

И.М. Гайдук¹, О.В. Трусова², Д.С. Коростовцев², Н.Л. Шапорова¹, Д.В. Брейкин²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Применение пидотимода для иммунокоррекции с целью профилактики частых острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями респираторной системы

Контактная информация:

Гайдук Ирина Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины (общей врачебной практики) СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 198022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: (812) 347-75-37, e-mail: Sheveluk@inbox.ru

Статья поступила: 01.10.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

В работе обсуждаются результаты применения препарата пидотимод у детей с частыми эпизодами острых респираторных болезней. Приведены результаты собственных наблюдений. Курсовое применение пидотимода у детей с аллергическими заболеваниями респираторной системы (аллергический ринит, бронхиальная астма) является эффективной мерой иммунопрофилактики частых респираторных инфекций. Отмечена хорошая переносимость препарата у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, аллергический ринит, бронхиальная астма, пидотимод.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 156–159)

ВВЕДЕНИЕ

В отечественной педиатрии детей, у которых регистрируют эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ) чаще 6 раз в год или чаще 1 раза в мес в эпидемический период с октября по май, относят к группе часто болеющих (ЧБД) [1].

По определению Национальной научно-практической программы «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» (2002), ЧБД — это «не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. Повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям у ЧБД

не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями». Тем не менее, частые эпизоды респираторных болезней у детей представляют значимую медицинскую и социально-экономическую проблему [1].

Причины частой заболеваемости детей ОРИ разнообразны: неблагоприятные ante- и перинатальные факторы, курение родителей, наследственная предрасположенность, т.н. поздно стартующие дети. Нередко такими причинами являются также начало посещения детских дошкольных учреждений, неоправданно широкие контакты семьи с окружающими, назначение антибиотиков и антипиретиков без соответствующих показаний, низкая санитарная культура семьи и неблагоприятные социально-бытовые условия [2].

I.M. Gaiduk¹, O.V. Trusova², D.S. Korostovtsev², N.L. Shapорова¹, D.V. Breykin²

¹ I.P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Application of pidotimod for frequent respiratory infections prophylaxis in children with allergic respiratory diseases

The results of pidotimod application in children with frequent respiratory infections are demonstrated in the review and updated with the data collected by St. Petersburg Allergologic Society. The course of pidotimod application in children with allergic respiratory diseases (allergic rhinitis, bronchial asthma) is effective for frequent respiratory infections prophylaxis. Good tolerance and safety of the medication were noted in children with concomitant allergic diseases.

Key words: children, acute respiratory infections, allergic rhinitis, bronchial asthma, pidotimod.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 156–159)

По данным рабочей группы (1980–2000) сотрудников проф. И.М. Воронцова под руководством Д.С. Коростовцева, вклад «аллергического компонента» в проблему ЧБД составляет не менее 25% (по данным той же группы, вклад посещения детского дошкольного учреждения — 45–50%); значимость аллергии как фонового состояния подчеркивают многие специалисты [3].

В свою очередь ОРИ оказывают негативное воздействие на течение аллергических заболеваний, нередко являясь пусковым фактором очередного обострения.

В связи с этим к детям группы ЧБД с аллергическими заболеваниями дыхательных путей необходимо особое внимание при назначении лечения, которое должно включать профилактику частых ОРИ, устранение причинных аллергенов, а также проведение фармакотерапии имеющегося аллергического заболевания. Только комплексный подход приводит к истинному оздоровлению ребенка и дает ожидаемый результат — уменьшение частоты эпизодов ОРИ и уменьшение степени тяжести и частоты рецидивов аллергического заболевания.

Наилучшей мерой профилактики для ЧБД, безусловно, является формирование собственного адекватного иммунного ответа. Этому способствует здоровый образ жизни, рациональный режим дня, полноценное питание, закаливание. Учитывая ведущую роль обратимой дисфункции иммунитета в развитии повышенной восприимчивости детей к респираторным инфекциям, кроме комплекса общеукрепляющих мероприятий также используют ряд иммуномодулирующих лекарственных средств [2].

Анализ результатов международных клинических исследований, посвященных применению иммуномодуляторов у детей, убедительно показывает, что только небольшая часть этих препаратов может быть рекомендована для иммунопрофилактики ОРИ [2, 4].

Для терапии рецидивирующих респираторных инфекций в современной классификации иммунокорректирующих препаратов Всемирной организации здравоохранения указан лишь один препарат — пидотимод, много лет эффективно используемый за рубежом, а с 2008 г. и в России [2, 4]. Основной механизм его действия — повышение активности макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров, а также стимуляция синтеза интерферона γ . Препарат влияет только на нарушенные функции иммунной системы, протективный эффект проявляется уже на 5-е сут приема.

Иммуномодулирующее действие пидотимода (Имунорикса) подтверждено более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях с использованием как клинических, так и лабораторных критериев эффективности [5–10].

Цель исследования: проанализировать опыт применения пидотимода у детей группы ЧБД. При анализе публикаций особое внимание обращено на применение пидотимода у детей с респираторными аллергическими заболеваниями.

В многоцентровом (проведенном в 5 городах России) исследовании оценивали эффективность и безопасность пидотимода у ЧБД. В исследование было включено 157 детей в возрасте от 3 до 6 лет, в т.ч. дети с отягощенным аллергологическим анамнезом, с установленным диагнозом бронхиальной астмы, получавшие базисную терапию. Лечение исследуемым иммунокорректором начинали вне острого респираторного заболевания. Курс продолжительностью 30 дней проводили с использованием низкой дозы препарата: по 400 мг (1 флакон) в сут. Общая продолжительность наблюдения составила 6 мес. За указанный период в группе детей, получавших пидоти-

мод, была отмечена более низкая, чем в группе контроля, частота ОРИ, меньшее число осложнений (бронхит, отит и др.). Антибактериальная терапия в связи с осложнениями ОРИ потребовалась 53% детей группы контроля и лишь 19% наблюдаемых основной группы. Частота рецидивов ОРИ в течение первых 3 мес наблюдения (включая период назначения препарата) в группе пидотимода была в 2 раза ниже, чем в контрольной. Течение заболевания у детей, получавших пидотимод, в 80% случаев было более легким, отличалось быстрым выздоровлением [11].

В исследование И.Н. Лупан и соавт. было включено 300 детей в возрасте 3–15 лет. Все они в течение последнего года перенесли ОРИ не менее 6 раз; из них больных аллергическим ринитом было 49%, бронхиальной астмой — 40%. Прием пидотимода проводился в течение 2 мес с последующим наблюдением на протяжении 3 мес. В группе пациентов, получавших препарат, удалось добиться достоверного снижения частоты рецидивов ОРИ, у детей значительно сократились сроки выздоровления, снизилась потребность в антибактериальных и жаропонижающих средствах [12].

В многоцентровом исследовании 20 детей в возрасте 3–6 лет получали пидотимод в дозе 400 мг (1 флакон) 1 раз в сут в течение 30 дней, 19 детей составили группу сравнения. В исследование включали детей из группы ЧБД вне текущей ОРИ, в т.ч. ЧБД с отягощенным аллергологическим анамнезом и с установленным диагнозом бронхиальной астмы. Общая длительность наблюдения составила 6 мес. Назначение пидотимода оказало выраженный профилактический эффект в течение 1-го мес у 14 (70%) из 20 детей, обеспечило легкое течение развившихся заболеваний у 5 (25%) детей, не оказало эффекта у 1 ребенка с сочетанием бронхообструктивного синдрома, пищевой и лекарственной аллергии и рецидивирующей герпесвирусной инфекции. В последующие 5 мес наблюдения заболеваемость у детей, получавших исследуемый препарат, была меньше, чем в группе сравнения. Содержание в крови интерлейкина 8, ассоциированного с предрасположенностью к рецидивированию и хронизации заболеваний, достоверно снижалось [4]. Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании продемонстрирован положительный эффект пидотимода в течение 1-го мес приема.

По результатам длительного наблюдения (в течение 1 года), у 75% ЧБД в возрасте 4–12 лет после 15-дневного курса лечения пидотимодом частота эпизодов респираторных заболеваний сократилась. При начальном обследовании у них была показана недостаточность продукции интерферона α , в большей степени интерферона γ . При контрольном обследовании (через 1 год наблюдения) показатели интерферонового статуса улучшились. Так, до приема пидотимода в группе ЧБД сниженное содержание интерферона γ было установлено в 72% случаев, через 1 год после лечения — в 8% [3].

Согласно рекомендации производителя, курс иммунокоррекции с целью профилактики может продолжаться от 15 до 90 дней, однако, по мнению ряда российских педиатров, минимально эффективный курс применения препарата у ЧБД должен составлять не менее 30 дней [11].

Пидотимод может применяться также в составе комплексной терапии респираторных инфекций, т.е. в острый период заболевания.

Эффективность и безопасность добавления иммунокорректора (400 мг 2 раза в сут, длительность курса — 2 нед) к комплексной терапии у детей в возрасте 3–14 лет с острым или рецидивирующим обструктивным ларинго-

трахеобронхитом, развившимся на фоне ОРИ, оценивали в своем исследовании Ф.С. Харламова и соавт. В группе, принимавшей пидотимод ($n = 30$), была отмечена меньшая по сравнению с группой контроля ($n = 30$) продолжительность лихорадки и присутствие симптомов интоксикации и ларинготрахеобронхита. В исследовании не было зафиксировано ни одного побочного эффекта, связанного с назначением препарата. Через 6 мес после окончания лечения в основной группе частота повторных случаев ОРИ была втрое ниже, чем в группе контроля. Все случаи респираторных инфекций при этом протекали в легкой форме, без рецидива стеноза гортани [13].

Применение препарата в комплексной терапии респираторных инфекций [14] и стенозирующего ларинготрахеита [15] сократило продолжительность обострения, статистически значительно уменьшило продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации. У 60 детей в возрасте 3–7 лет с острым стенозирующим ларинготрахеитом (этиология: парагрипп I, II и III серотипа и аденовирус) пероральное применение пидотимода в течение 15 дней оказало положительное влияние на цитокиновый и интерфероновый статус, коррелирующее с благоприятным прогнозом течения и исхода заболевания [15]. Быстрое противовирусное действие пидотимода было подтверждено и лабораторными тестами [16].

Ниже приведен собственный опыт применения пидотимода с целью снижения частоты ОРИ у детей дошкольного возраста с аллергическими заболеваниями дыхательной системы (данные Общества детских аллергологов Санкт-Петербурга, 2010–2012 гг.).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под наблюдением находились 40 детей в возрасте от 4 до 7 лет. Дети соответствовали общепринятым критериям ЧБД. Больных бронхиальной астмой было 13 (из них 10 получали базисную терапию), детей с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита — 14, пациентов с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом) — 13. На момент включения в исследование у 8 из 40 пациентов был диагностирован atopический дерматит в стадии ремиссии, у 7 — сопутствующие заболевания ЛОР-органов: аденоидит, рецидивирующий ларинготрахеит, хронический тонзиллит. В исследование не включали детей, получавших какие-либо иммуномодуляторы в течение 3 мес до начала исследования.

Методы исследования

Курс иммунокорректора в дозе 400 мг 1 раз в день начинали в отсутствие клинических проявлений ОРИ и проводили в течение 30 дней. Динамическое наблюдение продолжали после окончания курса в течение 3 мес. Начало исследования совпало с осенним периодом, который характеризуется подъемом уровня заболеваемости респираторными инфекциями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первый месяц приема пидотимода заболело 5 детей (3 в течение 1-й нед приема препарата и 2 — на 2-й нед приема). Ни в одном случае не потребовалось назначения антибактериальной терапии, а схема приема пидотимода на время острого периода была изменена (по 400 мг 2 раза в день с переходом на дозу 400 мг 1 раз в день после нормализации состояния ребенка).

При дальнейшем наблюдении в 90% случаев дети переставали соответствовать критериям ЧБД: снизилась частота ОРИ, существенно уменьшилось число пропусков

посещения детского сада, снизилась частота использования антимикробных средств. Выраженный иммунопрофилактический эффект пидотимода был отмечен у 26 детей (65%), улучшение течения заболевания — у 10 (25%) человек (у пациентов с ларинготрахеитом ОРИ протекали без стеноза гортани). Следует обратить внимание, что во время приема Имунорикса ни у одного пациента не развилось обострение бронхиальной астмы на фоне респираторной инфекции. У 2 пациентов прием препарата не дал эффекта (дети с сочетанной патологией ЛОР-органов). Нежелательные явления при приеме пидотимода были зафиксированы в 2 случаях: аллергическая сыпь у 1 пациента (степень выраженности — легкая, прием препарата прекращен) и ухудшение течения atopического дерматита у 1 ребенка (степень выраженности — легкая, применение пидотимода не прерывали).

По данным известных в настоящее время лабораторных и клинических исследований, не установлено негативного влияния препарата на течение atopических заболеваний. Так, не выявлено повышения содержания иммуноглобулина класса E (IgE) после 30-дневного курса приема пидотимода, причем у 50% получавших его детей также обнаружено достоверное снижение IgE [11], что говорит в пользу гипотезы о влиянии пидотимода на соотношение Th_1/Th_2 лимфоцитов в пользу первых, обеспечивающих преимущественно противоинфекционную защиту [11, 17].

По данным клинических наблюдений, отмечаются лишь единичные случаи ухудшения течения atopического дерматита при приеме препарата: отрицательного влияния на течение аллергического ринита и бронхиальной астмы отмечено не было. R. Rimoldi и соавт. изучали безопасность и эффективность пидотимода при atopической бронхиальной астме при его назначении по 800 мг 2 раза в день в течение 4 нед. Было доказано, что пидотимод не оказывает отрицательного влияния на реактивность бронхов, отмечена хорошая переносимость препарата [18].

Исследование, выполненное J. Vargas Correa и соавт., показало, что использование пидотимода у детей, страдающих аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой в сочетании с частыми респираторными инфекциями, позволило сократить число и длительность последних. Обострений аллергических заболеваний за время лечения и последующего наблюдения не зафиксировано [19].

В исследовании М.С. Сокуровой и соавт. отмечено некоторое усиление выраженности симптомов atopического дерматита с 3-го дня приема пидотимода у 1 ребенка, в последующие дни высыпания не прогрессировали, в связи с чем терапия была продолжена [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с аллергическими заболеваниями дыхательных путей составляют значительную часть в популяции ЧБД, и уменьшение частоты ОРИ (в результате комплекса оздоровительных мероприятий) приводит к уменьшению частоты, длительности и тяжести обострений имеющегося аллергического заболевания.

Многочисленные клинические испытания и практический опыт применения свидетельствуют о хорошей переносимости пидотимода детьми с такими заболеваниями, как аллергический ринит (риноконъюнктивит) и бронхиальная астма.

Пидотимод как средство, снижающее частоту, степень тяжести ОРИ и вероятность развития осложнений у ЧБД, по данным исследований, высокоэффективен в 70–90% наблюдений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практ. прогр. Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. 2002.
2. Зайцева О.В. Профилактика и лечение рецидивирующих респираторных инфекций у детей. *Consilium medicum*. 2009; 1 (Приложение): 16–20.
3. Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А. и др. Выбор иммуномодулирующих препаратов для лечения часто болеющих детей. Опыт применения пидотимода. *Детские инфекции*. 2011; 4: 47–52.
4. Харит С.М., Начарова Е.П., Фридман И.В., Намазова Л.С. Опыт применения Имунорикса у часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2009; 12: 46–50.
5. 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: 1480–1484.
6. De Martino P. and the multicentre study group. Pidotimod: efficacy and tolerability profile in the prophylaxis of RRI. *Abstracts of the 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology*. Jerusalem. Israel. 1993.
7. Mackin M.L. Respiratory infections in children. *Postgrad. Med*. 1992; 2: 203–250.
8. Pugliese A. Evaluation of the effect of pidotimod on the immune system. *Int. J. Immunother*. 1992; 8: 212–219.
9. Careddu P., Mei V., Venturoli V., Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44: 1485–1489.
10. Illeni M.T., Bombelli G., Poli A., Pattarino P.L. NK cell cytotoxic activity induced by a synthetic immunostimulant (pidotimod): an in vitro study. *J. Chemother*. 1991; 3 (3): 157–159.
11. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (2): 40–44.
12. Лупан И.Н., Самарин О.И., Татуревич А.Ю. и др. Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (3): 28–31.
13. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (2): 21–27.
14. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра. М.: *Materia medica*. 2006. С. 41–43.
15. Сокурова М.С., Романюк Ф.П., Афанасьева О.И. Современные подходы к ведению больных детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом с применением иммунокорректирующей терапии. *Детские инфекции*. 2011; (1): 45–52.
16. Тузанкина И.А., Мальчиков И.А., Григорьева Ю.В. и др. Оценка противовирусной активности препарата пидотимод при герпетической инфекции в эксперименте на клеточных культурах. *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (1): 60–63.
17. Gourgiotis D., Papadopoulos N.G., Bossios A. et al. Immune modulator Pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children. *J. Asthma*. 2004; 41: 285–287.
18. Rimoldi R., Girardello R., Floretti M. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on non-specific bronchial hyper responsiveness in allergic asthma. *Giorn. Ital. Allergol. Immunol. Clin*. 1993; 3: 181–186.
19. Vargas Correa J., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J. et al. Pidotimod in recurrent respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions. *Rev. Allerg. Mex*. 2002; 49: 27–32.

Из истории медицины

Томас Грин Мортон

В XVI веке немецкий ученый и врач Валериус Кордус (1515–1544) получил эфир из спирта с помощью серной кислоты. Кордусу было известно действие этого вещества при приеме его внутрь, однако он не подозревал, какое благотворное действие имеет эфир при вдыхании. Почти через два столетия эфир снова был открыт в Лондоне немецким химиком Фробеном (1729). С этих пор эфир стал одним из веществ, с которыми работали в лабораториях.

Бостонский врач Ч.Т. Джексон — не только видный врач, но и блестящий химик, — однажды, надышавшись хлором, применил в качестве противоядия рекомендованное в таких случаях попеременное вдыхание аммиака и эфира. Однако и на следующее утро горло все еще продолжало болеть. Он обильно смочил носовой платок в эфире и стал вдыхать его пары, сразу же заметив, что боль ушла. Постепенно ученый пришел к убеждению, что открыл способ, как на некоторое время вызвать нечувствительность к боли. У него не было пациентов, на которых можно было доказать ценность этого открытия, и поэтому информацией пришлось поделиться с дантистом Мортонем. Он рассказал все, что знал об эфире, в частности, какую большую пользу приносит кусочек ваты, смоченный в эфире, если положить его на зуб, который надо запломбировать.

Уильям Томас Грин Мортон (1819–1868) с удовольствием взялся за изучение медицины. Познакомившись с эфиром, Мортон решил сначала произвести опыты на своих собаках. Однако собак было трудно усыпить: они становились беспокойными, кусались, а одна из них вырвалась и опрокинула бутылку с эфиром. Вытирая пол, Мортон вдруг поднес к носу тряпку, пропитанную эфиром. Некоторое время спустя мать нашла его спящим среди осколков бутылки.

Случай с разбившейся бутылкой пошел Мортону впрок. Он оборудовал простейшее приспособление для наркоза, состоящее из непромокаемого мешка. В него наливали эфир, а затем помещали голову подопытной собаки, которую хотели усыпить. Собака быстро засыпала крепким сном. Исследователь продолжал опыты, старательно храня свою тайну. Только из его мемуаров стали известны некоторые подробности открытия: «Я взял бутылку с эфиром, заперся в комнате, уселся в операционное кресло и начал вдыхать пары через трубку. Эфир оказался настолько крепким, что я чуть было не задохнулся, однако желаемый эффект не наступил. Тогда я намочил носовой платок, поднес его к носу и вскоре потерял сознание. Очнувшись, почувствовал себя словно в сказочном мире. Все части тела будто онемели. В следующий момент я верил, что умру в этом состоянии... Наконец, я почувствовал легкое щекота-



Томас Грин Мортон

ние в фаланге третьего пальца, после чего попытался дотронуться до него большим пальцем, но не смог. При второй попытке мне удалось это сделать, но палец казался совершенно онемевшим. Мало-помалу я смог поднять руку и ущипнуть ногу, причем убедился, что почти не чувствую этого. Попытавшись подняться со стула, я вновь упал на него. Лишь постепенно я обрел контроль над частями тела, а с ним и полное сознание. Я тотчас же взглянул на часы и обнаружил, что в течение семи-восьми минут был лишен восприимчивости...».