



7. Лыткина И. Н., Волкова Н. А. Оценка эффективности некоторых современных препаратов при проведении неспецифической профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах // Детские инфекции. – 2004. – №4. – С. 49–54.
8. Лыткина И. Н., Серженко С. В. Опыт работы по профилактике острых респираторных вирусных инфекций в Москве // Детский доктор. – 1999. – №1. – С. 35–36.
9. Осидак Л. В., Афанасьева О. И., Образцова Е. В. и др. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей // Лечащий врач. – 2003. – №2. – С. 75–76.
10. Острые негриппозные респираторные инфекции // Под ред. Г. И. Карпухина. – С.-Петербург. – 1996. – 319 с.
11. Селькова Е. П. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций // Пособие для врачей. – М.: 2004. – 48 с.
12. Селькова Е. П., Шугурова А. И. Грипп: угроза пандемии. Этиотропные препараты // Трудный пациент. – 2005. – №10–11.
13. Учайкин В. Ф. Стандарт диагностики, лечения и профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Пособие для врачей. – М.: 2001. – 12 с.
14. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Корсунский А. А. Основы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации // Методические рекомендации. – М.: 2003. – 51 с.
15. Чешик С. Г. Грипп // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4. – №4. – С. 56–63.
16. Cox N. J., Fukuda K. Influenza // Infect. Dis. Clin. N. Amer. – 1998. – vol. 12. – p. 27–37.
17. Douglas R. G., Drug therapy Prophylaxis and treatment of influenza // N. Engl. Med. – 1990. – V. 322. – p. 443–450.
18. Dupre L., Kremer L., Wolowczuk I. et al. // Vaccine –2001. – 19 (11–12). – p. 1373–1380.
19. Kinchington D. Recent advances in antiviral therapy // J. Clin. Pathol. – 1999. – V. 52. Suppl. 2. – P. 89–94.
20. Update: Influenza activity United States and Worldwide. –1996–1997 season. // Morbid. Mortal. Wkly Rep. – 1997. – N15. – P. 325–330.

УДК: 616–022–036.65–053.4–08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ИМУНОРИКС® (ПИДОТИМОД) В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

П. Каредду, В. Меи, В. Вентуролли, А. Корсини

Педиатрическая клиника при Миланском университете (Италия)

Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) в детском возрасте всегда были достаточно распространенными в клинической практике.

У большинства детей чаще встречаются такие респираторные инфекции, как ринофарингит и тонзилло-фарингит, несколько реже – бронхит без/с бронхоспазмом. Частота инфекций может быть средней (один случай в месяц) или высокой (два или даже три в месяц), обычно в осенне-зимний период или в начале весны.

РРИ принято считать синдромом, относящимся к «ослабленному» периоду развития иммунной системы.

Ослабление иммунной системы у детей с рецидивирующей респираторной инфекцией изучалось в многочисленных исследованиях. Несмотря на это так и не был найден определенный иммунный профиль, который мог бы однозначно охарактеризовать таких детей.

В литературе самые частые описания ослабления иммунитета выглядят так:

- **Дефицит Ig A.** Абсолютная недостаточность Ig A (Ig A < 5 мг/%) была обнаружена в 2,5–16% случаев. В 8,8–22% случаев наблюдается снижение значений. Некоторые данные указывают на вялый IgA-ответ на инфекции у ЧБД в отличие от нормальной части популяции.
- **Нарушение клеточно-опосредованного иммунитета.** Наблюдались вариабельные, но значительные количественные и качественные отклонения:
 - недостаток Т-лимфоцитов (не подтвержден другими исследователями);
 - изменения субпопуляций лимфоцитов до 50% в изученных случаях;
 - недостаточность ответа на митогены;
 - нарушение розеткообразования в определенных условиях.



Это может объясняться медленным восстановлением численности Т-лимфоцитов после перенесенной острой вирусной инфекции у ЧБД.

- **Снижение хемотаксиса нейтрофилов.** Такое снижение было получено в 100% случаев при наблюдении за 119 детьми, которые обследовались, пока были здоровы, но время, прошедшее с их последней инфекции, было неизвестно. В других исследованиях на меньших выборках пациентов это число колебалось от 31 до 66%. Такое снижение принято относить к побочным эффектам, обусловленным снижением выработки лимфокинов, вносящих вклад в хемотаксис нейтрофилов, чем истинной недостаточностью нейтрофилов.
- **Недостаточная выработка интерферона.** Некоторые данные по интерферону позволяют выявить незначительное снижение его содержания, и только в нескольких случаях его недостаточность значительна, что обуславливает слабый ответ на вторжение в организм вируса. По мере излечения эти показатели постепенно приходят к норме.

Для предотвращения манифестации РРИ нами были опробованы разнообразные терапевтические тактики.

Целью исследований являлось:

- определение эффективности Имунорикса – инновационного иммуномодулятора для борьбы с РРИ у детей;
- наблюдение его безопасности и
- определение взаимосвязи некоторых иммунологических параметров и клинических эффектов у пациентов, принимавших участие в исследовании.

1. Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 50 ЧБД обоих полов, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями.

Критериями отбора служили данные анамнеза: каждый из пациентов должен был переболеть РРИ в последнюю зиму, тяжесть и частота заболевания должна была заставить его обратиться к врачу. Пациенты с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, почечная недостаточность, заболевания сердца, тяжелые иммунодефицитные состояния и т.д.), получавшие лечение кортизолом, иммунодепрессантами в сочетании с длительной антибиотикотерапией, из исследования исключались.

Таблица

Характеристики пациентов

	Пидотимод	Плацебо
Число пациентов	25	25
Пол (М/Ж)	17/8	17/8
Средний возраст, лет	4,7	4,9
Средний вес, кг	17,8	18,7
Средний рост, см	103,2	105,6
Среднее число случаев РРИ за прошедшие 6 месяцев	5,1	3,6
Потребность в антибиотикотерапии	25	25
Диагнозы:		
Отит	4	10
Ринит	5	8
Фарингит	8	3
Трахеит	3	1
Ларингит	2	0
Бронхит	3	2
Бронхопневмония	0	1
Сопутствующая патология:		
Верхние дыхательные пути	3	15
Нижние дыхательные пути	22	10



Распределение по группам лечения было случайным; необходимо было набрать две группы по 25 пациентов в каждой, одна из которых получала Имунорикс, вторая – плацебо. Пидотимод был прописан в дозе 800 мг в день (400 мг дважды в день) в течение 20 последующих дней. Плацебо назначалось по такому же графику. Период последующего наблюдения составлял 60 дней.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и всех ее пересмотров. Родители детей, принимавших участие в исследовании, были проинформированы о цели и методе исследования, и дали свое согласие.

Для оценки активности лекарств каждому пациенту проводились анализы до лечения (Д 0), после лечения (Д 20), через 30 дней после окончания курса (Д 50), и в конце периода наблюдения (Д 80). Изучалось число случаев респираторных инфекций за данный период, число инфекций, требующих лечения антибиотиками, тяжесть патологии верхних дыхательных путей (0 – нет, 1 – слабая, 2 – средняя, 3 – острая), дни пропусков школы/детского сада или постельного режима. Также изучались следующие иммунологические параметры: общее число лимфоцитов, субпопуляции CD4 и CD8, соотношение CD4/CD8. Были использованы моноклональные антитела CD4 и CD8 и флуоресцирующий иммуноглобулин, тропный к моноклональным антителам. Расчет был проведен клеточным флуориметром, количество лимфоцитов выражалось в процентах от общего количества циркулирующих клеток. Общая терапевтическая активность препарата была разделена для каждого пациента на несколько категорий: отличная, хорошая, удовлетворительная, отсутствующая – в зависимости от выраженности симптомов и скорости положительной динамики, оценивавшихся на основании общей симптоматики и данных объективных обследований. Системная безопасность препарата оценивалась в зависимости от возникновения побочных эффектов, их типа, тяжести и необходимости изменения дозировки или приостановления лечения. Лабораторные обследования проводились в начале и в конце лечения с целью изучения возможного влияния терапии на гемопоэз, функцию печени и почек.

1.1. Статистический анализ

Собранные данные были проанализированы с применением методов статистики. Частотное распределение вариантов было проведено с помощью теста распределения хи-квадрат. Анализ двух групп лечения проводился при помощи U-критерия Манна-Уитни по отклонениям, рассчитанным по переменным, измеренным по ранговой шкале, с последующим анализом повторных измерений по модели дисперсии для непрерывных переменных. Данные о времени были переведены в реципрокные величины с целью нормализации распределения. Тест Уилкоксона и анализ вариант были использованы для анализа лечения в каждой группе; возможные изменения лабораторных показателей были изучены с помощью критерия Стьюдента для парных данных.

2. Результаты

2.1. Эффективность

Завершили исследование 49 пациентов, 1 пациент из группы плацебо не явился с повторным визитом. Таким образом, результаты исследования касаются лечения 49 молодых пациентов, 25 – из группы, лечившихся пидотимодом, и 24 – из группы, лечившихся плацебо.

На этапе Д0 отит обнаруживался у 11 пациентов (44%) в обеих группах. В группе Имунорикса в конце лечения (Д20) отит наблюдался у одного пациента. Такое снижение – на 96% ($p < 0,01$) – также примечательно с точки зрения клиники. При обследовании после периода наблюдения (Д80) отит не был обнаружен ни у одного из пациентов (рис. 1). В группе плацебо к концу лечения заболевание исчезло только у одного пациента. У оставшихся десяти наблюдалось лишь улучшение. В период наблюдения отит отмечался у 21% пациентов.

При лечении фарингита все дети, получавшие Имунорикс, выздоровели через 20 дней терапии, кроме одного пациента, у которого отмечена тенденция к улучшению.

В группе плацебо, в которой патологическая картина заболевания была представлена у 5 пациентов из 25, после такого же периода лечения у 4 детей отмечена тенденция к улучшению, у 1 – клиническая картина не изменилась. В конце периода наблюдения у 3 пациентов контрольной группы наблюдался фарингит средней степени тяжести, в то время как в группе детей,



получавших лечение, наблюдалось полное выздоровление. Статистический анализ показал значительное различие в двух группах (рис. 2) как в конце лечения, так и после периода наблюдения ($p < 0,01$).

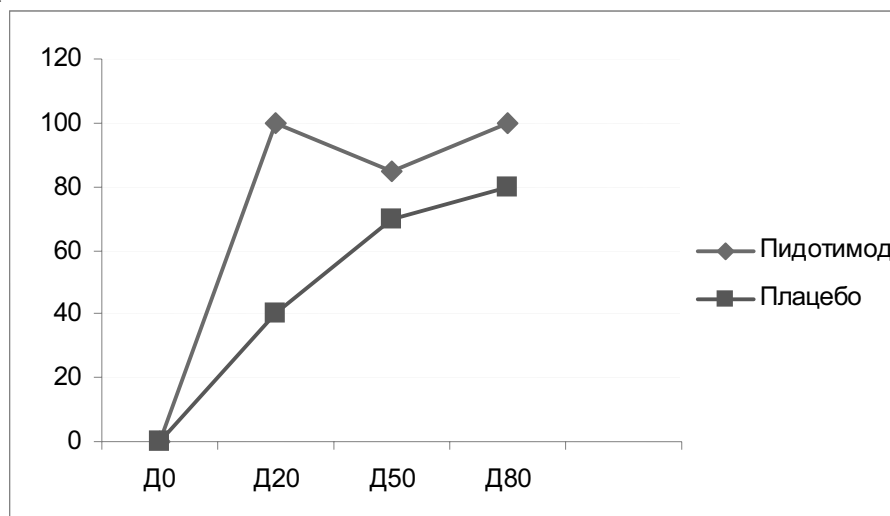


Рис. 1. Среднее снижение заболеваемости отитом (%) во время лечения пидотимодом или плацебо и в течение последующего периода наблюдения.

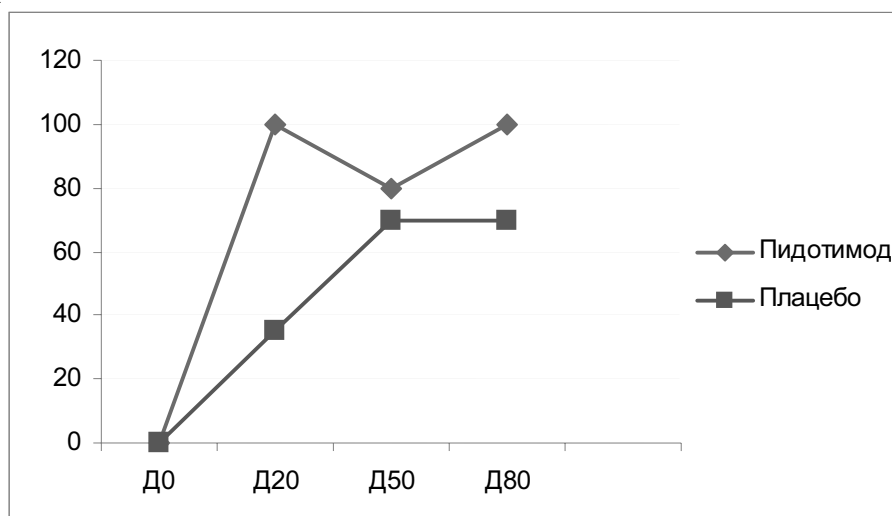


Рис. 2. Среднее снижение заболеваемости фарингитом (%) во время лечения пидотимодом или плацебо и в течение последующего периода наблюдения.

Отмеченное улучшение в результате иммунотерапии по сравнению с плацебо наблюдалось и по отношению к риниту. Симптомы, присутствовавшие у 16 из 25 пациентов, получавших пидотимод, после окончания лечения наблюдались только у двоих и исчезли полностью в конце периода наблюдения. В контрольной группе из 17 пациентов с ринитом 4 выздоровели, а 13 сохранили симптомы к Д20. В течение периода наблюдения эта ситуация изменилась незначительно с точки зрения выраженности симптомов: 3 слабых, 11 средних, 2 острых. Статистическое сравнение показало значительное различие между этими двумя группами (рис. 3).

Все дети без исключения в группе, принимавшие Имунорикс, страдали тяжелой степенью бронхита (3) на Д0. К Д20 18 пациентов полностью выздоровели, а у двоих наблюдалась легкая форма бронхита. В конце периода наблюдения ни у кого из детей бронхит не был выявлен.



В контрольной группе выздоровление от тяжелого и средней степени тяжести бронхита наблюдалось у 25% детей из 13 пациентов, у 25% больных состояние не изменилось, в одном случае наблюдалось его ухудшение (переход формы средней тяжести к тяжелой). Разрешение заболевания наблюдалось только в 2% случаев за период наблюдения. Статистический анализ показал значительное отличие в пользу пидотимода (рис. 4).

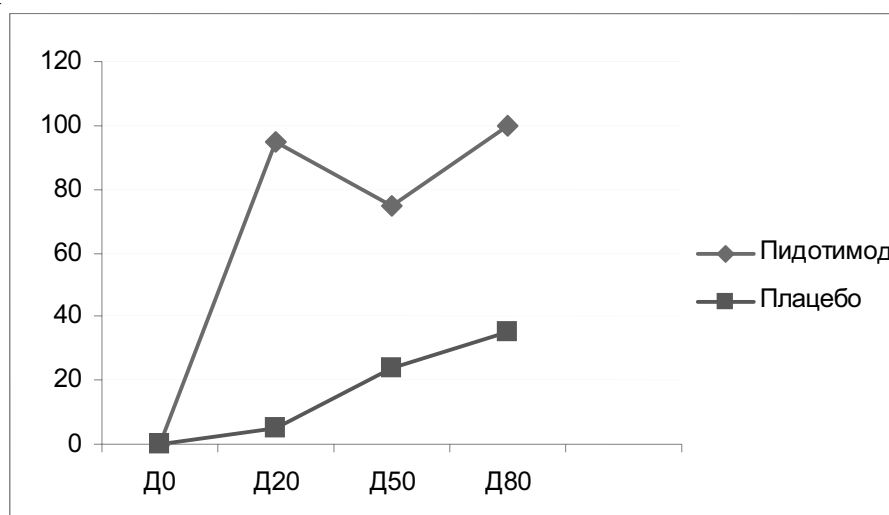


Рис. 3. Среднее снижение заболеваемости ринитом (%) во время лечения пидотимодом или плацебо и в течение последующего периода наблюдения.

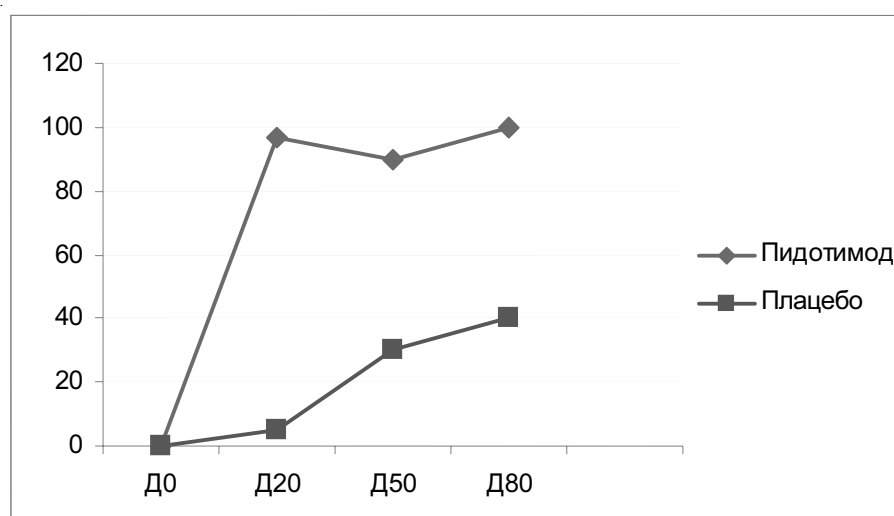


Рис. 4. Среднее снижение заболеваемости бронхитом (%) во время лечения пидотимодом или плацебо и в течение последующего периода наблюдения.

При лечении трахеита и ларингита не было выявлено статистической разницы между влиянием пидотимода и плацебо из-за малого числа случаев данных заболеваний. Структура клинического лечения определялась частотой рецидивов РРИ в период лечения пидотимодом и наблюдения. Результаты свидетельствуют о снижении частоты рецидивов благодаря терапии препаратом Имунорикс. Среднее число случаев для каждого пациента в течение лечения составило 0,32 в группе, получавших лечение, и 1,16 – в контрольной группе.

Показана способность Имунорикса снижать число рецидивов РРИ не только в период лечения, но и после терапии (рис. 5). Ни у кого из пациентов, принимавших Имунорикс, не на-



блюдалось рецидивов. В группе, получавших плацебо, не отмечалось рецидивов в период наблюдения только у 1 человека, у троих – один рецидив, у 16 – два, у 4 – три.

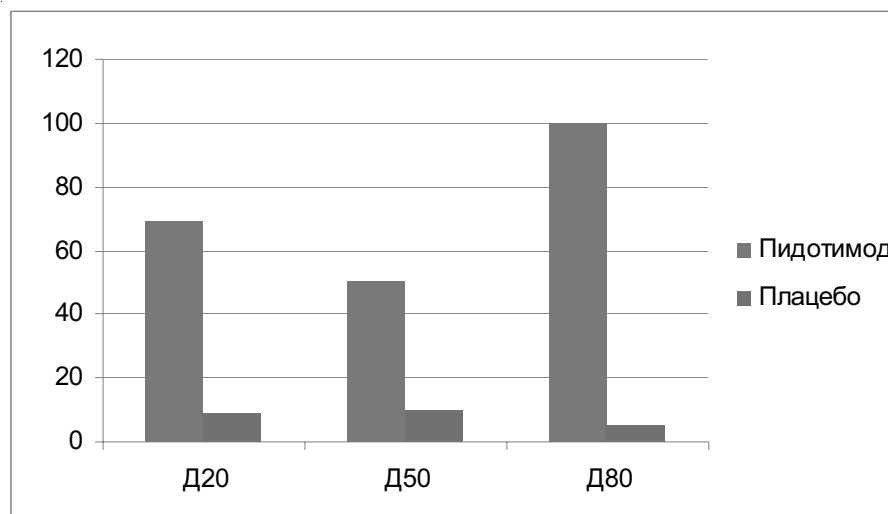


Рис. 5. Пациенты, вылечившиеся от РПИ (%).

23 пациента в Д20 и Д50 и все дети из группы, принимавшие Имунорикс в Д80, не были ограничены в активности, тогда как в контрольной группе те же показатели составили: 13 пациентов (54%) в Д20, 12 (50%) в Д50 и 11 (46%) в Д80 соответственно. Терапия с использованием препарата Имунорикс позволяет проводить щадящую антибактериальную терапию. Так в группе, принимавшей Имунорикс, только одному пациенту требовалась антибиотикотерапия более 5 дней, в то время как в контрольной группе она требовалась 4 пациентам в течение 8 дней. Различия с контрольной группой значительны: 6, 5 и 8 пациентов получали антибиотикотерапию на Д20, Д50 и Д80.

2.2. Иммунологические исследования

У всех детей наблюдалось снижение уровня CD4, кроме двух случаев в группе плацебо. После лечения у 72% детей из группы Имунорикса этот показатель поднялся до нормального уровня, фиксированного на 50%, в то время как в группе плацебо такие результаты достигнуты не были. Изменения в обеих группах статистически значимы ($p < 0,01$). В группе пидотимода за 60 дней наблюдения у троих (12%) наблюдалось достижение нормального уровня CD4, у 5 (20%) этот показатель всё ещё был за пределами нормы; этот эффект не наблюдался в группе плацебо (рис. 6). Напротив, в Д0 процент CD8-положительных лимфоцитов в периферической крови был повышен у всех пациентов в обеих группах. После лечения Имунориksom средние величины CD8 были восстановлены (с 46% до 34%). Сравнительная разница уровня CD4 и CD8 в обеих группах также очень важна. Не было обнаружено тенденции к самопроизвольной коррекции этой пропорции. То же самое наблюдалось на Д80, за исключением двух случаев самостоятельной корректировки этих величин у пациентов в группе пидотимода.

Конечно, коррекция уровня CD4 и CD8 (%) повлияла и на соотношения CD4/CD8, которое является показателем иммунного баланса. Из группы пациентов, получавших Имунорикс, на Д20 только у одного из 25 пациентов сохранились патологические величины; они достигли нормы в период наблюдения.

В группе плацебо цифры остались практически неизменными: 0,85 на Д0, 0,87 на Д20 и 0,88 на Д80. Изменения в этих двух группах значительны ($p < 0,01$) и продемонстрированы на рисунке 6.

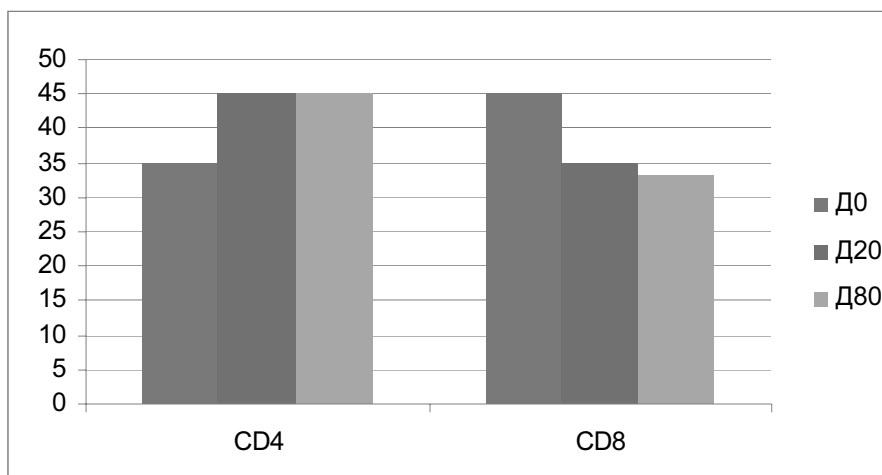


Рис. 6 а. Иммунологические параметры. Имунорикс (адьювант).

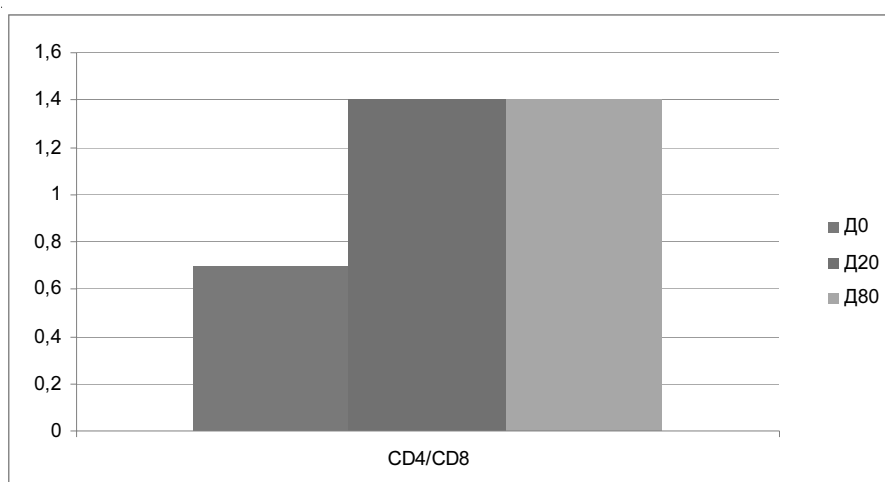


Рис. 6 б. Иммунологические параметры. Имунорикс (адьювант).

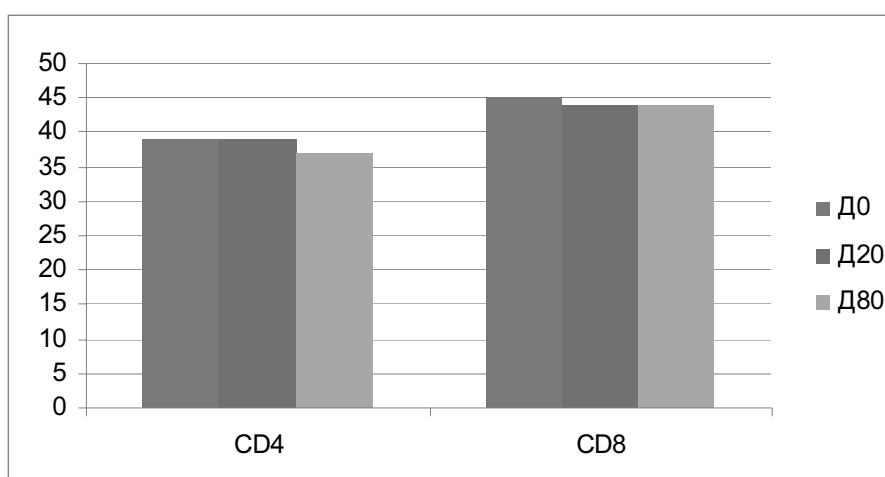


Рис. 6 в. Иммунологические параметры. Плацебо.

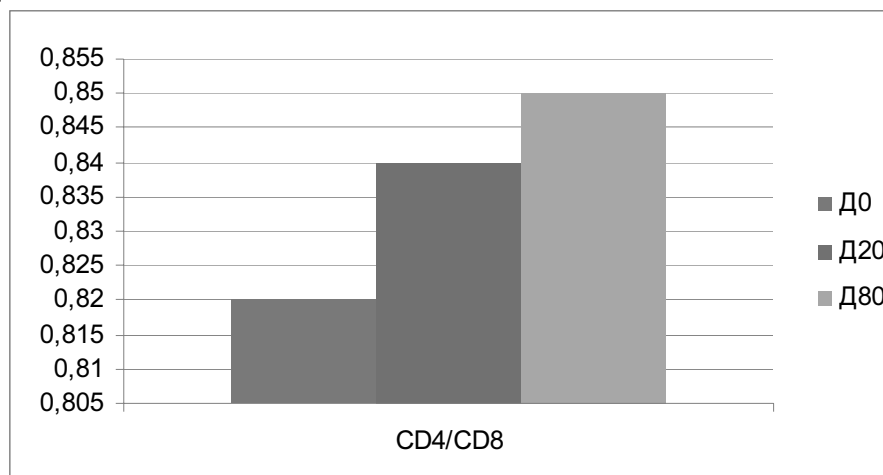


Рис. 6 г. Иммунологические параметры. Плацебо.

2.3. Безопасность

Общая безопасность лечения может считаться хорошей для всех пациентов. Только в 3 случаях в группе Имунорикса наблюдалась проходящая кожная сыпь, возможно, как реакция на антибиотики. Сыпь исчезла самопроизвольно. Ни один пациент не был вынужден прерывать терапию из-за неблагоприятных реакций на лечение. Патологических изменений в лабораторных параметрах между средними начальными и конечными величинами также не наблюдалось. Наблюдалось снижение числа лейкоцитов у пациентов обеих групп. Наблюдаемое снижение уровня SGOT и SGPT в группе плацебо и глюкозы крови в группе пидотимода объясняется изначально высокими цифрами у некоторых пациентов.

И врачи, и родители пациентов, дали положительную клиническую оценку эффективности в 92% случаев лечения Имунориksom и отрицательную – во всех случаях лечения плацебо.

3. Заключение

В группе детей, получавших Имунорикс, наблюдалось снижение количества инфекций. От РПИ после 20 дней лечения вылечилось 68% пациентов, тогда как в группе плацебо – только 8%. Не только частота развития инфекции, но и средняя длительность заболевания была значительно ниже, чем в контрольной группе. Эти отличия являются статистически значимыми. Также было установлено, что прием препарата уже через 20 дней лечения оказывает такое позитивное влияние на иммунный ответ, что симптомы заболевания исчезают, а рецидивы респираторных инфекций практически не отмечаются в течение последующих 60 дней после прекращения лечения.

Респираторные инфекции у детей почти всегда вызваны вирусными агентами. Возбудителем ринофарингита почти всегда является аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус; этиология заболевания редко бывает бактериальной. Астматический и неастматический бронхит, который обычно лечат антибиотиками, чтобы предотвратить присоединение бактериальной инфекции, как правило, имеет вирусную природу.

Противовирусная защита организма складывается из местной (секреция IgA) и системной реакции, в особенности Т-клеточного ответа. Следовательно, запуск Т-клеточного ответа является одним из наиболее значимых эффектов Имунорикса у ЧБД. Очень важным является тот факт, что только в группе Имунорикса наблюдалось улучшение показателей CD4 и CD8, а также соотношения CD4/CD8. В группе пидотимода отсутствие положительной динамики наблюдалось фактически только в одном случае на 20 день после начала терапии, в то время как в группе плацебо улучшения этих показателей не были отмечены.

Хотя невозможно сделать определенных выводов из-за ограниченного количества рассмотренных случаев, мы все же можем утверждать, что иммунотерапия с включением препарата Имунорикс приносит ощутимую пользу в лечении РПИ у детей, и этот препарат может быть с успехом использован для лечения ЧБД. Безопасности Имунорикса была дана отличная оцен-



ка практически во всех случаях. Только в трех случаях поступили жалобы на кожную сыпь, которая самопроизвольно исчезла. Этот побочный эффект мог быть вызван сопутствующей антибиотикотерапией, причинная связь с приемом Имунорикса сомнительна.

Лабораторные анализы не показали никаких патологических изменений в исходных, конечных, средних значениях измеряемых параметров в обеих группах. В заключение можно сказать, что добавление Имунорикса к стандартной терапии для борьбы с РРИ продемонстрировало его эффективность в снижении числа рецидивов и тяжести течения респираторных инфекций. Такое снижение объясняют восстановлением иммунного баланса, которое сохраняется и в течение последующих 60 дней наблюдений. Более того, терапия Имунориксом хорошо переносится пациентами.

Вывод:

Имунорикс может быть весьма полезным средством в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bardare M., Cislighi G.U., Zucolli G. Helv. Paed. Acta 2, 173 (1971)
2. Beard L.J., Maxwell G.M., Thong Y.H. Arch. Dis. Child. 56, 101 (1981)
3. Bondestam M., Gunnar V., Foucard T. Acta Paed. Scand. 73, 197 (1984)
4. Chadda H., Brenner M.K., Valman H.B., Webster A.D.B. Lancet II, 1247 (1984)
5. De Martino M., Cosenza Biagioli E., Novembre E., Pisanu C., Moggi C., Vierucci A. Riv. Ital. Ped. 5, 361 (1979)
6. De Martino M., Rossi M.E., Muccioli A.T., Vierucci A. Int. J. Tiss. React. 6, 223 (1984)
7. De Martino M., Vierucci A., Appendino A.C., Bruni A., Cioni M., Cosenza Biagioli E., Graziani E., Pisanu C., Redi Orienti M., Rossi E. Immunol. Ped. 1, 76 (1981)
8. Hakkanson L., Foucard T., Hallgren R., Verde P. Arch. Diss. Child. 55, 776 (1980)
9. Isaacs D., Tyrrel D.A.J., Clarke J.R., Webster A.D.B. Lancet II, 950 (1981)
10. Lepore L., Longo F., Presani G., Panizon F., Riv. Ital. Ped. 10, 138 (1984)
11. Milano C., Di Fazio A., Bellioni P., Stella A., Aiuti F., Businko L. Min. Ped. 32, 641 (1980)
12. Vierucci A., De Martino M., Redi Orienti M., Appendino C. Riv. Ital. Ped. 6, 707 (1980)

УДК: 616. 21–053. 3/. 5–08: 615. 262. 1

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА-ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА
М. М. Сергеев, С. Л. Коваленко**

*МУЗ детская поликлиника №1, г. Краснодар
(Главный врач – Засл. врач РФ Л. Л. Чепель)*

Причины боли в горле – весьма частой жалобы пациентов при обращении к врачу, весьма разнообразны. Чаще всего речь идет о бактериальной или вирусной инфекции. Среди инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) 10–15% случаев приходится на острый А-стрептококковый тонзиллит. Более чем у 70% больных причиной болей в горле является вирусная инфекция, наиболее распространены вирусы гриппа, парагриппа, риноаденовирусы и др. [7].

В таблице 1 представлены основные инфекционные факторы, являющиеся ведущими среди причин поражения слизистой оболочки полости рта и глотки [3, 5].

Лечению острой боли умеренной интенсивности у детей, вызванной острым тонзиллитом, фарингитом и даже острым средним отитом, к сожалению, уделяется недостаточно внимания. В ряде случаев врач, назначающий с большей долей ответственности патогенетическую терапию, мало задумывается о сопроводительном лечении, облегчающим состояние больного.

Все препараты, применяющиеся для лечения болевого синдрома в горле, особенно при воспалительных процессах, условно можно подразделить на: