

matic cells by a combination of six transcription factors. //Cell Res. - 2008 - vol. 18. - p. 600-3.

5. Masip M., Veiga A., Belmonte J., Simom C. Reprogramming with defined factors: from induced pluripotency to induced transdifferentiation //Molecular Human Reproduction. - 2010 - vol. 16, No.11. - p. 856-868.

6. Okita K, Nakagawa M., Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. //Science. - 2008 - vol. 322(5903) - p. 949-53

7. Pesano R L and Pagano J S Herpesvirus papio contains a plasmid origin of replication that acts in cis interspecies with an Epstein-Barr virus trans-acting function.//J. Virol. - 1986 December - vol. 60(3) - p. 1159-1162.

8. Shi Y., Despoints C., Do J.T. et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic Fibroblasts by Oct4 and Klf4 with Small-Molecule Compounds. //Cell Stem Cell - 2008 - vol. 3. - p. 568-74.

9. Stadtfeld M., Nagaya M., Utikal J., Weir G., Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration //Science - 2008 Nov 7 - vol. 322(5903) - p. 945-9

10. Sugden B., Warren N. A promoter of Epstein-Barr virus that can function during latent infection can be transactivated by EBNA-1, a viral protein required for viral DNA replication during latent infection. //J. Virol. - 1989 June - vol. 63(6) - p. 2644-2649.

11. Xu C., Inokuma M.S., Denham J. et al. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells //Nat. Biotechnol. - 2001. - vol. 19. № 10. - p. 971-974.

## ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ, СВОБОДНЫЕ ОТ СЛЕДОВ ВЕКТОРА И ТРАНСГЕННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Yu J.<sup>1,2</sup>, Thomson J.A.<sup>1</sup> (модератор), Шуман Е.А.<sup>3</sup>, Коротков А.В.<sup>3</sup>, Макеев О.Г.<sup>3</sup>

1 Кафедра анатомии университета Department of Anatomy, University of Висконсин - Мадисон, США.

2. Массачусетский технологический институт США.

3. Уральская государственная медицинская академия Россия

Представлена новая стратегия получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПК) путем трансфекции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека (ММСК) с использованием эписомного саморазрушающегося вектора. Число колоний иПК и, следовательно, число событий перепрограммирования была значительно выше для нового метода (221,88±38,28 колоний, 2,24±0,77%) по сравнению со стандартным протоколом (118,20±38,28 колоний, 1,14±0,77% p=0,97). Было продемонстрировано что полученные иПК репрезентируют маркеры плюрипотентности и могут дифференцироваться в три зародышевых листка как in vitro так и in vivo и свободны от вектора или трансгенных последовательностей. Полученные данные подтверждают, что ММСК являются идеальным кандидатом для создания иПК с высокой степенью эффективности.

## ТОПИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Абдулкеримов Х.Т., Давыдов Р.С., Карташова К.И.

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России

Кафедра оториноларингологии

Россия, г. Екатеринбург

Контактный e-mail: roman.s.davydoff@gmail.com

Беременность – это особое состояние организма женщины, при котором многие физиологические процессы изменяют свое течение. Сдвиги в метаболизме, эндокринной, нервной и иммунной системе направлены на создание гармоничных взаимоотношений между организмом матери и организмом развивающегося плода. Факторы внешней среды, развитие патологических процессов, а также лекарственные вещества, попадающие в организм, могут оказывать токсическое действие на развивающийся плод.

Ежегодный рост заболеваемости аллергическим ринитом (АР) приводит к тому, что все больше и больше беременных пациенток обращаются за помощью к специалистам-оториноларингологам. Несмотря на возрастающее количество пациентов, до сих пор не существует стандартизированного документа, регламентирующего лечение аллергического ринита у беременных, и врач амбулаторного звена встает перед сложным выбором: что назначить такой пациентке для купирования симптомов АР и при этом не оказать нежелательные влияния на плод? Симптомы АР безусловно пагубно сказываются на развитии беременности. Так, затруднение носового дыхания может приводить к снижению газообмена плода, обострению хронических гнойных заболеваний ЛОР органов ассоциированных с АР у матери, это в свою очередь приводит к необходимости ле-

чения с применением антибактериальной терапии, пагубно сказывающийся на развивающегося в утробе ребенка. Поэтому глубоко ошибочным оказывается мнение пациентов и даже некоторых врачей о том, что при беременности следует отказаться от лечения АР и прекратить прием лекарственных препаратов вследствие их возможных побочных эффектов.

Исследования эффективности терапии АР у беременных довольно редки из-за особой этической стороны данного вопроса, а в доступной литературе вопрос лечения АР у данной категории больных освещен весьма скудно.

Поэтому нам показалось актуальным в этом обзоре рассмотреть некоторые аспекты терапии АР у беременных.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аллергического ринита (СПб 2004) в настоящее время существует три основных нехирургических метода лечения АР: элиминация аллергенов, медикаментозная терапия и специфическая иммунотерапия (СИТ).

Элиминация аллергенов является довольно сложной задачей. Во-первых, далеко не всегда удается выявить причинно значимый аллерген. Во-вторых, даже такое радикальное мероприятие как, например, удаление животного при аллергии к эпидермису и тщательная уборка в помещении в некоторых случаях являются недостаточными для

полной элиминации аллергенов. Кроме того, очень часто пациенты не имеют возможности переехать на постоянное место жительства в другой регион при поллинозах (другим способом избежать контакта с пылью практически невозможно из-за ее высокой проникающей способности), также больные часто отказываются сменить привычную для них работу или иные условия жизни. Поэтому чаще всего на практике удаление потенциальных аллергенов сводится к влажным уборкам в помещениях, регулярному проветриванию, диете и другим мерам профилактики возможного контакта с аллергенами. Кроме того, в терапии АР в данном ключе эффективным и безопасным оказывается использование элиминационных средств, применяемых для туалета носа.

Медикаментозная терапия у беременных отличается некоторыми особенностями.

Основным направлением в лечении АР при беременности является использование лекарственных средств, способных эффективно контролировать симптомы заболевания, но не влияющих на течение беременности и развитие плода, т.е. препаратов с доказанным уровнем безопасности. Особо строгие требования должны предъявляться в отношении 1-

го триместра беременности как наиболее уязвимого в плане любых медикаментозных воздействий.

Для обозначения потенциального влияния лекарственных средств на плод в разных странах разработаны различные классификации категорий риска при беременности. Наиболее широко применяется классификация FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США), классификация FASS (Швеция) и классификация ADEC (Австралия). Категории риска, разработанные FDA, приводятся в настоящее время в отечественном Государственном реестре лекарственных средств, а также в некоторых справочниках.

Однако в практической медицине врач чаще руководствуется инструкцией к применению препарата. Имеющиеся в инструкции по применению сведения в практическом отношении дают возможность подразделить все средства на те, использование которых при беременности противопоказано, и на те, для назначения которых врач под свою ответственность должен определить, превысит ли полезный эффект их использования потенциальный риск для плода. Данные об основных антигистаминных препаратах представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Возможность назначения некоторых антигистаминных средств при беременности.\*

Препараты, для назначения которых беременность является противопоказанием.	Препараты, назначение которых при беременности определяется соотношением полезного эффекта и потенциального риска для плода
<p>Дифенгидрамин (ДИМЕДРОЛ) Прометазин (ПИПОЛЬФЕН) Квифенадин (ФЕНКАРОЛ) Фексофенадин (ТЕЛФАСТ) Дезлоратадин (ЭРИУС) Эбастин (КЕСТИН) Цетиризин (ЗИРТЕК, АЛЛЕРТЕК, ЦЕТРИН) Азеластин (АЛЛЕРГОДИЛ) Астемизол</p>	<p>Диметинден (ФЕНИСТИЛ) Ципрогептадин (ПЕРИТОЛ) Хлоропирамин (СУПРАСТИН) Клемастин (ТАВЕГИЛ) Лоратадин (КЛАРИТИН)</p>

\* согласно инструкции [3].

К категории В (эксперименты на животных не выявили вредного воздействия на плод, информации о вреде для человека нет, т. е. специальные исследования не проводились) относятся димедрол, перитол, тавегил, цетиризин, лоратадин, азатидин. К категории С (тератогенные и эмбриотоксические эффекты на животных выявлены, но у человека не доказаны) относятся аллергодил, атаракс, пипольфен.

Поэтому при лечении АР у беременных следует отдавать предпочтение современным неседативным АГП, относящимся к категории В, но с осторожностью и оценкой критерия «польза–риск».

Недопустимо применение астемизола и терфенадина ввиду их аритмогенного действия, а также выявленного эмбриотоксического действия на животных, а также дифенилгидрамина, который может вызывать сокращения матки. Дезлоратадин и кетотифен абсолютно противопоказаны ввиду их способности проникать через плаценту.

Таким образом, ответственность за назначения большинства препаратов, позволяющих купировать симптомы аллергического ринита при беременности ложится на лечащего врача, однако далеко не у каждого специалиста есть свой достаточный клинический опыт использования данных препаратов у беременных, страдающих АР. Поэтому следует обратить внимание на некоторые клинические исследования, имеющиеся в литературе.

Согласно литературным данным, самым изученным антигистаминным препаратом, используемым при беременности является лоратадин. Одними из первых этот препарат исследовали L.V. Wilton, G.L. Pearce и R.M. Martin, 1998, в своей статье по материалам крупного исследования

воздействия новейших препаратов на течение беременности они описывают 18 случаев, при которых пациентки принимали лоратадин в I триместре. Патологии у родившихся детей не обнаружилось. Эти данные подтверждены в исследованиях В. Kallen, и соавт. (2001), О. Diav-Citrin (2003), М.Е. Moretti (2003) и др. В 2007 году Schaefer С. и соавт. провели крупное исследование, в котором изучили более 4000 случаев применения этого препарата беременными и достоверно не обнаружили какого-либо тератогенного действия [7, 10, 12, 13].

Цетиризин является активным метаболитом гидроксизина, вещества не обладающего тератогенным действием. Небольшое количество зарубежных наблюдений не показало патогенного эффекта препарата на плод. Однако в России препарат не рекомендован для применения у беременных [6, 8, 9, 11].

Несколько более оптимистично обстоит ситуация с современными топическими кортикостероидами, рекомендованными для лечения АР. Так минимальное системное действие препаратов практически не оказывает влияние на плод, но в то же время отсутствие достаточного количества клинических исследований не позволяют полностью подтвердить стопроцентную безопасность их использования. Поэтому в инструкции к применению таких препаратов как мометазона фуорат, флутиказона дипропионат, флутиказона фуорат, будесонид и беклометазон указано, что назначение их допускается лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. FDA присваивает этим препаратам категорию С (тератогенное действие препарата выявлено у животных, контролируемых

клинических испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено.)

В литературе имеются скудные данные об исследованиях применения ИНГКС у беременных. Так например, в исследованиях J.S. Choi и соавт., 2007 не было выявлено какого либо тератогенного действия флутиказона на плод [4].

Кроме того, безопасность применения ИНГКС подтверждает исследование L. Blais, 2007, основанное на изучении 4561 детей пациенток, принимавших ИНГКС в течение первого триместра беременности [5].

Одними из наиболее изученных препаратов глюкокортикостероидов местного действия, применяемых при беременности являются беклометазон и будесонид. Отсутствие нежелательных воздействий на плод после их использования отмечается во многих исследованиях. Будесонид по классификации FDA отнесен к группе В, (нет воздействия на плод) [5, 11, 14].

Антигенспецифическая терапия. Хотя беременность и не является противопоказанием для проведения АСИТ, начинать лечение во время беременности не рекомендуется. Но если беременность наступила во время проведения АСИТ, лечение можно не прерывать. Имеются исследования, показывающие, что у детей, рожденных матерями, получавшими АСИТ, снижается риск развития аллергии [1, 2, 5].

#### Выводы

Аллергический ринит – это заболевание, которое, безусловно, требует лечения даже у беременных. Большое значение в терапии АР у беременных играют мероприятия, направленные на элиминацию аллергенов.

При выборе препаратов для купирования симптомов АР врач должен руководствоваться следующим постулатом. Препарат, назначенный во время беременности должен быть максимально эффективным, иметь минимальную возможность побочных нежелательных эффектов и приниматься наименьшим курсом.

Ответственность за назначение того или иного средства несет лечащий врач. Ему необходимо сравнить потенциальный риск возникновения нежелательных последствий от использования лекарства и его полезный эффект.

#### Литература

1. Приходько О.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности / О.Б. Приходько, Ю.С. Ландышев, Е.Б. Романова // Пульмонология. – 2005. – 73-76 с.

2. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. Р.М. Хаитова // М.: Литера – 2007. — 504 с.

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России // М. - АстраФармСервис. - 2005г. - 1536 с.

4. Choi JS Pregnancy outcomes in women using inhaled fluticasone during pregnancy: a case series / JS Choi, JY Han, MY Kim, EY Velázquez-Armenta, AA Nava-Ocampo // Allergol

Immunopathol (Madr). – 2007. – Nov-Dec. – vol35(6). – p. 239-242.

5. Demoly P Treatment of allergic rhinitis during pregnancy / P Demoly, V Piette, JP Daures // Drugs. – 2003. – vol 63(17). – p. 1813-1820.

6. Denby A Treatment of chronic urticaria with ketotifen / Alexandra Denby, Egan CA, Rallis TM. // Arch Dermatol. – 1997. – vol. 133(Feb). – p. 147-149.

7. Diav-Citrin O Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study / O Diav-Citrin // J Allergy Clin Immunol. – 2003. vol. 111. – p. 1239-1243.

8. Dykewicz MS Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology / MS Dykewicz, S Fine-man // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2003. – vol. 90. – p. 1-40.

9. Jauregui I Antihistamines in the treatment of chronic urticaria / I Jauregui, M Ferrer, J Montoro, et al. // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2007. – vol. 17. – p. 41-52.

10. Kallen B Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations: does loratadine cause hypospadias? / B Kallen, P Otterblad Olausson // Int J Risk Safety Med. – 2001. – vol. 14. – p. 115-119.

11. Mazzotta P Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations / P Mazzotta, R Loebstein, G Koren // Drug Saf. – 1999. – vol. 8. – p. 361-375.

12. Moretti ME Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study / ME Moretti // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – vol. 111. – p. 479-483.

13. Wilton LV The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England / LV Wilton, GL Pearce, RM Martin // Br J Obstet Gynaecol. – 1998. – vol. 105. – p. 882- 889.

14. Yawn B Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy / Barbara Yawn, MD, MSc, FAAFP, Mary Knudtson, DNSc, NP // The Journal of the American Board of Family Medicine. – 2007. – vol. 20 (3). – p. 289-298.

### TOPICAL STEROIDS AND ANTIHISTAMINES IN ALLERGIC RHINITIS TREATMENT DURING PREGNANCY

**KhT Abdulkerimov, RS Davydov, KI Kartashova**

*The Ural state medical academy  
The department of otorhinolaryngology*

Allergic rhinitis (AR) requires treatment even during pregnancy. Great importance in the treatment of AR in pregnancy are activities aimed at elimination of allergens.

Responsible for the appointment of any funds shall physician. He needs to compare the potential risk of undesirable consequences from the use of medication and its beneficial effects.