

## Практика применения иммуномодуляторов для лечения тонзиллитов, развившихся на фоне первичной иммунизации ТЭОВАК

В. П. БОНДАРЕВ, С. А. МЕЛЬНИКОВ, Е. Е. ШАГАРОВ,  
Н. К. ЧЕРНИКОВА, В. И. ГУТОВА, Т. В. ДОРОХИНА, Т. А. БОНДАРЕВА

Филиал федерального государственного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» – «Вирусологический Центр», *Сергиев Посад*

### Experience with Use of Immunomodulators in Treatment of Tonsillitis Developed at the Background of Preimmunization by Teovac

V. P. BONDAREV, S. A. MELNIKOV, E. E. SHAGAROV, N. K. CHERNIKOVA,  
V. I. GUTOVA, T. V. DOROKHINA, T. A. BONDAREVA

Virological Centre Central Research Institute No. 48 of the Ministry of Defense of the Russian Federation, *Sergiev Posad*

Проведены исследования по лечению поствакцинальных реакций у людей на ТЭОВаК с помощью иммуномодуляторов. Показано, что наиболее эффективными являются схемы лечения, предусматривающие применение препарата виферона или сочетанное использование арбидола и ликопада. Сроки купирования признаков реакции в этих случаях были значительно меньше, чем при лечении полиоксидонием. Использование иммуномодуляторов для купирования поствакцинальных реакций не оказывало влияния на напряженность иммунитета к вирусу вакцины.

*Ключевые слова: иммуномодуляторы, ТЭОВаК, тонзиллит, поствакцинальная реакция, лечение.*

The use of immunomodulators in the treatment of subjects with postvaccinal reactions to TEOVac was investigated. The most effective schemes were shown to be those with the use of viferon or combination of arbidol and licopide. The terms of the response signs cupping off were much shorter vs. the cases treated with polyoxidonium. The immunomodulating factors did not affect the intensity of the immunity to the vaccine virus.

*Key words: immunomodulators, TEOVac, tonsillitis, postvaccinal reaction, treatment.*

Вопросы повышения безопасности оспопрививания включают не только предупреждение развития вакцинальных реакций, но и возможность их лечения для предотвращения поствакцинальных осложнений. Наиболее эффективными средствами лечения являются специфические медицинские средства защиты. Учитывая широкий спектр действия неспецифических иммуномодуляторов, их также можно использовать для этих целей при отсутствии специфических средств защиты.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения иммуномодуляторов для лечения местных поствакцинальных реакций и их влияния на формирование уровня противоспешных вируснейтрализующих антител у добровольцев после иммунизации ТЭОВаК в ходе проведения клинических испытаний препарата.

### Материал и методы

Для иммунизации добровольцев применяли ТЭОВаК (вакцина оспенная эмбриональная живая, таблетки). В испытаниях использовали препарат со специфической активностью  $4,7 \times 10^6$  ООЕ, приготовленный в соответствии с РП № 1118-01. Качество препарата контролировали по методикам, изложенным в ФСП 42 — 0102-0906-01. Иммунизировали взрослых людей, ранее никогда не прививавшихся против ортопоксвирусных инфекций.

Для лечения поствакцинальных реакций у добровольцев применяли следующие коммерческие препараты:

- арбидол, капсулы по 100 мг, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия;
- виферон-1, суппозитории ректальные, 150000 МЕ, ООО «Ферон», Россия;
- виферон, мазь, 40000 МЕ, ООО «Ферон», Россия;
- ликопад, таблетки по 10 мг, «Пептек», Россия;
- полиоксидоний, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, флаконы по 6 мг, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО, Россия.

### Результаты и обсуждение

Проблема оспопрививания в условиях практического отсутствия популяционного иммунитета к ортопоксвирусам по-прежнему остается

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6. Вирусологический центр

**Таблица 1.** Сроки появления поствакцинальных реакций у привитых ТЭОВак, находившихся на лечении в стационаре

| Номер группы | Срок появления симптомов после вакцинации, сут, $x_{cp} \pm \delta$ |                 |           | Срок поступления в стационар после иммунизации, сут, $x_{cp} \pm \delta$ |
|--------------|---|-----------------|-----------|--|
|              | общая реакция (лихорадка)   | местная реакция |           |  |
|              |   | лимфаденит      | тонзиллит |  |
| 1            | 6,3±2,1   | 8,3±0,6         | 8,3±0,6   | 8,3±0,6  |
| 2            | 6,0±1,4   | 7,0±1,4         | 6,5±0,7   | 7,5±0,7  |
| 3            | 6,0±0   | 7,0±1,4         | 7,0±1,4   | 8,5±0,7  |

**Таблица 2.** Купирование вакцинальных реакций у привитых ТЭОВак, принимавших иммуностимуляторы

| Номер группы | Наименование иммуномодулятора | Срок купирования, сут, $x_{cp} \pm \delta$ |             |            | Продолжительность нахождения в стационаре, сут, $x_{cp} \pm \delta$ |
|--------------|-------------------------------|--|-------------|------------|---|
|              |                               | лихорадки                                  | лимфаденита | тонзиллита |   |
| 1            | Виферон                       | 3,7±4,6                                    | 7,0±0       | 5,3±4,7    | 4,7±0,7   |
| 2            | Арбидол + ликопад             | 5,5±0,5                                    | 7,0±0       | 7,0±0      | 5,5±0,5   |
| 3            | Полиоксидоний                 | 8,0±8,0                                    | 10,0±2,0    | 12,0±0     | 10,0±2,0  |

актуальной. Её решение требует разработки более безопасных оспенных вакцин и способов их применения, предотвращающих развитие вакцинальных реакций и осложнений.

Одним из перспективных препаратов является ТЭОВак [1], предназначенный для перорального применения — наиболее физиологичного и безвредного пути введения вируса в организм. Кроме того, необходим поиск средств лечения вакцинальных реакций, которые, не влияя на напряженность иммунитета, могли бы предотвратить поствакцинальные осложнения. В последние годы в качестве противовирусных средств всё чаще применяют иммуномодуляторы, повышающие неспецифическую иммунорезистентность организма и активизирующие иммунную систему [2].

В ходе клинических испытаний вакцины ТЭОВак при первичной иммунизации взрослых людей у семи добровольцев, условно разделенных на три группы, с 6 по 9 сутки были зарегистрированы поствакцинальные реакции средней степени тяжести, выражающиеся в повышении температуры тела выше 37,5°C, развитии тонзиллитов и лимфаденитов. Сроки развития основных симптомов реакции в каждой из трёх групп были практически одинаковыми. Лечение добровольцев было начато в условиях стационара на 7—9 сутки после вакцинации (табл. 1).

Тактику лечения определяли исходя из патогенеза вакцинальных реакций, который обусловлен взаимодействием трёх основных факторов: влиянием вируса вакцины, обострением инфекций, вызванных условно-патогенными бактериальными возбудителями, а также изменением иммунной реактивности организма. Для терапии использовали антибиотики, которые выбирали индивидуально в зависимости от чувствительности к ним микрофлоры (пенициллин, ампициллин, амоксициллин или цефазолин инъекционно, а также амоксициллин или ципрофлоксацин перорально), и иммуностимуляторы трёх различных классов (препарат интер-

ферона — виферон, низкомолекулярный индуктор интерферона — арбидол и иммуномодуляторы широкого спектра действия — ликопад и полиоксидоний). Иммуномодуляторы за счёт влияния на неспецифические факторы иммунитета оказывают противовирусное действие [2], препятствуют дополнительному снижению иммунологической реактивности организма после антибиотикотерапии [3] и обуславливают формирование полноценного иммунного ответа на введение вакцины. Трём волонтерам (первая группа) назначали виферон в свечах по 150000 МЕ два раза в сутки, причем в одном случае препарат применяли также местно в виде мази. Двух добровольцев (вторая группа) лечили арбидолом в капсулах (по 100 мг четыре раза в сутки) и ликопадом в таблетках (по 10 мг один раз в сутки). Двум волонтерам (третья группа) вводили полиоксидоний внутримышечно, по 6 мг один раз в сутки. Кроме того, использовали симптоматические средства лечения, одинаковые для всех добровольцев.

Результаты лечения вакцинальных реакций по комплексной схеме, с применением иммуномодуляторов, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что наиболее эффективной из изученных является схема лечения, включающая виферон. Сроки купирования всех указанных признаков реакции в этом случае были значительно меньше. Совместное назначение антибиотиков с арбидолом и ликопадом купировало симптомы реакции в более поздние сроки по сравнению с группой, принимавшей виферон, но значительно превосходило по эффективности совместную антибиотикотерапию с полиоксидонием. Если в первых двух группах они колебались в среднем от 3,7 до 7,0 сут, то в третьей группе симптомы исчезали не ранее, чем через 8 сут, а остаточные явления тонзиллита прошли только через 12 сут. Вместе с тем, несмотря на приём антибиотиков, все добровольцы, лечившиеся иммуностимуляторами, ответили на вакцинацию

ТЭОВак выраженным иммунным ответом. Уровень противооспенных вируснейтрализующих антител через месяц после иммунизации у добровольцев, прошедших курс лечения, был выше защитного ( $\geq 1:40$ ). Медиана титра вируснейтрализующих антител составила 1:250, что сопоставимо с уровнем антител у добровольцев, не принимавших химиопрепараты. Указанные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния иммуномодуляторов на формирование уровня противооспенных антител у людей.

Представленные данные согласуются с ранее полученными результатами о высокой эффективности интерферона и его индукторов в отношении ортопоксвирусной инфекции [4] и позволяют рекомендовать виферон и арбидол с

ликопидом в качестве средств лечения вакцинальных реакций при оспопрививании.

## Выводы

1. Изученные схемы применения иммуномодуляторов обладают различной степенью эффективности в отношении поствакцинальных реакций, развившихся на фоне первичной иммунизации ТЭОВак. Наибольшую эффективность продемонстрировали препарат интерферона — виферон и индуктор интерферона — арбидол в сочетании с ликопидом.

2. Применение иммуномодуляторов ускоряет сроки купирования реакций и не влияет на формирование уровня противооспенных вируснейтрализующих антител у людей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. Раздел 4. Медицинские иммунологические препараты. М.: 2001.
2. Бесунова Н. Н., Леонова Г. Н., Запорожец Т. С. Иммунокорректоры в комплексном лечении вирусных инфекций. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2006; 3: 11—117.
3. Костинов М. П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: 2006.
4. Логинова С. Я., Богатиков Г. В., Приходько А. В., Полозов А. И. Изучение эффективности рекомбинантного L2-интерферона и его индукторов на приматах при ортопоксвирусной инфекции. Вopr вирусол 1997; 4: 186—188.