

ЛИТЕРАТУРА

1. Старостин Б.Д. // Рус. Мед. Журн. – 2005. – Т. 13, № 2. – С. 114–116.
2. Исаков В.А. // Мед. кафедра. – 2005. – № 2 (14). – С. 74–80.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Изд-во "Литтера", 2003. – Т. 4. – 80 с.

4. Шептулин А.А. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2004. – № 2 – С. 88–92.
5. Циммерман Я.С. // Клинич. медицина. – 2004. – № 2. – С. 5–11.
6. Пахарес-Гарсия Х. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 76–81.
7. Петров В.И., Бакумов П.А. и др. Прикладная фармакоэкономика: руковод. для студентов. – М.: ГОЭТАР, 2005. – 204 с.

УДК 616.248-085.234:616.5-001/-002-053.2

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Э.Б. Белан

Кафедра клинической фармакологии и ИТ ВолГМУ

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL SUPPRESSING OF THE RISK FACTORS OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

E.B. Belan

Abstract. The paper describes the ways of pharmacological prevention of bronchial asthma in children using Cetirizin.

Key words: bronchial asthma, atopic dermatitis.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА) у детей, общемировой тенденцией остается неуклонный рост заболеваемости, что определяет необходимость разработки профилактических стратегий, направленных на его снижение.

К сожалению, подходы, основанные на превентивной элиминации управляемых факторов риска (клещ домашней пыли), не позволили достичь желаемого результата [1].

Устранение влияния управляемых факторов (эндогенных, генетически обусловленных) в настоящее время невозможно, однако представляет интерес возможность их фармакологической супрессии с целью подавления аллергического воспаления в бронхах на ранних этапах (до развития астмы) [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние 5 фармакологических режимов на экспрессию некоторых факторов риска развития БА у детей раннего возраста, больных атопическим дерматитом (АтД).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 144 ребенка в возрасте 3–5 лет, страдающих АтД и не имеющих обоснованного диагноза БА.

Всем детям выполнено обследование в представленном ниже объеме. Повторное аллергологическое обследование проводили в течение 1 месяца после окончания исследования.

Диагностику АтД и БА проводили по общепринятым критериям [3, 4]. Оценку неспецифической гиперреактивности бронхов (ГРБ) осуществляли методом провокационной пробы с метахолином с аускультативным определением бронхопровоцирующей концентрации препарата [5]. Этиологически значимые аллергены (ЭЗА) выявляли при постановке кожных скарификационных проб или *in vitro* методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) ("Аллерген", Россия). Концентрацию общего иммуноглобулина Е (IgE, МЕ/мл) ("Алкор Био", Россия), интерферона-гамма (IFN γ , пг/мл) и интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл) ("CYTImmune", США) оценивали с помощью непрямого метода иммуноферментного анализа.

С целью профилактики развития бронхиальной астмы на протяжении 18 месяцев 108 детей получали один из следующих фармакологических режимов: флутиказона пропионат ("Flixotide", GSK; режим ФП) 125 мкг/сут. 30 дней 2 раза в год (23 человека); кромогликат натрия ("Cromoz" GSK, КН) 20 мг/сут. 30 дней 2 раза в год (19 человек); кромогликат натрия ("Cromoz" GSK) 20 мг/сут. 30 дней 2 раза в год в сочетании с круглогодичными контролируруемыми элиминационными мероприятиями в отношении клеща домашней пыли дома и в детском саду (режим КНГ, 19 человек) [1]; кетотифен ("Zaditen", Sandoz) 0,025 мг/кг-сут. ежедневно (режим "Кетотифен", 30 человек); цетиризин ("Zyrtec", UCB) 0,25 мг/кг-сут. ежедневно (режим "Цетиризин", 17 человек).

Контрольную группу составили 36 человек, не получавших превентивной фармакотерапии.

Сведения о факторах, увеличивающих риск развития БА у данной группы детей, получены нами ранее [6].

Параметры, не имевшие нормального распределения, представлены в виде медианного значения с интерквартильным размахом (Me [Q₂-Q₃]).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о динамике факторов риска БА под влиянием различных режимов превентивной фармакотерапии представлены в таблице.

Как видно из приведенных данных, максимальное снижение заболеваемости БА имело место в случае режимов ФП и "Цетиризин" (табл.). Варианты КН и "Кетотифен" не продемонстрировали существенного подавления экспрессии факторов риска и заболеваемости БА. Комбинация режима КН с элиминационными мероприятиями в отношении домашней пыли не повлияло на превентивную эффективность режима, однако привела к существенной динамике некоторых факторов риска.

Среди них одним из наиболее значимых является бронхиальная гиперреактивность. Эффективность ее подавления убывала в ряду ФП > "Цетиризин" > КНГ, а профилактика развития симптома у нормореактивных детей – "Цетиризин" > КНГ и отсутствовала у ФП.

Несмотря на отсутствие в последнем случае превентивной эффективности в отношении ГРБ, режим у нормореактивных больных более эффективно, чем другие варианты, подавлял развитие БА. Это позволяет предположить наличие

дополнительных противоаллергических свойств у препарата.

В ходе исследования показано повышение индекса ИФН γ /IL-4 ($p < 0,05$) на фоне коротких курсов ФП. Эффективность развивался за счет более эффективного подавления экспрессии IL-4 ($p < 0,05$) по сравнению с ИФН γ ($p < 0,1$) (табл.).

Изменение продукции цитокинов было показано также для детей, получавших режим "Цетиризин". При этом соотношение ИФН γ /IL-4 за время наблюдения имело тенденцию к повышению с 0,67 [0,18–1,50] до 1,47 [0,17–3,43] ($p < 0,1$) при отсутствии динамики в контроле (табл.). При этом достоверны изменения экспрессии ИФН γ ($p < 0,05$) наблюдалось только у детей, исходно имевших его уровень ниже медианного, а IL-4 – за счет подавления продукции высоких количеств ($>Me$) IL-4 ($p < 0,05$).

Иммунорегуляторное и противоаллергическое действия цетиризина способствовали не только снижению уровня общего IgE ($p < 0,05$) (табл.), но и положительной динамике атопического процесса.

Так, у детей, находившихся на режиме "Цетиризин", отсутствовали новые случаи сенсибилизации к аэроаллергенам домашней пыли, а общее количество этиологически значимых аллергенов имело тенденцию к уменьшению ($p < 0,1$). Эффективность супрессии сенсибилизации к компонентам домашней пыли составила 8,7 % в группе ФП, 17,6 % – "Цетиризин", 21,1 % – КНГ. Снижение распространенности пыльцевой сенсибилизации, ассоциирующейся с риском развития БА(>3), удалось достичь только при круглогодичных режимах, хотя при ФП не было выявлено и новых случаев (3 в контрольной группе).

Таблица

Динамика факторов риска БА у детей с атопическим дерматитом на фоне превентивной фармакотерапии

Фактор	ФП (n = 23)	КН (n = 19)	КНГ (n = 19)	Цетиризин (n = 17)	Кетотифен (n = 30)	Контроль (n = 36)
Заболеваемость БА, %	7,8	15,8	15,8	11,8	16,7	19,4
IgE, МЕ/мл (I)	150	167	190	159	147	161
Me [Q ₂ -Q ₃]	[97–250]	[22–227]	[123–274]	[83–225]	[95–164]	[108–231]
IgE, МЕ/мл (II)	138***	161	155*	141*	132	211
Me [Q ₂ -Q ₃]	[71–171]	[43–219]	[122–225]	[84–184]	[97–250]	[121–259]
ИФН γ /IL-4 <1 (I)	0,2	0,23	н.и.	0,67	0,78	0,82
Me [Q ₂ -Q ₃]	[0,02–1,14]	[0,04–1,5]		[0,18–1,50]	[0,3–1,49]	[0,41–1,25]
ИФН γ /IL-4 <1 (II)	0,3	0,71	н.и.	1,47	0,87	0,79
Me [Q ₂ -Q ₃]	[0,09–1,08]	[0,05–1,46]		[0,17–3,43]	[0,32–1,91]	[0,56–1,21]
Бессимптомная ГРБ, % (I)	90,9	55,6	44,4	50,0	43,8	50,0
Бессимптомная ГРБ, % (II)	40,9	46,7	31,3	26,6	40,0	54,8
Аллергический марш	8,7	5,9	5,2	15,7	13,8	16,6
Сенсибилизация						
К аллергенам помещений, % (I)	61,9	50,0	36,9	41,4	41,4	22,2
К аллергенам помещений, % (II)	36,6	50,0	26,3	46,7	54,2	69,4
Пыльцевая, % (I)	23,8	22,2	31,6	17,6	20,7	33,3
Пыльцевая, % (III)	25,0	22,2	21,1	11,8	27,5	38,9

* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,1$; I – до лечения; II – после курса.

В целом, наиболее существенным режимом в профилактике развития "атопического марша" оказался КНГ; ФП и "Цетиризин" уступали ему, но в меньшей степени, чем группа контроля (табл.).

Полученные данные позволяют предположить, что эффективность превентивной фармакотерапии БА у детей с АтД связана с подавлением экспрессии некоторых факторов риска.

Среди них одним из наиболее значимых является ГРБ [7]. У дошкольников она ассоциируется, в основном, с атопическими механизмами и идентифицирует повышенный риск развития астмы даже при бессимптомном течении [8].

Влияние режимов ФП, "Цетиризин" и КНГ на бронхиальную гиперреактивность носило различный характер. Если "Цетиризин" и в меньшей степени КНГ подавляли симптом и препятствовали развитию ГРБ у нормореактивных детей, то для ФП превентивная способность показана не была. Тем не менее супрессивная активность режима ФП оказалась максимальной среди изученных вариантов.

Не исключено, что описанный эффект режима связан не только с местным противовоспалительным действием, но и системным иммуносупрессивным эффектом с одновременным усилением Т-фенотипа. Возможность низких доз ФП (10(-9) моль/л) подавлять синтез Т-зависимых цитокинов показана Goleva E. с соавт. [9].

Определенный иммунотропный эффект показан также для режима "Цетиризин". Снижение экспрессии IL-4, с одной стороны, может быть следствием Т-клеточной супрессии на фоне лечения препаратом [10 и др.]. С другой стороны, источником цитокина могут быть не только Th2-лимфоциты, но и тучные клетки [И]. Несмотря на то, что гипотеза мембраностабилизирующего действия цетиризина в настоящее время не находит подтверждения, показано тормозящее действие препарата на эозинофилы и тромбоциты [12]. Это может препятствовать дополнительной активации тучных клеток [13] и, соответственно, снижать продукцию IL-4. Усиление синтеза ИФН γ у детей, исходно имевших низкий его уровень, позволяет предположить наличие дополнительных интерфероносупрессивных факторов, устраняемых на фоне продолжающейся терапии. Эффект, вероятно, нельзя объяснить поздним стартом синтеза цитокина, поскольку явление отсутствовало у детей контрольной группы. Кроме того, Armstrong S.C. с соавт. показали достоверное относительно исходного уровня увеличение продукции ИФН γ после отмены цетиризина, на фоне 4-недельной терапии [14].

Иммунорегуляторное и противоаллергическое действие режимов "Цетиризин" и ФП способствовали положительной динамике атопического процесса. Известно, что развитие БА у детей ассоциируется, в основном, с сенсибилизацией к ингалируемым аллергенам [15]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что длительное (1,5–3 года) непрерывное применение

цетиризина может способствовать исчезновению сенсибилизации к аэроаллергенам [16] или препятствовать ее развитию [16, 17]. Аналогичный эффект в случае КНГ, очевидно был достигнут за счет эффективного предупреждения контакта детей с аллергенами домашней пыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, снижение заболеваемости БА у детей с АтД может быть достигнуто с помощью превентивных фармакологических режимов ФП и "Цетиризин". Вариант ФП является единственно эффективным при наличии у ребенка АР, а также предпочтительным у детей с гиперреактивностью бронхов и признаками активации иммунной системы. Режим "Цетиризин" может быть рекомендован детям, не имеющим АР, вне зависимости от наличия ГРБ; при этом следует учитывать возможность развития иммуномодулирующего эффекта. Несмотря на отрицательную динамику некоторых факторов риска БА на фоне режима КНГ, снижение заболеваемости имело место только у гиперреактивных детей; кроме того, учитывая высокую затратность и трудоемкость режима, представляется сомнительной реальная перспектива его практического использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woodcock A., Lowe L.A., Murray C.S. et al. // *Am. J. Respir. And. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 433–439.
2. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. // *Пульмонология.* – 2003. – № 3. – С. 105–109.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Изд-во "Атмосфера", 2002. – 160 с.
4. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту). – М.: Фармарус Принт. – 2002. – 192 с.
5. Springer C., Godfrey S., Picad E. et al. // *Am. J. Res. Crit. Care. Med.* – 2000. – 162. – P. 857–860.
6. Белан Э.Б. // *Рос. аллергол. журнал.* – 2005. – № 4. – С. 60–64.
7. Palmer L.J., Rye P.J., Gibson N.A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 37–42.
8. Hopp R.J., Townley R.G., Biven R.E. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141. – P. 2–8.
9. Goleva E., Dunlap A., Leung D.Y. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 183–191.
10. Jin H.R., Okamoto Y., Matsuzaki Z., et al. // *Am. J. Rhinol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 43–48.
11. Bradding P., Feather I., Howarth P.H. et al. // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 176. – P. 1381–1429.
12. Thompson L., Blaylock M.G., Sexton D.W. et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – Vol. 32. – 1187 p.
13. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 252 с.
14. Armstrong S.C., Cozza K.L. // *Psychosomatics.* – 2003. – Vol. 44. – P. 430–434.
15. Sandstrom T., Hellday R., Blomberg A. // *Eur. Respir. Mon.* – 2002. – v. 19. – P. 52–65.
16. ETAC. Early Treatment of Atopic Child. First Results // *The USB Institute of Allergy.* 2001.
17. Ciprandi G., Frati F., Marcucci F., et al. // *Allergy Immunol.* – 2003. Vol. 35. – P. 208–211.