

В.Н. Чернышов, А.А. Сависько, А.А. Лебеденко

Ростовский государственный медицинский университет

Новые возможности профилактики обострений бронхиальной астмы у детей при развитии острой респираторной инфекции

Контактная информация:

Лебеденко Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета

Адрес: 344006, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 264-00-85

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

Анализируются данные об эффективности пидотимода (Имунорикс) для профилактики обострений бронхиальной астмы у детей. В исследовании приняли участие 55 детей в возрасте от 5 до 10 лет, обострения заболевания у которых были связаны с острыми респираторными инфекциями. В процессе лечения исследовалось влияние пидотимода на состояние антиоксидантной системы плазмы крови. Показана эффективность препарата в профилактике респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой, что способствует снижению частоты обострений заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, профилактика, пидотимод.

Бронхиальная астма (БА) у детей остается одной из наиболее актуальных проблем педиатрии. В первую очередь, это обусловлено высокой распространенностью заболевания, достигающей 5–10% [1], и сохраняющейся тенденцией к дальнейшему росту этого показателя [2]. Использование в лечении БА терапевтических подходов, регламентированных в согласительных документах, определение в связи с этим стратегии и тактики проведения базисной противовоспалительной терапии принесли ощутимые результаты — все чаще у детей с БА удается достигнуть стойкой ремиссии заболевания. Однако остается проблема, связанная с развитием обострений БА, возникающих на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ), что зачастую приводит к необходимости госпитализации пациентов и внесения коррективы в проводимую противовоспалительную терапию.

ОРИ являются наиважнейшими и наиболее частыми триггерами БА у детей, особенно раннего возраста [1]. Частые вирусные инфекции негативно влияют на эпителий респираторного тракта, способствуют развитию гиперреактивности бронхов и гиперпродукции IgE. Все это заставляет искать новые подходы к профилактике респираторных инфекций и тем самым — к снижению частоты обострений БА. В этой связи представляет интерес применение препарата пидотимод — синтетического системного иммуномодулятора пептидной структуры, включенного экспертами ВОЗ в классификацию иммуномодулирующих препаратов [3]. Иммунотропное действие препарата подтверждено более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях. Известно, что пидотимод существенно повышает активность фагоцитов, в том числе макрофагов и нейтрофилов, а также

V.N. Chernyshov, A.A. Savis'ko, A.A. Lebedenko

Rostov State Medical University

New opportunities of prophylaxis of bronchial asthma exacerbations in children with acute respiratory infection

The data on pidotimod (Imunorix) effectiveness in prophylaxis of bronchial asthma exacerbations in children are analyzed. Authors' trial included 55 children 5–10 years old with exacerbations of a disease caused by acute respiratory infections. Authors studied influence of pidotimod on antioxidant system of blood serum. The effectiveness of the drug for the prophylaxis of respiratory infections in children with bronchial asthma was shown, and this effect favored to the decrease of rate of exacerbations.

Key words: children, bronchial asthma, prophylaxis, pidotimod.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...

НК клеток, которые обеспечивают формирование реакций противовирусного иммунитета [4] и, таким образом, существенно снижают частоту респираторных заболеваний [5, 6]. Важной предпосылкой использования этого препарата у детей с БА являются данные об отсутствии его влияния на реактивные свойства бронхов и о хорошей его переносимости детьми с отягощенным аллергологическим анамнезом [7].

Целью настоящего исследования явились оценка профилактической эффективности, а также переносимости пидотимода у детей с atopической БА и его влияния на состояние антиоксидантной системы плазмы крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 55 детей с atopической БА легкой персистирующей степени тяжести, у которых отмечались рецидивирующие респираторные заболевания (не менее 6 эпизодов в год). Возраст детей варьировал от 5 до 10 лет; мальчиков было 67%. Длительность заболевания составила от 2 до 4 лет; обострений БА в течение предшествующего исследованию месяца не было. Все дети получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (флутиказон, будесонид) в суточных дозах в соответствии со степенью тяжести заболевания [1]. В исследование не включали детей, получавших в течение 3 мес, предшествовавших исследованию, иммуномодулирующие препараты, а также больных с признаками респираторной инфекции. Пациенты были разделены на 2 группы — основную ($n = 33$) и контрольную ($n = 22$). Детям основной группы в дополнение к препаратам базисной противовоспалительной терапии был назначен пидотимод (Имунорикс) в растворе по 7 мл (400 мг) внутрь 1 раз в день ежедневно утром. Пидотимод дети получали в течение 30 дней с последующей оценкой эффективности в течение 5 мес наблюдения. Дети контрольной группы получали только средства базисной противовоспалительной терапии. Все пациенты, включенные в исследование, лечились амбулаторно.

Клиническими критериями оценки эффективности терапии служили отсутствие или частота респираторных заболеваний и связанных с ними обострений БА в течение 6 мес с момента начала исследования. Обострением БА считали появление у ребенка затрудненного дыхания, одышки, свистящих хрипов в груди, возникших на фоне респираторной инфекции и потребовавших применения короткодействующих β_2 -агонистов. Оценивали также системную безопасность препарата. На всем протяжении исследования дважды в день у всех детей проводили пикфлоуметрию, ежемесячно — АСТ (Астма Контроль Тест).

У пациентов обеих групп в 1-й и на 30-й день наблюдения исследовали состояние антиоксидантной системы плазмы крови. С этой целью на медицинском хемилуминометре ХЛМЦ-01 («Свет», Россия) анализировали светосумму H_2O_2 -люминол-индуцированной хемилуминесценции и измеряли интенсивность быстрой вспышки, которую выражали в миллиметрах [8, 9]. На этом же приборе определяли уровень нитрозилгемоглобина (NOHb) (по максимуму поглощения при 2 длинах волн — 418 и 545 нм) [10], диеновых конъюгатов [11], содержание малонового диальдегида (МДА) [12], шиффовых оснований [13]. Кроме того, оценивали активность каталазы в плазме крови [14], оксидазную активность церулоплазмينا [15], содержание молекул средней массы (МСМ) при длине волн 210, 254 и 280 нм [16].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошиб-



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУН РИКС



119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solway-pharma.ru
<http://www.solway-pharma.ru>

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

ка. Равенство средних в независимых группах оценивали с помощью соответствующего *t*-критерия Стьюдента, изменение количественных показателей в ходе исследования — с помощью критерия Вилкоксона. Дискретные признаки представлены в виде частоты наблюдений (в %), их сравнение в анализируемых группах проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера при числе наблюдений < 5. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 1-го месяца наблюдения в основной группе случаев респираторной инфекции был зафиксирован у 1 (3%) ребенка, заболевание не привело к обострению БА. В контрольной группе заболели 4 (18%; $p = 0,15$) ребенка, из них применение короткодействующих β_2 -агонистов для купирования обострения БА потребовалось в 2 случаях.

После завершения курса лечения пидотимодом у 7 (21%) детей основной группы за 5 последующих месяцев отмечено 8 эпизодов респираторной инфекции (у 1-го ребенка — дважды); коррекция терапии БА потребовалась только в 1 случае. В контрольной группе в последующие 5 мес наблюдения было зафиксировано 27 случаев заболевания респираторными инфекциями у 18 (82%) детей ($p < 0,001$): 2 ребенка болели трижды, 5 детей — дважды и 11 — по одному разу. В 16 (59%) случаях потребовалось применение короткодействующих β_2 -агонистов; 2 ребенка были госпитализированы в стационар в связи с развитием обострения БА. Отметим, что обострения БА в основной группе на фоне респираторной инфекции отмечались реже ($p < 0,05$).

При мониторинге пиковой скорости выдоха у детей в сравниваемых группах не отмечено различий ни в 1-й (соответственно, $84,6 \pm 6,8$ и $86,4 \pm 7,3\%$ от должных величин), ни на 30-й ($87,2 \pm 5,3$ и $89,1 \pm 6,1\%$) день исследования. У пациентов, получавших пидотимод, не отмечалось также увеличения суточной вариабельности пиковой скорости выдоха: в 1-й день она составляла в основной и контрольной группах, соответственно, $12,4 \pm 2,3$ и $13,6 \pm 1,8\%$, на 30-й день — $13,1 \pm 1,8$ и $13,9 \pm 2,4\%$. Эти данные могут свидетельствовать об отсутствии влияния пидотимода на бронхиальную гиперреактивность.

Анализ результатов АСТ показал, что у детей основной группы тестовая оценка (22–24 балла) была выше, чем в контрольной группе (18–21 балл; $p < 0,05$), что также

может свидетельствовать об эффективности пидотимода. В течение 1-го месяца исследования нежелательное явление, связанное с применением препарата пидотимод, было зарегистрировано у 1 (3%) ребенка 5,5 лет с дермореспираторным синдромом (сочетанные БА, atopический дерматит и интермиттирующий аллергический ринит). В связи с появлением гиперемии кожи и легкого зуда препарат был отменен. После назначения антигистаминных средств указанные изменения исчезли.

Результаты изучения некоторых характеристик антиоксидантной системы крови представлены в табл. 1. Выявлено, что уровень МСМ (210 нм) в плазме крови детей основной группы снизился по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$); в контрольной группе произошло снижение содержания МСМ (254 нм). У детей, получавших пидотимод, в результате лечения было отмечено снижение в плазме крови уровня NOHb при максимуме поглощения 418 нм, что свидетельствует о некотором стихании интенсивности генерации оксида азота и снижении его системного действия. У детей контрольной группы изменений этого показателя не отмечено.

Как известно, течение любого воспалительного процесса сопровождается деструктивными изменениями со стороны плазматических мембран клеток [17]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах и поддержание определенной концентрации эндогенных липоперекисей обеспечиваются факторами антиоксидантной системы. В плазме крови детей основной и контрольной групп отмечалось снижение интенсивности быстрой вспышки хемилюминесценции, что может свидетельствовать о снижении уровня генерации O_2^- и OH. В обеих группах отмечена положительная динамика и для показателя светосуммы хемилюминесценции (Sm) (табл. 2). Важно, что интенсивность ПОЛ оставалась без динамики в обеих группах, о чем свидетельствуют значения показателей молекулярных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, МДА, шиффовы основания), которые в ходе исследования не изменились. Не отличалась от исходной после проведенного лечения и концентрация белка церулоплазмينا, однако в основной группе повысилось содержание другого фактора антиоксидантной защиты — фермента каталазы. Таким образом, у детей основной группы снизилась выраженность эндогенной интоксикации и отмечалось повышение антиоксидантной защиты в крови на фоне еще сохраняющих свою активность процессов пероксидации.

Таблица 1. Динамика содержания МСМ и нитрозилгемоглобина (NOHb) в плазме крови у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа	Исходно	После лечения	Δ , %
МСМ (210 нм), ед/мл	Основная	$18,0 \pm 0,7$	$15,5 \pm 0,3^*$	$-13,2 \pm 3,9$
	Контрольная	$18,4 \pm 0,9$	$19,8 \pm 0,9$	$7,1 \pm 4,7$
МСМ (254 нм), ед/мл	Основная	$2,5 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$-16,1 \pm 4,1$
	Контрольная	$2,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2^*$	$-20,6 \pm 7,9$
МСМ (280 нм), ед/мл	Основная	$2,3 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$-12,5 \pm 4,8$
	Контрольная	$2,4 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,2$	$0,0 \pm 8,3$
NOHb (418 нм), ед/мг Hb	Основная	$8,2 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,6^*$	$-11,1 \pm 3,3$
	Контрольная	$8,4 \pm 0,1$	$8,2 \pm 0,1$	$-7,8 \pm 5,8$
NOHb (545 нм), ед/мг Hb	Основная	$38,9 \pm 3,3$	$38,1 \pm 3,7$	$-2,9 \pm 2,3$
	Контрольная	$41,5 \pm 5,4$	$42,0 \pm 5,4$	$4,7 \pm 3,4$

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 2. Интенсивность H_2O_2 -люминол-индуцированной хемилюминесценции, ПОЛ и активности антиоксидантов в плазме крови у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа	Исходно	После лечения	Δ , %
Интенсивность быстрой вспышки, мм	Основная	21,5 ± 1,7	15,2 ± 1,2*	-30,2 ± 7,9
	Контрольная	21,2 ± 1,3	17,2 ± 1,1*	-21,1 ± 6,1
$Sm \times 10^4$, отн. ед.	Основная	31,1 ± 3,2	18,5 ± 2,7*	-41,2 ± 9,3
	Контрольная	32,1 ± 2,4	22,1 ± 2,8*	-29,8 ± 7,6
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	Основная	10,0 ± 7,4	9,9 ± 0,4	-1,2 ± 5,7
	Контрольная	10,2 ± 0,8	11,9 ± 1,1	19,2 ± 6,3
МДА, нмоль/мл	Основная	30,5 ± 2,1	30,4 ± 2,9	-0,3 ± 8,2
	Контрольная	30,9 ± 0,7	32,9 ± 0,9	7,8 ± 5,4
Шиффовы основания, отн. ед./мл	Основная	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	-6,2 ± 9,6
	Контрольная	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,4	18,7 ± 8,7
Церулоплазмин, мкмоль/л	Основная	1,3 ± 0,5	1,0 ± 0,1	-23,2 ± 12,2
	Контрольная	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,1	0,0 ± 6,3
Каталаза, нмоль H_2O_2 /мл	Основная	21,2 ± 2,6	28,1 ± 0,3*	28,4 ± 6,7
	Контрольная	21,8 ± 0,9	24,0 ± 0,8	10,5 ± 5,4

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата пидотимод (Имунорикс) у детей с atopической БА позволило снизить частоту интеркуррентных респираторных инфекций в течение 6 мес наблюдения. На этом фоне реже возникали обострения БА, требовавшие применения короткодействующих β_2 -агонистов.

Важно отсутствие влияния пидотимода на показатели пикфлоуметрии и улучшение результатов АСТ. При применении препарата отмечены положительные изменения антиоксидантной системы крови. Все это позволяет заключить, что Имунорикс является эффективным системным иммуномодулирующим средством у детей с БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
2. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Торшхоева Р.М. и др. Эпидемиология и профилактика аллергических болезней и бронхиальной астмы на современном этапе // Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (4). С. 66–70.
3. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. WHO, Geneva, 1997. Доступно на: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1806e/h1806e.pdf>.
4. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Новые данные о механизме действия и клинико-иммунологической эффективности Имунорикса при респираторных инфекциях // Детские инфекции. 2009. 1. С. 48–52.
5. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. 2009. 8 (2). С. 27–33.
6. Хорошилова Н.В. Имунорикс (пидотимод): новые возможности иммунотерапии // Педиатрия. 2008. 87 (6). С. 129–133.
7. Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both condition // Rev. Alerg. Mex. 2002. 49 (2). P. 27–32.
8. Шестаков В.А., Байчевская И.О., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода // Вопросы медицинской химии. 1979. 2. С. 132–137.

9. Владимиров Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции // Соросовский образовательный журнал. 1999. 6. С. 25–31.
10. Степура И.И., Чайковская Н.А., Солодунов А.А. и др. Образование NO в процессе окисления ферроформ гемоглобина нитритом // Биохимия. 1997. 62 (9). С. 1122–1129.
11. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 63–64.
12. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
13. Bligh E., Dyer W. Rapid methods of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. 1999. 8 (37). P. 911–917.
14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. 1. С. 16–19.
15. Колб В.Г., Камышников В.С. Определение активности церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина. Справочник по клинической биохимии. Минск: Беларусь, 1982. С. 290–292.
16. Николайчик В.В., Майн В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. 10. С. 13–18.
17. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. 1. С. 34–38.