

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>2</sup>, И.А. Тузанкина<sup>3</sup>, Т.Н. Кожевникова<sup>4</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>5</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

<sup>4</sup> Городской центр респираторной патологии у детей, Тула

<sup>5</sup> Красноярская государственная медицинская академия

## Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей

### Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-27-93

Статья поступила: 01.03.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

В данной статье рассматривается актуальная проблема педиатрии — частое развитие респираторных инфекций у детей. Описано проведенное российское многоцентровое исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность препарата пидотимод (Имунорикс) у часто болеющих детей. Показано, что в результате 30-дневной терапии в группе детей, получавших пидотимод, были отмечены более низкая, чем в группе контроля, частота развития острой респираторной инфекции (ОРИ), меньшее количество осложнений ОРИ, в том числе потребовавших проведения антибактериальной терапии. Также была изучена динамика иммунологических показателей в сыворотке крови на фоне приема препарата пидотимод.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, профилактика, пидотимод.

К наиболее распространенным заболеваниям в детском возрасте относятся инфекции дыхательных путей. На их долю, особенно в осенне-зимний период, приходится более 90% всех обращений за амбулаторной помощью, их прирост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климато-географической зоны и уровня социально-экономического развития страны. В связи с этим проблема лечения и профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей по-прежнему остается

в центре внимания педиатров [1].

Живущие в индустриально развитых странах дети особенно часто болеют респираторными инфекциями. При этом уровень заболеваемости определенной группы детей превышает таковую у их сверстников. Этим детей условно называют «детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями» или «часто болеющими детьми»

L.S. Namazova-Baranova<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>2</sup>, I.A. Tuzankina<sup>3</sup>, T.N. Kozhevnikova<sup>4</sup>, T.Ye. Taranushenko<sup>5</sup>, A.A. Alekseyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Scientific Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology Ural Department of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

<sup>4</sup> City Centre of a Respiratory Pathology at Children, Tula

<sup>5</sup> Krasnoyarsk State Medical Academy

## Results of multicenter study of pidotimod for the prophylaxis of acute respiratory infections in frequently ailing children

The article describes actual pediatric problem — frequent development of respiratory infections in children. Authors present the results of Russian multicenter study of effectiveness and safety of pidotimod (Imunorix) in frequently ailing children. It was shown that treatment with pidotimod during 30 days resulted in decreased rate of acute respiratory infections and their complications including ones with necessity of antibacterial therapy compared to children from control group. The dynamics of immunological rates in blood serum was studied.

**Key words:** frequently ailing children, acute respiratory infections, prophylaxis, pidotimod.

(ЧБД) и относят в группу диспансерного наблюдения [2]. Частота инфекций дыхательных путей у ЧБД превышает 4 эпизода в год или 1 в месяц, если это период максимальной заболеваемости (октябрь–март).

Повторные респираторные заболевания приводят к нарушению развития и функционирования различных органов и систем: ЖКТ, органов дыхания, вегетативной нервной системы, способствуют снижению иммунорезистентности организма и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов. В связи с частой заболеваемостью изменяется режим двигательной активности, дети реже находятся на свежем воздухе, что способствует развитию таких заболеваний, как рахит, отставанию в физическом и психомоторном развитии. У ЧБД широко и часто неоправданно используют большое количество медикаментов, в том числе жаропонижающие средства и антибиотики, которые обладают иммуносупрессивным действием. Также важным фактом является нарушение социальной адаптации ЧБД. Высокая заболеваемость приводит к большим экономическим затратам родителей и государства, ограничивает подростка в выборе профессии, влияет на репродуктивные возможности [2, 3].

Дети, у которых присутствуют какие-либо факторы риска или хронические заболевания, способствующие инфицированию (аллергия, иммунодефицитные состояния, злокачественные новообразования, синдром неподвижности ресничек и т.д.), не рассматриваются как ЧБД. В большинстве случаев эти инфекции не сопровождаются клинически тяжелым течением и не приводят к серьезным последствиям, тем не менее они часто способствуют формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания.

По данным европейских исследований выявлено, что почти 5% популяции детей в возрасте от 3 до 6 лет включительно — это ЧБД, причем распределение заболеваний равномерное между детьми обоего пола. По данным российских исследований, доля ЧБД в детской популяции колеблется в широком диапазоне — от 15 до 75%, не имея тенденции к снижению [4].

Считается, что часто болеющий ребенок не заражается инфекциями других систем и органов с той частотой, которая регистрируется в случае с респираторными инфекциями. В то же время респираторные инфекции ничем не отличаются по типу, длительности, тяжести и этиологии от инфекций, которые поражают детей с нормальным уровнем заболеваемости. Некоторые наследуемые факторы, вероятно, могут способствовать рецидивирующим респираторным инфекциям. В частности, более половины ЧБД имеют хотя бы одного родителя с выявленной в детстве повышенной чувствительностью к инфекциям дыхательных путей. Только у 9% ЧБД ни один из родителей не страдал частыми респираторными инфекциями в детстве [1].

Причины повышенной восприимчивости к инфекциям дыхательных путей различны. В целом их можно разделить на 2 большие группы [3, 5]. Первая включает причины, связанные с изменением иммунного реагирования организма на неблагоприятные ante- и перинатальные факторы; курение родителей, особенно матерей, предрасположенность к Th2 типу («аллергическому») иммунного ответа. Вторая группа — причины, связанные с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРВИ (начало посещения детских дошкольных учреждений; неоправданно широкие контакты внутри семьи и семьи с окружающими; неоправданное, без соответствующих

показаний, назначение антибиотиков и антипиретиков; низкая санитарная культура и дефекты ухода за детьми; неблагоприятные социально-бытовые условия).

Значительное влияние оказывает физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может проявляться следующими изменениями: количественным и функциональным дефицитом Т лимфоцитов; изменением синтеза цитокинов; временным дефицитом IgG; частичным дефицитом IgA; дефицитом гранулоцитарного хемотаксиса; дефицитом антимикробной активности и др. Можно сказать, что сдвиги в иммунной системе у ЧБД носят нестойкий, временный характер.

Среди этиологических факторов ОРВИ у детей ведущую роль играют вирусы, удельный вес которых среди причин ОРВИ составляет от 65 до 90%. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений (отит, синусит, трахеобронхит, пневмония и др.).

В литературе немного публикаций по клинико-иммунологическому обследованию ЧБД. Ряд исследователей указывает на нарушение процессов интерферонообразования у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу интерферона (ИФН) генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки ИФН еще до инфицирования [6, 7]. У ЧБД способность клеток к синтезу ИФН  $\alpha$  снижена (5,7 Ед/мл) по сравнению с редко болеющими детьми (11,3 Ед/мл). У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН клетками выше осенью и зимой, меньше выражен летом и весной [8, 9]. При изучении факторов местного иммунитета у ЧБД выявлено снижение содержания секреторного IgA в слюне ( $15,9 \pm 0,95$  мг%) по сравнению с редко болеющими детьми ( $22,9 \pm 1,89$  мг%). Несколько снижен уровень и активность лизоцима в носовом секрете (у ЧБД  $22 \pm 0,2$  мкг/мл, у редко болеющих  $25 \pm 0,2$  мкг/мл) [8, 9]. Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим резистентность к инфекциям. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с sIgA и комплементом. Снижение синтеза sIgA и лизоцима указывает на наличие иммунодефицита в системе местного иммунитета у данной категории больных.

У ЧБД отмечаются нарушения ферментативных систем на уровне клетки. Отмечено снижение активности миелопероксидазы в клетках и повышение активности щелочной фосфатазы [6, 9]. Исследование функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в НСТ-тесте показывает снижение данного показателя [5]. При обследовании ЧБД с сопутствующей ЛОР-патологией выявлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества ЕАС-РОК (общая популяция В лимфоцитов в реакции комплементарного розеткообразования с эритроцитами, образующими иммунные комплексы с комплементом), Е-РОК (популяция Т клеток в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана), повышение сывороточного IgM. Дисиммуноглобулинемия выявлена у подавляющего количества детей. У 18,8% детей отмечено снижение абсолютного количества В лимфоцитов [9]. Исходя из вышесказанного, можно говорить о том, что у ЧБД нет стойких нарушений в иммунном статусе. Они носят лишь временный характер.

Таким образом, проблема профилактики и лечения ЧБД носит первостепенное значение. В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке появилось множество препаратов, позиционируемых как иммуно-

модуляторы, в том числе для применения у детей. Тем не менее, многие из этих препаратов так и не смогли занять достойного места в схеме лечения ЧБД (хотя и были теоретически многообещающими). Это связано с рядом причин, основные из которых — ограничения, связанные с особенностями фармакокинетики; трудность перевода результатов, полученных на моделях *in vitro*, на живые системы (*in vivo*); недостаточно изученный механизм и длительность эффекта; ошибки методологического характера, обнаруженные в ходе испытания эффективности и, главное, безопасности этих препаратов.

Вот уже 2 года с успехом в России применяется пидотимод (Имунорикс), механизм действия которого связан со способностью нормализовать нарушенный по разным причинам иммунный ответ; причем эффективность и безопасность данного препарата уже доказаны в качественных клинических исследованиях. Пидотимод — синтетический иммуномодулятор пептидной структуры, обладающий высокой биодоступностью при пероральном приеме. После приема пидотимод быстро всасывается — пик концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч, биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы. Эффективность пидотимода на протяжении последних 15 лет изучена более чем в 60 контролируемых клинических исследованиях высшей степени доказательности. Клинические исследования в большинстве случаев дополнялись определением различных иммунных параметров. Эффективность и безопасность применения препарата в педиатрической практике изучалась у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями [3, 10, 11].

При анализе данных различных исследований было установлено, что пидотимод — безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. Препарат способен усиливать действие антибиотиков и других лекарственных препаратов, что подтверждено результатами контролируемых исследований с участием большого количества пациентов. Пидотимод способствует более быстрому исчезновению симптомов инфекции, обеспечивая выздоровление и уменьшение приема сопутствующих препаратов. Механизм действия пидотимода хорошо изучен на клеточном и молекулярном уровне, он является препаратом, включенным в классификацию ВОЗ [11–15]. Целью многоцентрового открытого контролируемого исследования явилась оценка эффективности и безопасности 30-дневного курса назначения препарата пидотимод для профилактики ОРВИ у часто болеющих детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 5 городах России — Москве, Санкт-Петербурге, Туле, Красноярске, Екатеринбурге. В исследовании приняли участие 157 ЧБД.

Критерии включения в исследование:

- подписанное родителями пациентов информированное согласие до начала исследования;
- пол мужской и женский;
- число ОРВИ — больше 6 эпизодов в год;
- пациенты на амбулаторном наблюдении, вне острого респираторного заболевания, в том числе ЧБД с отягощенным аллергологическим анамнезом, с установленным диагнозом бронхиальной астмы, получающие базисную терапию;
- возраст больных — от 3 до 6 лет.

Критерии исключения из исследования:

- наличие гиперчувствительности, аллергические реакции на компоненты препарата;
- острая стадия респираторной инфекции;

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ-инфекция);
- несоблюдение пациентом назначений врача;
- применение других иммунокорректирующих препаратов за 12 нед до начала исследования и в период исследования.

Наблюдаемые дети были рандомизированы в группы на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы. Таким образом, в основную группу были включены 78 детей, из них 37 мальчиков и 41 девочка, у 25 (32%) детей отмечались частые осложнения течения ОРВИ (преимущественно фарингит, отит, бронхит), у 44 (56%) детей — сопутствующие аллергические заболевания (аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, бронхиальная астма). Всем детям основной группы был назначен пидотимод (Имунорикс) по 400 мг (1 флакон) в сутки ежедневно, продолжительность приема препарата составила 30 дней. В контрольную группу вошло 79 часто болеющих детей, из них 39 мальчиков и 40 девочек, у 23 (29%) из них отмечались частые осложнения течения ОРВИ (фарингит, отит и др.), в 47 (59%) случаях — аллергические заболевания (поллиноз, аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма). Дети контрольной группы не получали пидотимод, в лечении использовались средства рекомендованной комплексной терапии. Общая продолжительность наблюдения составила 6 мес, в течение которых было проведено 7 визитов в центры.

Во время визитов проводилась клиническая оценка состояния пациентов, оценка безопасности, переносимости и клинической эффективности препарата: средняя продолжительность эпизодов ОРВИ в течение периода наблюдения за детьми, тяжесть течения заболеваний, необходимость в приеме антибиотиков и длительность их использования при возникновении ОРВИ в периоде наблюдения, наличие осложнений в период лечения препаратом пидотимод. «Легкое» течение ОРВИ определяли при наличии умеренно выраженных катаральных явлениях, отсутствии симптомов интоксикации, подъеме температуры < 38°C. Профилактическая эффективность препарата оценивалась после его отмены в течение последующих 5 мес катамнестического амбулаторного наблюдения за пациентами основной и контрольной групп.

Основным критерием результативности являлось уменьшение количества заболеваний ОРВИ в течение всего периода наблюдения (6 мес). Кроме того, проводилась оценка показателей иммунологического статуса, а именно определяли IgA, IgE, ИФН  $\gamma$ , ИЛ 8 в сыворотке крови до начала и по окончании терапии через 30 дней, соответственно. Цитокины определялись иммуноферментным анализом ELISA на иммуноферментном анализаторе, иммуноглобулины определялись иммунотурбидиметрическим анализом на аппарате CLIMA MC-15. Использовались реактивы BIO SOURCE (США).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, дискретные признаки — в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Сравнение количественных показателей в группах осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, дискретных признаков — критерия Пирсона  $\chi^2$ . Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К концу первого месяца наблюдения 20 (26%) детей в основной группе перенесли ОРИ, тогда как в группе контроля переболели ОРИ 44 (56%) ребенка. К окончанию 2-го месяца в основной группе перенесли ОРИ 26 (33%) детей, в контрольной — 61 (78%) ребенок, соответственно. К 3-му месяцу наблюдения — 50 (65%) и 78 (99%) детей, соответственно, причем в контрольной группе 16 (20%) детей перенесли ОРИ повторно. К окончанию периода наблюдения (через 6 мес) — ОРИ перенесли 72 (92%) ребенка в основной группе и 79 (100%) — в контрольной (рис. 1).

В основной группе, получавшей пидотимод, легкое течение ОРИ было отмечено у 64 (83%) детей, тогда как в контрольной группе — у 44 (56%) пациентов. Среднетяжелое течение ОРИ отмечалось у 13 (17%) и 35 (44%) пациентов в сравниваемых группах, соответственно. У детей, получавших пидотимод, было выявлено значительно меньше случаев осложнений (проявляющихся преимущественно ринофарингитом, отитом и др.) в сравнении с группой контроля — у 12 (16%) и 34 (43%) детей, соответственно (рис. 2).

За период наблюдения антибактериальная терапия в связи с возникшими осложнениями ОРИ (преимущественно бронхита и отита) была проведена у 42 (53%) детей в группе контроля и у 14 (19%) детей — в основной группе. Необходимо отметить, что в первые 30 дней наблюдения, на фоне проводимой терапии пидотимодом, никто из пациентов в основной группе не нуждался в дополнительном назначении антибактериальных препаратов (рис. 3).

По данным иммунологического обследования были выявлены следующие результаты. В основной группе детей, получавших пидотимод, уровень IgA в динамике практически не изменялся. Стоит принять во внимание тот факт, что у ЧБД более чем в 50% случаев страдает выработка IgA. Для защиты от патогенов основное значение имеет секреторный компонент IgA, который в настоящей работе не исследовался.

Уровень IgE снизился у 42 (54%) пациентов, причем у 20 (26%) пациентов отмечалось уменьшение данного показателя более чем 1,5–2 раза, что свидетельствует о том, что применение пидотимода не вызывало аллергизацию. Так же можно сделать вывод, что применение пидотимода способствует переключению иммунного ответа на Th1 («зрелый») ответ.

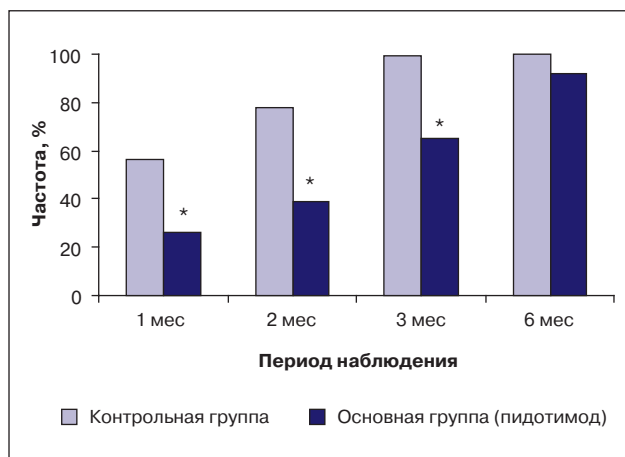
Отмечалось незначительное увеличение содержания ИФН  $\gamma$ . Это является свидетельством влияния пидотимода на вирусные инфекции, а также подтверждает факт, что пидотимод способствует «созреванию» иммунитета. К 30-му дню наблюдения отмечалось снижение ИЛ 8 более чем в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Нормализация содержания провоспалительного цитокина ИЛ 8 является одним из подтверждений иммунотропных механизмов, определяющих профилактический эффект препарата (рис. 4).

В контрольной группе пациентов не выявлено динамики уровня IgA и IgE. Также не выявлено каких-либо тенденций в изменении содержания ИФН  $\gamma$  и ИЛ 8.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пидотимод представляет собой иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. Применение Имунорикса в течение 30 дней способствовало снижению числа рецидивов ОРИ у ЧБД в течение 3 мес (включая период назначения препарата) в 2 раза. Течение ОРИ у детей, получавших пидотимод, было более легким (в 80% случаев), отличалось быстрым исчезновением признаков

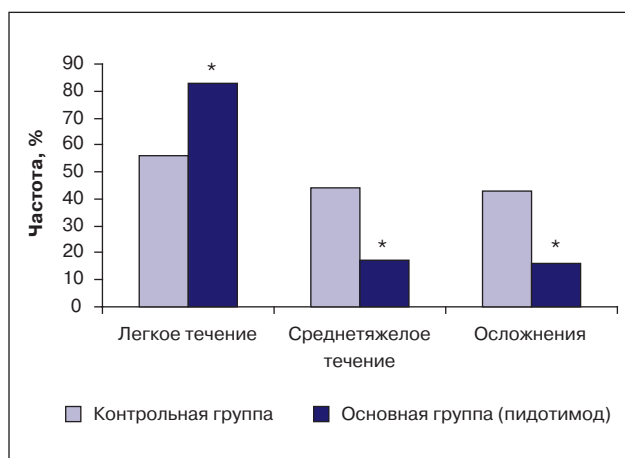
Рис. 1. Заболеваемость ОРИ в сравниваемых группах за период исследования



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в контрольной группе.

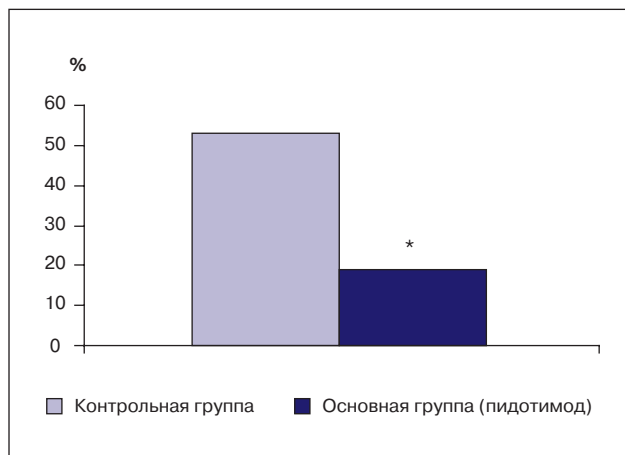
Рис. 2. Тяжесть течения ОРИ и частота осложнений, возникших у детей в сравниваемых группах за период исследования



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в контрольной группе.

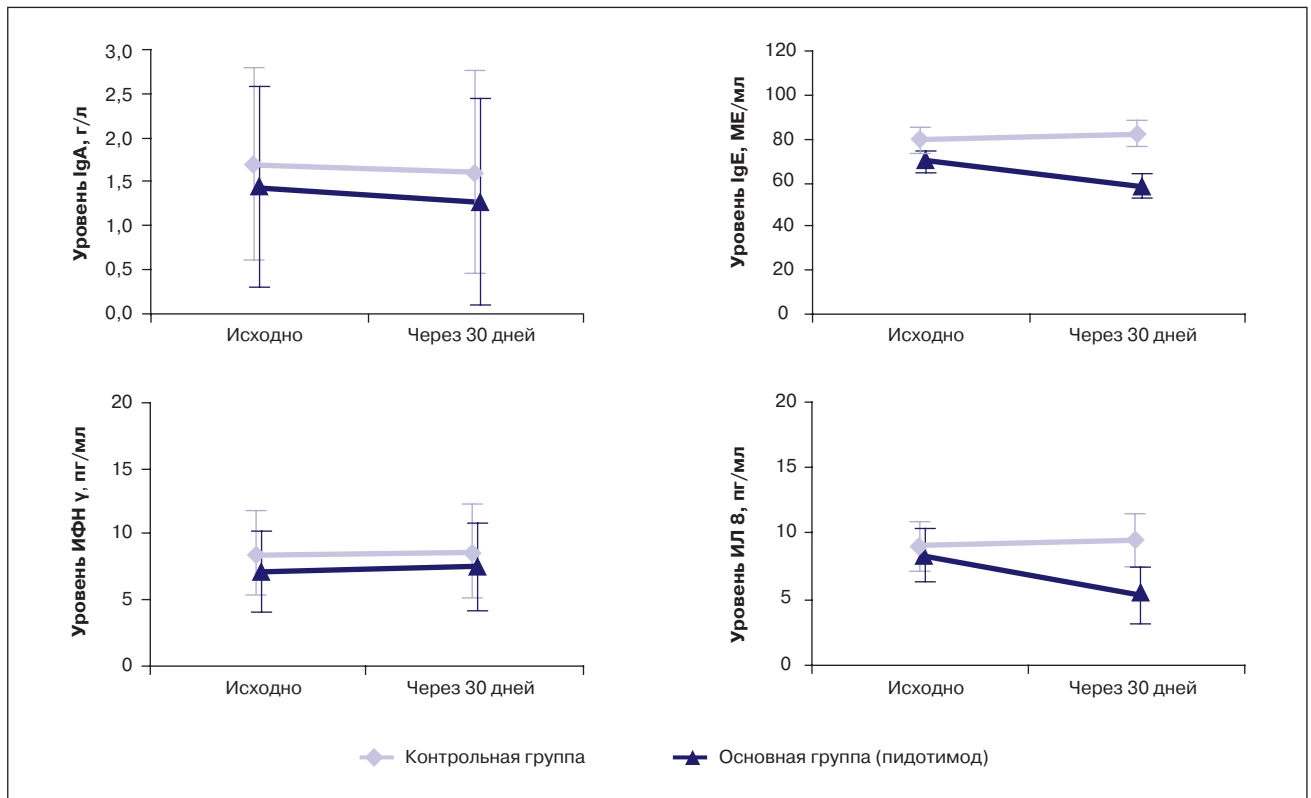
Рис. 3. Частота применения антибактериальной терапии



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в контрольной группе.

Рис. 4. Динамика иммунологических показателей у детей в сравниваемых группах



и симптомов инфекции и, соответственно, выздоровлением. Кроме того, на фоне применения препарата отмечено уменьшение количества осложнений в 3 раза, равно как и снижение потребности в дополнительном назначении антибактериальной терапии. Назначение пидотимода не увеличивало содержание IgE в сыворотке крови, то есть не вызывало аллергизацию детей. Нормализация содержания провоспалительного цитокина ИЛ 8 является одним из подтверждений иммуотропных механизмов, определяющих профилактический эффект препарата.

Изменения в содержании IgA и ИФН γ не были статистически значимыми, что вероятно связано с изначально сниженной способностью «компетентных» клеток к продукции данных веществ у детей с частыми респираторными инфекциями. Мы считаем, что минимально эффективный курс применения препарата пидотимод у ЧБД, для получения профилактического эффекта, должен составлять не менее 30 дней. Только таким образом, препарат пидотимод обеспечивает эффективную и надежную защиту при рецидивирующих респираторных инфекциях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (4). С. 112–114.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. С. 45.
3. Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Педиатр. фармакология. 2008. 5 (2). С. 12–20.
4. Маркова Т.П., Гаращенко Т.И., Чувилов Д.Т. Состояние иммунитета у детей с хроническими риносинуситами // Российская ринология. 1999. 1. С. 84.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2002. С. 73.
6. Черток Т.Я., Ниш Г. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. М., Медицина, 1987. 256 с.
7. Костинов М.П. Вакцинация детей с отклонениями в состоянии здоровья. М., Медицина, 1996.
8. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. В кн.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов, 1986.
9. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Л.: Медицина, 1978.
10. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007. 144 с.
11. Караулов А.В. Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. 7 (1). С. 96–100.
12. Coppi G., Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. 1994. 44 (12A). P. 1411–1416.
13. Migliorati G., D'Adamo, Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1992. 14. P. 737–748.
14. Chiarenza A., Iurato M.P., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. 1994. 74 (4–5). P. 262–266.
15. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. 1994. 44 (12A). P. 1417–1421.

**Original article**

*L. S. Namazova-Baranova<sup>1</sup>, S. M. Kharit<sup>2</sup>, I. A. Tuzankina<sup>3</sup>, T. N. Kozhevnikova<sup>4</sup>, T. E. Taranushenko<sup>5</sup>, A. A. Alekseeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Research Centre for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Scientific-Research Institute of Paediatric Infections, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Uralian Department of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg

<sup>4</sup> City Centre for Respiratory Disorders in Children, Tula

<sup>5</sup> Krasnoyarsk State Medical Academy

**Results of a multi-centre study of pidotimod therapy in the prevention of acute respiratory infections in ailing children**

Contacts:

*Leila Seimurovna Namazova-Baranova*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research of the Centre; Director, Scientific-Research Institute of Prophylactic Paediatrics and Rehabilitation Medicine, Research Centre for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences; Head, Chair of Allergology and Clinical Immunology, Faculty for Continuous Professional Education in Paediatrics, Moscow Medical Academy after the name of I. M. Sechenov.

Address: 2/62, Lomonosovskiy Prospekt, Moscow, 119991, tel.: (499) 783-27-93.

Article received: 01 March 2010, admitted for print: 05 April 2010.

*This article deals with a topical pediatric problem, frequent development of respiratory infections in children. The authors present the results of a Russian multi-centre study of the effectiveness and safety of pidotimod (Imunorix) in ailing children. It was demonstrated that 30-day pidotimod therapy resulted in decreased rates of acute respiratory infections and their complications (including those requiring antibacterial therapy) compared with control group children. Changes in serum immunological markers in pidotimod-treated patients were evaluated as well.*

*Key words: ailing children, acute respiratory infections, prophylaxis, pidotimod.*

Respiratory tract infections are the most common disorders of children. They account for over 90 % of all visits among patients seeking ambulatory medical assistance, particularly in the autumn and winter, and an increment is seen in many countries regardless of climate, geographic location, and socio-economic development of the country. Hence the issue of treatment and prevention of acute respiratory infections in children is still a focus of attention for paediatricians [1].

Children living in developed industrial countries are particularly prone to contract respiratory infections, and a certain paediatric population has an incidence rate exceeding that seen in other children. These children are conventionally called "children with recurrent respiratory infections" or "ailing children"; they require ambulatory follow-up [2]. The respiratory tract infection rate in ailing children is higher than 4 episodes per year or 1 episode per month, provided that an incidence peak is observed in that month (October through March).

Recurrent respiratory diseases result in impaired development and function of various organs and systems, such as the gastrointestinal tract, respiratory organs, and vegetative nervous system, promote reduction of immunological resistance, and interfere with compensatory adaptive mechanisms. As infections develop frequently, children spend less time out of doors and are thus more prone to rickets and retardation of physical and psychomotor development. Ailing children are commonly (and often unjustifiably) administered a considerable number of drugs, including antipyretics and antibiotics with immunosuppressive activity. Another important factor is the impaired social adaptation of ailing children. The high occurrence of infections results in significant economic burden for the parents and the state, limits adolescents in choosing their occupation, and affects their reproductive potential [2, 3].

Those children who have certain risk factors or chronic diseases precipitating infection (allergy, immunodeficient conditions, malignancies, immobile villus syndrome, etc.) are not considered ailing children. In most cases, these infections are not accompanied by clinically severe progression and do not lead to serious consequences, but nevertheless they often trigger development of chronic inflammatory processes in the respiratory system.

European studies have demonstrated that almost 5 % of children aged from 3 years to 6 years inclusive are ailing children and disease rates are distributed similarly in the two genders.

Russian studies have shown that the proportion of ailing children in the paediatric population varies within a wide range, from 15 % to 75 %, without any trend to decrease [4].

It is believed that an ailing child does not contract infections of other systems and organs with a frequency seen in the case of respiratory infections. At the same time, respiratory infections have no differences from those observed in normal-incidence paediatric groups as far as their type, duration, and aetiology are concerned. It appears that some hereditary factors may promote recurrent respiratory infections. In particular, more than one half of ailing children have at least one parent known to have been hypersensitive to respiratory tract infection in childhood. Only 9 % of ailing children have both parents without a childhood history of frequent respiratory infections [1].

There are different causes of hypersensitivity to respiratory tract infection. In general, all these causes can be divided into two large groups [3, 5]. The first group comprises causes related to altered immune response of the human body to unfavourable antenatal and perinatal factors; smoking parents (especially mother); and predisposition to Th2-type ("allergic") immune response. The second group unites causes due to multiple contacts with potential pathogens, which are manifested in patients with significantly compromised immune response by a new acute respiratory infection episode (first preschool days, unjustifiably multiple contacts inside the family and contacts of the family with other groups, unwarranted (not for a therapeutic indication) administration of antibiotics and antipyretics, poor sanitary knowledge and practice and improper care for children, unfavourable social and domestic environment).

Of significant importance is physiological immaturity of the child's immune system, which can be manifested by the following alterations: quantitative and functional T-lymphocyte deficiency, impaired production of cytokines, temporary IgG deficiency, partial IgA deficiency, deficient granulocyte chemotaxis, deficient antimicrobial activity, etc. It can be concluded that the immune system abnormalities in ailing children are unstable and transient.

Viruses play the leading role among all aetiological factors of acute respiratory infections in children; they account for 65 % to 90 % of all causes of these infections. Superimposing bacterial infection results in disease aggravation and increased risk of complications (otitis, sinusitis, tracheobronchitis, pneumonia, etc.).

Literature sources include few publications concerning clinical-immunological evaluation of ailing children. A number of investigators mention impaired interferon production in this patient population. Individual interferon producing capability is genetically determined, while antiviral resistance is very much dependent on interferon production before transmission of infection [6, 7]. Ailing children have decreased cell interferon-alpha-producing potential (5.7 units/mL) as compared with rarely infected children (11.3 units/mL). Ailing children have less distinct

seasonal patterns of interferon production (its levels are low in all seasons), whereas in rarely infected children cell interferon- $\alpha$ -producing potential is higher in the autumn and winter and lower in the summer and spring [8, 9].

A study of local immunity factors conducted in ailing children revealed decreased salivary concentrations of secretory IgA ( $15.9 \pm 0.95$  mg%) compared with rarely infected children ( $22.9 \pm 1.89$  mg%). Other findings include a somewhat reduced level of lysozyme activity in nasal secretion ( $22 \pm 0.2$  mcg/mL in ailing children and  $25 \pm 0.2$  mcg/mL in rarely infected children) [8, 9]. IgA levels and immunoglobulin fixation on mucous membranes are considered to be the most important factors responsible for anti-infectious resistance. Lysozyme inhibits antibacterial activity when present in a complex with sIgA and complement. Decreased sIgA and lysozyme production implies a local immunodeficiency in this patient population.

In ailing children, enzymatic systems are known to be affected at cell level. Decreased cell myeloperoxidase activity and increased alkaline phosphatase activity have been observed [6, 9]. HCT tests have demonstrated decreased functional activity of neutrophilic leukocytes [5]. A study conducted in ailing children with underlying otorhinolaryngological disorders demonstrated a statistically significant reduction both in relative and in absolute counts of EAC-POK (total B-lymphocyte population in the complement rosette formation reaction with sheep erythrocytes that form immune complexes with complement) and E-POK (T-cell population in the spontaneous rosette formation reaction with sheep erythrocytes), as well as elevated serum IgM. Abnormal immunoglobulinaemia was identified in the overwhelming majority of study subjects. Absolute B-lymphocyte counts were shown to be decreased in 18.8 % of children [9]. It can be concluded on this evidence that ailing children have no stable abnormalities in their immune status. These abnormalities are only transient by nature.

Therefore, the issue of prophylaxis and treatment for ailing children is of paramount importance. Numerous drugs positioned as immunomodulators (including those for children) have entered the domestic pharmaceutical market in recent years. Nevertheless, many of these drugs have proven unable to occupy a due place in the treatment of ailing children (although they were deemed promising theoretically). This is due to a number of causes, mainly to pharmacokinetic limitations, difficulties in translating in vitro model results into live systems (in vivo), insufficient knowledge of the mechanism and duration of effect, methodological errors identified in the effectiveness studies, and, most importantly, in the safety studies of these drugs.

Pidotimod (Imunorix) has been used successfully in Russia for 2 years now; its mechanism of action is related to its ability to normalize an immune response that for some reason has become abnormal; the effectiveness and safety of this agent has already been demonstrated by high-quality clinical trials. Pidotimod is a synthetic immunomodulator that has a peptide structure and high bioavailability when administered orally. Following ingestion, pidotimod is rapidly absorbed: its peak plasma concentration is attained in 1.5 hours, and the bioavailability is 43 % to 45 % regardless of the dose. The effectiveness of pidotimod has been investigated in the last 15 years in more than 60 controlled clinical studies of the highest evidence reliability level. In most cases, clinical studies were supplemented by determination of various immune parameters. The effectiveness and safety of this agent in paediatric practice have been investigated in 3,200 patients with acute and recurrent respiratory infections [3, 10, 11].

A review of results obtained in different studies has demonstrated that pidotimod is a safe immunomodulator effective both in prophylactic administration (monotherapy) and as a therapeutic agent. This drug is capable of augmenting effects of antibiotics and other drugs, which has been confirmed by results of controlled studies that recruited large samples of patients. Pidotimod helps eliminate infection symptoms faster thus promoting recovery and allowing to reduce concomitant medication. The mechanism of action of pidotimod has been well studied at cell and molecular levels; it is an agent listed in the WHO classification [11 – 15]. The aim of this multi-centre open-label controlled study was to evaluate the effectiveness and safety of a 30-day pidotimod therapy course for the prevention of acute respiratory infections in ailing children.



## PATIENTS AND METHODS

The study was conducted in 5 Russian cities: Moscow, Saint Petersburg, Tula, Krasnoyarsk, and Ekaterinburg. The trial enrolled a total of 157 ailing children.

Inclusion criteria:

- Informed Consent Form signed by the patient's parents prior to the study;
- male or female gender;
- frequency of acute respiratory infections: more than 6 episodes per year;
- patients under ambulatory follow-up, out of acute respiratory disease, including ailing children with a history of allergy, with an established diagnosis of asthma, receiving basic therapy;
- age: from 3 years to 6 years.

Exclusion criteria:

- hypersensitivity, allergic reactions to any of the drug's components;
- an acute stage of respiratory infection;
- severe concomitant diseases (diabetes mellitus, tuberculosis, chronic liver and kidney diseases, oncological diseases at any stage, HIV infection);
- patient's in compliance with the physician's prescriptions;
- use of other immunocorrective agents within the 12 weeks preceding the study and during the study.

All recruited children were randomized into study groups using random numbers generated by an application software. Therefore, the main group consisted of 78 children (37 boys and 41 girls); 25 children (32 %) had frequently had complicated acute respiratory infections (predominantly pharyngitis, otitis, and bronchitis), 44 children (56 %) suffered from concomitant allergic diseases (allergic rhinitis, pollen disease, atopic dermatitis, asthma). All main group children were administered pidotimod (Imunorix) 400 mg (one vial) once daily, this treatment course lasted 30 days. The control group comprised 79 ailing children: 39 of them boys and 40 girls, 23 children (29 %) had frequently had complicated acute respiratory infections (pharyngitis, otitis, etc.), 47 children (59 %) suffered from concomitant allergic diseases (pollen disease, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma). Control group children did not receive pidotimod; their treatment plan included agents recommended for complex therapy. The total duration of the follow-up period was 6 months: 7 study site visits were performed during this time.

Study visits included clinical assessment of the patient's general condition and safety, tolerability, and clinical effectiveness assessments for the studied drug: mean duration of acute respiratory infection episodes throughout the observation period, disease severity, need for antibiotic therapy, and duration of antibiotic therapy required for acute respiratory infections in the observation period, as well as development of complications during pidotimod therapy. The course of an acute respiratory infection was considered "mild" when the patient developed moderate catarrhal manifestations, no symptoms of intoxication, and body temperature elevation to under 38 °C. The prophylactic effectiveness of the drug was evaluated following its discontinuation, in the next 5 months of subsequent ambulatory follow-up instituted for subjects of both the main and the control groups.

The main effectiveness criterion was reduction in the number of acute respiratory infection episodes throughout the observation period (6 months). Besides, immunological status markers were evaluated: serum IgA, IgE, interferon-gamma, and interleukin-8 concentrations were determined prior to treatment and at 30 days after treatment discontinuation, respectively.

Cytokines were determined in an enzyme immunoassay (ELISA) on an immune enzyme analyzer, while immunoglobulins were determined by immunoturbidimetry using a CLIMA MC-15 device. Reagents provided by BIO SOURCE (USA) were utilized.

Statistical analyses of study results were carried out using the software package integrated into Microsoft Excel 2003. Quantitative parameters were presented as arithmetic mean  $\pm$  standard

deviation, while discrete parameters were presented as rates (proportion of positive observations in the total number of subjects). Quantitative results obtained for groups were compared using Student's t-test for independent samples, while discrete parameters were compared by means of Pearson's chi-square test. Obtained results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

By the end of the first month of observation, 20 children (26 %) in the main group had contracted an acute respiratory infection, whereas this number in the control group was 44 (56 %). By the end of the second month of observation, 26 children (33 %) in the main group had contracted an acute respiratory infection, and 61 children (78 %) in the control group, respectively. By the end of the third month of observation, 50 children (65 %) and 78 children (99 %) had had an infection, respectively, and 16 children (20 %) in the control group had had recurrent infections. By the end of the observation period (at 6 months), acute respiratory infections had developed in 72 children (92 %) of the main group and in 79 patients (100 %) of the control group (Figure 1).

A mild course of acute respiratory infections was seen in 64 pidotimod-treated children (83 %) of the main group and in 44 patients (56 %) of control group patients. A moderate course of acute respiratory infections was observed in 13 children (17 %) of the main group and in 35 patients (44 %) of control group patients, respectively. Children treated with pidotimod presented with a statistically significantly lower number of complications (predominantly manifested by rhinopharyngitis, otitis, etc.) as compared with the control group: 12 children (16 %) and 34 patients (43 %), respectively (Figure 2).

In the observation period, antibacterial therapy had to be administered due to developing complications of acute respiratory infections (primarily bronchitis and otitis) in 42 children (53 %) of the control group and in 14 children (19 %) of the main group. It has to be underlined that none of the main group, pidotimod-treated patients required additional administration of antibacterial therapy in the first 30 days of observation (Figure 3).

Immunological testing yielded the following results. Main group, pidotimod-treated patients had their IgA concentrations virtually unchanged in the process of observation. It should be taken into account that IgA production is compromised in more than 50 % of ailing children. The secretory component of IgA, which was not investigated in this study, has the great importance for anti-pathogen protection.

IgE concentrations decreased in 42 patients (54 %), and 20 patients (26 %) had their levels reduced by more than 1.5-fold or 2-fold, which is an indication that pidotimod therapy was not allergenic. We were also able to conclude that the administration of pidotimod helped switch immune response to the Th1 ("mature") type.

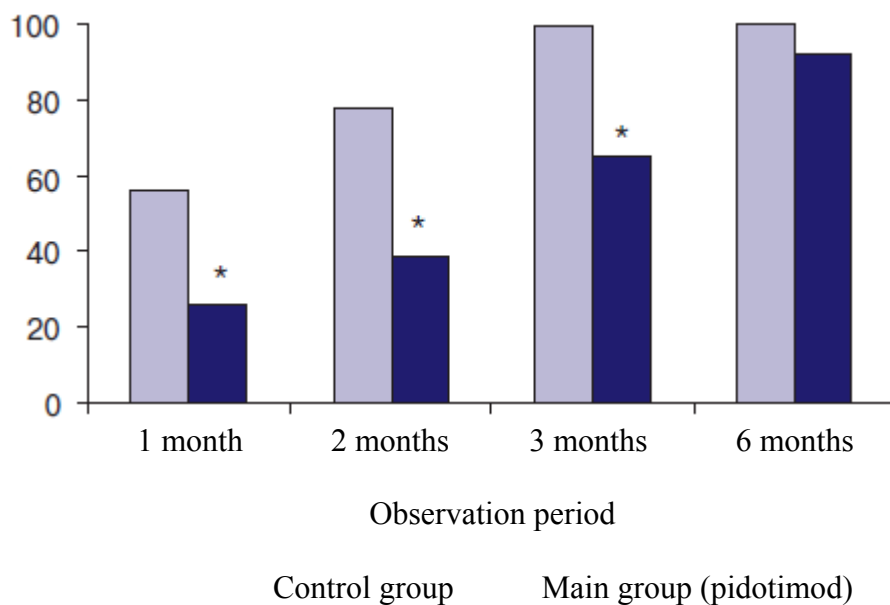
Insignificant elevations were observed in interferon-gamma concentrations. This is an evidence that pidotimod has an effect on viral infections, and also confirms the fact that pidotimod promotes "maturation" of immunity.

The interleukin-8 concentration was observed to have reduced by the 30<sup>th</sup> observation day by more than 1.5-fold compared with baseline ( $p < 0.05$ ). Normalization of the content of the pro-inflammatory cytokine interleukin-8 is yet another confirmation of the immunotropic mechanisms underlying the prophylactic effect of this drug (Figure 4).

No changes were observed in IgA or IgE concentrations in control group patients. There were also no trends in changing interferon-gamma and interleukin-8 levels.

Figure 1. Incidence of acute respiratory infections in the study groups throughout the observation period.

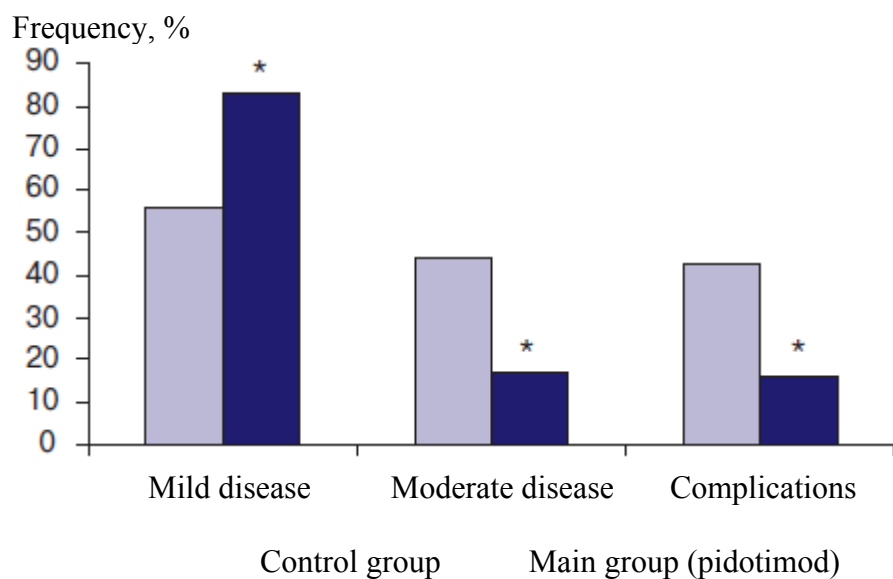
Frequency, %



Note.

\*  $p < 0.05$  – compared with the control group.

Figure 2. Severity of acute respiratory infections and rates of complications developing in children of the study groups throughout the observation period.

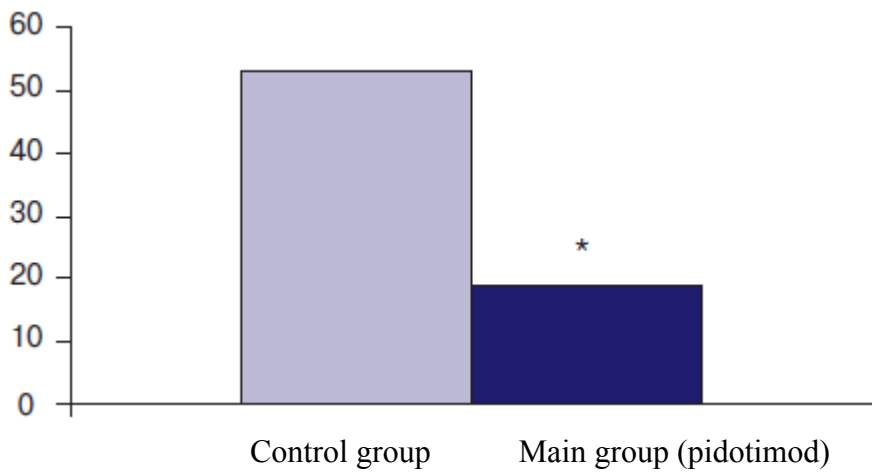


Note.

\*  $p < 0.05$  – compared with the control group.

Figure 3. Frequency of administration of antibacterial therapy.

Frequency, %

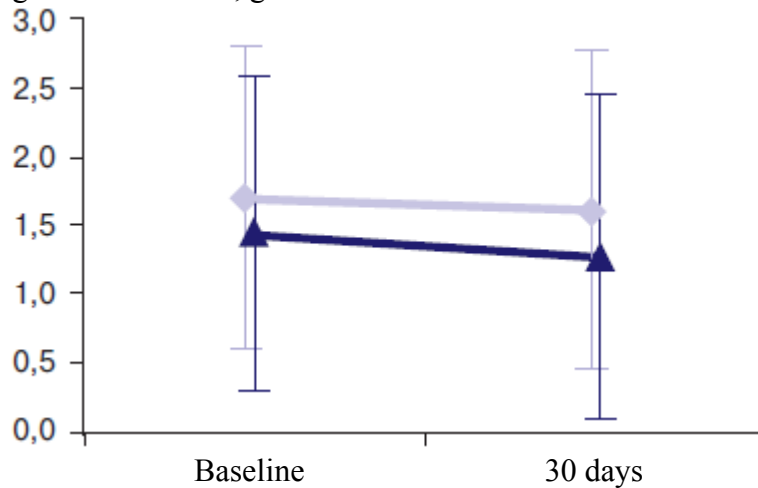


Note.

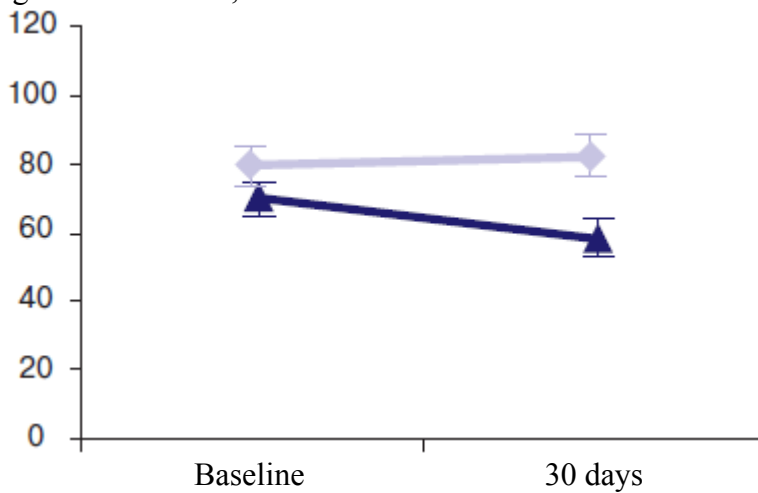
\*  $p < 0.05$  – compared with the control group.

Figure 4. Changes in immunological markers by study group.

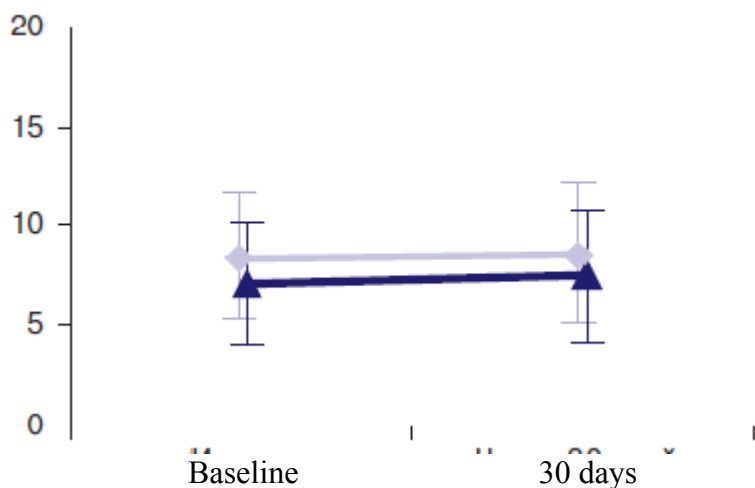
IgA concentration, g/L



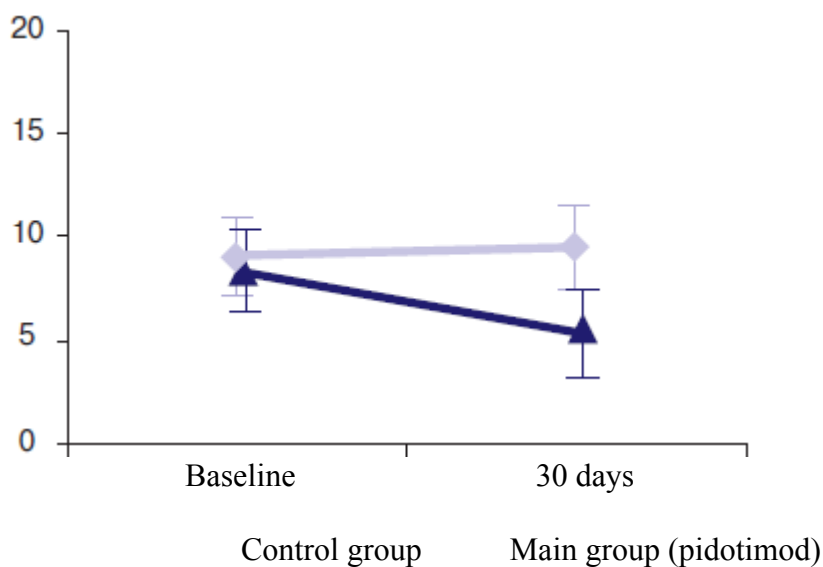
IgE concentration, IU/mL



Interferon-gamma concentration, pg/mL



Interleukin-8 concentration, pg/mL



## CONCLUSION

Pidotimod is an immunomodulator that is effective both in prophylactic application (monotherapy) and as a therapeutic agent. The 30-day Imunorix therapy course helped achieve a 2-fold reduction in the rate of acute respiratory infection recurrence in ailing children within a 3-month period (including the drug therapy period). Acute respiratory infections were milder in pidotimod-treated children (in 80 % of cases) and were characterized by rapid elimination of symptoms and signs of infection and, as a result, faster recovery. Besides, children receiving the drug were 3 times less likely to develop complications, and similarly had lower requirements of additional antibacterial therapy. The administration of pidotimod did not elevate serum IgE concentrations, i. e. had no allergenic effect on the children. Normalization of the content of the pro-inflammatory cytokine interleukin-8 is yet another confirmation of the immunotropic mechanisms underlying the prophylactic effect of this drug. The changes in IgA and interferon-gamma were not statistically significant, which was most probably due to a low baseline potential of “competent cells” to produce these substances in children suffering from frequent respiratory infections. We believe that the minimum duration of an effective pidotimod therapy course in ailing children should be 30 days to allow a prophylactic effect. This is the only way that pidotimod can ensure effective and reliable protection in patients with recurrent respiratory infections.

## References:

1. Таточенко В. К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. 3 (4). С. 112–114.
2. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. С. 45.
3. Намазова Л. С., Волков К. С., Торшхоева Р. М., Алексеева А. А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Педиатр. фармакология. 2008. 5 (2). С. 12–20.
4. Маркова Т. П., Гаращенко Т. И., Чувиров Д. Т. Состояние иммунитета у детей с хроническими риносинуситами // Российская ринология. 1999. 1. С. 84.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2002. С. 73.
6. Черток Т. Я., Нибш Г. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. М., Медицина, 1987. 256 с.
7. Костинов М. П. Вакцинация детей с отклонениями в состоянии здоровья. М., Медицина, 1996.
8. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. В кн.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов, 1986.
9. Шварцман Я. С., Хазенсон Л. Б. Местный иммунитет. Л.: Медицина, 1978.
10. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007. 144 с.
11. Караулов А. В. Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. 7 (1). С. 96–100.
12. Coppi G., Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. 1994. 44 (12A). P. 1411–1416.
13. Migliorati G., D'Adamio, Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1992. 14. P. 737–748.
14. Chiarenza A., Iurato M. P., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. 1994. 74 (4–5). P. 262–266.
15. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. 1994. 44 (12A). P. 1417–1421.