

И.Н. Лупан, О.И. Самарин, А.Ю. Татуревич, А.А. Попова, А.Р. Гайфулина

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей

Контактная информация:

Лупан Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования

Адрес: 454007, Челябинск, ул. Горького, д. 28, тел.: (351) 773-38-88

Статья поступила: 22.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

Представлены результаты клинического наблюдения, проведенного с целью изучения эффективности иммунотерапии в предупреждении рецидивов острой респираторной инфекции (ОРИ) в группе часто болеющих детей. В исследовании участвовали 300 пациентов в возрасте 3–15 лет, которые в течение последнего года перенесли не менее 6 эпизодов ОРИ. Всем детям с пониженной функцией иммунной системы назначали синтетический дипептид — пидотимод (Имунорикс). Показано, что пациенты, получавшие пидотимод, выздоравливали значительно быстрее и рецидивы респираторной инфекции у них возникали достоверно реже.

Ключевые слова: часто болеющие дети, рекуррентный респираторный синдром, лечение, профилактика, пидотимод.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — одна из важнейших проблем детского здравоохранения [1]. На долю детей с ОРИ приходится 70–80% обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения [2]. К группе часто болеющих детей принято относить пациентов, подверженных частым респираторным заболеваниям (больше 6 раз в году или чаще одного раза в месяц в период максимальной заболеваемости с октября по март), развивающимся вследствие транзиторных, кор-

ригируемых отклонений в защитных системах организма. В России доля часто болеющих детей в общей популяции колеблется от 15 до 75%, из них две трети составляют дети в возрасте от 3 до 6 лет, более половины родителей таких детей в детстве также могли быть отнесены к этой диспансерной группе [2].

Лечебная тактика при ОРИ весьма многообразна и включает в себя этиотропную и симптоматическую терапию. Одним из наиболее перспективных методов

I.N. Lupan, I.O. Samarin, A.Yu. Taturevich, A.A. Popova, A.R. Gayfulina

Ural State Medical Academy of Additional Education, Chelyabinsk

Innovational approach to immunotherapy of frequently ailing children

This article presents results of clinical observation, carried out for the purpose of evaluation of effectiveness of immunotherapy for preventing of relapse of acute respiratory infection in group of frequently ailing children. This trial included 300 patients in age from 3 to 15 years old, which had 6 or more episodes of acute respiratory infection during last years. Synthetic dipeptide pidotimoid was prescribed to all patients with insufficient function of immune system. Patients from pidotimoid group had significantly lower rate of relapse of respiratory infections and more rapid recovery.

Key words: frequently ailing children, acute respiratory infection, treatment, prophylaxis, pidotimoid.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...

профилактики и лечения ОРИ, снижения тяжести их течения, предотвращения осложнений является проведение иммуномодулирующей терапии, адекватной степени иммунологических нарушений. Включение в патогенетическую терапию регуляторных олигопептидов, проявляющих свое стимулирующее действие только в условиях ослабленного иммунитета, позволяет получить более быстрый и стабильный лечебный эффект, особенно в группе детей с рецидивирующим респираторным синдромом [3, 4]. Примером иммуномодулирующего препарата, относящегося к группе регуляторных олигопептидов, является пидотимод. Это синтезированный иммуномодулятор пептидной структуры, состоящий из L-пироглутаминовой и L-тиазолидин-4-карбоксильной аминокислот. Пидотимод действует на уровне клеточной мембраны макрофагов, дендритных клеток и В лимфоцитов, усиливая их антиген-презентирующую функцию.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата пидотимод в профилактике рецидивов ОРИ у часто болеющих детей.

В исследовании приняли участие 300 часто болеющих детей, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями, в том числе дети с отягощенным аллергологическим анамнезом. Включение в исследование проводилось в период обострения ОРИ. Условием отбора пациентов было наличие частых ОРИ в осенне-зимние месяцы, предшествующие исследованию (не менее 6 эпизодов ОРИ в год). В исследование не включались пациенты в возрасте младше 3-х лет, а также дети, получавшие системные иммуностимуляторы в течение последних 6 мес. Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении. Родители детей, принимавших участие в исследовании, были проинформированы о цели и методах исследования и дали свое устное согласие.

У 50 детей проведено иммунологическое исследование крови методом проточной цитометрии и исследовано содержание IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом. С целью исследования особенностей развития центрального органа иммунитета — вилочковой железы — было проведено обследование 187 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Оценка результатов лечения проводили на основании следующих критериев:

- температура тела пациента до приема, через 30 мин и через 1 ч после приема препарата;
- выраженность катарального синдрома до и после приема препарата;
- число случаев ОРИ в течение текущего года, требующих лечения антибиотиками, тяжести патологии верхних дыхательных путей;
- иммунологические показатели крови исходно и через 30 дней лечения, определявшиеся методом проточной цитометрии;
- данные ультразвукового исследования тимуса в начале лечения.

При проведении проточной цитометрии определяли число клеток: (CD3+ CD19-; норма $62,4 \pm 1,2\%$), (CD3+ CD4+; норма $31,2 \pm 1,4\%$), (CD3+ CD16+ CD56+; норма $1,78 \pm 0,05\%$), (TCD3- CD16+ CD56+; норма $9,25 \pm 0,05\%$), а также индекс Тх/Тс, (норма $1,85 \pm 0,05$), уровень IgG



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

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

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

(норма $10,05 \pm 0,03$ г/л), сывороточную концентрацию IgA (норма $1,32 \pm 0,03$ г/л), IgM (норма $1,05 \pm 0,03$ г/л), спонтанную и индуцированную НСТ активность ($10,05 \pm 0,05\%$ и $23,04 \pm 0,05\%$, соответственно). Нормативы были определены у детей, не состоящих на диспансерном учете как часто болеющие дети.

Эхографическое исследование тимуса проводили с помощью аппарата Toshiba Xario с линейным датчиком 14 МГц, гиперплазию и степень увеличения тимуса определяли на основании критериев гиперплазии [5].

У часто болеющих детей было проведено бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки носоглотки, а также исследование крови с определением антител к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, вирусу Эпштейна–Барр.

Режим назначения препарата пидотимод (Имунорикс, Солвей Фарма) при наличии острой стадии заболевания был следующим: в дозе 800 мг (2 флакона детям старше 12 лет), в дозе 400 мг (1 флакон — 7 мл, детям в возрасте от 3 до 12 лет) 2 раза в сутки вне приема пищи в течение 15 дней, с переходом на поддерживающий курс — в дозе 800 мг в сутки (2 флакона детям старше 12 лет), 400 мг (1 флакон — 7 мл, детям в возрасте от 3 до 12 лет) 1 раз в сутки вне приема пищи. Однако, большинство пациентов (93%) принимало один флакон раствора пидотимода в день (в дозе 400 мг/800 мг в зависимости от возраста) препарата. Иммунотерапия проводилась в течение 2 мес, с последующим диспансерным наблюдением в течение 3 мес с целью контроля эффективности терапии. Критериями оценки эффективности терапии были число рецидивов ОРИ и их длительность. Системная безопасность препарата оценивалась на основании частоты развития побочных эффектов, их типа, тяжести и необходимости изменения дозировки препарата или приостановления лечения.

Методы статистической обработки включали оценку достоверности различий при помощи критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. За уровень статистически значимой величины принимали $p < 0,05$. Данные выражали в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка. Для сравнения качественных признаков, зарегистрированных до и после лечения, использовался критерий Макнимара.

Под нашим наблюдением находилось 300 больных в возрасте 3–15 лет с симптомами ОРИ рецидивирующего характера. В группе часто болеющих детей хронический фаринго-тонзиллит был диагностирован у 37% детей, аллергический ринит — у 49% детей, бронхиальная астма — у 40% пациентов, при этом повышенные значения IgE ($183,5–270,3$ МЕ/мл) были установлены у 15% больных.

Бактериологическое и вирусологическое исследование выявило наличие бактериального инфицирования у 40% детей: *Streptococcus pneumoniae* был выделен в 33% случаев, *S. pyogenes* — в 5%, *Staphylococcus aureus* — в 4%, *Haemophilus influenzae* — в 13%, *Moraxella catarrhalis* — в 17% случаев. Антитела к вирусам простого герпеса, Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу были обнаружены у 31% пациентов: вирус простого

герпеса (1, 2 типа) — у 5%, вирус Эпштейна–Барр — у 14%, цитомегаловирус — у 7% детей. В 29% случаев отмечен факт инфекционного воспаления с преобладанием вирусно-бактериальной флоры.

У 86% детей в возрасте 3–7 лет, включенных в исследование, были выявлены изменения размеров и структуры тимуса, причем в 64% случаев обнаружена изолированная гиперплазия тимуса, а в 36% — гиперплазия и изменение структуры тимуса. При анализе степени гиперплазии увеличение размеров тимуса I степени было диагностировано у 64%, II степени — у 31, III степени — у 5% детей. Примечателен тот факт, что в группе детей со структурными изменениями тимуса, ОРИ протекали более тяжело, с выраженным синдромом интоксикации, а в комплекс лечебных мероприятий всегда включалась антибактериальная терапия.

Проведенное иммунологическое исследование показало, что уровень (CD3+ CD19) клеток составил $48,4 \pm 1,5\%$, (CD3+ CD4+) клеток — $15,2 \pm 1,8\%$, (CD3+ CD16+ CD56+) клеток — $0,69 \pm 0,08\%$, (CD3- CD16+ CD56+) клеток — $7,3 \pm 0,1\%$. У 43,8% пациентов отмечены низкие значения иммунорегуляторного индекса Тх/Тс, средний уровень которого составил $1,35 \pm 0,06$, у 28,5% выявлено снижение сывороточного уровня IgG ($6,99 \pm 0,18$ г/л), у 24,5% — IgA ($0,32 \pm 0,01$ г/л). Дефицит гранулоцитарного хемотаксиса выявлен у 83,7% детей. Причем снижение показателей клеточного звена иммунитета было выявлено у 37,3% пациентов, клеточного и фагоцитарного — у 36,5%, клеточного, фагоцитарного и гуморального — у 14,7%. Нормальные значения показателей иммунограммы были отмечены у 11,5% пациентов, в терапию детей этой группы в последующем препарат пидотимод не включали.

Контрольное иммунологическое исследование (через 30 дней применения пидотимода) выявило повышение иммунологических показателей: уровень (CD3+ CD19-) клеток составил $61,2 \pm 1,2\%$ (по сравнению с исходным показателем $p < 0,05$), (CD3+ CD4+) клеток — $28,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$), (CD3+ CD16+ CD56+) клеток — $2,39 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), (CD3- CD16+ CD56+) клеток — $10,9 \pm 0,1\%$. Иммунорегуляторный индекс Тх/Тс составил $1,85 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), сывороточный уровень IgG — $10,52 \pm 0,16$ г/л ($p < 0,001$), IgA — $0,85 \pm 0,005$ г/л ($p < 0,05$), спонтанная НСТ активность — $10,3 \pm 0,1\%$, индуцированная НСТ активность — $35,6 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$).

После применения препарата пидотимод в течение последующих 3-х мес наблюдения рецидив ОРИ был зарегистрирован у 22,4% пациентов (на 68–75 сут). При рецидиве ОРИ только 3% пациентов принимали жаропонижающие средства, причем если до начала терапии средняя температура тела при ОРИ составляла $38,9 \pm 1,4^\circ\text{C}$, то после применения препарата в период обострения ОРИ температура тела составляла $37,5 \pm 0,62^\circ\text{C}$, с тенденцией к снижению в течение первых суток до $37,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Пациенты, получавшие пидотимод, в случае развития ОРИ не нуждались в проведении антибактериальной терапии в 48,2% случаев. У больных, вынужденных принимать антибактериальные препараты вследствие выраженной клиники ОРИ, отмечен факт сокращения

сроков применения антибактериальных препаратов: до начала лечения пидотимодом антибактериальное лечение проводилось в течение $10,5 \pm 0,5$ дней после проведения курсового лечения пидотимодом (2 мес) длительность применения антибактериального препарата сократилась до $6,5 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$). Сроки выздоровления уменьшились у 26% детей, ранее выздоровление отмечалось к 14 дню, после курса пидотимода — к 5–7 дню.

При проведении курсового лечения препаратом пидотимод не было отмечено нежелательных побочных явлений и осложнений. В ранее проведенном исследовании не было отмечено влияния препарата на опосредованную IgE реакцию гиперчувствительности [6]. Этот результат нашел подтверждение и в настоящем исследовании: на фоне применения препарата сывороточный уровень IgE практически не изменился, в том числе и у детей с исходно высоким его значением.

Таким образом, для детей со сниженными показателями, характеризующими состояние иммунной системы, а также с гиперплазией и структурными изменениями тимуса, характерно частое развитие ОРИ вирусно-бактериальной этиологии с выраженной клинической кар-

тиной заболеваемости. Проведение курсового лечения часто болеющих детей, включавшего пидотимод, позволило добиться снижения частоты развития рецидивов ОРИ, сократить сроки обострения, уменьшить потребность в антибактериальных и жаропонижающих препаратах. С учетом мультинаправленного механизма действия Имунорикса (пидотимод), при котором потенцируются эффекты влияния как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, удается достичь повышение иммунологических показателей. Уникальная лекарственная форма иммуномодулятора (раствор для приема внутрь) позволяет добиться высокой комплаентности при его применении у пациентов с 3-летнего возраста. Пидотимод не влияет на IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности и при применении у пациентов с астмией или бронхиальной астмой не провоцирует начало и не отягощает течение аллергических заболеваний. Появление в терапевтическом арсенале практических врачей современных высокоэффективных фармакологических препаратов определяет новые тактические подходы к реабилитации часто и длительно болеющих детей, а также расширяет перспективы иммунокорректирующих мероприятий в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 45 с.
2. Гаращенко Т.И., Макарова З.С., Таточенко В.К. и соавт. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
3. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // *Arzneimittel Forschung*. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
4. Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // *Acta Med. Drug Review*. — 1995. — V. 34, № 7. — P. 324–328.
5. Огурцова О.Г., Вутирас Я.Я., Тузанкина И.А. Роль морфологической оценки тимуса в диагностике и реабилитации детей раннего возраста с различными заболеваниями. Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии. Материалы 3-й региональной научно-практической конференции. — Екатеринбург, 2000. — С. 23–25.
6. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., Тюменцева Е.С. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией // *Лечащий врач*. — 2005. — № 7. — С. 40–43.

Из истории медицины

90 лет назад Жюль Борде (Бельгия) получил Нобелевскую премию за открытия в области иммунитета (1919 год).

Жюль Жан Батист Венсан Борде (1870–1961), бельгийский бактериолог и иммунолог в 1919 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы в области иммунологии. Родился 13 июня 1870 г. в Суаньи (Бельгия). Окончил Брюссельский университет, где в 1892 г. получил степень доктора медицины. В 1894–1901 гг. работал в лаборатории И.И. Мечникова в Пастеровском институте в Париже, в 1901 г. организовал Пастеровский институт в Брюсселе, директором которого оставался до 1940 г. В 1907–1935 гг. преподавал бактериологию в Брюссельском университете. Основные научные работы Борде посвящены иммунологии. Он первым доказал,

что в основе иммунных реакций лежат физико-химические процессы. Совместно с О. Жангу описал реакцию связывания комплемента — иммунных белков, присутствующих в сыворотке крови человека и животных, и обуславливающих бактерицидное действие крови. Фиксация комплемента стала прообразом реакции Вассермана, используемой сегодня для выявления сифилиса. Борде обнаружил два типа сывороток, обладающих противомикробным действием: содержащих комплемент, который присутствует в сыворотке до иммунизации, и содержащих антитела, которые образуются в результате вакцинации. В 1906 г. он выделил бациллу — возбудителя коклюша; в 1921 г. установил природу основных иммунных реакций — агглютинации и преципитации.



Жюль Борде