергенспецифических IgE-, IgG-, IgG4-антител методом ИФА, разработанным в лаборатории алергодиагностики НИИ им. И.И.Мечникова.

Неблагоприятный анамнез имели почти все дети. Наследственная предрасположенность по обеим линиям была выявлена у 75% детей. Особенно обращали на себя внимание отягощенный антенатальный и постнатальный периоды, а именно, поздний ферментативный старт и ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание. Более половины детей имели хронические очаги инфекции, почти 2/3 — дисбактериоз различной степени выраженности, нередко — поражение желудка и билиарной системы. У 44,2% обследованных детей клинические симптомы аллергического заболевания появились уже в раннем детском возрасте и у 17,4% из них — на первом году жизни. Возникнув рано, аллергические заболевания протекали в виде эквивалентов аллергии: атопического диатеза, частых

респираторных заболеваний с ежемесячными рецидивами. По поводу респираторных заболеваний дети без показаний многократно получали антибиотикотерапию, что еще более усугубляло их состояние. Впервые к алергологу дети обращались поздно, только после 3—4 лет болезни.

Неблагоприятные жилищные условия с повышенной влажностью, скученностью, наличием большого количества книг, мягкой мебели, ковров имели более половины детей (65%). В каждой квартире, где проживали больные дети, были собраны пробы постельной пыли, пера и пуха подушек, которые были подвергнуты акарологическому обследованию. Клещи обнаружены в квартирах у 63,15% детей с бытовой сенсibilизацией, интенсивность заражения была высокой и колебалась от 20 до 1000 (в среднем около 90) клещей в 1 грамме пыли. Ведущими в фауне пыли были пироглифидные клещи (*Dermatophagoides pteronyssinus* до 83,3%; *D. farinae* до 29,9%; *Euroglyphus maynei* — 16,67%), но выявлены и клещи других видов и прежде всего амбарно-зернового комплекса (*Tyrophagus putrescentiae* до 16,6%).

Положительные кожные пробы с клещевым аллергеном *D. pteronyssinus* выявлены у 74,4% детей с бытовой сенсibilизацией, *D. farinae* — у 74,27%. Интенсивность кожных проб была наиболее выраженной по сравнению с другими неинфекционными аллергенами (бытовыми, пищевыми, эпидермальными), нередко сопровождалась зудом, развитием псевдоподий. Кожные пробы развивались по немедленному типу, но у части детей (12,5%) отмечались отсроченные кожные реакции, развивающиеся через 6—8—12 часов. Чувствительность внутрикожных проб колебалась в пределах

Т а б л и ц а 2

Уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител в динамике СИТ аллергеном *D. farinae*

Группа обследованных	Количество	Уровень антител в динамике иммунотерапии, мкг/мл			
		до лечения		после лечения(4)	
		IgG	IgG4	IgG	IgG4
Здоровые (1)	10	19,14±2,34	0,42±0,04		
Больные дети:					
предастмой (2)	24	24,63±2,42	0,58±0,08	77,25±14,73	0,99±0,19
бронхиальной астмой (3)	23	80,44±14,50	0,64±0,13	180,87±33,67	1,19±0,33
p1—2		<0,1	=0,05	<0,001	<0,005
p1—3		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
p2—4				<0,02	<0,05
p3—4				<0,01	<0,1

ВЕРЦЕФ

(Цефаклор)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВЕРЦЕФ капсулы

Каждая капсула содержит:

Цефаклор USP в количестве,
эквивалентном безводному цефаклору 250 мг

ВЕРЦЕФ гранулы для суспензии

Каждые 5 мл суспензии содержат:

Цефаклор USP в количестве,
эквивалентном безводному цефаклору 125 мг

ВЕРЦЕФ (цефаклор) — полусинтетический цефалоспориновый антибиотик для перорального применения

ВЕРЦЕФ — антибактериальный препарат широкого спектра с мощным бактерицидным действием, обусловленным подавлением синтеза клеточной стенки.

ВЕРЦЕФ *in vitro* активен против большинства клинически выделенных штаммов микроорганизмов: *Staphylococci*, включая коагулазоположительные, коагулазоотрицательные и пенициллиназообразующие штаммы; *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитические стрептококки группы A), *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, включая β -лактамазопroduцирующие штаммы, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Citrobacter diversus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Propionibacteria acnes* и *Bacteroides sp.* (кроме *Bacteroides fragilis*), *Peptococci*, *Peptostreptococci*.

После перорального приема **ВЕРЦЕФ** всасывается быстро и полностью, степень абсорбции не зависит от приема пищи или молока. Отсутствует кумуляция препарата. Существенных взаимодействий **ВЕРЦЕФА** с другими лекарственными препаратами не выявлено. 60–80% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, что также позволяет его использование для лечения инфекций мочевыводящих путей.

ПОКАЗАНИЯ:

ВЕРЦЕФ показан для лечения следующих инфекций:

- средний отит, вызванный *Strep.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus*
- инфекции верхних отделов дыхательных путей, включая фарингит и тонзиллит, вызванные *Strep.pyogenes*
- другие инфекции ЛОР-органов, такие как острый риносинусит, острый ларингит, эпиглоссит и наружный отит, вызванные *Strep.pneumoniae*, *Staph.aureus* и *Strep.pyogenes*
- инфекции нижних отделов дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит (острый бронхит или обострение хронического бронхита), вызванные *Strep.pneumoniae*, *H.influenzae*, *B.catarrhalis*, *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus* или грамотрицательными палочками типа *E.coli*, *Klebsiella* и *Proteus*

- инфекции кожи и мягких тканей, включая импетиго, пиодермии, целлюлиты, подкожные абсцессы, посттравматические или послеоперационные раневые инфекции, вызванные *Strep.pyogenes* и *Staph.aureus*

- инфекции мочевыводящих путей, включая цистит и пиелонефрит, вызванные *E.coli*, *Klebsiella sp.* и *Proteus mirabilis* и коагулазоотрицательными *Staph.aureus*

- неосложненный гонококковый уретрит, вызванный *N.gonorrhoeae*, включая β -лактамазо-продуцирующие штаммы

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

ВЕРЦЕФ противопоказан больным с аллергией на антибиотики группы цефалоспоринов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

В многочисленных клинических исследованиях побочные действия **ВЕРЦЕФА** встречались с небольшой частотой и были слабо выражены.

ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

ВЕРЦЕФ назначается перорально.

- У взрослых обычная доза равна 250 мг каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях или инфекциях, вызванных умеренно чувствительной флорой, каждые 8 часов можно вводить дозу 500 мг.

- Детям обычно рекомендуется суточная доза 20 мг на кг веса, разделенная на приемы каждые 8 часов. При более тяжелых инфекциях или инфекциях, вызванных умеренно чувствительной флорой, рекомендуется доза 40 мг/кг веса, максимально до 1 г в сутки.

- Лечение необходимо продолжать в течение не менее 2–3 дней после исчезновения жалоб и клинических симптомов инфекции. При лечении инфекций, вызванных β -гемолитическим стрептококком, **ВЕРЦЕФ** в терапевтической дозе следует принимать не менее 10 дней.

- Применение у кормящих матерей: после перорального приема небольшое количество **ВЕРЦЕФА** определяется в молоке. Влияние на грудных детей неизвестно. Назначать **ВЕРЦЕФ** кормящей матери следует с осторожностью.

- Применение у детей: безопасность и эффективность этого препарата при использовании у детей младше 1 месяца не установлены.

ФОРМА ВЫПУСКА:

ВЕРЦЕФ капсулы

— полоска из 3 капсул

ВЕРЦЕФ гранулы для суспензии

— флакон 30 мл



ВЕРЦЕФ

(Цефаклор)

Капсулы

Специальный антибиотик
для лечения инфекций
дыхательных путей

- Тонзиллит
- Фарингит
- Бронхит и
пневмония
- Гайморит



Гранулы для суспензии

Идеальный антибиотик
для лечения отита и
инфекций дыхательных
путей у детей

С вкусным ароматом дыни



RANBAXY

Ранбакси Лабораториз Лимитед

Препараты, зарегистрированные
в Российской Федерации

Гистак (ранитидин) Верцеф (цефаклор)
Цифран (ципрофлоксацин)
Заноцин (офлоксацин) Нификард (нифедипин)
Трексил (терфенадин) Рефлин (цефазолин)
Спектра (доксипин) Росциллин (ампициллин)
Норбактин (норфлоксацин) Споридекс (цефалексин)
Кетанов (кеторолак трометамин)

Представительство
в Москве:

129233 Москва, Россия
Проспект Мира, ВВЦ (ВДНХ)
Деловой Центр Технопарк
Строение 6, офис 65-66
Тел.: (095) 974-72-56
Факс: (095) 974-72-74

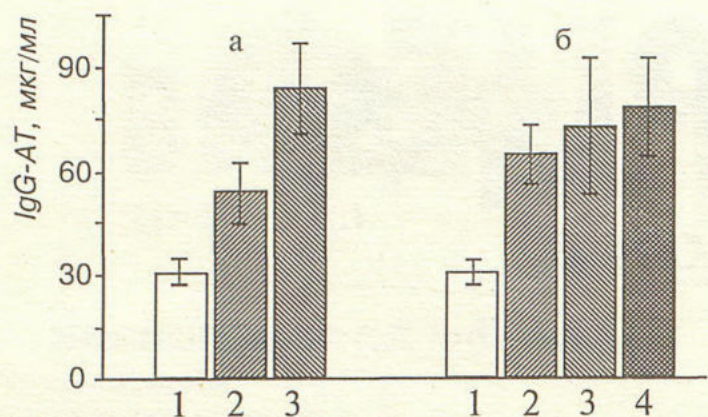


Рис.1. Динамика содержания IgG-антител у детей при иммунотерапии аллергеном *D.pteronyssinus*.

а — больные предастмой; б — больные бронхиальной астмой; 1 — здоровые; 2 — больные до лечения; 3 — после окончания 1-го курса СИТ; 4 — после окончания 2-го курса СИТ.

10^{-10} — 10^{-6} разведений аллергенов. Многовалентная сенсибилизация у детей с клещевой аллергией к моменту обращения наблюдалась крайне редко: 7,57% — при предастме и 8,11% — при бронхиальной астме, что еще раз подчеркивает крайне позднее обращение этих детей к специалисту-аллергологу. Клещевая сенсибилизация почти у половины детей сочеталась с пищевой, лекарственной; у 38,34% — с эпидермальной, у 36,6% — с пылевой, у 35% — с грибковой.

Аллергические заболевания с клещевой сенсибилизацией протекали в основном в тяжелой и средне-тяжелой формах, с частыми рецидивами синдрома бронхиальной обструкции, с выраженными изменениями функции внешнего дыхания, дыхательной недостаточностью, которые нередко являлись показанием для стационарного лечения.

Клещевая сенсибилизация подтверждена и иммунологическими исследованиями. Уровень общего IgE у больных детей превышал в 20—50 раз содержание его у здоровых. Причем больше всего увеличение это наблюдалось у больных бронхиальной астмой; почти у половины из них уровень общего IgE был выше 500 КЕ/л, у 2/3 — выше 300 КЕ/л (табл.1). Особенно высоким (до 300 КЕ/л и более) его уровень был у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы. Следует отметить, что увеличение уровня общего IgE выше 2000—3000 КЕ/л было прогностически неблагоприятным признаком, при котором без специфической иммунотерапии быстро развивался астматический статус и требовалось назначение глюкокортикоидов. Ни при каком другом виде сенсибилизации (пищевой, эпидермальной, пылевой, бытовой) уровень общего IgE не достигал таких высоких цифр. У 68,7% больных выявлены аллергенспецифические IgE-антитела 3 и 4 класса, что коррелировало с выраженностью кожных проб и тяжестью течения (r от +0,5 до 0,7; $p < 0,05$) заболевания.

Уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител также был достоверно высоким по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее высокий уровень аллергенспецифических IgG- и IgG4-антител наблюдался у детей с бронхиальной астмой (табл.2).

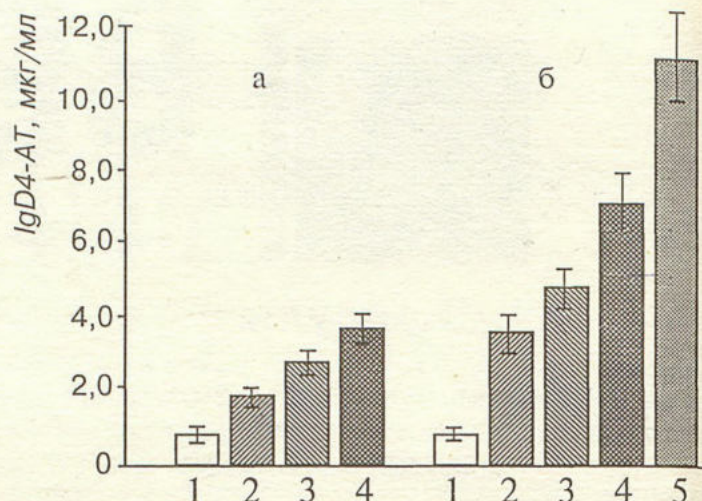


Рис.2. Динамика содержания IgG4-антител при иммунотерапии аллергеном *D.pteronyssinus*.

а — больные предастмой; б — больные бронхиальной астмой; 1 — здоровые; 2 — до лечения; 3 — после лечения аллергеном домашней пыли; 4 — после 1-го курса СИТ клещевым аллергеном; 5 — после 2-го курса СИТ клещевым аллергеном.

Всем детям проведена СИТ подкожными инъекциями клещевого аллергена, начальная доза которого определялась методом алергометрического титрования. Эффективность лечения оценивалась по регрессу клинических проявлений аллергического заболевания по пятибалльной шкале. За отличные и хорошие результаты, которые наблюдались у 53,51% детей, приняты исчезновение приступов удушья, бронхиальной обструкции по данным ФВД; за удовлетворительные — выраженное улучшение клинического состояния, но сохранение скрытого бронхоспазма, упреждение приступов удушья, легко купирующихся медикаментозными препаратами. Такой эффект был получен у 32,48% детей. Эти дети нуждались в повторных курсах СИТ. Неудовлетворительные результаты были получены у 14,01% детей. Эта группа детей также нуждалась в дальнейшей оптимизации лечения. Соответственно клиническому улучшению состояния больных детей отмечались выраженные изменения со стороны иммунологических показателей: снижение уровня общего IgE; увеличение уровней аллергенспецифических IgG и IgG4-антител, причем у 2/3 детей — увеличение в 2—3 раза (рис.1 и 2). Если при предастме такой уровень достигали уже после 1-го курса СИТ, то при бронхиальной астме только после 2-го или 3-го курса иммунотерапии.

Таким образом, полученные клинические и иммунологические данные свидетельствуют об эффективности применения клещевого аллергена при СИТ детей с респираторными аллергическими заболеваниями, обусловленными сенсибилизацией клещами домашней пыли. Эффективность СИТ клещевыми аллергенами была показана нами также у детей с бронхиальной астмой, ранее пролеченных аллергеном домашней пыли с неудовлетворительными результатами. В результате проведения дополнительного кожного тестирования и провокационных проб с клещевым аллергеном у них

была выявлена клещевая сенсibilизация. После проведения СИТ отмечалось заметное улучшение клинического состояния, что коррелировало с динамикой иммунологических показателей (см. рис.2).

Анализируя эти результаты, можно полагать, что клещи бытовой пыли являются одними из основных среди аэроаллергенов, с которыми встречается ребенок после рождения. Особенно это важно учитывать во всех случаях бытовой сенсibilизации, выявляемой, как правило, с помощью кожного тестирования аллергеном домашней пыли. Следует помнить, что аллерген домашней пыли является миксталлергеном и нередко аллергия к домашней пыли обусловлена преимущественно клещевой сенсibilизацией. Больных с выявленной аллергией к домашней пыли с целью уточнения диагностики и назначения адекватной СИТ необходимо обследовать на наличие клещевой сенсibilизации как при кожном тестировании, так и при определении IgE-антител.

Существенным дополнением к комплексному обследованию таких больных является также акарологический анализ домашней пыли из квартир обследуемых.

Таким образом, полученные нами клинические и иммунологические данные свидетельствуют, что СИТ аллергенами из клещей рода *Dermatophagoides* является эффективным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний респираторного тракта, обусловленных клещевой сенсibilизацией, у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Частная аллергология.— М.: Медицина, 1976.
2. Канчури А.Х. и др. Аллергия к клещам.— Вильнюс: Моксклас, 1988.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
4. Балаболкин И.И. и др. // Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.— Томск, 1990.— С.127—128.
5. Федосеев Г.Б. // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.73—80.
6. Djurup R. // Allergy.— 1985.— Vol.40, № 7.— P.469—486.
7. Garsia B.E., Sanz M.L., Wong E. et al. // Allerg. Immunopathol.—1988.— Vol.16, № 6.— P.379—384.
8. Geha R.S. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.74, № 2.— P.109—120.
9. Gwynn C.M. // Monogr. Allergy.— 1986.— Vol.19.— P.210—212.
10. Wantke F., Demmer C.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1993.— Vol.92, № 3.— P.393.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-022.854-056.43-085.37

Р.М.Хаитов, О.В.Полсачева, Ю.А.Порошина, К.Р.Бокелавадзе,
А.В.Некрасов, И.С.Гущин, Н.Г.Пучкова, В.И.Шустова

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПОЛЛИНОЗОВ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ КОНЬЮГИРОВАННЫМ АЛЛЕРГЕНОМ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

THE SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF POLLINOSIS WITH A NEW RUSSIAN CONJUGATED ALLERGEN

R.M.Khaitov, O.V.Polsacheva, Yu.A.Poroshina, K.R.Bokelavadze, A.V.Nekrasov, I.S.Gushchin, N.G.Puchkova, V.I.Shustova

Summary

A comparative clinical and immunological study of specific immunotherapy with three allergens in comparison with placebo was performed in 60 patients with pollinosis sensitized to timothy grass (*Phleum pratense*) pollen. These allergens were: the commercial timothy pollen allergen, the purified timothy pollen allergen (PTPA), and purified timothy pollen allergen conjugated with polyoxidonium (PTPA-PO). The specific immunotherapy with PTPA-PO demonstrated the higher clinical efficacy, the lack of systemic reactions, the significant decrease of skin and nasal sensitivity to specific allergen and histamine, and increased specific IgG antibodies production.

Резюме

На 60 больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце тимopheевки было проведено сравнительное клинико-иммунологическое и аллергологическое исследование специфической иммунотерапии (СИТ) тремя аллергенами в сравнении с плацебо: КА из пыльцы тимopheевки, ОАЛ из пыльцы тимopheевки, ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки. При СИТ ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки показана более высокая клиническая эффективность, отсутствие системных реакций, значительное снижение кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену и гистамину, более высокая выработка аллерген-специфических IgG-антител.