

общепринятой фармакотерапии. Это нашло подтверждение так же в том, что достигнутый гипотензивный эффект в подгруппе Б был более стойким и продолжительным независимо от применяемых гипотензивных препаратов, в отличие от подгруппы А, где достижение этого результата было сопряжено с постоянным применением медикаментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТЭС в сочетании с общепринятой фармакотерапией является патогенетически обоснованным, эффективным, неинвазивным методом лечения гестозов легкой и средней степени тяжести у беременных в III триместре, обеспечивающим более длительный и стойкий эффект лечения. Следует также отметить, что данные суточного мониторирования АД могут быть использованы как в диагностике гестоза, так и в контроле за эффективностью лечения.

Zharkin N.A., Miroshnikov A.Y. Electrostimulation of Endorphine Brain Structures in Treating Pregnant Women with Gestosis // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 2(14). – P. 38–42.

Effectiveness of transcranial electrostimulation combined with pharmacotherapy in the treatment of gestosis was studied. Positive effect was gained in 80.8% of patients with mild and medium severity of destosis, whereas conventional pharmacotherapy was effective only in 61.3%. Evaluation of the treatment using Daily Monitoring of Blood Pressure substantially increases informative value of clinical investigation.

УДК 616.248-084.835.5-053.32

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА КАК МЕТОД ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА

Э.Б. Белан

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

Наиболее изученными направлениями первичной профилактики бронхиальной астмы (БА) у детей в настоящее время являются различные варианты антигенного щажения ребенка в период становления иммунной системы (длительное сохранение грудного вскармливания, элиминационные диеты, мероприятия по организации гипоаллергенного быта). Иммунологической сутью данных мероприятий является разобщение организма с потенциальными аллергенами с целью профилактики сенсibilизации к ним. Однако, как показал опыт, они не приводят к снижению заболеваемости БА к 6 годам жизни [4]. В связи с этим представляется актуальным поиск интервенций, способных снизить экспрессию генетически обусловленных факторов риска развития астмы. Одним из таких направлений может стать превентивная фармакотерапия с использованием препаратов различных групп.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить короткие курсы ингаляционных

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гурьева В.М., Лозутова Л.С., Котов Ю.Б. и др. // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2003. – № 1. – С. 4–9.*
2. *Жаркин Н.А. // Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин: сб. докл. VII Поволжской науч.-практич. конф. – Волгоград: Принт. – 2003 – С. 22–26.*
3. *Лебедев В.П., Савченко А.Б., Кацнельсон Я.С. и др. // Транскраниальная электростимуляция: сб. науч. работ. – СПб. – 1998. – С. 91–105.*
4. *Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия: руководство для врачей. – М.: МИА, 2002. – 464 с.*
5. *Шалина Р.И. // Вопр. охр. материнства и детства. – 1990 – №3. – С. 18–23.*
6. *Broughton Pipkin F., Rubin P.C. // Br. Med. Bull. – 1994. – Vol. 50. – P. 397.*

глюкокортикоидных и нестероидных средств как метода профилактики развития бронхиальной астмы у детей группы риска.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах. В исследование включены дети (81 ребенок), посещающие детские дошкольные учреждения аллергологического профиля в г. Волгограде.

Критерии включения: атопический дерматит (АтД); возраст 3–5 лет.

Критерии исключения: установленный диагноз БА.

Диагностика АтД и БА проводилась по общепринятым критериям [1, 3].

С целью первичной профилактики БА дети получали флутиказона пропионат ("Flixotide", GSK; ФП) 125 мкг/сут. (26 человек) или кромогликат натрия ("Сропоз" GSK, КН) 20 мкг/сут. (19 человек) 30

(14)

дней 2 раза в год в течение 18 месяцев.

Оценку неспецифической гиперреактивности бронхов осуществляли методом провокационной пробы с метахолином с аускультативным определением бронхопровоцирующей концентрации препарата [17]. Концентрацию общего IgE (МЕ/мл), интерферона-гамма (IFN γ , пг/мл) и интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл) оценивали с помощью непрямого метода иммуноферментного анализа (ИФА); результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [P25; P75]). Этиологически значимые аллергены выявляли при постановке кожных скарификационных проб или *in vitro* методом непрямого ИФА.

Полное аллергологическое обследование проводилось перед началом и после окончания лечения. На протяжении периода наблюдения проводился мониторинг заболеваемости БА.

Продолжительность заболевания ОРВИ (дней/месяц) определяли на основании медицинских документов, выданных по месту жительства.

Данные обработаны с помощью пакета программ "STATISTICA 6.0".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Планирование мероприятий по первичной профилактике БА у детей должно учитывать два момента. Во-первых, более чем в 80 % случаев atopическая форма заболевания манифестирует в возрасте до 6 лет [13], а, во-вторых, должны быть охарактеризованы адресаты подобных программ – дети, имеющие высокий риск заболевания БА.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития астмы считается АтД, особенно у детей в возрасте старше 3 лет [12]. В нашем исследовании БА уже к окончанию периода наблюдения диагностирована у 19,4 % детей в контрольной группе, что почти в 11 раз превышает распространенность БА у первоклассников г. Волгограда в целом [6].

Исходя из приведенных данных, выглядит целесообразным ориентировать мероприятия превентивной фармакотерапии, в частности, на детей в возрасте 3–5 лет, страдающих АтД.

Одним из возможных направлений при этом может быть подавление формирования аллергического воспаления в нижних отделах респираторного тракта. Оно начинается задолго до появления симптомов астмы и при АтД может быть следствием системности и/или прогрессирования atopического процесса, а для АР признается также концепция "один путь – одна болезнь".

С этих позиций, наибольший интерес представляют ингаляционные препараты, подавляющие аллергическое воспаление.

Эффективность глюкокортикоидов (ГК) в отношении ранней стадии аллергической реакции является следствием нарушения гистаминолиберации, однако более значимы и разнообразны механизмы, связанные с подавлением поздней фазы.

Данные о влиянии ГК на синтез липидных медиаторов конфликтны [5], однако в терапевтической дозировке они тормозят экспрессию генов цитокинов, регулирующих практически все звенья аллергического процесса: IL-1, TNF α , GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и IL-8 [7]. Подавление синтеза IL-4, в частности, способствует уменьшению эозинофильного компонента, подавлению пролиферации Th2-лимфоцитов и снижению синтеза IgE [9]. Кроме того ингаляционные ГК индуцируют апоптоз резидентных клеток в очаге реакции [14] и блокируют рекрутинга эозинофилов и нейтрофилов за счет снижения продукции хемокинов и экспрессии молекул адгезии [10].

Клиническим проявлением их действия является подавление воспалительного процесса, тканевой гиперреактивности и гиперпродукции слизи.

Влияние кромонов на развитие ранней фазы аллергической реакции обусловлено их способностью ингибировать дегрануляцию тучных клеток за счет блокады хлорных каналов средней проводимости. В результате этого подавляется IgE-опосредованное высвобождение гистамина и IL-4 из тучных клеток [8]. Торможение поздней фазы связано с угнетением активации нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов, а также высвобождения TNF α , IL-8 и sICAM-1.

Эффективность и безопасность препаратов, используемых в качестве базисной терапии у детей с легкой и среднетяжелой формой БА [3], позволяет предположить таковые и у изучаемых превентивных режимов.

В целом, проведение фармакологических интервенций в нашем исследовании позволило снизить заболеваемость БА среди дошкольников групп риска с 19,4 % (7/36) в контрольной группе до 15,8 % (3/19) у получавших КН и 7,8 % – ФП (2/26).

Изучение динамики аллергологического статуса детей, у которых астма не развилась, показало подавление экспрессии ряда факторов риска (табл.).

Естественное течение atopического процесса у детей раннего возраста (контрольная группа) характеризовалось нарастанием уровня сывороточного IgE ($P=0,021$), прогрессированием аллергических проявлений со стороны респираторного тракта (ГРБ и сенсibilизации к аэроаллергенам) и возрастной редукцией проявлений пищевой гиперчувствительности. Соотношение основных регуляторных цитокинов динамики за период наблюдения не претерпело значимых изменений и оставалось на уровне, ассоциируемом с высоким риском развития БА [2].

Терапия обоими препаратами препятствовала прогрессированию atopии. При этом у детей, получавших КН, отсутствовали достоверные

изменения уровня общего IgE, а на фоне ФП имела место отрицательная динамика показателя ($P < 0,001$).

Оба режима оказывали протективное действие в отношении асимптоматической гиперреактивности бронхов (ГРБ). Ее распространенность уменьшилась в два раза у детей, получавших ингаляционные ГК и несколько в меньшей степени – в группе КН; в последнем случае у 2 боль-

ных ГРБ была впервые диагностирована только в конце исследования. Обращает внимание факт эффективного подавления ГРБ только в том случае, если она провоцировалась концентрацией метахолина не ниже 12 мг/мл. Для супрессии более выраженного процесса, очевидно, требуются более длительные или высокодозные режимы фармакотерапии.

Таблица

Динамика факторов риска развития БА у детей с АтД на фоне различных режимов превентивной фармакотерапии

| Показатели | | Флутиказона пропионат (n = 24) | Натрия кромогликат (n = 16) | Контроль (n = 29) |
|--------------------------------------|-------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| IgE, МЕ/мл, Ме [P25;P75] | До | 150 [97; 250] | 167 [22; 227] | 161 [108; 231] |
| | После | 138 [71; 171] * | 161 [43; 219] | 211 [121; 259]* |
| ГРБ, % | До | 91,7 | 56,2 | 48,3 |
| | После | 41,7 | 43,7 | 51,7 |
| ГРБ, мг/мл | До | 14,9±2,29 | 19,3±2,14 | 21,3±1,92 |
| | После | 11,8±1,84 | 12,7±3,6 | |
| ПС, % | До | 95,8 | 100 | 72,4 |
| | После | 87,5 | 87,5 | 62,1 |
| ПС, ЭЗА | До | 5,0±2,45 | 5,7±2,54 | 3,8±2,43 |
| | После | 5,1±3,05 | 4,7±2,36 * | 3,0±1,65 |
| ДС, % | До | 66,7 | 56,2 | 48,3 |
| | После | 58,3 | 62,5 | 75,8 |
| ДС, ЭЗА | До | 2,7±1,27 | 2,8±1,89 | 2,5±1,77 |
| | После | 1,8±0,80 | 2,4±1,9 | 4,1±2,21 |
| ПлС, % | До | 45,8 | 56,2 | 75,8 |
| | После | 33,3 | 43,8 | 82,7 |
| ПлС, ЭЗА | До | 3,6±2,87 | 2,4±1,17 | 3,0±1,9 |
| | После | 4,5±1,87 | 2,4±1,62 | 3,6±2,04 |
| IFN γ / IL-4, Ме [P25;P75] | До | 0,500 [0,19; 1,19] | 0,23 [0,04; 1,5] | 0,63 [0,21; 1,48] |
| | После | 0,503 [0,22; 1,71] | 0,71 [0,05; 1,46] | 0,59 [0,19; 2,51] |
| ОРВИ, дней/мес | До | 4,3±1,03 | 7,1±1,94 | 4,3±0,87 |
| | После | 0,6±0,14 | 1,5±0,55 | 3,6±0,47 |

Примечание. IgE – уровень общего IgE в сыворотке крови, МЕ/мл; ГРБ, % – распространенность ГРБ; ГРБ, мг/мл – бронхопровоцирующая концентрация метахолина у детей с ГРБ; ПС – пищевая сенсibilизация; ПС, % – распространенность ПС; ДС – сенсibilизация к домашним аллергенам; ДС, % – распространенность ДС; ПлС – сенсibilизация к пыльцевым аллергенам; ПлС, % – распространенность ПлС; ЭЗА – количество этиологически значимых аллергенов; * – достоверные различия между группами.

Оба режима продемонстрировали профилактическую эффективность и в отношении сенсibilизации к аллергенам помещений. При этом на фоне терапии ФН уменьшилась как ее распространенность, так и количество ЭЗА, а также не было выявлено новых случаев сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, рассматриваемой как самостоятельный фактор риска развития БА у детей [17]. В группе же получавших КН признаки сенсibilизации исчезли у 1 больного, а у 2 были выявлены вновь (во всех случаях – за счет гиперчувствительности к аллергенам домашней пыли).

Несколько более эффективно данные препараты способствовали супрессии пыльцевой гиперчувствительности. Положительные кожные пробы не регистрировались к концу исследования у каждого третьего ребенка, имевшего их ранее, в группе ФП, и у каждого пятого – среди получавших КН. Как и в предыдущем случае, количество ЭЗА во всех группах, включая контрольную, осталось без динамики.

Общий аллергический фон во всех группах исходно характеризовался повышенными значениями сывороточного IgE и дефицитом интерферона- γ относительно IL-4 (IFN γ /IL-4<1), что, по

(14)

полученным ранее данным, ассоциируется с риском развития БА [2]. По мнению K Izuahara, именно IL-4 и IL-13 должны стать мишенью противовоспалительных интервенций в лечении и профилактике астмы [16].

Курс с использованием ФП привел к подавлению продукции IL-4 ($P < 0,05$) и, как следствие, снижению уровня общего IgE ($P < 0,05$); в группе детей, получавших КН данные изменения имели характер тенденции, а в контрольной оставались без динамики.

Отсутствие иммуномодулирующего действия у КН позволяет предположить, что подавление асимптоматической ГРБ и сенсibilизации к аллергенам различных групп связано с другими механизмами, вовлеченными в развитие atopического процесса. Снижение продукции IL-4 на фоне ФП-содержащего режима, вероятно, способствует более интенсивной супрессии описанных процессов и обуславливает более значимый конечный эффект.

Обращает внимание снижение заболеваемости ОРВИ в обеих группах, получавших превентивные режимы. Вероятным объяснением является подавление с помощью ГК экспрессии молекул адгезии sICAM-1 и VCAM-1 [5, 15], одновременно являющихся рецептором для риновирусов, и синтеза провоспалительных цитокинов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелательные лекарственные явления при использовании обоих препаратов отсутствовали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский национальный со-

гласительный документ по atopическому у дерматиту). – М.: "Фармарус Принт", 2002. – 192 с.

2. Белан Э.Б. // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 52–54.

3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М., 2004. – 46 с.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы; под ред. Чучалина А.Г. – М.: Изд-во "Атмосфера", 2002. – 160 с.

5. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М., Фармарус Принт, 1998. – 252 с.

6. Медведева С.С., Аликова О.А., Гайтукаев Р.В. и др. // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – Волгоград. – 1999. – Вып. 3. – С. 27.

7. Barnes P.J. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 141. – P. 70–76.

8. Chung K.F., O'Byrne P.M. // Eur. Respir. Mon. – 2003. – Vol. 23. – P. 339–375.

9. Izuahara K., Arima K., Yasunaga S. // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2002. – Vol. 1. – P. 263–9.

10. John M., Lim S., Seybold J., et al. // Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 256–262.

11. Kaiser H.B. // Allergy Asthma Proc. – 2004. – Vol. 25. – pp. 7–10.

12. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – V. 113.

13. Martinez F.D. // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 449–455.

14. Melis M., Siena L., Pace E., et al. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 257–266.

15. Papi A., Papadopoulos N.G., Degitz K., et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 318–26.

16. Pari A., Message S.D., Papadopoulos N.G. et al. // Respiratory viruses and asthma. – Eur. Respir. Mon. – 2003. – V. 23. – PP. 223–238.

17. Springer C., Godfrey S., Picad E., et al. // Am. J. Res. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 857–860.

18. Thamini A., Lamblin C., Perez T., et al. // Eur Respir J. 2001. – № 16 (6). – P. 1091–109 4.

Belan E.B. Inhalation antiasthmatic drugs for prevention of bronchial asthma development in risk group children // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 2(14). – P. 42–45.

The general allergic background in all groups initially had elevated serum IgE and low interferon in relation to IL-4 which according to some earlier findings, is associated with the risk of bronchial asthma development. An FP therapy re-suppression of IL-4 ($p < 0.05$) and in lower levels of general IgE ($p < 0.05$); in the CN-receiving group these changes appeared as a tendency in the control group no dynamics was noted. In both groups on a preventive regimen the rate of ARD was lower, supposedly due to suppression of expression of molecules of adhesion by glucocorticoids. No unfavourable effects were noted in either group.

УДК 616.6-053.2-076.5:577.1

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ УРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов

НИИ педиатрии Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Предположительно, факторы роста и цитокины вовлечены в развитие обструктивной уропатии (ОУ) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Показано, что имеется прямая за-

висимость между высокими уровнями трансформирующего фактора роста-бета-1 и уровнями мочевины, креатинина, выраженностью нефросклероза. Обнаружено, что сывороточные кон-