

А.С. Колбин, А.В. Харчев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины

Острые инфекции дыхательных путей — одна из основных причин заболеваемости у детей. В связи с этим одним из актуальных направлений в современной медицине считают профилактику данных заболеваний, в том числе, с использованием различных иммуностимуляторов. Однако использование этой группы препаратов крайне спорно и рассматривается многими врачами со скептицизмом. Целью проведенного исследования был анализ международных клинических исследований с иммуностимуляторами у детей с позиций доказательной медицины. В результате электронного поиска обнаружено 122 189 ссылок, из них 88 были идентифицированы как клинические исследования. В итоге анализу были подвергнуты 34 исследования, включавшие 3 727 детей и 1 мета-анализ. Из-за высокой распространенности методических недостатков при проведении клинических исследований расчет эффективности был проведен только на основании данных по бактериальным иммуностимуляторам. Было показано, что они сокращают общее количество инфекций дыхательных путей на 1,7 (95% доверительный интервал 1,54–1,86). Частота нежелательных явлений была низкая и не отличалась от групп плацебо. Авторы считают, что для окончательного выяснения эффективности и безопасности иммуностимуляторов для профилактики инфекций дыхательных путей у детей необходимо проведение отечественных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ, ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8901-320-26-97
Статья поступила 13.02.2007 г.,
принята к печати 11.06.2007 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения, острые инфекции дыхательных путей (ОИДП) — основная причина заболеваемости и смертности у детей [1]. Так, в 20% ОИДП являются причиной всех медицинских консультаций и в 75% — назначений антибактериальных препаратов [1]. Обращает на себя внимание также то, что финансовые затраты на профилактику и лечение ОИДП существенные. Так, в США на «не связанные с гриппом» респираторные вирусные инфекции ежегодно тратят около 500 млн долларов, а экономические потери за период 2000–2002 гг. составили около 40 млрд долларов (прямые затраты — 17, косвенные — 22,5 млрд долларов) [2]. Факторами риска развития ОИДП у детей считают: посещение детских садов, контакт в семье со старшими братьями и сестрами, мужской пол, наличие курящих в доме и искусственное вскармливание на первом году жизни [3–8]. Большинст-

A.S. Kolbin, A.V. Kharchev

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Application
of immunostimulants
to address the acute
respiratory infections
among children.
Foreign experience —
evidence based medicine
viewpoint**

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS ARE ONE OF THE MAIN REASONS FOR THE MORBIDITY AMONG CHILDREN. IN THIS RESPECT, ONE OF THE URGENT TRENDS IN THE MODERN MEDICINE IS BELIEVED TO BE PROPHYLAXIS OF THESE DISEASES, INCLUDING IMMUNOSTIMULANT-AIDED PREVENTION. HOWEVER, USE OF THE MEDICATIONS FROM THIS GROUP IS HIGHLY DEBATABLE. LIKEWISE MANY DOCTORS SKEPTICALLY VIEW THEIR USE. THE OBJECTIVE OF THE CONDUCTED RESEARCH WAS TO ANALYZE THE INTERNATIONAL CLINICAL RESEARCH WITH IMMUNOSTIMULANTS AMONG CHILDREN FROM THE EVIDENCEBASED MEDICINE VIEWPOINT. AS A RESULT OF THE ELECTRONIC RESEARCH, THE AUTHORS HAVE FOUND OUT 122,189 LINKS, 88 OF WHICH WERE IDENTIFIED AS CLINICAL RESEARCH. AS A CONSEQUENCE, THE ANALYSIS INCORPORATED 34 RESEARCH WORKS, COMPRISING 3,727 CHILDREN AND 1 META-ANALYSIS. DUE TO THE HIGH PREVALENCE OF THE METHODIC DRAWBACKS DURING THE CLINICAL RESEARCH, THE EFFICIENCY CALCULATION WAS CONDUCTED ONLY ON THE BASIS OF THE DATA ON THE BACTERIAL IMMUNOSTIMULANTS. THE WORK SHOWED THAT THEY WOULD DECREASE THE GENERAL NUMBER OF THE RESPIRATORY INFECTIONS BY 1,7 (95% CONFIDENCE INTERVAL OF 1,54–1,86). THE FREQUENCY OF THE UNWANTED EFFECTS WAS PRETTY LOW AND NO DIFFERENT FROM PLACEBO GROUPS. THE AUTHORS BELIEVE THAT IT IS NECESSARY TO CONDUCT RUSSIAN RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTERED CLINICAL RESEARCH AMONG CHILDREN TO FINALLY CLARIFY THE EFFICIENCY AND SAFETY OF IMMUNOSTIMULANTS FOR THE PREVENTION OF THE RESPIRATORY INFECTIONS.

KEY WORDS: IMMUNOSTIMULANTS, ACUTE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, CHILDREN.

во ОИДП вызвано вирусами [9]. При этом теоретически существуют сотни вирусов, которые могут вызвать этот тип инфекции. Однако для каждого возможного патогенного агента невозможно сделать вакцину. В связи с этим одним из направлений профилактики ОИДП считают использование группы лекарственных средств под названием иммуностимуляторы. Эти средства могли бы обеспечить альтернативу вакцинам для того, чтобы предотвратить развитие ОИДП [10]. Данная тактика широко распространена во многих странах мира, в том числе и в России. В то же время, использование иммуностимуляторов в настоящее время крайне спорно и рассматривается многими врачами со скептицизмом.

Целью настоящего исследования явился анализ международных клинических исследований с иммуностимуляторами у детей с позиций доказательной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализу были подвергнуты сообщения по клиническим исследованиям иммуностимуляторов у детей.

Источник информации. При исследовании использовали базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library на 2007 г.), MEDLINE (январь 1966 — март 2007 гг.), EMBASE (январь 1966 — март 2007 гг.).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Типы исследований. Были включены контролируемые рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования только с группами плацебо. В анализ включали иммуностимуляторы, по происхождению классифицируемые как бактериальные средства (лизаты бактерий, бактериальных стенок или рибосом); иммунорегуляторные пептиды (средства, полученные из вилочковой железы или тимогены); вытяжки из растений; цитокины (интерфероны, индукторы интерферонов, интерлейкины). В анализ не включали клинические исследования, проведенные на территории бывшего СССР и России. Также не анализировали клинические исследования с витаминами и пищевыми добавками.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались категории надежности, предложенные M. Eccles et al. (1998):

Ia — результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований;

Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого клинического исследования;

IIa — результаты одного не рандомизированного контролируемого клинического исследования;

III — результаты описательного клинического исследования типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев;

IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [11].

Характеристика участников. Включали исследования, в которых возраст пациентов не превышал 18 лет с эпизодами ОИДП в анамнезе. Клинические исследования, проведенные у пациентов, имевших в анамнезе туберкулез, бронхиальную астму и любые другие аллергические болезни, а также хронические заболевания дыхательных путей не включались.

Критерии эффективности лечения. Под основной эффективностью понимали число острых ОИДП, которое развилось при использовании у детей иммуностимуляторов. При этом было выделено два статистических показателя эффективности: сокращение общего количества ОИДП и сокращение числа ОИДП в процентах. Оба показателя

рассчитывали с 95% доверительным интервалом. Второстепенная эффективность — частота и структура неблагоприятных явлений.

Определение ОИДП. Под острыми инфекциями дыхательных путей понимали следующие диагнозы: простуда, острый тонзиллит, острый фарингит, острый бронхит и острый средний отит.

При поиске информации использовали ключевые слова: *immunostimulants, immunomodulators, acute respiratory tract infections, children*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании ключевого слова *immunostimulants* электронный поиск произвел 122 189 ссылок, при комбинации *immunostimulants* и *acute respiratory tract infections* — 3 432, при комбинации *immunostimulants* и *acute respiratory tract infections* и *children* — 1 158. В результате, из полученных ссылок, 88 были идентифицированы как клинические исследования. Из них 54 были исключены, так в них не соответствовали критериям отбора. Был обнаружен 1 мета-анализ результатов контролируемых клинических исследований (категория надежности Ia) по данной проблеме [12].

В итоге в настоящий анализ были включены результаты 34 плацебо-контролируемых клинических исследований (категории надежности Ib и IIa), вовлекших 3 727 участников [13–41] (табл. 1).

Описание клинических исследований

Как видно из данных, представленных в табл. 1, первое клиническое исследование было проведено M. Van Eygen et al. в 1976 г. в Бельгии в осенне-зимний период [13]. В дальнейшем, было проведено еще 33 клинических исследования. Одно из последних было проведено H. Cohen et al. (2004) в Израиле [41]. Все исследования были двойные слепые плацебо-контролируемые. Однако, из 34 отобранных исследований только 10 (30%) были рандомизированными (категории надежности — Ib) [13, 14, 26, 34, 35, 37–41]. Возраст детей колебался от 8 мес до 12 лет. Иммуностимуляторы использовали в осенние и зимние сезоны с сентября по январь, в основном, в Западной Европе. Показанием к включению пациентов в исследование было наличие от 1 до 4 эпизодов ОИДП в анамнезе. В 34 включенных в анализ клинических исследованиях были использованы следующие иммуностимуляторы: в 24 — бактериальные иммуностимуляторы [16–21, 23–26, 28, 33, 34, 36–40]; в 5 — средства, получаемые из зобной железы крупного рогатого скота [22, 27, 30, 32]; в 3 — левамизол [13–15]; в 1 — травяные экстракты (эхиноцея) [41]; в 1 — разнородную группу иммуностимуляторов [31, 35]. В 18 клинических исследованиях продолжительность применения иммуностимуляторов была 6 мес, в 9 — 3 мес, в 4 — от 3 до 6 мес, в 3 — более 6 мес.

Клинических исследований, изучавших применение у детей цитокинов — интерферонов, индукторов интерферонов и интерлейкинов обнаружено не было.

Описание методологии клинических исследований, включенных в анализ

Были выделены общие недостатки проведения клинических исследований: высокая разнородность исследуемых групп; высокая разнородность анализируемых иммуностимуляторов; разная длительность назначения иммуностимуляторов; разнообразие географических мест проведения исследований; недостаточная рандомизация по полу и возрасту; зачастую были не идентифицированы возможные причины, в том числе и инфекционные, теку-

Таблица. 1. Клинические исследования иммуностимуляторов, проведенные у детей

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [13]	70	1,8–14,5	В анамнезе ОИДП** каждую зиму	Левомизол в дозе 1,25 мг/кг/ плацебо	2 раза в сут по 2 дня в нед — 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [14]	106	6 мес — 16	Текущая ОИДП	Левомизол 5 мг в 1 мл / плацебо	2 раза в сут в течение 2-х последовательных дней каждую неделю / данных по длительности нет
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [15]	22	1–16	Не менее 4 эпизодов ОИДП за последнюю зиму	Левомизол 25, 50 или 75 мг в зависимости от возраста / плацебо	Еженедельно в течение 4 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [16]	20	1–16	В анамнезе частые ОИДП	ОМ85 3,5 мг / плацебо	1 раз в сут по 10 дней в 1 мес — 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [17]	164	1–19	В анамнезе частые ОИДП	ОМ85 3,5 мг/ плацебо	1 раз в сут по 10 дней в течение 1 мес на 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [18]	87	2–15	Минимум 5 эпизодов ОИДП и 5 курсов антибиотиков в течение года	D53* 3 таблетки / плацебо	В 1-й мес — 4 дня в нед на 3 нед, следующие 5 мес — 4 дня 1-й нед каждого месяца / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [19]	43	1–13	Ринофарингит в анамнезе, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 сначала 2, а затем 1 капсула по 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес плюс дополнительно через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [20]	37	1–12	Текущий ринофарингит, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 сначала 2, а затем 1 капсула по 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес, дополнительно опять через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [21]	94	8 мес — 12	Текущая ОИДП в течение зимних сезонов в год	ОМ85 3,5 мг / плацебо	1 раз в сут на 10 дней в течение 1 мес на 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [22]	16	4–14	Не менее 6 ОИДП за последнюю зиму	3 мг/кг в сут thymomodulin / плацебо	Ежедневно на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [23]	69	1–12	Ринофарингит, в анамнезе, по крайней мере, с 3 эпизодами в год	RU41740 2 капсулы с 1 мг / плацебо	1 раз в сут — 8 дней, затем перерыв 3 нед, затем 1 раз в сут — 8 дней в мес на 2 мес плюс дополнительно через 21 нед / Всего — 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [24]	87	Младше 5 лет	По крайней мере 3 эпизода ОИДП в год	3 таблетками в сут D53* / плацебо	4 раза в нед на 3 нед в течение 1 мес, следующие 5 мес 1 нед в 1 мес на 4 дня
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	87	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	30	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 4 мес

Таблица. 1. Продолжение

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [26]	51	4–12	Хронический синусит	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 30 дней, после 1 мес 1 капсула 1 раз в течение 10 дней в мес или в течение 3 / 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [27]	40	В среднем 4,7	Не менее 6 эпизодов ОИДП в течение 1 года	60 мг thymomodulin / плацебо	2 раза в сут на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	40	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	33	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	25	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [28]	144	В среднем 3,8	Частые ОИДП в анамнезе	D53* / плацебо	В течение 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [29]	64	В среднем 2,9	В анамнезе не менее 5 эпизодов ОИДП в течение года или 3 ОИДП в течение прошлых 3 мес	3 таблетки D53* / плацебо	1 раз в сут 4 дня в нед на первые 3 нед, затем 4 последовательных дня в мес в течение следующих 5 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [25]	314	Нет данных	Нет данных	D53* / плацебо	В течение 6 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [30]	235	3–14	В анамнезе текущий тонзиллит, по крайней мере, и с 8 эпизодами за прошлые 2 года	400 мг pidotimod / плацебо	2 раза в сут на 15 дней, затем 1 раз в сут на 45 / 90 дней
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [31]	671	3–14	Не менее 6 эпизодов ОИДП и не менее 3 курсов антибиотиков в анамнезе	400 мг pidotimod / плацебо	Ежедневно в течение 60 / 150 дней
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [32]	72	3–12	Бронхит с 6 эпизодами в год и с 3 антибиотическими курсами	3 мг/кг thymomodulin / плацебо	1 раз в сут на 3 мес
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [33]	156	3–12	По крайней мере, с 3 ОИДП в год	3 таблетки по 0,25 мг D53* / плацебо	4 дня в 1 нед в течение 3 нед, следующие 5 мес 1 цикл недели в 1 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [34]	56	1,5–9	Эпизод синусита не менее чем за последние 60 дней (но не более чем 90 дней)	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [35]	84	4–8	5 ОИДП в течение прошлых осенне-зимних сезонов	50 мг/кг на 4–6 доз Isoprinosine / плацебо	50 мг/кг в сут, разделенный на 4–6 доз сроком на 6 нед, затем 50 мг/кг в сут 2 раза в нед на 6 нед

Таблица 1. Продолжение

Вид клинического исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников (от — до), лет	Показание к включению в исследование	Доза, средство / плацебо	Длительность назначения/ последующее наблюдение
Нерандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [36]	86	1–6	В анамнезе не менее 6 эпизодов ОИДП	1 мг RU41740 / плацебо	1 раз в сут на 8 дней в течение 1 мес на 3 / 15 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [37]	200	6–13	Более 3 ОИДП в течение зимних сезонов	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут в течение 10 дней в мес или в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [38]	252	2–18	Не менее 3 ОИДП в год	1 мг RU41740 / плацебо	1 раз на 8 последовательных дней в мес на 3 последовательных мес 12 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [39]	54	1–12	Не менее 3 ОИДП за последние 6 мес	3,5 мг OM85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 мес, повторение спустя 6 мес после начала / 12 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [40]	54	3–6	Не менее 3 ОИДП за последние 6 мес	3,5 мг OM 85 / плацебо	1 раз в сут на 10 дней на 1 мес в течение 3 / 6 мес
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое [41]	328	1–5	Нет данных	5 мл <i>Echinacea purpurea</i> , прополис и витамин С / плацебо	Ежедневно по 2 раза в сут в течение 12 нед

Примечание:

* — Рибомунил; ** — острая инфекция дыхательных путей.

щей ОИДП; не было данных о клиническом течении ОИДП; не было данных о нежелательных явлениях; включение в исследование гетерогенных групп детей, в том числе детей первого года жизни, раннего возраста, школьников, подростков, не рассматривая сферу действия ОИДП в каждой группе; много неуправляемых вмешивающихся факторов (возрастные группы, сопутствующая бронхиальная астма или аллергия, число родных братьев, курильщиков дома, масса тела при рождении, время года при проведении исследования).

Клиническая эффективность препаратов, включенных в анализ

В связи с вышеизложенным для расчета эффективности использования иммуностимуляторов был проведен анализ клинических исследований только по бактериальным иммуностимуляторам. Общее число исследований, посвященных изучению эффективности бактериальных иммуностимуляторов — 24, количество участников — 2 247 детей [16–21, 23–26, 28, 29, 33, 34, 36–40].

Таблица 2. Международные и торговые названия иммуностимуляторов, применяемых для профилактики острых инфекций дыхательных путей

Международное название	Торговое название при исследовании	Активный ингредиент	Торговое название при регистрации в России
Pidotimod	Adimod	Pidotimod	Не зарегистрирован
RU41740	Biostim	Гликопротеин мембраны <i>K. pneumoniae</i>	Не зарегистрирован
OM-85 или OM-85 BV	Broncho-vaxom, Broncho-munal, Ommunal	Лиофилизированный лизат бактерий	Бронхо-мунал
Левамизол	Decaris	Левамизол	Декарис
<i>Echinacea purpurea</i>	Echinacea	Экстракт <i>Echinacea purpurea</i> , прополис, витамин С	Не зарегистрирован
Thymomodulin	Leucotrofina, Leucogen	Экстракт тимуса крупного рогатого скота	Не зарегистрирован
Isoprinosine	Prasosine	Isoprinosine	Изопринозин
D53	Ribovac, Ribomunyl, Immucithal	Рибосомы <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , протеогликаны <i>K. pneumoniae</i>	Рибомунил

Таблица 3. Показатель сокращения общего количества острых инфекций дыхательных путей при применении бактериальных иммуностимуляторов у детей

[ссылка]	Доза, иммуностимулятор / плацебо	Количество пациентов, иммуностимулятор / плацебо	Сокращение общего количества острых инфекций дыхательных путей	
			иммуностимулятор	плацебо
[16]	3,5 мг OM85 / плацебо	11 / 9	$2,0 \pm 2,05$	$5,55 \pm 5,36$
[17]	3,5 мг OM85/плацебо	87 / 77	$3,75 \pm 3,42$	$5,04 \pm 4,04$
[18]	3 таблетки D53*/плацебо	47 / 40	$4,04 \pm 4,2$	$5,38 \pm 3,7$
[19]	1 мг RU41740 / плацебо	21 / 22	$1,57 \pm 1,60$	$2,41 \pm 2,59$
[20]	1 мг RU41740 / плацебо	17 / 20	$1,11 \pm 1,16$	$1,88 \pm 1,43$
[21]	3,5 мг M85/плацебо	45 / 49	$2,89 \pm 1,77$	$2,98 \pm 1,56$
[23]	1 мг RU41740 / плацебо	35 / 34	$1,11 \pm 1,16$	$1,88 \pm 1,43$
[24]	D53*/плацебо	45 / 42	$3,24 \pm 2,1$	$4,9 \pm 4,3$
[25]	D53* / плацебо	45 / 42	$0,95 \pm 0,5$	$0,95 \pm 0,5$
[25]	D53* / плацебо	15 / 15	$1,2 \pm 0,86$	$3,73 \pm 2,05$
Zagar [26]	3,5 мг OM85 / плацебо	28 / 22	$0,38 \pm 0,26$	$1,09 \pm 0,65$
[25J]	D53* / плацебо	20 / 20	$3,0 \pm 1,0$	$6,2 \pm 1,4$
[25]	D53* / плацебо	16 / 17	$0,36 \pm 0,5$	$0,92 \pm 0,8$
[25]	D53* / плацебо	13 / 12	$1,31 \pm 0,2$	$3,25 \pm 0,6$
[28]	D53* / плацебо	75 / 69	$0,73 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$
[29]	D53* / плацебо	32 / 32	$3,39 \pm 0,38$	$5,56 \pm 0,39$
[25]	D53* / плацебо	153 / 161	$1,13 \pm 1,2$	$1,32 \pm 1,4$
Huls [33]	0,25 мг D53* / плацебо	78 / 78	$1,7 \pm 0,16$	$2,5 \pm 0,2$
[34]	3,5 мг OM85 / плацебо	26 / 30	$1,56 \pm 1,55$	$2,22 \pm 2,37$
[36]	1 мг RU41740/плацебо	42 / 44	$2,8 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,9$
[37]	3,5 мг OM85 / плацебо	100 / 100	$1,43 \pm 0,94$	$2,99 \pm 0,81$
[38]	1 мг RU41740 / плацебо	нет данных	$8,0 \pm 3,4$	$7,2 \pm 3,2$
[39]	3,5 мг OM85 / плацебо	26 / 28	$5,04 \pm 1,99$	$8,0 \pm 2,55$
[40]	3,5 мг OM 85 / плацебо	20 / 20	$2,8 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,5$

Примечание:

* — Рибомунил.

В результате, медиана сокращения общего количества ОИДП 1,7 (95% доверительный интервал 1,54–1,86).

Неблагоприятные явления, зарегистрированные во включенных в анализ клинических исследований

В 14 клинических исследованиях были выявлены нежелательные явления применения иммуностимуляторов. Наиболее частыми были осложнения со стороны кожи (сыпь, зуд) и желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, дискомфорт и диарея) [14, 17–19, 21, 23, 29–31, 33, 35, 39–41]. Не было статистически значимых различий в группах пациентов, получивших плацебо.

Известно, что ОИДП — основная причина заболеваемости и смертности у детей. Так, в 2000 г. во всем мире 1,9 млн детей умерли от ОИДП и их осложнений [42].

Основными этиологическими агентами ОИДП являются вирусы — респираторный синтициальный вирус, риновирус, вирус парагриппа и аденовирус [9]. В 4,5 — 40% случаев ОИДП может быть вызвана бактериальными агентами [5]. В то же время, до 50% детей, госпитализированных с доказанной бактериальной этиологией ОИДП также имеют свидетельство сопутствующей или недавно перенесенной вирусной инфекции [43]. Так, считают, что повреждение эпителия дыхательных путей,

вызванное вирусами, повышает риск развития бактериальной инфекции [44].

К мерам снижения смертности и заболеваемости, связанным с ОИДП, относят вовремя проведенную профилактику [1, 45]. К профилактическим мероприятиям относят: общие методы гигиены у детей, посещающих детские сады; назначение витаминов А и С плохо питающимся детям; носовые ингаляции иммуноглобулинов [46–49]. Одним из направлений профилактики является использование иммуностимуляторов. В то же время, механизм действия подавляющего большинства известных иммуностимуляторов полностью не изучен. В настоящее время хорошо известен механизм действия иммуностимуляторов бактериального происхождения. Считают, что эти средства стимулируют и активизируют иммунные клетки макроорганизма (прежде всего Т лимфоциты), используя рецепторы, расположенные на поверхности иммунных клеток, которые опознают в организме бактерии. К примеру, зарегистрированный на территории России препарат Рибомунил (Пьер Фабр, Франция), состоит из рибосомных фракций бактерий. Рибомунил стимулирует производство определенных гуморальных и секреторных антител против четырех штаммов бактерий, включенных в состав. Имеются данные, что препарат также стимулирует неспецифическое звено иммуни-

тета. Не обладая селективным механизмом действия, большинство иммуностимуляторов такого класса по видимому вызывают «адыювантный» эффект, оптимизируя презентацию антигена, что исторически известно в отношении аутогемотерапии. Таким образом, данное средство активируют оба вида иммунитета — врожденный и приобретенный [50]. В таком случае становится объяснимой разнонаправленность результатов клинических исследований, проводимых в разных возрастных группах и в различных эпидемиологических условиях. Возможность индукции иммунного ответа у детей зависит не только от типа иммуностимуляторов, но и от степени зрелости системы иммунного гомеостаза. Это представляется существенным для проведения последующих клинических исследований.

В ходе проведенного анализа литературы было обнаружено 34 клинических исследования, включавших 3 727 детей. В основном, эти исследования относили к высоким категориям доказательств: 1 исследование было Ia; 10 — Ib; 24 — IIa. Однако, из-за высокой распространенности методических недостатков при проведении КИ, расчет эффективности был проведен только на основании данных по бактериальным иммуностимуляторам. Было показано, что данные средства уменьшают частоту ОИДП. Так, по данным мета-анализа, проведенного B. Del-Rio-Navarro et al. (2006), сокращение числа ОИДП при приеме бактериальных иммуностимуляторов в процентах — 38,06% (95% доверительный интервал 29,99–46,14%) [40]. Однако, из-за невысокого

качества включенных в анализ клинических исследований это может быть выше истинного эффекта. Настораживает так же тот факт, что в большинстве клинических исследований сообщено о низкой частоте нежелательных явлений. Обращает на себя внимание и то, что по данным ВОЗ, иммуностимуляторы, относящиеся к тимическим факторам, такие как естественные (получаемых из зобной железы крупного рогатого скота) и синтетические (тимогены) запрещены к продаже в большинстве стран мира, из-за возможного риска развития губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота (болезнь Крейтцфельда–Якоба или коровье бешенство) [51]. Использование левамизола ограничено из-за риска возникновения у пациентов агранулоцитоза [52].

Крайне интересным видится тот факт, что в большинстве стран мира не проводят КИ, а потому и не внедряют в клиническую практику для профилактики ОИДП такие иммуностимуляторы, как цитокины — интерфероны, индукторы интерферонов и интерлейкины. В то же время подобная практика широко развита в России, что вызывает большое количество вопросов.

Таким образом, учитывая полученные данные, использование иммуностимуляторов для предотвращения ОИДП, должно быть строго ограничено детьми из доказанных групп чрезвычайно высокого риска развития ОИДП. Средства выбора могут быть бактериальные иммуностимуляторы. Несмотря на не столь высокую эффективность, следует отметить их высокую степень безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bulletin of the World Health Organization. — 1998. — V. 76, № 1. — P. 101–103.
2. Fendrick A., Monto A., Nightengale B. et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Archives of Internal Medicine. — 2003. — V. 163. — P. 487–494.
3. Schwartz B., Giebink G., Henderson F. et al. Respiratory infections in day care. Pediatrics. — 1994. — V. 94. — P. 1018–1020.
4. Bell D., Gleiber D., Mercer A. et al. Illness associated with child day care: A study of incidence and cost. Am. J. Public Health. — 1989. — V. 79, № 4. — P. 479–484.
5. Selwyn B. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: Comparison of findings from several developing countries. Reviews of Infectious Disease. — 1990. — V. 12. — P. 870–888.
6. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections. American Journal of Medicine. — 2002. — V. 112. — P. 4–12.
7. Jin C., MacKay-Rossignol A. Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months, in Shanghai, People's Republic of China. Journal of Pediatrics. — 1993. — V. 123, № 4. — P. 553–558.
8. Wright A., Holberg C., Martinez F. et al. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. BMJ. — 1989. — V. 299, № 6705. — P. 946–949.
9. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2006.
10. Collet J. Immunomodulators and primary prevention of respiratory infections: methodological considerations. Developments in Biological Standardization. — 1992. — V. 77. — P. 159–165.
11. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines developing project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. BMJ. — 1998. — V. 316, № 7139. — P. 1232–1235.
12. Del-Rio-Navarro B., Espinosa Rosales F., Flenady V. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 18, № 4. — CD004974.
13. Van Eygen M., Znamensky P., Heck E. et al. Levamisole in prevention of recurrent upper-respiratory-tract infections in children. Lancet. — 1976. — V. 1, № 7956. — P. 382–385.
14. Van Eygen M., Dils F., Gillerot J. et al. A double-blind pediatric evaluation of levamisole in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections. European Journal of Pediatrics. — 1979. — V. 131, № 3. — P. 147–153.
15. De Loore F., Heck E., Van Eygen M. et al. Levamisole (R 12564) in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children:

- a double-blind, placebo-controlled study. Current Medical Research and Opinion. — 1979. — V. 6, № 2. — P. 142–147.
16. Maestroni G., Losa G. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. International Journal of Immunopharmacology. — 1984. — V. 6, № 2. — P. 111–117.
17. Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children. Therapiewoche. — 1984. — V. 34. — P. 3469–3475.
18. Lacomme Y., Narcy P. Prevention of the repeating episodes of ENT superinfection by ribosomal immunotherapy in the child. Clinical results of a multicenter study. Immunologie Medicale. — 1985. — V. 11. — P. 73–75.
19. Paupe J., Paupe G. Biostim prevention of recurrent respiratory infections in children. A double-blind versus placebo study. Annales de Pediatrie. — 1986. — V. 33, № 9. — P. 843–845.
20. Piquet J., Piedro P. Bisotim investigation in the treatment of recurrent ENT infections in children. Les Cahiers d'ORL. — 1986. — V. 21. — P. 725–730.
21. Schaad U., Farine J., Fux T. Prospective placebo-controlled double-blind study using a bacterial lysate in infections of the respiratory tract and ENT region in children. Helvetica Paediatrica Acta. — 1986. — V. 41, № 1–2. — P. 7–17.
22. Focchi A., Borella E., Riva E. et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. Thymus. — 1986. — V. 8, № 6. — P. 331–339.
23. Pech A., Zanaret M. Double blind trial of Biostim versus placebo in children repeating rhinopharyngitis. Les Cahiers d'ORL. — 1987. — V. 22. — P. 217–220.
24. Haguerauer J. Prevention of the ENT repeating infectious episodes by D53 tablets in children of less than 5 years. Immunologie Medicale. — 1987. — V. 18. — P. 36–39.
25. Bellanti J., Olivier D., Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. — 2003. — V. 17. — P. 355–367.
26. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties. — 1988. — V. 50, № 6. — P. 397–404.
27. Clerici-Schoeller M., Careddu P., Sandri M. et al. Recurrent respiratory infections in children: Prevention of acute Episodes by oral administration of thymomodulin. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. — 1988. — V. 44, № 4. — P. 503–509.
28. Garabedian E., Dubreuil C., Triglia J. Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. International Congress on Prevention of Infection, Nice, France. — 1990.

29. Vautel J., Cauquil J., Perruchet A. et al. Prevention of recurrent ear, nose, and throat infections in young children with Ribomunyl, double-blind, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. — 1993. — V. 53, № 6. — P. 722–729.
30. Motta G., De Campora E., De Vita C. et al. Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood. *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44 (Suppl. 12A). — P. 1521–1524.
31. Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44. — P. 1506–1511.
32. Karam-Bechara J., Rodriguez-Suarez R., Fuare-Fontela A. et al. Thymomodulin in the prevention of recurrent infectious episodes of chronic bronchitis in pediatric patients. Double blind trial *Investigacion Medica Internacional*. — 1995. — V. 22, № 43. — P. 43–51.
33. Huls P., Welbers P., Lindemann H. Immunotherapy of children with the help of a multibacterial ribosomal preparation. *Der Kinderarzt*. — 1995. — V. 26, № 8. — P. 1018–1024.
34. Gomez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergologia et Immunopathologia*. — 1998. — V. 26, № 1. — P. 17–22.
35. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinoline does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *European Journal of Pediatrics*. — 1999. — V. 158, № 1. — P. 32–37.
36. Arroyave C. Klebsiella pneumoniae glycoproteins as adjuvants in the prevention of recurrent respiratory infections in children 1 to 6 years of age. *Revista Alergia Mexico*. — 1999. — V. 46, № 3. — P. 66–71.
37. Jara-Perez J., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. — 2000. — V. 22, № 6. — P. 748–759.
38. Saracho-Weber F., Vazquez-Ramos V., Ayala-Barajas C. *Alergia Asma e Immunologia Pediatrica* 2001. — V. 10, № 2. — P. 33–39.
39. Gutierrez-Tarango M., Berber A. Safety and Efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of Respiratory Tract Infections in children during 12 months. *Chest*. — 2001. — V. 119, № 6. — P. 1742–1748.
40. Del Rio Navarro B., Luis Sienra Monge J., Berber A. et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia et Immunopathologia*. — 2003. — V. 31. — P. 7–13.
41. Cohen H., Varsano I., Kahan E. et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. — 2004. — V. 158, № 3. — P. 217–221.
42. Williams B., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infectious Diseases*. — 2002. — V. 2. — P. 25–32.
43. Campbell H. Acute respiratory infection: a global challenges. *Archives of Diseases in Childhood*. — 1995. — V. 73, № 4. — P. 281–286.
44. Hamant J., Kimpen J., Fleer A. et al. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. — 1999. — V. 26, № 3–4. — P. 189–195.
45. Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *New England Journal of Medicine*. — 1999. — V. 340, № 4. — P. 260–264.
46. Barreto M., Santos L., O Assis A. et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet*. — 1994. — V. 344, № 8917. — P. 228–231.
47. Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *British Journal of Nutrition*. — 1997. — V. 77, № 1. — P. 59–72.
48. Nydahl-Persson K., Petterson A., Fasth A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial of i.v. immunoglobulin and trimethoprim-sulfamethoxazole in children with recurrent respiratory tract infections. *Acta Paediatrica*. — 1995. — V. 84, № 9. — P. 1007–1009.
49. Heikkinen T., Ruohola A., Ruuskanen O. et al. Intranasally administered immunoglobulin for the prevention of rhinitis in children. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. — 1998. — V. 17, № 5. — P. 367–372.
50. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*. — 2006. — V. 8, № 4. — P. 235–243.
51. World Health Organization. Fact Sheet 113. Bovine spongiform encephalopathy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/print.html> (accessed July 20, 2005). — 2005.
52. Symoens J., Veys E., Mielants M. et al. Adverse reactions to levamisole. *Cancer Treatment Reports*. — 1978. — V. 62, № 11. — P. 1721–1730.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики.

Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел: регистратура — (495) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (495) 134-10-65,
ОСЗТ — (495) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (495) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.