

Е.А. Латышева, Т.В. Латышева

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике

Контактная информация:

Латышева Татьяна Васильевна, профессор, доктор наук, заведующая отделением иммунопатологии взрослых и отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2, тел.: (499) 617-80-85

Статья поступила: 11.09.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

В статье представлены данные о структуре и функции иммуноглобулинов. Учитывая многообразие механизмов их действия, показания к их применению постоянно расширяются. В настоящее время иммуноглобулины применяются в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии разнонаправленного действия (стимуляция/супрессия). На основании данных литературы освещены механизмы действия и точки приложения иммуноглобулинов для внутривенного введения в клинической практике. Показаны преимущества отечественного препарата для внутривенного введения.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения, иммунодефициты, urgent состояния, ревматические болезни, заместительная терапия, иммуномодуляция.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 26–30)

Применение иммуноглобулинов, полученных из сыворотки донорской крови, стало возможным после изобретения метода спиртового фракционирования плазмы крови, изобретенного Е. J. Kohn в 1952 г. [1]. Однако, созданные иммуноглобулины для внутримышечного использования (ИГВМ) не получили широкого применения в связи с недостаточной эффективностью, обусловленной значительным разрушением препарата в месте введения. Попытки внутривенного введения ИГВМ приводили к возникновению выраженных побочных эффектов. Новым этапом в истории развития иммуноглобулинов стали 70–80-е гг. XX века — когда удалось создать эффективные и безопасные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ),

позволившие вывести на качественно новый уровень терапию многих заболеваний, ранее имевших неблагоприятный прогноз.

В настоящее время ВВИГ применяют в качестве заместительной терапии у больных с первичными (X-сцепленная агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность и др.) и вторичными иммунодефицитами (лимфолейкоз, миеломная болезнь) с нарушением синтеза антител; в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии — при urgent состояниях и тяжелых инфекциях (сепсис, острый генерализованный токсико-эпидемальный некролиз, ВИЧ, гнойные инфекции и др.) и в качестве иммуносупрессивной терапии — при ревматических болезнях [2–4].

Е.А. Latysheva, T.V. Latysheva

State Scientific Center «Immunology Institute» of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Intravenous immunoglobulin application in clinical practice

The article gives data on the structure and function of immunoglobulins. Given the multitude of mechanisms of their action, indications to their use are constantly expanding. At present, immunoglobulins are used as replacement and immunomodulatory therapy of multidirectional action (stimulation/suppression). Mechanisms of action and points of immunoglobulin intravenous application in clinical practice are covered on the basis of literary data. Advantages of the domestic drug for intravenous application are shown.

Key words: intravenous application immunoglobulins, immunodeficiencies, urgent conditions, rheumatic diseases, replacement therapy, immunomodulation.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 26–30)

В настоящее время хорошо изучены как структура, так и функции иммуноглобулинов. Они являются ключевым звеном приобретенного иммунитета — активируя целый каскад иммунных реакций, осуществляют быструю и специфическую элиминацию бактериального агента и его метаболитов. Однако, действие иммуноглобулинов этим не ограничивается. Как было показано в последних клинических исследованиях, ВВИГ обладают и иммуномодулирующим действием: в зависимости от дозы они имеют различное направление и могут оказывать как стимулирующее, так и супрессивное действие.

Все иммуноглобулины имеют одинаковую структуру и состоят из двух идентичных легких и двух идентичных тяжелых цепей. В зависимости от разновидности тяжелых цепей выделяют 5 классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, осуществляющих различные функции в организме. Структурно в молекуле иммуноглобулина выделяют 2 фрагмента — Fab и Fc, которые также имеют различное функциональное значение.

Fab-фрагмент (вариабельный) имеет уникальную структуру и обеспечивает связывание молекулы иммуноглобулина с антигеном, после чего комплекс антиген–антитело с помощью Fc-фрагмента связывается с фагоцитами или активирует систему комплемента. Fc-фрагмент не обладает антигенсвязывающей способностью, но определяет свойства, специфичные для разных классов иммуноглобулинов. Взаимодействие Fc-фрагмента с Fc-рецептором иммунокомпетентных клеток приводит к активации киллерных клеток, выделению медиаторов воспаления, распознаванию, захвату и разрушению опсонизированных антигенов. Активированная система комплемента приводит к образованию пор на бактериальной клетке, через которые осуществляются ее осмотическое набухание и лизис, а выделяемые при активации комплемента C_{3a}- и C_{5a}-компоненты привлекают фагоцитирующие клетки в очаг воспаления, усиливая фагоцитарную активность.

Необходимо отметить, что действие донорского препарата иммуноглобулина не может быть следствием лишь пассивного переноса молекулы. Согласно данным последних исследований, ВВИГ, также как и нативные, отвечают не только за элиминацию возбудителя и его метаболитов, но и обладают мощным иммуномодулирующим действием, тесно взаимодействуя с различными клетками, представляющими систему врожденного и приобретенного иммунитета [5]. В настоящее время доказана возможность взаимодействия иммуноглобулинов с клетками моноцитарно-макрофагального ряда, естественными киллерами, дендритными клетками, В лимфоцитами, различными субпопуляциями Т лимфоцитов (особенно Т регуляторными клетками) и др. [6].

Имуноглобулины, используемые для заместительной и иммуномодулирующей терапии, являются стандартными человеческими иммуноглобулинами, содержащими в своем составе преимущественно IgG. В настоящее время основными формами препаратов иммуноглобулинов являются ВВИГ и иммуноглобулины для подкожного (ПКИГ) введения. В нашей стране к настоящему времени доступны только препараты для внутривенного введения, поэтому далее речь пойдет именно о них.

Суммируя вышеизложенное, основное применение ВВИГ нашли в заместительной терапии и иммуномодуляции. Направление действия иммуноглобулинов (иммуностимуляция/супрессия) зависит от дозы вводимого препарата [7].

В качестве заместительной терапии ВВИГ в первую очередь используются при первичных и вторичных иммунодефицитах.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — наследственные заболевания, характеризующиеся нарушениями работы иммунной системы, приводящие к повышению частоты и тяжести инфекционных болезней, а также иммунной дисрегуляции, проявлениями которой является более высокий риск развития аутоиммунных процессов и злокачественных новообразований [8]. ВВИГ являются основным методом лечения тех форм ПИД, в основе которых лежит нарушение синтеза и функциональной активности гуморального звена, таких как общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA), аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, аутосомно-рецессивный гипер-IgM-синдром и др.

При вторичных иммунодефицитах с нарушением синтеза антител (лимфолейкозы, миеломная болезнь и др.) ВВИГ также применяются в качестве заместительной терапии (постоянной или временной).

Кроме переноса активных молекул иммуноглобулинов, функционально активных и готовых осуществлять специфическую иммунную защиту, новые данные, полученные в последнее время, позволили более детально оценить эффект ВВИГ при вышеуказанных заболеваниях. Так, например, было показано, что неправильная дифференцировка дендритных клеток у больных XLA хотя бы отчасти связана с недостаточным уровнем иммуноглобулинов, в таком случае они имели более низкую экспрессию CD1a и CD83, CD80, CD86, CD11c и др. по сравнению со здоровыми донорами [9]. Интересно, что дендритные клетки пациентов с XLA, которые инкубировали с физиологической концентрацией иммуноглобулинов, восстанавливали в процессе дифференцировки высокие уровни маркеров зрелости по сравнению с аналогичными клетками без добавления иммуноглобулинов *in vitro*. Это говорит о том, что заместительная терапия ВВИГ может частично восстанавливать процессы дифференцировки клеток [10]. Аналогичные сведения были получены и при исследовании больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью [11–13]. Это приобретает особое значение, учитывая, что, по некоторым данным, предпосылкой для наличия аутоиммунной патологии у таких больных также может являться неправильная дифференцировка и нарушение функции дендритных клеток [14, 15].

Общими принципами заместительной терапии как первичных, так и вторичных иммунодефицитов являются соблюдение регулярности введения и адекватный индивидуальный подбор дозы. В качестве заместительной терапии ВВИГ используют в дозе 0,4–0,8 г/кг 1 раз в 3–4 нед [16].

В urgentных ситуациях (кровопотеря, массивный ожог, сепсис, тяжелая инфекция и др.) ВВИГ используют как в качестве заместительной терапии, так и иммуномодулирующего агента.

С учетом предполагаемых эффектов иммуноглобулинов первые попытки использования гипериммунной плазмы при тяжелых инфекционных процессах, содержащей в высоком титре антитела, направленные на связывание эндотоксина — общей детерминанты гармотрицательных бактерий, были предприняты в 90-х гг. прошлого века [17]. Однако, в процессе обработки данных были получены противоречивые результаты, не позволившие рекомендовать гипериммунную плазму к широкому применению [18, 19]. Следующим этапом стало введение препаратов ВВИГ, полученных из крови здоровых доноров.

В 1 флаконе ВВИГ содержатся иммуноглобулины сыворотки 10 000–60 000 доноров [20]. ВВИГ содержат специфический «репертуар» антител, способных инак-

вировать широкий спектр антигенов, включающих суперантигены, хотя концентрации определенных специфических антител в различных препаратах ВВИГ существенно отличаются и зависят от популяции доноров [16]. Говоря об использовании ВВИГ в urgentных ситуациях, принципиальное значение для успешной терапии приобретает не только доза препарата (с учетом потерь белка, веса больного, тяжести инфекционного процесса и др.), но и своевременное его назначение. Так, запоздалое введение терапии (в период «иммунологического паралича») при сепсисе и септическом шоке не позволяет иммуноглобулинам реализовать в полной мере свой потенциал и оказать влияние на исход ситуации.

Иммуносупрессивный эффект ВВИГ используется при лечении ревматических заболеваний (аутоиммунных цитопений и таких неврологических болезней, как синдром Гийена–Барре, болезнь Кавасаки, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и др.). При данной патологии ВВИГ используют в высоких дозах, в среднем 2 г/кг, в течение от 2 до 5 дней [21]. Так, было показано, что высокие концентрации ВВИГ ингибируют дифференцировку и созревание дендритных клеток и способность их обрабатывать и презентировать аутоантигены [22]; кроме того, высокие дозы ВВИГ приводят к нейтрализации аутоантител антидиотипическими антителами и угнетают активность В лимфоцитов [23].

Несмотря на бурное развитие фундаментальной иммунологии в последние 10 лет, иммуномодулирующие механизмы действия ВВИГ сложны и до конца не изучены, но сводятся к тому, что синергически модулируют нарушенный иммунный ответ посредством воздействия на различные звенья врожденного и приобретенного иммунитета: от дендритных клеток к Т и В лимфоцитам и далее на эффекторное звено — фагоциты — через специфические молекулы, такие как цитокины, рецепторы, лиганды, система комплемента и др. [24]. К настоящему моменту описаны следующие механизмы, объясняющие иммуномодулирующий эффект ВВИГ.

- Макрофагально-моноцитарное звено: блокада Fc-рецептора на клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в селезенке. Стимуляция Fcγ-ингибиторных рецепторов IIb на макрофагах [25].
- В клетки: нейтрализация специфических аутоантител антидиотипическими антителами ВВИГ, угнетение продукции аутоантител и нейтрализация факторов активации В лимфоцитов, таких как BAFF и лиганда, индуцирующего пролиферацию APRIL [23].
- Т клетки: ВВИГ модулируют активность Т клеток, высвобождение цитокинов и увеличивают количество Т-регуляторных клеток [26]. Кроме того, последние исследования показали, что дифференцировка и созревание числа Th17 клеток и их эффекторных цитокинов ингибируются введением ВВИГ [27].
- Система комплемента: угнетение активности системы комплемента под воздействием ВВИГ было описано у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, вызванными активацией системы комплемента [27].
- Влияние на апоптоз: анти-Fas антитела воздействуют на апоптоз [28]. Так, при токсико-эпидермальном некролизе отмечается чрезмерная экспрессия Fas-лигандов, вызывающих апоптоз кератиноцитов, что приводит к эпидермальному некролизу, поэтому ВВИГ могут служить донорами fas-блокирующих антител, ингибирующих смерть кератиноцитов. Аналогичная ситуация возникает с замедлением апоптоза клеток эпидермиса при введении иммуноглобулинов больным с тяжелым атопическим дерматитом.

Таким образом, действие ВВИГ многообразно, а направление иммуномодулирующего эффекта (активация/супрессия) зависит от дозы применяемого препарата. Знания, накопленные к сегодняшнему дню, позволяют использовать данную группу препаратов для следующих нозологических форм:

- в клинической иммунологии: первичные и вторичные иммунодефициты с нарушением в гуморальном звене. Тяжелые инфекции, кровопотери и другие urgentные состояния, сопровождающиеся гипогаммаглобулинемией;
- в области неврологии: синдром Гийена–Барре, хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии и мультифокальные моторные нейропатии;
- в дерматологии: острый распространенный токсико-эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, другие формы буллезных дерматозов;
- в гематологии: аутоиммунные цитопении — аутоиммунная цитопеническая пурпура, неонатальная и фетальная аллоиммунная тромбоцитопения, посттрансфузионная пурпура, неонатальный гемохроматоз у беременных;
- другие формы иммунных нарушений: болезнь Кавасаки; некоторые данные говорят об эффективном использовании ВВИГ для лечения повторных спонтанных аборт.

Очевидно, что с дальнейшим пониманием механизмов действия ВВИГ возможности применения их при различных нозологиях будут неуклонно расширяться. Тем не менее, появление новых знаний возможно только с ростом клинических наблюдений, поэтому в последнее время все чаще отмечается назначение ВВИГ off-label (по неописанным в инструкции показаниям) [20].

На современном этапе фармацевтический рынок предлагает широкий диапазон препаратов иммуноглобулинов для внутривенного использования как зарубежного, так и отечественного производства (Октагам, Гамунекс, Габриглобин, Иммуновенин и др.). Несмотря на то, что современные ВВИГ имеют схожий профиль безопасности и эффективности, при выборе препарата необходимо также учитывать целостность молекулы иммуноглобулина, процентное содержание, особенности консервантов, содержание сахара и др. Эти показатели приобретают особую актуальность при использовании в различных возрастных группах, при наличии сопутствующей патологии, суммарной дозе препарата на курс лечения.

Для иллюстрации вышесказанного на примере препарата Октагам (Octapharma, Австрия) отметим следующие особенности, определяющие выбор терапии: наличие 5 и 10% раствора обеспечивает удобные возможности в различных клинических ситуациях. Так, при использовании в качестве заместительной терапии у детей (с небольшой массой тела) чаще отдается предпочтение 5% раствору (т.к. необходимая доза, как правило, невелика), в то время как у взрослых более удобным является введение 10% раствора препарата. Это приобретает особое значение в режиме высокого дозирования (например, при аутоиммунных цитопениях или неврологических заболеваниях), а также у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, где дополнительная нагрузка объемом нежелательна. Наличие 10% раствора позволяет существенно снизить время введения ВВИГ без увеличения побочных эффектов.

Необходимо помнить также об особенностях различных препаратов ВВИГ. Так, отсутствие глюкозы (нали-



ОКТАГАМ®

**Иммуноглобулин
человека для
внутривенного
введения**

- **Проверенная безопасность**
- **Лекарственная форма в виде готового к применению раствора**
- **Удобство применения**
- **Документально подтвержденная клиническая эффективность**
- **Доказанная переносимость**

123317, Москва, Тестовская ул., д. 10,
БЦ «Северная башня», 19 этаж
Тел.: +7 (495) 662 18 15
Факс: +7 (495) 662 18 91
www.octapharma.com
www.octapharmaru.com

octapharma

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

чие мальтозы) делает Октагам препаратом выбора для лечения больных с сопутствующим сахарным диабетом (особенно при необходимости введения высоких доз препарата). Однако, необходимо помнить, что при его применении также, как и после введения препаратов и парентеральных растворов, содержащих мальтозу, при определении уровня сахара неглюкозоспецифическими тест-системами могут определяться ложно повышенные уровни глюкозы крови в течение 15 ч, что может повлечь за собой неадекватную инсулинотерапию с последующи-

ми осложнениями. Подобные знания позволяют эффективно и безопасно применять препараты с содержанием мальтозы у больных сахарным диабетом, используя глюкозоспецифические методы определения глюкозы крови.

Таким образом, для успешной терапии необходимо не только понимание механизмов действия, правильный расчет доз и своевременное назначение лечения, но и тщательный анализ состава и особенностей производства препарата ВВИГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению / под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 228 с.
2. Mussano E.D., Onetti L.B., Cadile I., Onetti C.M. Use of intravenous human immunoglobulin in rheumatic diseases. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2012; 69 (2): 90–6.
3. Bayry J., Negi V.S., Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun; 7 (6): 349–59.
4. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M., de Haan R., van Schaik I.N. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1).
5. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins — understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158 (Suppl. 1): 2–13.
6. Fernandez-Cruz E., Kaveri S.V., Peter H.H., Durandy A., Cantoni N., Quinti I., Sorensen R., Bussel J.B., Danieli M.G., Winkelmann A., Bayry J., Kasermann F., Spath P., Helbert M. et al. 6th International. Immunoglobulin Symposium: poster presentations. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158 (Suppl. 1): 60–67.
7. Jolles S., Sewell W.A.C., Misbah S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2005 Oct; 142 (1): 1–11.
8. Francisco A. Bonilla, Leonard Bernstein, David A. Khan, Zuhair K. Ballas et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2005, 94 (5): 1–60.
9. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Donkova-Petrini V., Carbonneil C., Misra N., Lepelletier Y., Delignat S., Varambally S., Oksen'hendler E., Levy Y., Debre M., Kazatchkine M.D., Hermine O., Kaveri S.V. Natural antibodies sustain differentiation and maturation of human dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 14210–14215.
10. Kaveri S.V., Maddur M.S., Hegde P., Lacroix-Desmazes S., Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2011 Jun; 164 (Suppl. 2): 2–5.
11. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008; 28 (Suppl. 10): 42–45.
12. Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Galicier L., Lepelletier Y., Webster D., Levy Y., Eibl M.M., Oksen'hendler E., Hermine O., Kaveri S.V. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood*. 2004; 104: 2441–2443.
13. Cunningham-Rundles C., Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol*. 2005 May; 115 (2): 147–153.
14. Mackay I.R., Leskovsek N.V., Rose N.R. The odd couple: a fresh look at autoimmunity and immunodeficiency. *J Autoimmun*. 2010; 35: 199–205.
15. Lucas M., Lee M., Lortan J., Lopez-Granados E., Misbah S., Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; Jun; 125 (6): 1354–1360.
16. Jordan S. Orange, William F. Grossman, Roberta J. Navickis, Mahlom M. Wilkes. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010 Oct; 137 (1): 21–30.
17. Белобородов В.Б., Витвицкая И.М. Современная концепция применения внутривенных иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе и септическом шоке. URL: <http://www.biotechpharma.ru/index.php?news=17>
18. Calandra T., Baumgartner J.D. Anti-endotoxin therapy. Clinical trials for the treatment of sepsis (update in Intensive Care and emergency Medicine 19). *Berlin Heidelberg: Springer*. 1995. P. 237–250.
19. Greenman P.L., Scheun R.M.N., Martin M.A., Wenzel R.P. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *J Am Med Assoc*. 1991; 266: 1097–102.
20. Imbach P. 30 years of immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Immunotherapy*. 2012 Jul; 4 (7): 651–4.
21. Bayry J., Negi V., Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (6): 349–359.
22. Viard I., Wehrli P., Bullani R., Schneider P., Holler N., Salomon D., Hunziker T., Saurat J., Tschopp J., French L. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998; 282: 490–493.
23. Imbach P., Lazarus A., Kuhne T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders. *Vox Sang*. 2010; 98: 385–394.
24. Samuelsson A., Towers T., Ravetch J. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001; 91: 484–486.
25. Le Pottier L., Sapir T., Bendaoud B., Youinou P., Shoenfeld Y., Pers J.O. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1110: 426–432.
26. Ephrem A., Chamat S., Miquel C. et al. Expansion of D4+CD25+ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood*. 2008; 111: 715–722.
27. Maddur M.S., Vani J., Hegde P., Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Bayry J. Inhibition of differentiation, amplification, and function of human TH17 cells by intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3): 823–83.
28. Trautmann A., Akdis M., Schmid-Grendelmeier P., Bizzini F., Disch R., Brocker E.B., Blaser K., Akdis C.A. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 839–846.