

Е.Н. Охотникова

СИСТЕМНАЯ КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Ключові слова: гостра алергічна патологія, системні кортикостероїди, преднізон у свічках (ректодельт), діти.

Ключевые слова: острая аллергическая патология, системные кортикостероиды, преднизон в свечах (ректодельт), дети.

Key words: acute allergic pathology, systemic corticosteroids, rectal prednisone (rectodelt), children.

В статье представлены данные о патофизиологических особенностях формирования аллергической патологии у детей с нередким развитием острых аллергических ситуаций, требующих применения неотложных мероприятий в кратчайшие сроки. Приведены данные, свидетельствующие о многогранном влиянии системной терапии глюкокортикостероидами на течение ранней фазы аллергического воспаления, что делает их наиболее эффективными препаратами в оказании неотложной помощи при лечении острых аллергических проявлений различной локализации у детей любого возраста. В качестве средства первой помощи, доступной для применения не только в стационаре, но и в амбулаторных и даже домашних условиях, рекомендовано использовать системный кортикостероид – преднизон в свечах (ректодельт), обладающий не только высокой эффективностью, но и удобством применения.

У статті наведено дані про патофізіологічні особливості формування алергічної патології у дітей з нередким розвитком гострих алергічних ситуацій, які потребують використання невідкладних заходів у найкоротший термін. Наведені дані, що свідчать про багатограний вплив системної терапії глюкокортикостероїдами на перебіг ранньої фази алергічного запалення, що робить їх найбільш ефективними препаратами в наданні невідкладної допомоги при лікуванні гострих алергічних проявів різної локалізації у дітей будь-якого віку. В якості засобу першої допомоги, яка доступна для використання не лише в стаціонарі, але й в амбулаторних і навіть домашніх умовах, рекомендовано застосовувати системний кортикостероїд – преднізон у свічках (ректодельт), якому притаманна не тільки висока ефективність, а й зручність використання.

In the article information about the physiopathological features of forming of allergic pathology in children with non-uncommon development of acute allergic situations is represented, that requiring applications of urgent measures in the earliest possible date. Information testifying to many-sided influence of system therapy of glucocorticosteroids on the flow of early phase of allergic inflammation is resulted, that does them by the most effective preparations in helping urgent at treatment of acute allergic disorders of different localization in the children of any age. As the mean of the first aid, accessible for application not only in hospital but also in ambulatory and even home terms, are recommended to use system corticosteroid is rectal prednisone (rectodelt), possessing not only high efficiency but also considerable comfort of application.

Аллергические заболевания известны человечеству уже более 2500 лет, а история некоторых из них, в частности бронхиальной астмы, насчитывает около 5 тысячелетий, однако с начала XX века частота аллергической патологии начала прогрессивно возрастать, и в первом десятилетии нового тысячелетия приобрела масштабы глобальной медико-социальной проблемы. Не случайно президент Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) S. Bonini в канун 2000 года охарактеризовал аллергию и бронхиальную астму как эпидемию нового тысячелетия, и уже в первой половине XXI века ученые прогнозируют рост аллергической патологии до 50% [13, 14]. Особенно тревожным является значительный рост заболеваемости у детей со стремительным «омоложением» аллергической патологии.

На сегодняшний день проблема аллергии является актуальной для врачей практически всех специальностей. Но особенно злободневны вопросы аллергической патологии для педиатров общего профиля, поскольку именно они являются врачами первого контакта с детьми, у которых в силу различных причин развиваются аллергические реакции и заболевания.

Общеизвестно, что начальные клинические проявления аллергии отмечаются преимущественно в первые годы жизни ребенка, чаще в виде поражения кожи (дермоинтестинальный синдром, атопический дерматит). В дальнейшем, часто уже в грудном возрасте, развиваются симптомы респираторной аллергии: дермо-респираторный синдром, пищевая аллергия, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, аллергический ринит. Острые

аллергические реакции в виде крапивницы, отека Квинке, реже отека гортани, бронхоспастического синдрома, значительно реже - анафилактического шока отмечаются у детей нередко уже в раннем возрасте: на пищевые продукты, яды насекомых, а также медикаменты, в том числе на вакцинальные препараты. Кроме того, очень часто ОРВИ протекают в виде обструктивного бронхита или ложного крупа, и в их патогенезе большое значение имеют аллергические механизмы [4, 7, 11]. Поэтому вопросы, связанные с лечением острых эпизодов аллергической патологии, прежде всего оказания неотложной помощи, особенно актуальны для детских врачей.

Аллергия в настоящее время рассматривается как сложный системный процесс, в патогенез которого вовлечено множество клеток и медиаторов.

В основе острых аллергических реакций лежит гиперчувствительность немедленного типа (ГЧНТ). В ранней фазе аллергической реакции задействованы медиаторы, выделяемые тучными клетками и базофилами при взаимодействии аллергена с иммуноглобулином E (IgE) на поверхности клеток, – гистамин, триптаза, лейкотриены (LTB₄, LTC₄), простагландины (PGD₂) и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) [1, 4, 7, 9]. В поздней фазе ключевую роль играют гранулоциты (прежде всего, эозинофилы), моноциты, тромбоциты и выделяемые ими медиаторы, а также цитокины Т-хелперов 2 типа (интерлейкин-4 – ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13, ГМ-КСФ (гранулоцитомоноцито-колониестимулирующий фактор), хемокины (эотаксин и RANTES) и молекулы адгезии (P-селектин и ICAM-1) [4, 7, 9], что представлено на рисунке 1.

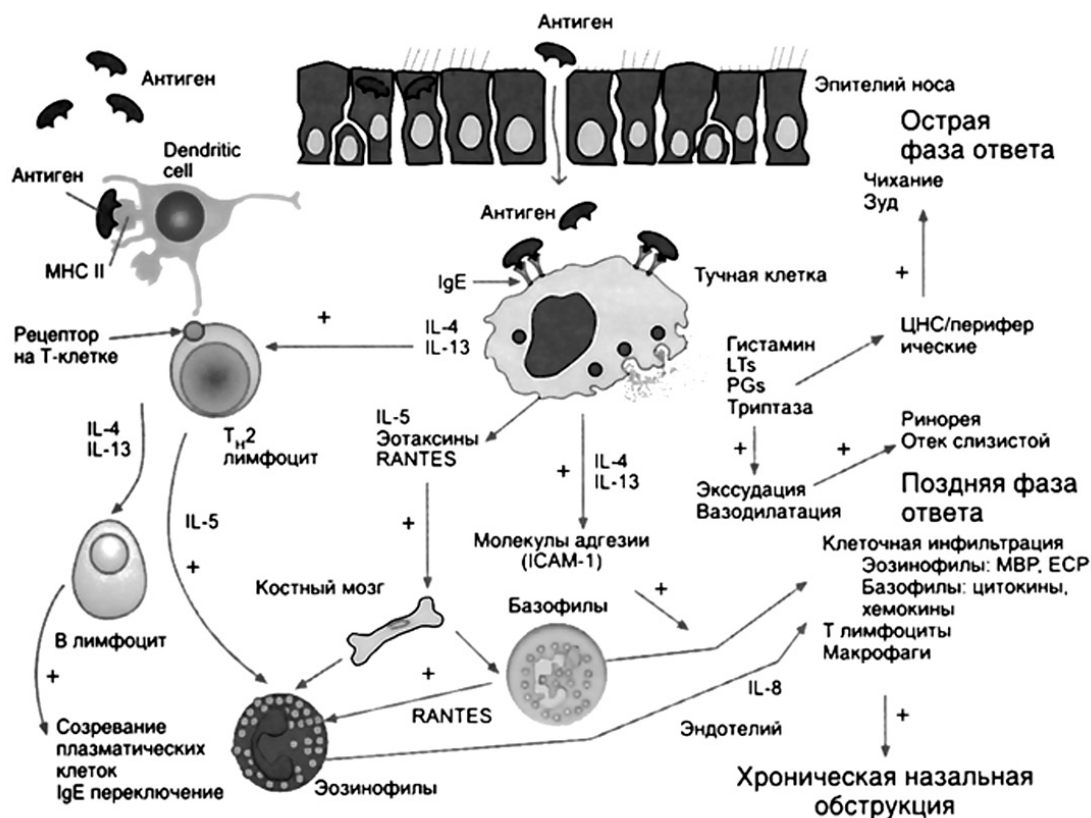


Рис. 1. Каскад ранней и поздней аллергических реакций.

За счет действия гистамина и других медиаторов аллергического воспаления расширяются капилляры, повышается их проницаемость, возникают зуд, чихание и ринорея. Стимуляция нервных окончаний под влиянием гистамина усиливает аксонный рефлекс с высвобождением нейропептидов, что усиливает дегрануляцию тучных клеток.

Главным клиническим признаком ранних реакций ГЧНТ, например, при бронхиальной астме является бронхоспазм, при аллергическом рините – чихание, зуд, ринорея [1, 3, 4, 7, 9].

Поздние реакции ГЧНТ проявляются отеком, гиперсекрецией, снижением проходимости бронхов и повышением их реактивности. От соотношения провоспалительных и противовоспалительных медиаторов зависит степень клинических проявлений реакции (табл. 1).

Таблица 1

Медиаторы и механизмы развития аллергической реакции

Симптомы	Патофизиологический механизм	Предполагаемые медиаторы
Отек	Повышение сосудистой проницаемости, простагландин D2, ФАТ	Гистамин, брадикинин, лейкотриены C4, D4, E4
Гиперемия	Расширение сосудов	Гистамин, брадикинин, ФАТ, простагландины
Зуд	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин

Развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) обусловлено реакциями клеточного иммунитета, прежде всего, активностью Т-лимфоцитов и макрофагов.

ГЧНТ наиболее часто проявляется атопией – IgE-зависимыми реакциями. Общеизвестно современное представление о том, что для атопии характерен дисбаланс между вариантами Т-хелперов – Th₁-лимфоцитами и Th₂-клетками и вследствие этого – повышенный синтез IgE. Th₁-клетки вырабатывают, помимо различных цитокинов, γ-интерферон. Th₂-лимфоциты продуцируют другие цитокины, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. При атопии отмечается дисбаланс между этими цитокинами. При этом цитокины Th₂-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th₁-типа. Для внутриутробного периода жизни плода характерно смещение иммунного ответа в сторону Th₂-фенотипа. Поэтому допускают, что аллергическая сенсибилизация может возникнуть уже в этом периоде. Считают, что самые первые месяцы жизни ребенка имеют решающее значение в развитии аллергии [1, 4, 7].

С клинической точки зрения аллергия представляет собой системную патологию, в которую вовлекаются в качестве «шоковых» различные органы и системы, что в конечном счете определяет развитие симптомов конкретной болезни [4, 7, 15].

При сравнении различных препаратов, используемых для лечения аллергической патологии, - системных глюкокортикостероидов (ГКС), H₁-антигистаминов, препаратов кромоглициевой кислоты, ингибиторов лейкотриенов – наи-



большей клинической эффективностью обладают ГКС.

Механизм действия ГКС многогранен. Ведущим звеном действия на клетку является их влияние на функциональную активность генетического аппарата. Гормон пассивно проникает в клетку и связывается с глюкокортикоидным рецептором (ГКС-рецептор), находящимся в цитоплазме. Активированный гормонорецепторный комплекс перемещается в ядро клетки и связывается в нем с определенным участком ДНК. «Передвигаясь» по ДНК, комплекс гормон-рецептор индуцирует работу одних генов и репрессирует другие. Этот эффект ГКС носит название геномного [7].

Определяющим в механизме противовоспалительного действия ГКС является их способность индуцировать синтез одних (липомудулин) и подавлять синтез других (коллаген) белков в клетках. Липомудулин обладает способностью блокировать активность фосфолипазы A_2 . Именно с этим ферментом клеточных мембран связано высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты, которая затем превращается в активные липиды (эйкозаноиды) – лейкотриены, простагландины, тромбоксан [4, 7]. Влияние ГКС на метаболизм эйкозаноидов приводит не только к подавлению секреции слизи, но и к уменьшению респираторного гликопротеина. Накопление матричных РНК стимулирует к образованию нейтральных эндопептидаз, ответственных за разрушение бронхосуживающих пептидов, таких как брадикинин, тахикинин, эндотелин-1.

Активированный комплекс гормон-рецептор может связываться с другими транскрипционными факторами в цитоплазме, например, нуклеарным фактором каппа-В. Полагают, что последний активируется многими провоспалительными сигналами и играет большую роль в патогенезе бронхиальной астмы. Связываясь с нуклеарным фактором каппа-В, ГКС-рецептор-гормон подавляет таким образом различные факторы воспаления (цитокины, хемокины, воспалительные ферменты, молекулы адгезии). Это носит название негеномного эффекта ГКС [7].

Один из важных механизмов действия ГКС проявляется на уровне синтеза и активности цитокинов, стимулирующих процессы дифференцировки и созревания костномозговых предшественников эозинофилов и тучных клеток, а также вызывающих перемещение лейкоцитов в очаг воспаления.

Многие эффекты ГКС объясняют стабилизацией лизосомальных мембран. ГКС вызывают сужение сосудов,

препятствуя повышению их проницаемости в очаге воспаления. Благодаря снижению проницаемости капиллярного эндотелия улучшается микроциркуляция, уменьшается экссудация лейкоцитов и тучных клеток и высвобождение биологически активных веществ [4, 7].

Под влиянием ГКС увеличивается число β_2 -адренергических рецепторов и повышается синтез цАМФ при их стимуляции, устраняется развивающаяся тахифилаксия (нечувствительность, привыкание) к β_2 -агонистам короткого действия (сальбутамолу, фенотеролу) [4, 7].

Следует особо подчеркнуть то, что ГКС, применяемые перед контактом с аллергеном, не предупреждают развитие ранней астматической реакции в виде бронхоспазма, но ингибируют развитие поздней аллергической реакции и снижают бронхиальную гиперреактивность [4, 7, 8].

Таким образом, ГКС обладают мощной противовоспалительной активностью, обусловленной блокированием всех молекулярных механизмов воспаления на основе регуляции работы генома клетки, усиления транскрипции противовоспалительных и подавления транскрипции провоспалительных генов. Поэтому они купируют практически все клинические симптомы аллергии, что объясняет их широкое применение в практической медицине и нашло отражение в Протоколах диагностики и лечения аллергических заболеваний [5, 10].

ГКС давно применяют в клинической аллергологии, как для лечения острых эпизодов, так и в базисной терапии наиболее тяжелых форм ряда аллергических заболеваний. Из большого количества существующих препаратов ГКС наиболее часто применяемыми в лечении острых аллергических ситуаций у детей являются препараты групп дексаметазона, преднизолона и гидрокортизона. Особенно ярко эффективность действия ГКС у детей продемонстрирована при лечении различных проявлений респираторной аллергии – ложного крупа, обструктивного бронхита, приступе бронхиальной астмы [2, 6, 8, 11, 17, 18, 19]. Главные эффекты ГКС и их интенсивность в лечении ложного крупа у детей в сопоставлении с препаратами другого механизма действия представлены в *таблице 2*.

ГКС – средства первой линии в лечении крупа, подтвержденные данными мета-анализа (Cochrane Review, 2004).

В исследовании, проведенном в Германии [19], изучалась эффективность ректально вводимого преднизона (свечи

Таблица 2

Эффективность различных препаратов в лечении ложного крупа у детей

Препараты	Терапевтические эффекты		
	антивоспалительный	противоотечный	антиаллергический
Спазмолитики*	-	-	-
Бронхолитики*	-	+/-	-
H1-антигистамины*	+	++	++
Глюкокортикостероиды**	+++	+++	+++

Примечание: ** - высокий уровень доказательности

* - нет доказательности

ректодельта) на фоне применения ингаляций адреналина в разведении 1:1000 в комбинации с пантенолом и раствором натрия хлорида в соотношении 0,5:0,5:9,0 мл в лечении 46 детей с проявлениями ложного крупа. Показано (рис. 2), что уже через 30 минут у 50% больных полностью отсутствовали жалобы. Через 2 часа у всех детей отмечено исчезновение беспокойства, одышки и втяжений межреберных промежутков, а через 24-48 часов от начала лечения какие-либо жалобы у всех детей отсутствовали. Действие препарата сохранялось 5-6 часов. За период наблюдения не зафиксировано каких-либо нежелательных реакций. Ни в одном случае не было необходимости в применении оксигенотерапии. На основании полученных данных авторы считают, что применение ГКС в высоких дозах в терапии ложного крупа у детей является необходимым мероприятием и лечение будет тем эффективнее, чем раньше оно начато. Аналогичные результаты получены отечественными учеными-педиатрами А.П. Волосовцом и С.П. Кривоустовым [2].

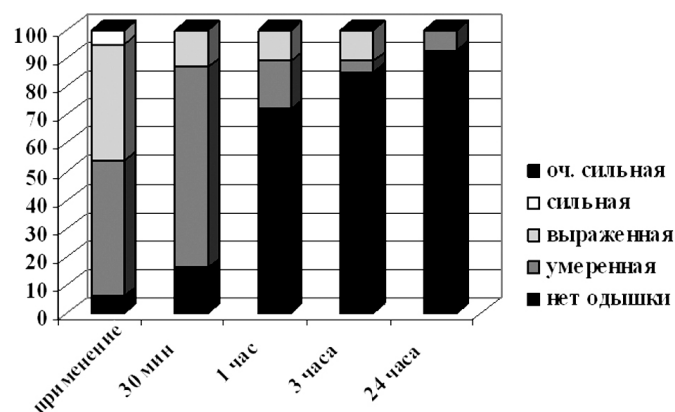


Рис. 2. Эффективность ректодельта в комплексном лечении ложного крупа.

Преднизон - нефторированный ГКС, быстро метаболизирующийся в организме до преднизолона. Как и другие ГКС, преднизон обладает противовоспалительным, противоаллергическим и антипролиферативным действиями, что чаще всего используется для лечебных целей [17, 18]. Кроме того, при системном применении он усиливает бронхорасширяющий эффект β_2 -агониста короткого действия (например, салбутамола) [19]. В Украине ректальный препарат преднизона представлен ректодельтом.

Преимуществом применения ректодельта являются [16, 17, 18, 19]:

- *возможность использования у детей всех возрастных групп, в том числе у новорожденных;
- *отсутствие противопоказаний;
- *удобство применения в свечах, что позволяет без проблем применять его в любом возрасте.

Кроме того, очень важным в использовании препарата является также менее травматичный для ребенка ректальный путь введения по сравнению с болезненным парентеральным и не всегда возможным в острой ситуации при наличии у ребенка беспокойства и рвоты пероральными путями введения скоропомощного препарата. Более того,

возможен сочетанный путь его введения, например, ректальный и ингаляционный при обструкции верхних и нижних дыхательных путей – ложном крупе и бронхоспастическом синдроме. Достоинством препарата является также широкий диапазон терапевтического действия – весь спектр системного противовоспалительного влияния. Таким образом, использование одного ректодельта позволяет добиться эффекта при наличии острых аллергических поражений различных локализаций. Применение ректодельта безопасно для детей любого возраста, поскольку благодаря его высокой эффективности длительность лечения непродолжительна – 1-3 дня.

Ректодельт может применяться в детской практике [17, 19]:

- *в отделениях интенсивной терапии и реанимации,
- *в отделениях общепедиатрического профиля,
- *в детских инфекционных стационарах,
- *в детской амбулаторной практике,
- *в домашних условиях (!) сознательными и ответственными родителями.

В своей практике мы многократно наблюдали быстрый позитивный эффект применения ректодельта в лечении детей различного возраста, особенно первых лет жизни, при обструктивном бронхите, ложном крупе, приступах бронхиальной астмы, эпизодах инсектной аллергии, генерализованной крапивнице, отеке Квинке [6, 7, 11, 12]. Родителям детей с такими проявлениями, обязательно давались рекомендации по первоочередному применению ректодельта в случае развития острых аллергических ситуаций для оказания первой неотложной помощи в домашних условиях до приезда врача скорой или неотложной помощи.

Нет сомнений в том, что в домашней аптечке семей, в которых есть дети с аллергической патологией, особенно склонных к развитию острых аллергических состояний, обязательно должен быть препарат ГКС в удобной (ректальной) форме введения, который позволяет оказать доврачебную неотложную помощь ребенку в экстренных ситуациях, ликвидировать возможную угрозу жизни ребенка или уменьшить опасность развития такого состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров [Текст] / под общ. ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. – М.: ООО «М-Студио», 2008-2009. – 248 с.
2. Волосовец, А. П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей [Текст] / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов // Здоров'я України. – 2007. - №18/1 (додатковий). – С. 26-27.
3. 25-й ежегодный Конгресс ЕААСІ (Вена, Австрия, 10-14 июня 2006 г.) Вопросы аллергологии в педиатрии [Текст] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. - № 2 (03). – С. 62-64.
4. Детская аллергология: Руководство для врачей [Текст] / под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 687 с.
5. Заболевания бронхов и легких. Стандарты оказания медицинской помощи. Протоколы ведения больных. Типовые клинико-фармакологические статьи. Справочник для практических врачей [Текст] / – М.: ООО «Ремедиум-Врач», 2009. – 288 с.
6. Ласиця, О. Л. Сучасні принципи патогенетичної терапії невідкладних станів при бронхіальній астмі у дітей перших років життя [Текст] / О. Л. Ласиця, О. М. Охотнікова, О. М. Курашова



// 36. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика, Київ. – 2000. – вип. 9, кн. 2. – С. 631-636.

7. Ласиця, О. Л. Алергологія дитячого віку: Підручник [Текст] / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. - К.: «Книга плюс», 2004. – 368 с.

8. Лечение аллергических болезней у детей [Текст] / под ред. И. И. Балаболкина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 352 с.

9. Нагуа, С. М. Секреты алергології і імунології / С. М. Нагуа, М. Э. Гершвін [Текст] / пер. с англ. под общ. ред. Р. М. Хаитова. – М.: Издательство «Бином». – 2004. – 319 с.

10. Наказ №767 від 27 грудня 2005 року про затвердження «Протоколів діагностики та лікування алергійних хвороб».

11. Охотнікова, О. М. Рецидивний синдром псевдокрупу як дебют бронхіальної астми у дітей раннього віку [Текст] / 36. наук. праць співробітників КМАПО. – вип. 12, кн. 2. – Київ, 2004. – С. 479-483.

12. Охотнікова, О. М. Нові пропозиції GINA-2006 щодо діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей [Текст] //

Алергія у дитини. – 2007. - № 1 (3). – С. 30.

13. Пухлик, Б.М. Неотложные состояния в алергології [Текст] // Новости медицины и фармации. – 2005. - №23-24 132-133). – С. 45.

14. Пухлик, Б.М. Как нам обустроить алергологію? [Текст] // Новости медицины и фармации. – 2008. – №11(247), июнь. – С. 3-4.

15. Современные представления об алергії. Зиртек в лечении алергических заболеваний [Текст] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. - №3 (08). – С. 58-66.

16. Behandlung des Krupp-Syndroms bei Kindern mit Prednisolon rektal [Text] / G. F. Wündisch et al. // Päd. Prax. – 1994. - №47. – P. 261-266.

17. Berzel, H. G. Rektale Glukokortikoid-Therapie bei Pseudokrapp [Text] / H. G. Berzel, M. Hedding-Eckerich // TW Pädiatrie. – 1994. - №7. – P. 146-151.

18. Eber, E. Die obere Luftwegsobstruktion im Säuglingsalter [Text] / E. M. Eber, M. Zach // Paed. Paedol. – 1994. - №29. – P. 39-44.

19. Corticosteroids first-line therapy in the treatment of croup [Text] / Drugs & Therapy Perspective. - 2003. - №19. – P. 15-17.

Сведения об авторе:

Охотникова Е. Н., зав. каф. педиатрии 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, д. мед. наук, профессор.

Адрес для переписки:

01042, г. Киев, ул. Ивана Кудри, дом 22/1, кв. 5.

Моб. тел.: 8-067-526-82-86, тел. служебный/факсы: 8-044-236-21-97, 8-044-238-77-11.