

**Возможности фармакологической супрессии факторов риска развития  
бронхиальной астмы у детей с атоническим дерматитом**

*Белан Э.Б., ВолГМУ, кафедра клинической фармакологии и ИТ*

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

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

**Пациенты и методы.** 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 $\gamma$ , пг/мл) и интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл) («CYTImmune», США) оценивали с помощью непрямого метода иммуноферментного анализа.

108 детей с целью профилактики развития бронхиальной астмы на протяжении 18 месяцев 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 ("Стороз" GSK, КН) 20 мг/сут 30 дней 2 раза в год (19 человек); кромогликат натрия ("Стороз" 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/кгсут ежедневно (режим «Кетотифен», 30 человек); цетиризин ("Zyrtec", UCB) 0,25 мг/кгсут 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].

**Результаты и их обсуждение.** В исследование включены 144 ребенка, имеющих АтД как наиболее значимый фактор риска развития астмы в раннем возрасте [7]. Во всех случаях основное заболевание сочеталось с 3 и более дополнительными факторами риска: 1) дебют АтД дебютировали более 1 года назад; 2) сохранение симптомов после 3 лет жизни [8]; 3) один из других факторов (ГРБ, семейный атонический анамнез, сенсibilизация к аэроаллергенам, аллергический ринит, документированные ОРВИ-ассоциированные бронхообструктивные эпизоды в анамнезе) [7].

Таблица

**Динамика факторов риска БА у детей с атоническим 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 [97;250]	167 [22;227]	190 [123;274]	159 [83;225]	147 [95;164]	161 [108;231]
IgE, МЕ/мл (II)	138** [71;171]	161 [43;219]	155* [122;225]	141* [84;184]	132 [97;250]	211* [121;259]
IFN___AL-4 <1 (I)	0,2 [0,02; 1,14]	0,23 [0,04; 1,5]	н.и.	0,67 [0,18; 1,50]	0,78 [0,3; 1,49]	0,82 [0,41; 1,25]
IFN___/L-4 <1 (II)	0,3 [0,09; 1,08]***	0,71 [0,05; 1,46]	н.и.	1,47 [0,17; 3,43]***	0,87 [0,32; 1,91]	0,79 [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
Сенсibilизация к 2 аллергенам помещ., % (I)	61,9	50,0	36,9	41,4	41,4	22,2

Сенсибилизация к 2 аллергенам помещ.,% (II)	36,6	50,0	26,3	46,7	54,2	69,4
Сенсибилизация к 3 пыльцевым аллергенам,% (I)	23,8	22,2	31,6	17,6	20,7	33,3
Сенсибилизация к 3 пыльцевым аллергенам,% (III)	25,0	22,2	21,1	11,8	27,5	38,9
Аллергический марш	8,7	5,9	5,2	15,7	13,8	16,6
* p<0,05 ; **p<0,001 ; ***p<0,001 I - до лечения II - после курса						

108 детей получали один из перечисленных выше режимов, после чего оценивалась заболеваемость БА в группе и динамика некоторых факторов риска у больных (табл.).

Превентивная фармакотерапия способствовала максимальному снижению заболеваемости БА в случае режимов ФП и «Цетиризин» (табл.). Варианты КН и «Кетотифен» не продемонстрировали существенного подавления экспрессии факторов риска и заболеваемости БА. Необходимо дополнительное изучение необходимо комбинированного режима (КНГ), где, несмотря на отсутствие выраженного снижения заболеваемости БА, отмечена существенная динамика параметров аллергологического статуса.

Представляется очевидным, что снижение заболеваемости БА на фоне превентивной фармакотерапии связано с подавлением факторов риска развития заболевания.

Одним из наиболее значимых факторов является ГРБ [9]. У дошкольников она ассоциируется, в основном, с атопическими механизмами и идентифицирует повышенный риск появления БА [10], в том числе и при бессимптомном ее течении [11].

Эффективность подавления ГРБ убывала в ряду ФП>«Цетиризин»>КНГ, а профилактика развития симптома

у нормореактивных детей - «Цетиризин» КНГ и отсутствовала у ФП. Очевидно, эпизодических курсов противовоспалительных средств у нормореактивных больных недостаточно для профилактики развития ГРБ, для чего требуются круглогодичные мероприятия.

Несмотря на отсутствие у ФП превентивной эффективности в отношении ГРБ, данный режим у нормореактивных больных более эффективно, чем другие варианты, подавлял развитие БА. Это позволяет предположить наличие дополнительных противоаллергических свойств у препарата.

В частности, известно, что ФП может оказывать супрессивное действие на Т-зависимые цитокины даже в низких дозах ( $10^{-9}$ ) моль/л [12]. В настоящем исследовании короткие курсы ФП способствовали снижению уровня IL-4 ( $p < 0,05$ ) и в меньшей степени - IFN $\gamma$  ( $p < 0,1$ ), что привело к некоторому повышению индекса ИФНуЛБ-4 ( $p < 0,1$ ) (табл.).

Изменение продукции цитокинов было показано также для детей, получавших режим «Цетиризин». При этом соотношение ИФНуДБ-4 за время наблюдения возросло с 0,67 [0,18-1,50] до 1,47 [0,17-3,43] ( $p < 0,1$ ) при отсутствии динамики в контроле. Изменения имели место за счет повышения уровня ИФНу ( $p < 0,1$ ) и снижения IL-4 ( $p < 0,05$ ).

Данные многих авторов свидетельствуют Т-клеточной супрессии на фоне лечения цетиризином [13 и др.], однако во всех случаях исследования проводились при коротких (не более 1 месяца) курсах терапии. Вместе с тем Armstrong S.C. с соавт. показано достоверное относительного исходного уровня увеличение продукции IFN $\gamma$  после отмены цетиризина, на фоне 4-недельной терапии которым имело место его снижение [14].

По нашим данным, повышение индекса ИФНу/IL-4 наблюдалось за счет усиления синтеза ИФНу у детей, исходно имевших низкий его уровень ( $< Me$ ,  $p < 0,05$ ) и в меньшей степени - за счет подавления продукции высоких количеств ( $> Me$ ) IL-4 ( $p < 0,05$ ).

Динамику ИФНу в данной ситуации, вероятно, нельзя объяснить поздним стартом синтеза цитокина, поскольку явление отсутствовало в контрольной группе. Полученные данные позволяют предположить вероятность изначального присутствия дополнительного интерфероносупрессивного фактора, который мог быть подавлен в процессе лечения.

Снижение уровня сывороточного IL-4 может быть объяснено другими причинами. Источником данного цитокина, помимо Th2-лимфоцитов, могут быть активированные тучные клетки [15]. Несмотря на то, что гипотеза мембраностабилизирующего действия цетиризина в настоящее время не находит подтверждения, показано тормозящее

действие препарата на эозинофилы и тромбоциты [16]. Это может препятствовать дополнительной активации тучных клеток [17] и, соответственно, снижать продукцию IL-4.

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

Известно, что развитие БА у детей ассоциируется, в первую очередь, с сенсibilизацией к ингалируемым аллергенам [18]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что длительное (1,5-3 года) непрерывное применение цетиризина у детей может способствовать исчезновению сенсibilизации к аэроаллергенам [19] или препятствовать ее развитию [19, 20]. В нашем исследовании у детей, принимавших данный препарат, отсутствовали новые случаи сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, а общее количество этиологически значимых аллергенов имело тенденцию к уменьшению ( $p < 0,1$ ). Эффективность супрессии сенсibilизации к компонентами домашней пыли составила 8,7% в группе ФП, 17,6% - «Цетиризин», 21,1% - КНГ. Снижение распространенности пыльцевой сенсibilизации, 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). В целом, наиболее существенным режимом в профилактике развития «атонического марша» оказался КНГ; ФП и «Цетиризин» уступали ему, но в меньшей степени, чем группа контроля (табл.).

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, как при наличии ГРБ, так и при ее отсутствии; при этом следует учитывать возможность развития иммуномодулирующего эффекта. Несмотря на отрицательную динамику некоторых факторов риска БА на фоне режима КНГ, снижение заболеваемости имело только у гиперреактивных детей; кроме того, учитывая высокую затратность и трудоемкость режима, представляется сомнительной реальная перспектива его практического использования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS et al. Early Life Environmental Control. Effect on Symptoms, Sensitization, and Lung Function at Age 3 Years// Am.J.Respir.And.Crit.Care.Med . - 2004. - v. 170. - pp. 433-439.
2. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии// Пульмонология. - 2003. - №3. -105-109
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной

- астмы/Под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательство «Атмосфера», 2002. - 160 с., ил.
4. Атонический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский национальный согласительный документ по атоническому дерматиту).- М.: «Фармарус Принт»; - 2002. - 192.
  5. Srpinger C, Godfrey S, Picad E et al. Efficacy and Safety of Methacholine Bronchial Challenge Performed by Auscultation in Young Children// Am. J. Res. Crit. Care. Med. - 2000. - 162. - pp. 857-60
  6. Белан Э.Б. Развитие бронхиальной астмы у детей с атоническим дерматитом: анализ факторов риска// Рос. аллергол. журнал. - 2005. - №4.-С.60-64
  7. Martinez FD. Is prevention of asthma possible?/Parallel session "Asthma and allergy - early markers and predictors" at International Paediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1-4, 2001; Prague, Czech Republic
  8. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma// J. Allergy Clin. Immunol. - 2004.- v.113.-pp.925-31
  9. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM et al. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine// Clin Exp Allergy. - 2001. - v. 31. - p. 1369
  10. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA et al. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by a school age// Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - V. 163. - 37-42
  11. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE et al. The presence of airway reactivity before the development of asthma// Am. Rev. Respir. Dis. - 1990. - v.141. - pp. 2-8
  12. Goleva E, Dunlap A, Leung DY. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2- adrenergic agonists// J. Allergy Clin. Immunol. - 2004. - v.114. - pp.183-91
  13. Jin HR, Okamoto Y, Matsuzaki Z, et al. Cetirizine decreases interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma gene expressions in nasal-associated lymphoid tissue of sensitized mice// Am. J. Rhinol. - 2002. - v.16. - pp.43-8
  14. Armstrong SC, CozzaKL. Antihistamines//Psychosomatics. -2003.-v. 44.- pp. 430-4
  15. Bradding P, Feather I, Howarth PH et al. Interleukin-4 is localized to and release by human mast cells// J. Exp. Med.- 1992.- v. 176. - pp.1381-29
  16. Thompson L, Blaylock MG, Sexton DW et al. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells// Clin. Exp. Allergy. - 2002. - v. 32. -pp. 1187
  17. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М., «Фармарус Принт», 1998. - 252 с.
  18. Sandstrom T, Helleday R, Blomberg A. Air pollution and asthma: experimental studies// Eur. Respir. Mon. - 2002. - v. 19. - pp.52-65
  19. ETAC. Early Treatment of Atopic Child. First Results//The USB Institute of

Allergy. 2001

20. Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, et al. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitisations in allergic children: a pilot study// Allergy Immunol (Paris). - 2003. v.35. - pp. 208-11