

Э.Э. Локшина, О.В. Кравченко, О.В. Зайцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

# Применение пидотимода при терапии детей с острой респираторной инфекцией, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом

## Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии МГМСУ

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, тел.: (499) 268-72-95, e-mail: olga6505963@yandex.ru

Статья поступила: 21.12.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

34

Высокая частота случаев рецидивирующих респираторных инфекций у детей подчеркивает необходимость изучения профилактической эффективности иммуномодулирующих препаратов. **Цель исследования:** изучить клинико-иммунологическую эффективность и безопасность пидотимода в комплексной терапии детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), протекающих с бронхообструктивным синдромом. **Методы:** в исследование включали детей в возрасте от 3 до 10 лет, госпитализированных с ОРИ и бронхообструктивным синдромом. Дети основной группы ( $n = 30$ ) получали пидотимод в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней, дети группы контроля ( $n = 30$ ) — стандартную терапию без добавления иммуномодулирующего препарата. Оценивалась динамика клинической картины заболевания, иммунологических показателей в крови (ИЛ 2, 4 и 8, ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$ , IgA, M и G, общий IgE) и смывах со слизистой оболочки носоглотки (ИЛ 2, 4 и 8, ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$ , sIgA). Учитывались случаи развития повторных ОРИ в течение 12 мес с момента начала исследования. **Результаты:** на фоне терапии, включавшей пидотимод, было отмечено статистически значимое снижение уровней цитокинов (ИЛ 2, ИЛ 8, ИФН  $\gamma$ ) и повышение уровня sIgA. У детей этой группы частота повторных случаев ОРИ в течение 12 мес наблюдения была ниже, чем в группе контроля. Отмечена также и более низкая частота повторных эпизодов бронхиальной обструкции. **Заключение:** выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность и безопасность пидотимода при терапии детей с ОРИ, протекающих с развитием бронхообструктивного синдрома.

**Ключевые слова:** дети, острая респираторная инфекция, бронхообструктивный синдром, пидотимод, лечение.

E.E. Lokshina, O.V. Kravchenko, O.V. Zaytseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry

## Pidotimod in treatment of children with acute respiratory infection with concomitant recurrent obstructive syndrome

Respiratory infections are frequent in children; consequently evaluation of prophylactic effectiveness of immunomodulators is needed. **Objective:** to evaluate of clinical, immunological efficacy and safety of pidotimod in complex treatment of children with acute respiratory infections (ARI) and obstructive syndrome. **Methods:** patients 3–10 years old hospitalized with ARI and obstructive syndrome participated the study. Children from first group ( $n = 30$ ) were treated with pidotimod 400 mg 2 times daily during 14 days, children from control group ( $n = 30$ ) received standard treatment without immunomodulatory agent. Dynamics of clinical course of a disease, immunological indices of blood (IL 2, 4 and 8, interferon  $\alpha$  and  $\gamma$ , IgA, M, G and total IgE) and swabs from mucous tunica of nasopharynx (sIgA) was estimated. The cases of recurrent ARIs during 12 months after the beginning of a study were controlled. **Results:** treatment with pidotimod induced statistically significant decrease of cytokines levels (IL 2, IL 8, and interferon  $\gamma$ ) and increase of sIgA. The rate of recurrent ARIs during 12 months after the beginning of a study was lower than in control group. Recurrent episodes of bronchial obstruction occurred rarely. **Conclusion:** pidotimod has high clinical and immunological effectiveness and safety in treatment of children with ARI and concomitant obstructive syndrome.

**Key words:** children, acute respiratory infections, obstructive syndrome, pidotimod, treatment.

Профилактика и лечение острых респираторных инфекций (ОРИ) по-прежнему остаются в центре внимания педиатров, так как на их долю приходится до 90% всех заболеваний у детей. Частота ОРИ у детей может достигать 6 раз в год и выше. Кроме того, существует тенденция увеличения числа часто болеющих детей, у которых ОРИ протекает с бронхообструктивным синдромом, — с 10 до 30% [1–4]. Эти данные отражены и в национальной программе по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы: каждый четвертый ребенок переносит хотя бы один эпизод бронхиальной обструкции в возрасте до 6 лет [5].

Причины развития бронхиальной обструкции у детей весьма разнообразны и многочисленны. Дебют бронхообструктивного синдрома у детей, как правило, происходит на фоне ОРИ, и у подавляющего большинства пациентов становится одним из клинических проявлений обструктивного бронхита или бронхиолита. Однако в 1/3 случаев бронхообструктивный синдром бывает проявлением бронхиальной астмы [6].

Частота рецидивирования бронхообструктивного синдрома наиболее высока у детей раннего возраста. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями дыхательного тракта и реактивацией иммунной системы. У детей раннего возраста преобладают бронхи мелкого калибра, незначительное сужение просвета которых приводит к резкому возрастанию сопротивления при дыхании. Обструкцию усиливает и выраженный отек слизистой оболочки бронхов, а также гиперсекреция и изменение вязко-эластических свойств мокроты. Способствуют развитию бронхообструкции у детей и особенности врожденного и адаптивного иммунитета: Th2 направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерферогенеза, снижение концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и продукции иммуноглобулинов (Ig) классов A и G, незрелость T и B лимфоцитов [6–8].

В настоящее время одним из перспективных методов профилактики рецидивирующих инфекций респираторного тракта, обострений основного заболевания, в том числе бронхиальной астмы у детей, является назначение иммуномодуляторов. Современным требованиям к препаратам этого класса полностью отвечает инновационный иммуномодулятор мультинаправленного действия — пидотимод — синтетический иммуноотропный препарат, относящийся к группе регуляторных олигопептидов. Пидотимод характеризуется высокой биодоступностью при пероральном использовании. Экспериментальные данные подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, то есть эффективное стимулирующее действие в условиях ослабленного иммунитета.

Согласно данным ряда международных клинических исследований препарата [9–13], пидотимод оказывает как неспецифическое (активация хемотаксиса и полиморфно-ядерного фагоцитоза, активация NK клеток, стимуляция выработки интерферона  $\gamma$ ), так и специфическое иммуномодулирующее действие (стимуляция пролиферации T и B лимфоцитов, нормализация отношения T хелперов/T супрессоров, активация синтеза лимфокинов, экспрессия специфических рецепторов лимфоцитами, стимуляция синтеза антител). Протективный эффект пидотимода проявляется уже на 5 сут от начала перораль-

ного применения. Также следует отметить наличие синергизма у иммуномодулирующего препарата с антибактериальными препаратами из группы  $\beta$ -лактамов [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости пидотимода у часто болеющих детей в терапии и профилактике ОРИ, сопровождающихся развитием рецидивирующего бронхообструктивного синдрома.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Пострегистрационное открытое проспективное исследование (фаза IV) в параллельных группах.

### Место проведения

Отделение острых респираторных заболеваний детской городской клинической больницы Св. Владимира (Москва).

### Участники исследования

В исследование в период 2008–2009 гг. включали детей в возрасте от 3 до 10 лет, госпитализированных с ОРИ и рецидивирующим на этом фоне бронхообструктивным синдромом (не менее 3 эпизодов обструкции), в том числе часто болеющих детей с отягощенным аллергологическим анамнезом. Наличие бронхообструктивного синдрома устанавливали с учетом данных анамнеза при наличии таких симптомов, как свистящее дыхание, удушье, сухой или малопродуктивный кашель, сухие свистящие хрипы в легких, выявляемые при физикальном обследовании.

В исследование не включали детей при наличии в анамнезе указаний на гиперчувствительность или аллергические реакции на компоненты препарата, бронхиальной астмы, тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ). Кроме того, в исследование не включали детей, принимавших иммуномодулирующие препараты в течение 4 нед до начала исследования.

### Клинические группы

В соответствии с очередностью поступления первые 30 больных были включены в группу пидотимода (1-я группа), последующие 30 детей — в группу контроля (2-я группа). Все дети получали стандартную терапию без использования иммуномодулирующих препаратов. Согласно протоколу исследования, всем пациентам разрешалось назначение антигистаминных, жаропонижающих, муколитических препаратов, бронходилататоров. По показаниям проводилась антибактериальная терапия, физиотерапевтическое лечение и инфузионная терапия. Дети 1-й группы дополнительно к стандартной терапии получали пидотимод по 400 мг (1 флакон) 2 раза в день вне приема пищи. Длительность терапии составила 14 дней.

### Лабораторные исследования

Всем пациентам при поступлении и после проведенной терапии (через 8 нед) проводилось лабораторное обследование, в том числе клинический анализ крови, клинический анализ мочи, иммунологическое исследование. Последнее включало определение в сыворотке крови

и смыках со слизистой оболочкой носоглотки уровня интерферонов (ИФН)  $\alpha$  и  $\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ) 2, 4 и 8, IgA, M и G, общего IgE (в сыворотке крови), секреторного IgA (slgA в смыках со слизистой носоглотки). Лабораторные и иммунологические исследования выполнялись в лаборатории ДГКБ Св. Владимира и специалистами НИИЭМ им. Г. Н. Габричевского. Определение уровней цитокинов, а также slgA проводилось с помощью твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор-Бест», Россия). Нормой при оценке профиля цитокинов считали данные 2 исследований, проведенных ранее [15, 16]. Для исследования содержания IgA, M и G использовали метод простой радиальной иммунодиффузии. Общий IgE определялся в сыворотке крови при помощи тест-систем для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия).

### Исходы

Критериями эффективности проводимой терапии были: положительная динамика симптомов болезни (нормализация температуры, уменьшение катаральных явлений, сокращение продолжительности заболевания), лабораторных показателей, снижение частоты осложнений в период исследования. Оценка клинической симптоматики проводилась ежедневно. В соответствии с протоколом исследования проводилось катamnестическое наблюдение за детьми с оценкой состояния их здоровья на 15 день исследования, а также через 8 нед, 6 и 12 мес с момента включения в него.

Мониторинг нежелательных явлений, связанных с проводимым лечением, проводился в течение всего периода исследования: оценивалась серьезность, интенсивность и непосредственная связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

### Статистический анализ

Анализ проведен с помощью пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение в 1 и 2-й группах проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в частоте дискретных признаков в независимых группах оценивались с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2 < 5$ ). Для оценки наличия или отсутствия связи между количественными показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (*r*) по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу (в 1-й группе мальчиков — 67%, во 2-й — 64%;  $p = 0,791$ ) и возрасту ( $5,4 \pm 2,0$  и  $5,5 \pm 2,2$  лет, соответственно;  $p = 0,470$ ). Все пациенты при поступлении имели схожую клиническую картину ОРИ, протекавших с признаками бронхообструктивного синдрома (рис. 1). В клинической картине более половины детей отмечалась гипертермия, снижение аппетита, у большинства — насморк и малопродуктивный кашель. Почти у 1/3 детей в каждой группе наблюдались признаки дыхательной недостаточности.

Число эпизодов бронхообструкции в течение всей жизни у детей 1 и 2-й групп было одинаковым:  $\geq 5$  приступов отмечено у 20 (67%) и 22 (73%) детей, соответственно ( $p = 0,572$ ). В анамнезе у большинства обследованных нами детей появление признаков бронхообструктивного синдрома и дальнейшее его рецидивирование всегда было сопряжено с проявлениями респираторной инфекции, протекавшей на фоне лихорадки, катаральных явлений, признаков интоксикации. Лишь у 2 детей из основной группы и 1 ребенка из группы контроля эпизоды бронхообструктивного синдрома отмечались вне связи с ОРИ. При этом  $> 3$  случаев ОРИ в анамнезе было отмечено у 90% детей в обеих группах,  $> 6$  — у 18 (60%) детей в 1-й группе и 14 (47%) — во 2-й ( $p = 0,301$ ). На первом году жизни ОРИ перенесли 33 и 23% детей, соответственно ( $p = 0,530$ ).

Аллергологический анамнез был выявлен у большого числа детей. В частности, развитие пищевой аллергии у детей 1 и 2-й групп было отмечено в 10 (33%) и 13 (43%;  $p = 0,427$ ) случаях, аллергический ринит или дерматит в последующем диагностированы у 5 (17%) и 2 (7%;  $p = 0,424$ ) детей, соответственно. Атопические заболевания у родителей были установлены у 5 (17%) детей 1-й группы и 9 (30%;  $p = 0,222$ ) — 2-й.

Из числа участников исследования искусственное питание на первом году жизни получали более половины (57 и 50% детей в сравниваемых группах;  $p = 0,603$ ), в возрасте до 3 мес жизни — каждый пятый (23 и 20% детей, соответственно;  $p = 0,752$ ).

Большинство детей, включенных в исследование, поступили на 3–7 сут с момента появления симптомов ОРИ (80% в 1-й группе и 67% — во 2-й;  $p = 0,244$ ). Позже этого срока поступил только один ребенок 1-й группы и 6 (20%) — в группе контроля ( $p = 0,103$ ), раньше (на 1–2 сут) — 5 (17%) и 4 (13%) ребенка, соответственно. Причина госпитализации в 59 (98%) случаях была обусловлена развитием бронхообструктивного синдрома.

### Эффективность лечения в стационаре

В результате проведенной терапии на 15-й день наблюдения в обеих группах были купированы симптомы интоксикации (нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, отсутствовала вялость, бледность кожных покровов). На фоне лечения катаральные проявления болезни уменьшились у большинства наблюдаемых детей, явления ринита сохранились у 5 (17%) детей группы пидотимода и у 6 (20%) — контрольной, редкий продуктивный кашель — у 12 (40%) детей в каждой группе. Другие симптомы ОРИ и бронхообструкции также были купированы.

Средняя продолжительность лихорадки у детей, получавших пидотимод, составила  $2,6 \pm 1,2$  дня, в группе контроля —  $2,4 \pm 1,0$  ( $p = 0,09$ ). Продолжительность симптомов интоксикации составила  $2,7 \pm 1,3$  дня в основной группе против  $2,8 \pm 0,9$  — в контрольной ( $p = 0,07$ ). Изменение продуктивности кашля и его общая длительность у детей, получавших пидотимод, были несколько ниже, чем в контрольной группе ( $6,7 \pm 1,3$  и  $8,6 \pm 1,5$  дней, соответственно), однако указанные различия не были статистически значимы ( $p = 0,09$ ). Явления ринита в 1-й группе разрешились уже через  $3,1 \pm 1,0$  дня, в то время как во 2-й группе заложенность и отделяемое из носа сохранялись в течение  $4,1 \pm 1,2$  дней наблюдения.

С учетом клинических проявлений заболевания и результатов лабораторного исследования детям назначалась антибактериальная терапия: в 1-й группе — 24 (80%) пациентам, во 2-й — 21 (70%;  $p = 0,371$ ) больному. Длительность проводимой антибактериальной терапии в сравниваемых группах была сопоставимой: в среднем  $5,8 \pm 0,9$  и  $6,2 \pm 0,8$  дней, соответственно ( $p = 0,082$ ).

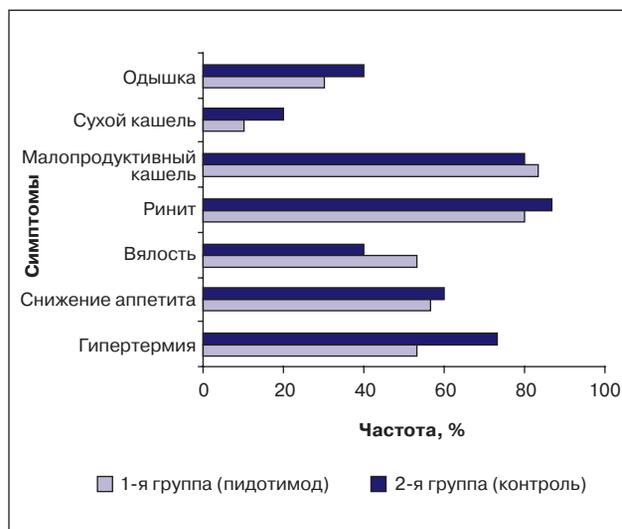
#### Профилактическая эффективность пидотимода

Оценка результатов терапии проводилась на основании результатов анкетирования в течение 12 мес от начала терапии. Через 8 нед от начала исследования в группе детей, получавших пидотимод, лишь у 1 ребенка отмечался повторный случай ОРИ. При этом респираторная инфекция у него не сопровождалась появлением симптомов бронхообструкции и протекала в виде ринофарингита умеренной степени выраженности в течение 3 дней. В то же время симптомы ОРИ через 5–7 дней после выписки из стационара были отмечены у 5 (17%) детей группы контроля, причем у 2 из них на фоне респираторной инфекции развился бронхообструктивный синдром, который потребовал дополнительного назначения стандартной бронходилатирующей, противовоспалительной (ингаляционные глюкокортикоиды), а также симптоматической терапии. Лечение детей проводилось амбулаторно.

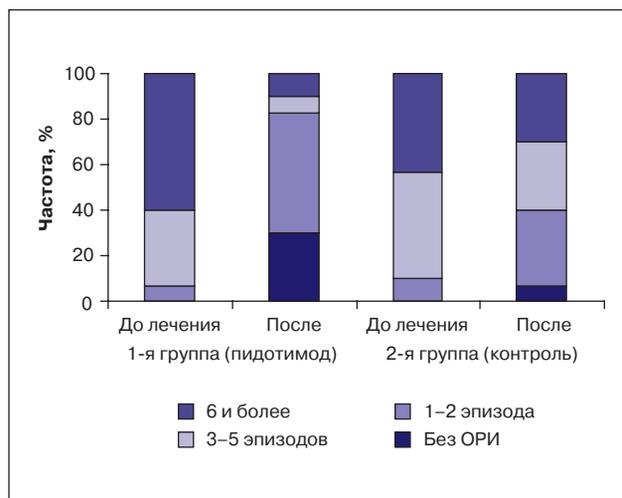
Через 6 мес от начала исследования в обеих группах было зарегистрировано примерно равное число случаев ОРИ: у 5 (17%) детей 1-й группы и 6 (20%) — 2-й. В целом за истекший период у каждого ребенка было отмечено по 1–2 эпизода ОРИ. Важно отметить, что у детей, получавших пидотимод, в течение 6 мес от начала терапии проявлений бронхообструктивного синдрома зарегистрировано не было, тогда как в группе контроля симптомы бронхообструкции развились у 3 (10%) детей. Длительность ОРИ у детей 1-й группы составила  $3,6 \pm 0,8$  дня, у детей 2-й группы —  $5,8 \pm 1,2$  ( $p = 0,043$ ). В течение 12 мес после начала исследования можно отметить более низкую частоту ОРИ в группе детей 1-й группы ( $p = 0,001$ ; рис. 2). Причем длительность ОРИ до 3–5 дней и сопутствующий короткий (до 1–2 дней) период лихорадки (в основном повышение температуры до субфебрильных цифр) отмечено практически в 100% случаев у детей, получавших пидотимод, в то время как в контрольной группе детей с аналогичными проявлениями было лишь 50% (табл. 1).

За период катamnестического наблюдения в 1-й группе только 1 ребенок получал антибактериальную терапию по поводу ОРИ (курс макролида в связи с выявленной микоплазменной инфекцией). В группе контроля частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 12 мес наблюдения была выше и составила

**Рис. 1.** Симптоматика ОРИ у детей в сравниваемых группах при поступлении



**Рис. 2.** Частота ОРИ до лечения и в течение 1 года наблюдения



43% ( $p = 0,001$ ). Результатом снижения частоты заболеваемости ОРИ обследуемых детей, получавших пидотимод, стало уменьшение у них числа эпизодов бронхиальной обструкции, чего не отмечалось в группе сравнения (табл. 2).

Необходимо отметить также, что положительную субъективную оценку эффективности пидотимода дали родители всех обследованных нами детей. Они отмечали хороший

**Таблица 1.** Длительность ОРИ, зарегистрированных в течение 12 мес после начала исследования

Число дней	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	$p$
2–3	21 (70)	8 (27)	0,001
4–5	8 (27)	7 (23)	0,760
$\geq 7$	1 (3)	15 (50)	0,001

**Таблица 2.** Частота эпизодов бронхообструктивного синдрома в течение 12 мес после начала исследования

Число эпизодов	1-я группа $n$ (%)	2-я группа $n$ (%)	$p$
0	24 (80)	10 (33,3)	0,001
1–2	6 (20)	17 (56,7)	0,003
3–5	0	3 (10)	0,021

(в 2/3 случаев) или отличный (у 1/3 детей) результат после приема препарата, уменьшение частоты или даже полное отсутствие ОРИ за период катарального наблюдения, меньшую выраженность и длительность проявлений.

#### Результаты иммунологического исследования

Анализ результатов иммунологического исследования показал, что у детей обеих групп до лечения отмечалось повышение уровня ИЛ 2 в сыворотке крови и в меньшей степени в смывах со слизистой носоглотки (табл. 3, 4). В динамике ни в одной группе средние значения этого

показателя не достигли значений, определяемых у здоровых детей. При этом в группе детей, получавших пидотимод, ИЛ 2 сохранялся на прежнем уровне.

Динамика уровня ИЛ 4 у детей 1-й группы отличалась от таковой в группе контроля и была выше в смывах со слизистой (см. табл. 3, 4). При этом в сыворотке крови можно отметить обратную тенденцию (уровень ИЛ 4 выше у детей 2-й группы). Однако в целом средние значения этого маркера аллергического воспаления в смывах не превышали средних значений показателя у здоровых детей сопоставимого возраста. Повышенные значения ИЛ 4 в сыворотке крови до лечения были обна-

**Таблица 3.** Уровень цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей при поступлении и через 8 нед после начала терапии

Показатель	Группы	Исходно	Через 8 нед	p
ИЛ 2, пг/мл	1-я (пидотимод)	27,8 ± 11,2	25,5 ± 10,7	0,173
	2-я (контроль)	24,7 ± 8,8	47,8 ± 8,6 *	0,043
ИЛ 4, пг/мл	1-я (пидотимод)	11,7 ± 5,5	8,6 ± 1,4	0,241
	2-я (контроль)	10,8 ± 5,6	13,6 ± 2,9	0,416
ИЛ 8, пг/мл	1-я (пидотимод)	13,3 ± 6,1	7,2 ± 3,1	0,015
	2-я (контроль)	12,9 ± 2,9	11,9 ± 4,5	0,427
ИФН α, пг/мл	1-я (пидотимод)	12,2 ± 4,5	2,5 ± 0,8	0,011
	2-я (контроль)	11,01 ± 4,1	2,7 ± 0,6	0,018
ИФН γ, пг/мл	1-я (пидотимод)	12,2 ± 4,0	1,8 ± 0,1	0,043
	2-я (контроль)	15,5 ± 5,1	1,6 ± 0,5	0,016
IgA, мг/дл	1-я (пидотимод)	121 ± 28	117 ± 53	0,328
	2-я (контроль)	109 ± 21	64 ± 19	0,038
IgM, мг/дл	1-я (пидотимод)	131 ± 23	90 ± 34	0,023
	2-я (контроль)	123 ± 40	104 ± 36	0,326
IgG, мг/дл	1-я (пидотимод)	971 ± 190	1030 ± 52	0,216
	2-я (контроль)	907 ± 209	830 ± 52	0,217

Примечание. \* —  $p = 0,01$  по сравнению с показателем в 1-й группе.

**Таблица 4.** Уровень цитокинов и иммуноглобулинов в смывах со слизистой оболочки полости носа у детей при поступлении и через 8 нед после начала терапии

Показатель	Группы	Исходно	Через 8 нед	p
ИЛ 2, пг/мл	1-я (пидотимод)	8,1 ± 3,0	3,7 ± 1,2	0,005
	2-я (контроль)	7,8 ± 3,3	1,0 ± 0,04	0,037
ИЛ 4, пг/мл	1-я (пидотимод)	3,9 ± 1,1	8,2 ± 2,6	0,011
	2-я (контроль)	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,6	0,145
ИЛ 8, пг/мл	1-я (пидотимод)	158 ± 67	166 ± 37	0,334
	2-я (контроль)	174 ± 66	733 ± 197 *	0,047
ИФН α, пг/мл	1-я (пидотимод)	7,9 ± 2,6	5,1 ± 1,9	0,039
	2-я (контроль)	8,1 ± 3,2	3,7 ± 0,6	0,187
ИФН γ, пг/мл	1-я (пидотимод)	2,2 ± 0,7	1,4 ± 0,6	0,321
	2-я (контроль)	2,6 ± 0,9	7,4 ± 2,4	0,036
sIgA, мг/л	1-я (пидотимод)	1,5 ± 0,4	14,7 ± 5,9	0,045
	2-я (контроль)	1,7 ± 0,9	1,1 ± 0,4	0,113

Примечание. \* —  $p = 0,003$  по сравнению с показателем в 1-й группе.

# ВАРИАНТОВ МНОГО ...



## КОД к здоровому иммунитету ОДИН

- Инновационный иммуномодулятор
- Эффективность доказана
- Лечит и защищает при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей
- Лечит только поврежденные звенья иммунитета



ООО «Эбботт Продактс»  
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24, 5 эт.  
Тел: +7 (495) 411 69 11  
Факс: +7 (495) 411 69 10  
[www.prostude.net](http://www.prostude.net)

Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург. Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ принадлежат компании Эбботт Продактс.

ружены у 5 (17%) детей 1-й группы и у 2 (7%) — 2-й; после терапии высокий уровень ИЛ 4 был определен у 1 (3%) и 2 (7%) пациентов, соответственно.

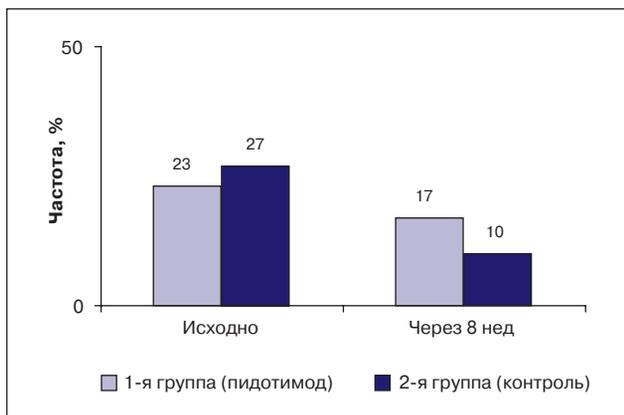
Уровень ИЛ 8 в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах не различался. Однако в смывах со слизистой носоглотки можно отметить значительное увеличение концентрации этого цитокина в период заболевания. После лечения у детей 1-й группы уровень ИЛ 8 (также как и ИЛ 2 в сыворотке крови) практически не изменился, тогда как у детей 2-й группы увеличился в 4 раза ( $p = 0,003$ ). Необходимо отметить, что между изменениями значений ИЛ 2 и ИЛ 8 была выявлена положительная корреляция ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,03$ ).

При оценке динамики ИФН  $\gamma$  в двух группах отмечалось снижение его уровня после терапии. При этом необходимо отметить, что изменение уровня ИФН  $\gamma$  в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах было одинаковым. Вместе с тем, в смывах со слизистой оболочки выявлено статистически значимое увеличение уровня ИФН  $\gamma$  у детей 2-й группы (с  $2,6 \pm 0,9$  до  $7,4 \pm 2,4$  пг/мл;  $p = 0,032$ ).

Изменение уровня общего IgE в сыворотке крови также коррелировало с изменением уровня ИЛ 4 ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,005$ ). Однако важно отметить, что увеличение уровня IgE относительно нормальных значений (для детей 3–5 лет  $> 60$  кЕ/л, 6–9 лет  $> 90$  кЕ/л, 10 лет  $> 120$  кЕ/л) на 8 нед исследования не отмечалось ни в одной группе. В обеих группах на фоне проводимой комплексной терапии доля детей с повышенными значениями общего IgE уменьшилась (рис. 3).

Анализ динамики значений уровней IgA, M и G в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявил. Однако у небольшой части детей до лечения мы обнаружили низкие значения IgA ( $< 40$  пг/мл) и IgG ( $< 470$  пг/мл) — у 18% в 1-й группе и у 9% — во 2-й ( $p = 0,03$ ). На фоне иммуномодулирующей терапии у детей в 1-й группе было отмечено увеличение концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке крови. У детей 2-й группы такой динамики не зафиксировано. При оценке изменений состояния местного иммунитета после терапии у детей 1-й группы было выявлено повышение уровня sIgA в смывах со слизистой носоглотки, что статистически значимо выше значений в группе контроля ( $p = 0,001$ ).

**Рис. 3.** Частота обнаружения повышенного уровня общего IgE исходно и через 8 нед после начала терапии



### Нежелательные явления

Во время проведения исследования нежелательные явления (НЯ) выявлены у 2 детей, получавших пидотимод. У одного пациента НЯ (диарея) было отмечено на 2-й день терапии после утреннего приема препарата. НЯ было купировано после отмены препарата и назначения сорбентов. Во втором случае также на 2-е сутки терапии у пациента отмечалось появление высыпаний на теле по типу крапивницы, появление зуда, усиление проявлений уже имевшегося сопутствующего atopического дерматита. НЯ купировалось в течение суток после назначения антигистаминного препарата и проведения местной маевой терапии. В дальнейшем препарат обоим пациентам был отменен, повторных эпизодов НЯ за время нахождения в стационаре не наблюдалось, за детьми было продолжено динамическое наблюдение.

Следует отметить, что НЯ в виде аллергических реакций на фоне проводимого комплексного лечения ОРИ с бронхообструктивным синдромом отмечались и в группе контроля, то есть у детей, не получавших пидотимод. У 3 детей на фоне проводимой комплексной терапии, в том числе и антибактериальной, отмечалась аллергическая реакция по типу крапивницы. Данная реакция была выявлена на 1–2 сут лечения. У детей отмечалась по телу сыпь пятнисто-папулезного характера, сопровождавшаяся зудом. После отмены антибактериального препарата и назначения антигистаминных средств НЯ были купированы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования, препарат пидотимод (Имунорикс) показал хороший профилактический эффект у детей с частыми ОРИ, протекавшими с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. После 2-недельного применения препарата в течение последующих 12 мес было отмечено снижение частоты ОРИ по сравнению с детьми, получавшими в стационаре только стандартную терапию респираторных инфекций. Как результат, у всех наблюдаемых детей уменьшилось число или же полностью отсутствовали эпизоды бронхиальной обструкции в течение 1-го года наблюдения. Безусловно, это важный эффект терапии, который оказывает влияние на прогноз основного заболевания и улучшает качество жизни детей. Полученные в ходе нашего исследования данные сопоставимы с результатами ранее проводимых исследований, в которых было показано положительное влияние пидотимода на динамику основных клинических симптомов ОРИ [12, 17].

Вместе с тем было отмечено, что наилучший профилактический эффект отмечался при более продолжительном приеме пидотимода. Так, параллельно проводимому исследованию у нас сформировалась дополнительная группа из 9 детей, которые принимали препарат в течение 1,5–2 мес (в профилактической дозировке, по 1 флакону 1 раз в день). У всех детей мы отмечали значительное уменьшение частоты заболеваемости и выраженности симптомов ОРИ и бронхообструктивного синдрома вплоть до полного их отсутствия в течение 1 года наблюдения. Важно, что положительную субъективную оценку эффективности пидотимода дали родители всех обследованных нами детей. Они отмечали хороший или отличный результат после приема препарата, уменьшение частоты или даже полное отсутствие ОРИ за период катamnестическо-

го наблюдения, меньшую выраженность и длительность проявлений как ОРИ, так и бронхообструкции.

Практически у 1/3 обследованных нами детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией была выявлена сопутствующая аллергическая патология или наследственная предрасположенность к атопии, однако переносимость пидотимода, который представляет собой жидкость красно-фиолетового цвета с запахом лесных ягод, практически у всех детей была хорошей. И лишь у 1 ребенка из основной группы отмечалось появление высыпаний на теле по типу крапивницы и усиление проявлений сопутствующего atopического дерматита. В то же время нежелательные явления в виде аллергических реакций на фоне проводимой комплексной терапии бронхообструктивного синдрома отмечались и в группе контроля, то есть у детей, не получавших пидотимод. Но нельзя забывать, что дети с проявлениями аллергии составляют особую группу пациентов, и назначение им любых новых препаратов должно быть под контролем.

У части детей в нашем исследовании было выявлено снижение таких показателей системного иммунного ответа, как IgA, M и G. При этом на фоне иммуномодулирующей терапии у детей в 1-й группе было отмечено увеличение концентрации этих иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также повышение уровня sIgA. Это может говорить о восстановлении функциональной активности иммунной системы, в том числе о повышении активности местного иммунитета, чего не отмечалось у детей в группе сравнения. В то же время увеличение уровня ИЛ 2 в группе детей, не получавших дополнительной иммунотропной терапии, может быть связан с рецидивирующим течением ОРИ.

При оценке иммунологических показателей было выявлено снижение ИФН  $\gamma$  в двух группах на фоне проведенной

терапии, что с одной стороны может быть обусловлено восстановлением иммунной системы в период выздоровления, а с другой — реализацией у обследуемых детей предрасположенности к атопии. Возможность формирования у части пациентов atopического фенотипа требует дальнейшего динамического наблюдения за детьми с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Однако отсутствие значимого роста уровня общего IgE именно на фоне иммуномодулирующей терапии в основной группе детей имеет особое значение для детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клинко-иммунологические данные, полученные в ходе нашего наблюдения, выявлено хорошее протективное действие пидотимода (Имунорикс) в группе детей, часто болеющих респираторными инфекциями, сопровождающихся развитием бронхообструктивного синдрома, отмечено уменьшение частоты как ОРИ, так и эпизодов бронхиальной обструкции. При этом препарат показал достаточно высокую безопасность в группе детей, предрасположенных к атопии. В иммунологическом статусе обследованных нами детей на фоне терапии пидотимодом было выявлено статистически значимое снижение уровней цитокинов (ИЛ 2, ИЛ 8, ИФН  $\gamma$ ) и повышение уровня sIgA в смывах со слизистой носоглотки. Это свидетельствует о восстановлении состояния местного и системного иммунитета у детей с частыми ОРИ в анамнезе, сопровождавшимися развитием бронхообструктивного синдрома. Результаты исследования позволяют рекомендовать пидотимод для комплексной терапии детей в возрасте старше 3 лет с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, протекающим на фоне ОРИ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Бальдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Русский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000; 45 (6): 25–301.
- Серета Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Фарматека. — 2002; 11: 38–43.
- Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Лечащий врач. — 2003; 8: 4–7.
- Martinez F.D. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // N. Engl. J. Med. — 1995; 332 (3): 133.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд.). — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
- Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. — М., 1987. — 495 с.
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г.А. Самсыгиной. — М.: Миклош, 2006. — 279 с.
- Макарова С.А. Клинико-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 21 с.
- Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1480–1484.
- Migliorati G., Di Adamio L., Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killer activity and inhibits thymocyte cell

- death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992; 14 (4): 737–748.
- Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1433–1436.
- Намазова Л.С. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Практика педиатра. — 2008; 1: 78–82.
- Chiarenza A., Icerato M.P., Barbera L. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994; 74 (4–5): 262–266.
- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittelforschung. — 1994; 44 (12A): 1417–1421.
- Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (3): 8–15.
- Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — С. 37.
- Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 27–33.