

А.А. Рулева, С.М. Харит, Е.П. Начарова, И.В. Фридман

НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность применения пидотимода у детей групп риска на фоне вакцинации

### Контактная информация:

Рулева Анна Александровна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА России»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 346-31-42, e-mail: Ruleanna@yandex.ru

Статья поступила: 27.09.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

Статья посвящена применению иммуномодуляторов у детей. Представлены состояния, при которых обосновано назначение данной группы препаратов, а также механизм их действия и эффективность. В частности, авторы приводят собственные результаты наблюдения за группой ВИЧ-инфицированных детей, привитых живыми вакцинами (краснушной и дивакциной корь-паротит) на фоне приема препарата пидотимод. Нежелательных явлений в поствакцинальном периоде не зарегистрировано. Динамика иммунологических показателей не имела существенных изменений. Уровень сероконверсии противокоревых антител составил 100% к 30-му дню наблюдения.

**Ключевые слова:** иммулотропная терапия, ВИЧ, живые вакцины, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 70–73)

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время повышен интерес к разработке и внедрению в клиническую практику препаратов-иммуномодуляторов — лекарственных веществ, обладающих иммулотропностью и способностью в терапевтических дозах оптимизировать функции иммунной системы [1].

Многие исследователи рассматривают использование препаратов этой группы как один из самых перспективных способов предотвращения респираторных инфекций, снижения тяжести их течения и профилактики возможных осложнений. Это актуально для детей групп риска (часто болеющие, дети с дефектами иммунитета) и в поствакцинальном периоде из-за возможного присоединения острых инфекций после прививки.

Однако, назначение препарата в конкретной клинической ситуации часто представляет немалые трудности, т.к. до настоящего времени не разработаны четкие критерии, кроме возрастных, к применению многих из них. Применение иммуномодуляторов у детей требует тщательного обоснования, которое должно базироваться как на анализе механизмов их действия, так и на доказательствах эффективности и безопасности. В 2000 г. рабочей группой экспертов России и стран СНГ были определены Рекомендации по использованию иммулотропных препаратов: назначать после иммунологического обследования; использовать без оценки иммунного статуса в профилактических целях; не применять при отсутствии клинических проявлений иммунопатологии [2–4]. Выделяют 2 разновидности профилактических мероприятий: классическую, когда прием иммуномоду-

A.A. Ruleva, S.M. Kharit, E.P. Nacharova, I.V. Fridman

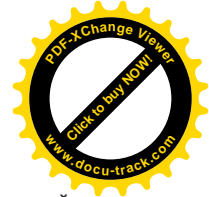
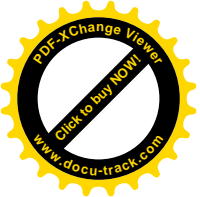
Research institute of children's infections at the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

## Efficiency and safety of using Pidotimod in vaccinated risk group children

The article is dedicated to the use of immunomodulators in children, conditions, at which the prescription of this group of drugs is reasonable, action mechanism and also efficacy are given. In particular, the authors give their observation results for a group of HPV-infected children vaccinated by live vaccines (rubella and divalent measles-parotitis vaccine) together with pidotimod usage. No undesirable phenomena were registered in the postvaccinal period. Dynamics of immunological indicators did not change significantly. Seroconversion level of measles antibodies totaled 100% by the 30th observation day.

**Key words:** biologic response modifier therapy, HIV, live vaccines, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 70–73)



латоров проводится с целью снижения возможного риска повторных заболеваний, и прицельную — применение в острой фазе заболевания для сокращения продолжительности болезни и компенсации вызванной инфекцией иммуносупрессии.

Иммуномодуляторы подразделяют на препараты экзо- (бактериальные и растительные) и эндогенного происхождения (иммунорегуляторные пептиды, цитокины, в т.ч. препараты интерферонов и индукторы их продукции), а также химически чистые и синтезированные вещества (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, вып. IV, 2003). В течение последних лет было разработано много новых иммуностропных средств с различным химическим строением и механизмом действия. Одним из наиболее изученных в Европе является пидотимод, синтетический иммуномодулятор, представляющий собой 3-L-пироглутамат-L-тиазолидин-4-карбоксильную кислоту. Это препарат пептидной структуры, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Пидотимод является единственным системным иммуномодулятором, включенным в классификацию Всемирной организации здравоохранения для использования в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций [5]. Проведены исследования, показывающие возможность использования пидотимода при ряде заболеваний (респираторная аллергия, онкологические заболевания, инфекции мочевыводящей системы, вирусные инфекции, такие как папилломатоз) [6].

Данные экспериментальных исследований подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, т.е. влияние только на нарушенные функции иммунной системы. Препарат существенно повышает активность фагоцитов, в т.ч. макрофагов и нейтрофилов, а также естественных киллеров (NK клеток), которые обеспечивают противовирусный и противоопухолевый иммунитет. Протективный эффект проявляется уже на 5-е сут от начала применения, причем выраженность защитного действия против бактериальных инфекций сопоставима или превышает таковую многих других иммуномодулирующих средств. Также следует отметить наличие у препарата синергизма с антибиотиками из группы β-лактамов. В экспериментах на крысах разного возраста установлено, что пидотимод восстанавливал активность Т лимфоцитов и продукцию интерлейкина (IL) 2 только у старых животных, не изменяя нормальные параметры иммунитета, т.е. проявлял истинный иммуномодулирующий эффект. Кроме того, препарат усиливает образование важнейшего противовирусного цитокина — интерферона γ [7–9].

В отделе профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА России» в 2009 г. в рамках мультицентрового открытого контролируемого в параллельных группах исследования (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Красноярск, Тула) было проведено пострегистрационное наблюдение переносимости и безопасности пидотимода. Под наблюдением находилось 39 детей в возрасте 3–6 лет, 20 из которых получали препарат пидотимод в профилактической дозе: 1 флакон (400 мг) 1 раз в сут в течение 30 дней. 19 человек составили группу сравнения. Дети были включены в исследование на основании критериев включения/исключения. Основным критерием включения был анамнез: часто болеющие дети (число эпизодов острых респираторных инфекций в год более 6) вне остро респираторного заболевания, в т.ч. часто болеющие дети с отягощенным аллергологическим анамнезом, с установленным диагнозом бронхиальной астмы, получающие базисную терапию, в возрасте старше 3 лет. За всеми детьми проводили наблюдение в течение 6 мес, а также выполняли лабораторное обследование до начала приема препарата и спустя 30 дней. Было показано, что применение пидотимода имело выраженный профилактический эффект, снизило частоту заболеваемости во время приема препарата у 14 (70%) из 20 детей, обеспечило легкое течение заболеваний у 5 (25%) человек, эффект сохранялся в последующие 5 мес. Изучение иммунологических параметров показало, что прием препарата не сопровождался увеличением содержания IgE, т.е. не вызвал аллергизации. Содержание IgA и интерферона γ не изменялось, а концентрация IL 8, связанного с предрасположенностью к рецидивированию и хронизации заболеваний, достоверно снижалась (табл. 1). Установленное воздействие препарата на содержание провоспалительного цитокина IL 8 является одним из иммуномодулирующих механизмов, приводящих к снижению уровня заболеваемости.

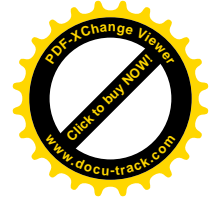
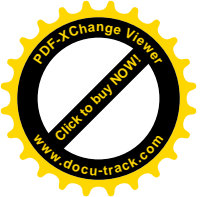
В последующем в рамках проводимого в отделе профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА России» исследования «Новые подходы к увеличению эффективности и безопасности вакцинации детей с вторичной иммуносупрессией» было произведено наблюдение за группой детей с диагнозом «В-23» (ВИЧ-инфицированные), вакцинированных против кори, краснухи и паротита на фоне приема пидотимода.

Проблема вакцинации ВИЧ-инфицированных детей имеет существенное значение во всех странах мира. У ВИЧ-инфицированных пациентов выше восприимчивость к инфекциям, чаще развиваются осложнения, летальные исходы. Вакцинация является фактором, улучшающим качество их жизни, однако, был установлен ряд проблем: низкий

**Таблица 1.** Динамика некоторых иммунологических параметров у детей, включенных в исследование

Параметры	Получали пидотимод (n = 20)	Группа сравнения (n = 19)	Различие (p) между группами	
IgA	0-е сут	1,05 ± 0,08	1,20 ± 0,11	–
	30-е сут	1,15 ± 0,11	1,35 ± 0,11	–
IgE	0-е сут	25,05 ± 12,79	29,37 ± 9,42	–
	30-е сут	28,25 ± 13,95	34,05 ± 9,67	–
IFN γ	0-е сут	4,50 ± 0,49	2,91 ± 0,37	< 0,05
	30-е сут	4,39 ± 0,37	2,81 ± 0,56	< 0,05
IL 8	0-е сут	15,09 ± 0,81*	14,06 ± 0,48	–
	30-е сут	2,77 ± 0,97*	15,79 ± 0,37	< 0,0001

Примечание. \* — p < 0,0001, IFN — интерферон, IL — интерлейкин.



уровень специфического антителообразования по сравнению со здоровыми детьми, а при коревой вакцинации — отсутствие сероконверсии практически у 40% больных, существенно более частое присоединение интеркуррентных заболеваний, среди которых преобладали бактериальные. Это объясняли сочетанием иммуносупрессивного действия коревого вакцинного вируса и исходного снижения числа CD4+ клеток или их функциональной активности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Предшествующие попытки использовать с целью повышения эффективности и безопасности коревой вакцинации некоторые иммунотропные препараты не привели к успеху [10].

**Цель исследования:** оценить профилактическую эффективность, переносимость и безопасность пидоти-

мода у ВИЧ-инфицированных детей при ревакцинации против кори, паротита, краснухи. Задачей также была оценка влияния препарата на динамику некоторых показателей иммунитета и образование специфических антител к вирусу кори.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

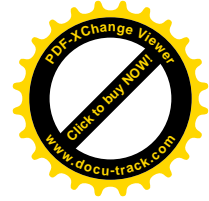
### Участники исследования

Под наблюдением находились 6 детей в возрасте 6 (6,37 ± 0,18) лет с диагнозом «В-23», которые получали препарат пидотимод в профилактической дозе: 1 флакон (400 мг) 1 раз в сут в течение 14 дней после ревакцинации против кори, краснухи и паротита вакцинами отечественного производства.

**Таблица 2.** Динамика некоторых иммунологических показателей у детей, привитых против кори с применением пидотимода

Показатели	Сроки обследования		
	До прививки	14-е сут	30-е сут
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,3 ± 0,7	6,3 ± 0,5	5,1 ± 0,8
Лимфоциты, %	41,7 ± 3,8	43,0 ± 5,7	39,5 ± 5,3
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,9 ± 0,2	2,8 ± 0,5	2,03 ± 0,4
CD3+, %	59,5 ± 4,5	58,2 ± 4,8	57,5 ± 3,7
CD3+, 10 <sup>9</sup> /л	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3
CD20+, %	27,2 ± 3,4	22,0 ± 2,3	26,3 ± 2,3
CD20+, 10 <sup>9</sup> /л	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2
CD4+, %	36,8 ± 2,7	31,7 ± 3,5	29,5 ± 2,4
CD4+, 10 <sup>9</sup> /л	0,7 ± 0,03	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,1
CD8+, %	24,0 ± 3,7	21,0 ± 2,3	22,8 ± 1,7
CD8+, 10 <sup>9</sup> /л	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
CD4+/CD8+	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1
CD16+, %	24,0 ± 4,3	20,3 ± 1,7	22,8 ± 1,6
CD16+, 10 <sup>9</sup> /л	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1
CD25+, %	18,7 ± 1,4	18,0 ± 3,2	19,8 ± 2,9
CD25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,4 ± 0,04	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,1
CD95+, %	26,2 ± 2,8	29,7 ± 2,3	31,3 ± 2,3
CD95+, 10 <sup>9</sup> /л	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2
IgA, г/л	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
IgM, г/л	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,04
IgG, г/л	10,2 ± 2,5	9,6 ± 2,9	10,6 ± 2,9
IgE, г/л	272,6 ± 178,3	128,8 ± 43,4	71,3 ± 25,4
IL 1, пг/мл	1,0 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,7 ± 0,4
IL 4, пг/мл	2,2 ± 0,9	4,0 ± 1,5	—
IL 6, пг/мл	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1
IFN γ, пг/мл	5,6 ± 1,6	5,7 ± 2,4	2,3 ± 1,3
IL 4/ IFN γ, пг/мл	0,6 ± 0,1	1,1 ± 0,5	—
IL 6/ IFN γ, пг/мл	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1
ЦИК	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,2 ± 0,1
РБТЛ спонт., %	3,1 ± 0,9	2,1 ± 0,2	3,3 ± 0,4
РБТЛ с ФГА, %	73,5 ± 3,6	57,0 ± 7,7	81,8 ± 2,5

*Примечание.* IFN — интерферон, IL — интерлейкин, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов, ФГА — фитогемагглютинин, CD — маркеры лейкоцитов (cluster of differentiation).



Критериями включения являлись:

- подписанное родителями (опекунами) пациентов информированное согласие на вакцинацию, 3-кратное обследование и прием препарата;
- необходимость возрастной ревакцинации против кори, краснухи и паротита, отсутствие титров антител ко всем инфекциям до ревакцинации;
- число CD4+ лимфоцитов в иммунограмме  $\geq 25\%$ .

Критериями исключения были:

- наличие гиперчувствительности, аллергические реакции на компоненты препарата;
- острое заболевание;
- клинические проявления ВИЧ-инфекции (иммунодефицита);
- число CD4+ лимфоцитов в иммунограмме  $\leq 25\%$ ;
- применение других иммунокорректирующих препаратов за 12 нед до начала и в период исследования.

### Методы исследования

Наблюдение проводили в течение 1 мес. Оценивали течение поствакцинального периода (гладкое, осложненное), наличие вакцинальных реакций (общих, местных), переносимость препарата (возникновение нежелательных реакций).

Лабораторное обследование осуществляли до прививки, на 14-й и 30-й день (табл. 2). Иммунологическое исследование включало определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+) методом микролимфоцитотоксичности; функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином; цитокинов — фактора некроза опухолей  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL 6, интерферона  $\gamma$  в сыворотке крови стандартным твердофазным «сэндвич»-иммуноферментным анализом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента; концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G стандартным методом радиальной иммунодиффузии; содержание IgE методом иммуноферментного анализа; общего пула циркулирующих иммунных комплексов методом преципитации с полиэтиленгликолем с использованием 3,5% раствора полиэтиленгликоля производства компании «Sigma» (США), пригодяемого на боратном буфере (рН 8,5–8,7); противокоревые антитела определяли стандартным методом иммуноферментного анализа и в реакции торможения гемагглютинации в вирусологической лаборатории. Кроме того, исследовали титры специфических антител к кори и паротиту методом иммуноферментного анализа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. *Фарматека*. 2004; 7: 10–15.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. В кн.: Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. М. 2006. С. 7–15.
3. Чернова Н.Д., Кузьменко Л.Д., Смирнова Т.Н., Самсонова Е.И. Иммунокоррекция у часто болеющих детей в амбулаторной практике. *Детские инфекции*. 2004; 2 (7): 46–49.
4. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 1 (4): 27–32.
5. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/Pharm S/Nom 1570. WHO. Geneva. 1997.

### Статистическая обработка данных

Анализ полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel для Windows 2000 и пакета программ Statistica 6.0 с применением критерия Стьюдента, определением критерия различия  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Данные средних значений со значениями стандартного отклонения представлены в табл. 1 и 2.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей течение поствакцинального периода было гладким (бессимптомным). Нежелательных явлений не зарегистрировано. Ни один ребенок не заболел в течение первого месяца после проведенной вакцинации.

Изучение иммунологических параметров показало, что назначение пидотимода не увеличивало содержания IgE, т.е. не сопровождалось аллергизацией пациентов, но показатель IgE снижался с  $272,6 \pm 178,3$  г/л перед вакцинацией до  $71,3 \pm 25,4$  г/л к 30-м сут после прививки (см. табл. 2). Содержание IgA, IgG не изменялось, а уровень IgM несколько увеличивался к 14-м сут с последующим снижением до первоначальных значений к 30-м сут. IL 4 был повышен к 14-м сут ( $2,2 \pm 0,9$  пг/мл до прививки,  $4,0 \pm 1,5$  — к 14-м сут), что является закономерным на фоне вакцинации. В поствакцинальном периоде было зафиксировано также уменьшение числа CD4+ клеток ( $36,8 \pm 2,7$  и  $29,5 \pm 2,4\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ) при некотором увеличении абсолютного числа CD3+, CD8+, CD16+ клеток и снижении числа В лимфоцитов (с  $27,2 \pm 3,4$  до  $22,0 \pm 2,3\%$ ). Установленная динамика CD8+, CD4+ и В клеток характерна для изменений при коревой вакцинации. Изменения в иммунограмме имели преходящий характер.

У привитых имел место высокий уровень специфического антителообразования к кори и паротиту. Сероконверсия отмечена у 100% детей к 30-му дню после вакцинации (краснушные антитела не определяли).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат пидотимод может быть использован не только для профилактики рецидивирующих заболеваний у часто болеющих детей, но и при вакцинации для профилактики осложненного течения поствакцинального периода и стимуляции иммунного ответа, в т.ч. у детей с ВИЧ-инфекцией.

6. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. Современный взгляд на иммуномодулирующую терапию. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (1): 143–146.
7. Burgio G. R., Marseglia G. L., Severi F., Masarone M., Ottolenghi A., Pagliano L., Serra V., Nespoli L. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44: 1525–1529.
8. Capsoni F., Minonzio F., Ongari A. M., Girardello R., Di Bello M., Zanusso C. In vitro and ex vivo enhancement of neutrophil functions by PGT/1A, a new immunostimulating peptide. *J. Chemother*. 1991; 3: 147–149.
9. Pugliese A., Uslenghi C., Torre D., D'Alonzo L., Corgnati F., Girardello R. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons. *Int. J. Immunotherapy*. 1995; 11: 71–76.
10. Лянко Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика АКДС и коревой вакцинального процесса у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб. 2006.