

Медико-биологический научно производственный комплекс  
**Цитомед**

**ТИМОГЕН**  
**В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ**  
**ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОНИЙ**  
**(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

Санкт-Петербург  
2007

Органы дыхания являются одним из важнейших компонентов системы метаболизма, осуществляющих транспорт кислорода в ткани и удаление во внешнюю среду двуокиси углерода. Анатомически органы дыхания можно разделить на два основных отдела: воздухоносные пути и респираторный отдел легких. В свою очередь воздухоносные пути также принято делить на два отдела: верхние дыхательные пути (полость носа, носоглотка, ротовая часть глотки) и нижние дыхательные пути (гортань, трахея, вне- и внутрилегочные бронхи). Главная функция дыхательной системы – газообмен. Кроме того, дыхательные пути выполняют и другие функции: барьерно-очистительную, метаболическую, фильтрационную, иммунную, нейроэндокринную и др. В этой связи становится понятным, что нарушения любой из этих функций может приводить к развитию патологического состояния во всем организме. Не случайно состояние органов дыхания является основным предметом сразу нескольких отраслей медицины. Так, патология верхних дыхательных путей исследуется оториноларингологами, изучение физиологии и патологии бронхолегочного аппарата основной предмет пульмонологии, инфекционными заболеваниями органов дыхания занимаются специалисты по инфекционным болезням, этиологии, патогенез и лечение туберкулеза – предмет исследований фтизиатрии, а бронхиальная астма в равной степени интересует пульмонологов и иммунологов. Столь пристальное внимание медицинских специалистов к указанным проблемам в значительной мере связано с огромным спектром заболеваний, развивающихся в разных отделах дыхательной системы. Так, по данным ВОЗ в европейских странах хроническими обструктивными болезнями легких страдает около 15% населения. Бронхиальной астмой болеет около 5% населения промышленно развитых стран. Острые респираторные заболевания ежегодно принимают характер эпидемии в большинстве развитых стран мира. Отметим, что в этиологии если не большинства, то очень многих заболеваний органов дыхания существенная роль принадлежит патогенным и условно-патогенным вирусам, бактериям и в меньшей степени грибам. Среди них наибольшее значение имеют респираторные вирусы (миксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус), микобактерии, пневмококки, коринобактерии, микоплазмы, грибы рода *Candida*, а из простейших – пневмоцисты.

В патогенезе заболеваний дыхательных путей существенная роль принадлежит изменениям в системе иммунитета. В ряде случаев эти изменения не выходят за пределы нормореакции, развивающейся в ответ на патогенное воздействие. В других случаях – патоген приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния. Некоторые заболевания могут развиваться только на фоне уже существующего первичного или вторичного иммунодефицита. Так, например, для хронического бронхита типичным является угнетение Т-звена иммунитета, отмечающееся в среднем у 52% больных, снижение активности В-звена наблюдается у 27% больных, а дисфункция фагоцитов – в 49% случаев. Таким образом, при заболеваниях дыхательных путей наблюдается комплекс изменений во всех звеньях иммунитета, которые можно квалифицировать как вторичное иммунодефицитное состояние, требующее включения в состав комплексной терапии препаратов иммуномодулирующей направленности.

Терапия любых заболеваний, сопровождающихся иммунными сдвигами, всегда требует комплексного подхода, при котором этиотропные средства применяются в комплексе с иммуномодулирующими препаратами. Семейство иммуномодуляторов насчитывает несколько десятков препаратов, и число их продолжает пополняться. Некоторые из них были с разным успехом испытаны в клинической практике, в том числе и в пульмонологии. Определенным итогом этих исследований явилась монография «Иммункоррекция в пульмонологии», выпущенная коллективом автором под руководством академика АМН А.Г. Чучалина в 1989 году. С момента выхода этой монографии многое изменилось как в наших представлениях относительно иммунологии заболеваний органов дыхания, так и в методах и средствах иммуннокоррекции. Учитывая, что система иммунитета является составной частью целостного организма, сам термин «иммункоррекция», если он не подразумевает заместительную терапию, представляется не вполне корректным. Более точным является термин «биорегулирую-

щая терапия», особенно тогда, когда применяемый препарат обладает достаточно широким спектром биологических эффектов.

К числу таких средств относятся биорегулирующие пептиды, в частности, пептидные тимомиметики. Среди них наиболее исследованы дипептид  $\alpha$ -l-glu-l-trp - лекарственные формы: ТИМОГЕН натрий (Россия), IM862 (США), *Oglufanide disodium* (Австралия);  $\gamma$ -l-glu-l-trp - лекарственная форма Бестим;  $\alpha$ -l-lys-l-glu - лекарственная форма Вилон. Разработаны также и более крупные пептиды, содержащие 3 – 5 аминокислот. Часть из них находятся на доклинических испытаниях – Вилон; другие препараты зарегистрированы в качестве лекарственных средств, но производятся в ограниченных количествах – Бестим; третьи широко применяются в клинической практике – ТИМОГЕН.

ТИМОГЕН представляет собой моновалентную соль  $\alpha$ -l-глутамил-l-триптофана. Подчеркнем, что ТИМОГЕН не содержится в гидролизатах тимуса, таких как тималин или Т-активин, поэтому отнесение ТИМОГЕНА к числу синтетических пептидов тимуса неправомерно. ТИМОГЕН самостоятельное химическое соединение, воспроизводящее свойства гормона тимуса вероятно за счет взаимодействия с другими полипептидами в пептидном регуляторном каскаде.

Исследования биологических и иммунологических свойств препарата показали, что ТИМОГЕН:

- оказывает выраженное модулирующее влияние на реакции иммунитета и неспецифической защиты;
- усиливает процессы дифференцировки лимфоцитов, индуцируя экспрессию и репуляцию дифференцировочных рецепторов;
- способствует нормализации измененных показателей врожденного иммунитета;
- активирует внутриклеточные биохимические процессы в иммунокомпетентных клетках, что проявляется в увеличении содержания цАМФ и цГМФ и соответственно активности фосфодиэстераз;
- нормализует состояние гемостаза.

В процессе фармакологических исследований ТИМОГЕНА были разработаны две лекарственные формы препарата: ТИМОГЕН 0,01% раствор для парентерального применения, ТИМОГЕН спрей назальный дозированный 25 мкг/доза. Логичным продолжением этих работ, позволившим существенно повысить эффективность ТИМОГЕНА при лечении вирусных инфекций, стал новый комплексный препарат Цитовир-3, включающий, кроме ТИМОГЕНА, бендазол и кислоту аскорбиновую. Последней по времени разработанной лекарственной формой стал ТИМОГЕН крем для наружного применения.

ТИМОГЕН показан при лечении вторичных иммунодефицитных состояний любого генеза у взрослых и детей. Важно отметить, что максимальной терапевтической эффективностью удастся достичь при применении иммуномодулятора в комплексе со средствами этиотропной терапии.

Препарат не токсичен, не обладает аллергенностью, эмбриотоксичностью и тератогенностью. За 20-летний период применения препарата не зарегистрировано ни одного случая каких-либо побочных реакций или осложнений. ТИМОГЕН противопоказан только при индивидуальной непереносимости.

**Применение ТИМОГЕНА при хронических неспецифических заболеваниях легких.** Предложенный в 1959 году и пересмотренный в 1962 году термин ХНЗЛ применяется достаточно ограниченно, чаще всего в русскоязычной литературе, а в руководстве по болезням органов дыхания, выпущенном под редакцией акад. РАМН Н.Р. Палеева в 2000 году, этот термин не употребляется, а каждое заболевание, входящее в группу, рассматривается отдельно. Тем не менее, мы сочли возможным придерживаться при изложении имеющихся результатов именно этого термина, исходя скорее из дидактических соображений.

В группу хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) принято объединять различные по локализации и патогенезу заболевания, имеющие ряд общих клинических,

функциональных и морфологических проявлений, таких, в частности, как кашель, одышка, нарушения проходимости легких. По нозологическим формам в группу объединены диффузный хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая пневмония, эмфизема легких, бронхиальная астма. Имеется множество причин, приводящих к развитию ХНЗЛ. Среди них наибольшее значение имеют пороки развития бронхолегочной системы, нарушения функционирования мукоцилиарного аппарата, хронические заболевания ЛОР-органов, активное и пассивное курение, хроническое воздействие пневмотропных ксенобиотиков и другие факторы, приводящие к снижению системной и местной иммунореактивности. Именно вследствие этих причин ХНЗЛ наиболее широко распространены в промышленно развитых странах мира. В настоящее время заболеваниями, отнесенными к группе ХНЗЛ, в разных странах страдает от 5 до 10% населения.

Клиническая картина ХНЗЛ имеет много общих черт. Заболевания проявляются умеренно выраженными явлениями хронической интоксикации, усиливающейся в периоды обострений. Наиболее типичными признаками обострения являются частый кашель с мокротой, особенно по утрам. При аускультации наиболее типичным являются влажные средние- и мелкопузырчатые хрипы, выслушиваемые над зоной поражения в период ремиссии и распространяющиеся на все легкое при обострении. У части больных наряду с влажными прослушиваются и сухие хрипы, что типично для бронхообструктивного синдрома.

Выраженность клинических проявлений зависит от локализации и объема поражения. Наиболее яркая клиническая картина наблюдается при поражении левой нижней доли, особенно в сочетании с поражением языковых сегментов. При других локализациях очага клиническая картина выражена нечетко, либо отсутствует совсем. Рентгенологически у больных отмечаются признаки ателектазов и пневмосклероза. У большинства больных наблюдается вентиляционная недостаточность различной степени выраженности.

Течение ХНЗЛ характеризуется сменой ремиссий и обострений. Последние возникают обычно на фоне ОРВИ и протекают по бронхитическому типу. Клиника обострений зависит от характера поражения и тяжести болезни. Лечение обострений занимает до 6 недель. В ряде случаев обострение ХНЗЛ сопровождается развитием острой пневмонии, что существенно утяжеляет заболевание и требует дополнительных терапевтических усилий.

Характерной чертой патогенеза любого заболевания, отнесенного к группе ХНЗЛ, являются нарушения системного и местного иммунитета. Последнее имеет особое значение, поскольку именно слизистая оболочка бронхов может послужить входными воротами инфекции при обострении заболевания.

Общепризнанно, что Т-клетки играют центральную роль иммунопатологических процессах, развивающихся при ХНЗЛ. Изменения в Т-звене проявляются снижением экспрессии CD3<sup>+</sup>- и особенно CD4<sup>+</sup>-рецепторов лимфоцитов периферической крови. Одновременно наблюдается снижение содержания Т-клеточного рецептора (TCR) на поверхностной мембране клеток. Параллельно происходит увеличение числа сенсibilизированных лимфоцитов, а также возрастание ферментативной активности и пролиферации Т-клеток в ответ на специфические антигены. Структурно-функциональные изменения в Т-звене иммунитета сопровождаются увеличением продукции провоспалительных цитокинов и интерферона- $\gamma$ .

В В-звене отмечено угнетение экспрессии рецепторов CD19 и снижение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgG в сыворотке крови. Одновременно отмечается увеличение синтеза антител, специфичных для этиологии заболевания и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов. В тоже время, В-клеточный дефицит при бронхолегочной патологии не считается ведущим механизмов иммунопатогенеза, более существенными с точки зрения тяжести течения, эффективности терапии и прогноза являются изменения в фагоцитарном звене, относящемся к системе врожденного иммунитета. При этом важно отметить, что прогностически значимыми являются не только системные нарушения, но и состояние местного иммунитета респираторного тракта.

Состояние местного иммунитета при ХНЗЛ имеет важнейшее значение для лечения и прогноза патологического процесса. Изменения в местных реакциях иммунной защиты весь-

ма разнообразны и в значительной степени коррелируют с конкретным видом ХНЗЛ. Наиболее часто отмечаются изменения баланса про- и противовоспалительных компартментов. Так, при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в респираторных отделах отмечено увеличение содержания и функциональной активности CD8 клеток и дендритных клеток, несущих хемокиновый рецептор CXCR6. При иммунохимическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов выявлено увеличение CD3<sup>+</sup> лимфоцитов, особенно значительное на фоне обструкции. Одновременно отмечалось увеличение синтеза ИЛ1β, ИЛ6 и интерферонов -α и -γ. На фоне хронического воспалительного процесса в бронхиальном дереве наблюдалось достоверное увеличение концентрации β-дефенсина-1 и -2 в биоптатах слизистой оболочки. В плазме крови у этих больных отмечено увеличение концентрации только β-дефенсина-2.

Существенную роль в патогенезе воспалительных заболеваний, особенно при хроническом бронхите, играют гладкомышечные волокна дыхательных путей (ГВДП), выполняющие не только функцию регулирования просвета бронхов, но продуцирующие также хемокины и цитокины, в том числе тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП). Показано, что культивирование ГВДП с ИЛ-1 или TNFα увеличивает содержание мРНК ТСЛП.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что иммунные нарушения играют важную, если не ведущую, роль в патогенезе всех ХНЗЛ. Именно эти нарушения являются одной из предпосылок хронизации процесса и периодических обострений. С другой стороны, иммунные нарушения являются патогенетическим обоснованием применения пептидных биорегуляторов, в первую очередь ТИМОГЕНА, в комплексном лечении ХНЗЛ.

При лечении любой формы хронического бронхита ТИМОГЕН позволяет достичь существенного клинического результата. Препарат при этом заболевании можно вводить внутримышечно по 1 мл (100 мкг) 1 раз в день на протяжении 7 – 10 дней, либо ингаляционно по 200 мкг а сутки (4 сеанса по 2 распыла в каждом) на протяжении 7 – 10 дней. После окончания терапии у больных, получавших ТИМОГЕН, наблюдается увеличение количества Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD4 субпопуляции при сохранении исходного количества CD8 лимфоцитов (табл. 1) Одновременно прослеживается отчетливая тенденция к восстановлению нормального содержания НК -клеток. Отмечена также активация реакции бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин (РБТ на ФГА). У больных, получавших только традиционную терапию, по большинству показателей иммунного статуса отмечается лишь тенденция к восстановлению.

Клинически ответная реакция проявляется снижением тяжести симптоматики. Средняя продолжительность комплексного лечения с ТИМОГЕНОМ составила 19,00±0,85 дня, а при традиционном лечении – 23.06±1,35 дня (различия достоверны, p.<0,05). После применения ТИМОГЕНА у больных значительно реже возникали рецидивы заболевания, как правило, протекали они без синдрома бронхообструкции. Продолжительность периода обострений сокращается в среднем на 5 – 7 дней. Следует также отметить, что повторное применение ТИМОГЕНА при обострении бронхита не сопровождается снижением фармакологического эффекта или привыканием к препарату.

Таблица 1.

Иммунологические показатели периферической крови у больных хроническим гнойно-обструктивным бронхитом до и после лечения (Литвинова и др., 1994)

Показатель	Традиционное лечение		Применение ТИМОГЕНА		Здоровые доноры
	до лечения	после	до лечения	после	

Т-клетки, %	34,3±1,6	38,5±1,5	35,2±1,6	45,6±1,7	58,2±1,6
В-клетки, %	18,6±0,2	18,1±0,3	18,5±0,2	17,1±0,2	16,3±0,2
CD4 <sup>+</sup> , %	32,5±1,4	33,1±1,4	31,9±1,3	40,7±1,4	48,4±1,3
CD8 <sup>+</sup> , %	23,6±0,9	22,5±1,0	23,8±0,9	22,0±0,8	21,8±0,6
РБТ на ФГА отн. ед.	45,1±1,6	50,6±1,8	45,2±1,6	58,2±1,6	70,2±0,6
IgG, г/л	14,8±0,3	14,2±0,4	14,7±0,27	13,8±0,3	13,3±0,2
IgM, г/л	1,3±0,03	1,3±0,03	1,3±0,03	1,4±0,03	1,3±0,03
IgA, г/л	2,1±0,05	2,1±0,05	2,2±0,04	2,2±0,05	2,0±0,04
С <sub>3</sub> -компонент комплемента, г/л	0,9±0,01	0,8±0,01	0,9±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01
НСТ-тест, %	10,5±0,2	10,0±0,2	10,3±0,18	9,3±0,2	9,1±0,2
NK-клетки, %	22,3±0,5	20,8±0,5	22,4±0,4	18,8±0,3	15,3±0,3±

*Примечание.* РБТ на ФГА – реакция бласттрансформации лимфоцитов в присутствии фитогемагглютинин

Хронический бронхит нередко сопровождается явлениями обструкции бронхов, которые настолько характерны для многих заболеваний дыхательных путей, что их принято выделять в самостоятельный синдром. Наиболее часто бронхообструктивный синдром возникает при бронхиальной астме, однако он может развиваться и при тяжелой форме ОРВИ, при острых и хронических бронхитах, реже – при пневмонии.

Как известно, что больные бронхиальной астмой, как правило, имеют высокую чувствительность к респираторным вирусам. В связи с этим при заболевании ОРВИ в 84,4% случаев наблюдается обострение бронхиальной астмы с явлениями бронхообструкции. Особую актуальность эта проблема имеет для детей, страдающих бронхиальной астмой. Показано, что антительный иммунный ответ по отношению к респираторным вирусам у детей с хроническим обструктивным синдромом, недостаточен и требует проведения дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, в том числе и приема иммуномодуляторов. Кроме недостаточности антительного ответа, отмечаются существенные изменения цитокинового пейзажа (табл. 2). Так, у больных в период обострения отмечается достоверное увеличение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, TNF $\alpha$ . Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4, напротив, было достоверно снижено.

Таблица 2  
Содержание некоторых цитокинов при хроническом  
обструктивном синдроме ( по: *Калініченко, Островський, 2006*)

Показатель, пг/10 <sup>6</sup> клеток	Больные (n=90)	Здоровые(контроль) (n=28)
ИЛ-1	57,87±3,34*	35,82±5,44
ИЛ-2	62,18±6,37*	162,00±12,30
ИЛ-4	5,68±0,17*	14,38±0,56
ИЛ-6	68,09±12,46*	9,05±1,23
TNF $\alpha$	158,51±17,05*	95,30±12,52

*Примечание.* Звездочкой отмечены достоверные различия с контролем (здоровые лица)

Таким образом, обострение хронического обструктивного синдрома сопровождалось развитием типичной воспалительной реакции, на фоне которой, как правило, наблюдалось обострение течения атопической бронхиальной астмы. Вместе с тем обострение бронхиальной астмы может предшествовать хроническому бронхообструктивному синдрому. Иначе говоря, эти явления практически неразделимы и развиваются практически одновременно.

Учитывая имеющиеся сведения о биорегулирующем действии ТИМОГЕНА при хроническом бронхите и ОРВИ, логично применять препарат в комплексной терапии больных с бронхообструктивным синдромом. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании было оценена эффективность применения ТИМОГЕНА у детей с бронхообструктивным синдромом. Клиническое наблюдение проводилось в строгом соответствии с

Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98) и Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации. Хельсинки. - 1964, дополнения 1975, 1983, 1996, 2000.

Всего под наблюдением находилось 59 детей, из которых у 37 человек была диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы преимущественно средней степени тяжести, у 22 – острый обструктивный бронхит. Перед началом испытаний у всех детей тестировали состояние иммунитета по большому набору количественных и функциональных тестов (табл. 3).

Таблица 3  
Состояние иммунной системы у детей с бронхообструктивным состоянием до начала лечения (Начарова и др., 2007)

Показатель	Группа детей	
	Острый бронхит	Бронхиальная астма
Возраст, мес.	28,06±9,12	30,42±9,11
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,57±2,00	10,14±1,51
Лимфоциты, %	51,13±16,62	46,63±16,33
CD3, %	70,69±2,18	69,18±2,84
CD4, %	41,13±2,66	41,41±3,70
CD8, %	30,00±1,63	27,73±2,21
CD4/CD8	1,34±0,14	1,51±0,24
CD19, %	18,94±2,86	20,23±3,18
CD56, %	10,81±2,79	10,55±2,28
CD25, %	10,94±4,84	9,67±3,31
CD95, %	9,25±3,82	10,43±3,73
HLA II, %	17,06±3,60	17,76±3,39
ИЛ-4, пг/мл	15,67±7,09	14,65±8,41
ИЛ-6, пг/мл	4,83±4,67	6,30±6,16
ИФН $\gamma$ , пг/мл	60,00±24,66	52,85±33,09
TNF $\alpha$ , пг/мл	50,33±16,36	49,90±21,02
РТМЛ с Кон А, отн. ед.	112,31±15,07	109,97±25,76

Как следует из табл. 16, содержание лейкоцитов и лимфоцитов у обследованных детей, находилось в зоне верхней границы возрастной нормы. Соотношение различных субпопуляций лимфоидных клеток также не выходило за рамки нормальных границ, причем достоверных различия между группами обследованных детей отсутствовали. Вместе с тем отмечено существенное снижение функциональной активности лимфоцитов, проявлявшееся существенным увеличением показателя РТМЛ до 109 – 112 при возрастной норме 40 – 75. При таком значении РТМЛ логично было ожидать достоверных изменений в продукции цитокинов, однако отмеченные изменения были минимальны и проявлялись тенденцией к увеличению уровней ИФН $\gamma$  и некоторому снижению содержания ИЛ-4.

Таким образом, иммунные изменения у больных детей были минимальны и в основном проявлялись достоверным увеличением показателя РТМЛ. Вместе с тем, учитывая клинические признаки заболевания и наличие в анамнезе частых обострений ОРВИ, авторы посчитали необходимым части детей провести курс лечения ТИМОГЕНОМ. Перед началом лечения всех детей распределили по группам, одной из которых в составе комплексной терапии назначали ТИМОГЕН, другой – плацебо. ТИМОГЕН применяли интраназально в дозе 25 мкг в день детям до 3-х лет и по 25 мкг 2 раза в день детям старше 3-х лет. Продолжительность курса составляла 5 дней. У детей с бронхиальной астмой и ОРВИ препарат назначали после купирования бронхообструктивного синдрома и окончания лихорадочного периода. Кроме ТИМОГЕНА или плацебо все дети получали стандартную терапию. Для оценки достигнутого эффекта через 18 дней после окончания курса ТИМОГЕНА проводили повторное тестирование иммунной системы.

В процессе 6-месячного наблюдения после проведенного лечения авторы отметили ряд положительных клинических эффектов:

- снизилась частота заболеваний ОРВИ (после лечения ТИМОГЕНОМ ОРВИ болело более 2-х раз 3,6%, в группе детей, получавших плацебо – 19,4%);
- сократилась продолжительность заболевания (после применения ТИМОГЕНА длительность ОРВИ более 7 дней отмечена у 10,7 % детей, а в группе плацебо – у 38,7 %)
- после лечения ТИМОГЕНОМ эпизоды бронхообструкции отмечены у 32,1% детей, а после приема плацебо – у 58,1 % детей, при этом в опытной группе преобладала бронхообструкция легкой степени, а в группе плацебо отмечено больше случаев бронхообструкции средней степени тяжести.

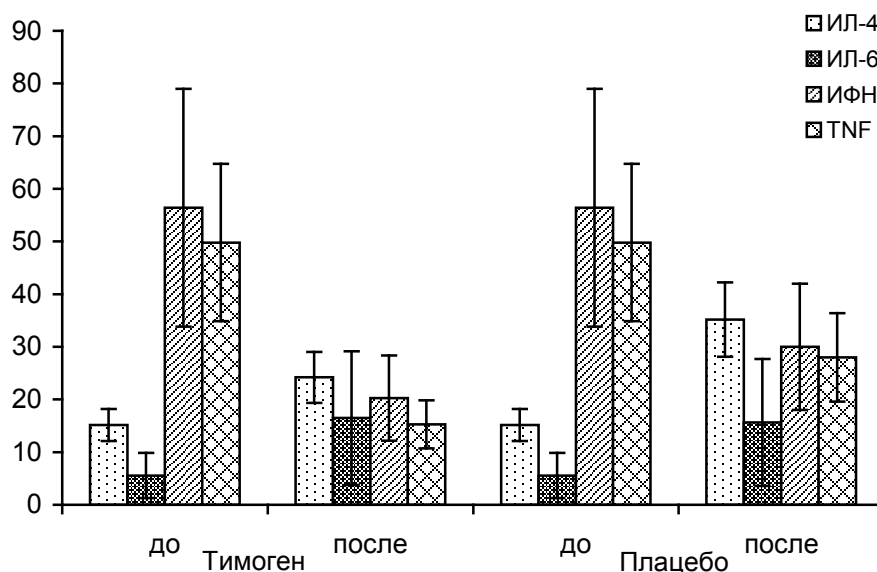


Рис. 1. Динамика цитокинов у детей с бронхообструктивным синдромом после лечения ТИМОГЕНОМ или приема плацебо (по Начарова и др., 2007)  
По оси ординат: концентрация цитокинов в крови пг/мл

Обследование, проведенное по окончании лечения, не выявило достоверных отличий в содержании и соотношении исследованных субпопуляций лимфоцитов. Наиболее существенные изменения отмечены в содержании цитокинов в периферической крови (рис. 1). Как уже говорилось до начала лечения у больных были выявлены повышенный уровень ИФН $\gamma$  и снижение содержания ИЛ-4, причем отличий в уровнях у больных острым бронхитом и бронхиальной астмой не выявлено, поэтому при дальнейших исследованиях результаты группировали не по нозологической форме, а по виду лечения: ТИМОГЕН, Плацебо. Как следует из данных рис. 1, у детей, получавших ТИМОГЕН, отмечено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов на фоне достоверного роста содержания ИЛ-4 (противовоспалительного цитокина). У больных, получавших плацебо, также отмечено достоверное увеличение содержания ИЛ-4 на фоне снижения содержания ИФН $\gamma$  и TNF $\alpha$ , однако это снижение было не столь глубоким, различия были недостоверны. Таким образом, стандартное лечение, применяемое при бронхообструктивном синдроме, сопровождается отчетливым клиническим эффектом. Вместе с тем, дополнительно применение ТИМОГЕНА коротким курсом приводит к более полной нормализации измененных показателей иммунитета, что отражается на последующем катамнезе: уменьшается частота эпизодов бронхообструкции, увеличивается резистентность к ОРВИ. В конечном итоге при регулярном применении ТИМОГЕНА возможно добиться определенного регресса патологического процесса.

Сопоставимые результаты получены при применении ТИМОГЕНА в комплексной терапии у взрослых. Применение ТИМОГЕНА в комплексной терапии бронхиальной астмы со-



проводилось восстановлением количества и соотношения иммунокомпетентных клеток (рис. 2).

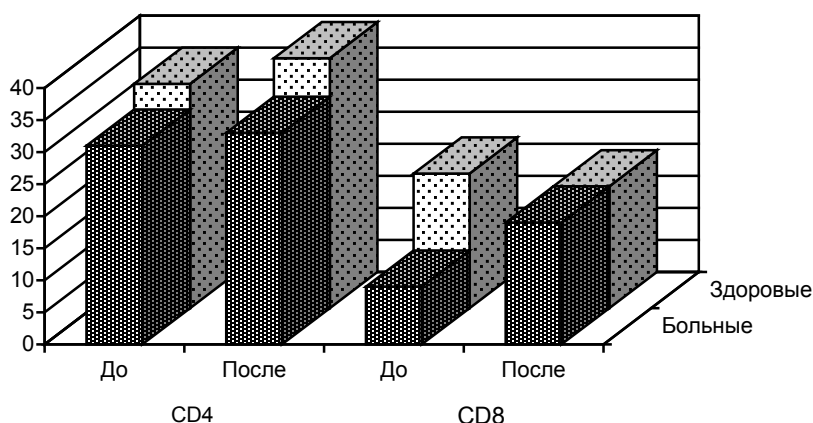


Рис 2 Содержание CD4 и CD8 лимфоцитов в периферической крови, %, больных бронхиальной астмой и здоровых лиц до и после применения ТИМОГЕНА

Наиболее заметным изменением в системе иммунорегуляторных клеток при бронхиальной астме является снижение содержания CD8-лимфоцитов, выполняющих не только цитотоксические, но и супрессорные функции. В результате применения ТИМОГЕНА у больных наблюдалось восстановление пула CD8-клеток. В другом исследовании при лечении больных бронхиальной астмой инфекционно-аллергического генеза применяли ТИМОГЕН, и миелопид (Золедов и др., 1995). Показано, что изученные биорегуляторы способствовали уменьшению выраженности иммунодефицита с одновременным улучшением течения заболевания и нормализацией иммунного статуса. Наибольший клинический эффект, проявлявшийся нормализацией 15 показателей из 16 изученных, получен при комбинированной терапии миелопидом и ТИМОГЕНОМ. После лечения одним ТИМОГЕНОМ наблюдалось улучшение 11 показателей, а после миелопида – только 9.

При катамнестическом наблюдении установлено, что продолжительность ремиссии после курса иммунокорректирующей терапии варьировала от 6 мес. до 1,5 лет и у 84 % больных отмечалось удлинение промежутков между приступами удушья и более легкое их протекание.

При бронхиальной астме назначение ТИМОГЕНА перед началом специфической гипосенсибилизации способствовало повышению результатов лечения. Эти исследования позволили рекомендовать применение ТИМОГЕНА в комплексной терапии бронхиальной астмы, особенно в тех случаях, когда обострение заболевания провоцирует вялотекущий процесс.

Таким образом, ТИМОГЕН является эффективным иммуномодулирующим средством, позволяющим добиться отчетливого клинического эффекта при лечении хронических неспецифических заболеваний легких. Препарат можно применять как парентерально, так и ингаляционно. В последнем случае можно использовать лекарственную форму ТИМОГЕНА в виде спрея. Ингаляционно ТИМОГЕН назначается по 50 мкг (два распыла) 4 раза в день. Суммарная доза составляет 200 мкг (8 распылов). Курс лечения в зависимости от тяжести заболевания можно варьировать в пределах от 7 до 10 дней. При необходимости продолжительность курса может быть увеличена до 15 дней.

Учитывая, что у этих больных длительно сохраняется повышенная уязвимость респираторного тракта к воздействию возбудителей острых респираторных заболеваний, в период реабилитации им показано назначение коротких курсов ТИМОГЕНА по 100 мкг в сутки ингаляционно в течение 3-5 дней, или профилактическое назначение содержащего ТИМОГЕН

препарата Цитовир-3 по 1 капсуле 3 раза в день через 3 часа после еды в течение 4 дней. Профилактические курсы иммуномодулирующих препаратов целесообразно назначать в осеннее-зимний период, когда риск острых респираторных вирусных инфекций наиболее высок.

**Иммуномодулирующая терапия острых пневмоний.** Острая пневмония представляет собой полиэтиологическое заболевание, причиной которого могут быть патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (стрептококки, гемофильная палочка, клебсиеллы, грибки рода *Candida*, аденовирусы, миксо- и пикорнавирусы). Ведущим этиологическим фактором тяжелой пневмонии является *S. pneumoniae*, на долю которого приходится от 15% до 35% всех пневмоний. На втором месте по частоте, стоит *H. influenzae* (около 10%). От 5 до 10% пневмоний могут быть вызваны *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Вирусные инфекции являются причиной 5% всех тяжелых пневмоний, при этом основное значение имеет вирус гриппа и несколько меньше аденовирусы.

Роль инфекционного возбудителя в развитии острой пневмонии, несомненно, важна, вместе с тем в большинстве случаев заболевание развивается на фоне сниженной иммунореактивности организма. Предрасполагающими факторами к возникновению острой пневмонии могут быть: сниженное содержание циркулирующих иммуноглобулинов, депрессия системы неспецифической защиты, в частности, снижение содержания дефенсинов и других лизосомальных белков в нейтрофилах. Высокий уровень эозинофилов является фактором риска возникновения хронической пневмонии.

На фоне развившегося заболевания быстро формируется комплекс изменений во всех звеньях иммунитета. В первую очередь активируется система провоспалительных цитокинов, в частности возрастает содержание ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, С-реактивного протеина и фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ). Со стороны гуморального звена иммунитета отмечается снижение экспрессии CD20<sup>+</sup>- рецептора, а также уменьшение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> и IgA.

В системе неспецифической защиты развивается комплекс нарушений, проявляющихся угнетением функциональной активности альвеолярных макрофагов, а также разрушением альвеолярного сурфактанта при неизменном синтезе сурфактантных белков. Активность антибактериальных белков нейтрофилов на ранних этапах заболевания возрастает, однако по мере развития патологического процесса, активность их синтеза снижается.

Таким образом, пневмонии любой этиологии наблюдается целый комплекс изменений во всех звеньях иммунитета, которые можно квалифицировать как вторичное иммунодефицитное состояние, требующее включения в состав комплексной терапии препаратов иммуномодулирующей направленности.

ТИМОГЕН при пневмонии применяли в составе комплексной терапии по 100 мкг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней. В результате проведенного лечения отмечено восстановление соотношения иммунокомпетентных клеток (рис. 3).

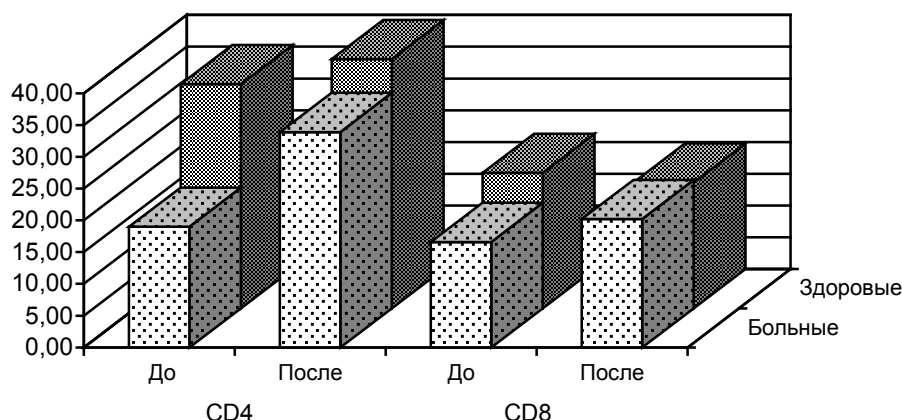


Рис 3. Содержание CD4 и CD8 лимфоцитов в периферической крови, %, больных острой пневмонией и здоровых лиц до и после применения ТИМОГЕНА.

Как следует из представленных данных перед началом лечения у больных отмечено существенное снижение количества CD4-лимфоцитов в периферической крови. После иммунокорректирующей терапии ТИМОГЕНОМ отмечено восстановление уровня Т-хелперов до среднестатистической нормы. Аналогичная динамика была отмечена и в отношении CD8-лимфоцитов.

Нормализация содержания иммунокомпетентных клеток сопровождалась восстановлением соотношения циркулирующих иммуноглобулинов, а также достоверным снижением содержания острофазных белков. Клинически это проявлялось более ранним, по сравнению с контрольной группой (больные, не получавшие ТИМОГЕНА), исчезновением симптомов дыхательной недостаточности и лихорадки. Рентгенологически отмечено более быстрое рассасывание инфильтратов. Средний койко-день сокращался на 19-23%. Ни в одном случае не отмечено каких-либо осложнений после проведенной комплексной терапии с применением ТИМОГЕНА.

ТИМОГЕН при его применении в комплексном лечении пневмонии обладает антимадиаторным и иммуностимулирующим действием, что позволяет предотвратить аллергические осложнения, а на фоне предсуществующей аллергопатологии повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, ТИМОГЕН является важным компонентом комплексной терапии воспалительных заболеваний легких. Препарат целесообразно использовать в сочетании с этиотропной терапией, в частности одновременно с антибиотиками, и в этом смысле предлагаемая тактика существенно не отличается от той, которая была сформулирована применительно к острым и хроническим инфекционным заболеваниям. Препарат назначается одновременно с другими препаратами в виде внутримышечных инъекций по 100 мкг (1 мл 0.01% раствора) ежедневно на протяжении 10-15 дней в зависимости от тяжести заболевания. Кроме того, ТИМОГЕН можно, а при бронхолегочной патологии предпочтительнее применять в виде спрея путем его распыления непосредственно в полость рта. Распыл следует производить на вдохе с тем, чтобы аэрозоль попал в дыхательные пути. Разовая ингаляционная доза составляет 100 мкг (4 распыла). Учитывая, что часть препарата теряется, процедуру рекомендуется проводить 2 раза в день. Детям до 6 лет вводится половина суточной дозы. Сравнительные испытания эффективности внутримышечного и ингаляционного введения препарата показали близкие результаты, а при обструктивных бронхитах ингаляционная форма была даже несколько эффективнее.

Дозирование ТИМОГЕНА-спрея производится путем однократного нажатия на крышку-распылитель. Распыление следует производить одновременно с глубоким вдохом. Это необходимо для того, чтобы лечебный аэрозоль достиг респираторного отдела легких. Следует подчеркнуть, что раствор ТИМОГЕНА не обладает раздражающим действием на слизистую оболочку и процедура ингаляции проходит без каких-либо неприятных ощущений. Кроме ингаляционной формы можно применять раствор ТИМОГЕНА для парентерального введения. В этом случае препарат вводят внутримышечно в дозе 100 мкг в раз в день. Общая продолжительность курса, независимо от используемой лекарственной формы, составляет 7–10 дней. При необходимости курс может быть продлен до 15 дней. Повторные курсы ТИМОГЕНА назначаются при обострении заболевания. Как правило, минимальный срок между курсами должен составлять 4–6 недель.

Перед началом и после курса иммуномодулирующей терапии целесообразно провести оценку состояния иммунной системы, особенно информативным является определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов. Определение количества и соотношения субпопуляций лимфоцитов чаще всего малоинформативно. Если проведение подобных исследований представляет существенные технические сложности, можно ограничиться анализом периферической крови и исследованием цитологического состава мокроты. Нормализация количества лейкоцитов и соотношения их субпопуляций, снижение скорости оседания эритроцитов служат объективными показателями процессов восстановления состояния системы иммунитета у больных.

В заключение представляется целесообразным еще раз сформулировать принципы, которым следует руководствоваться при проведении иммуномодулирующей терапии. Применять ее следует с учетом стоящих задач. Таковыми могут быть: профилактическая биорегуляция, проводимая с целью предупреждения заболеваний или осложнений, возникновения которых возможно в ходе последующего лечения, либо связанные с другими обстоятельствами и лечебная иммунокоррекция, направленная на восстановление тех или иных иммунологических функций организма.

Важнейшим принципом, обеспечивающим успех в применении пептидных иммуномодуляторов, является комплексность. Иммуномодулирующие средства, в том числе пептидные тимомиметики, применяются только в сочетании с этиотропной терапией. Так, например, одновременное назначение ТИМОГЕНА и антибиотиков при инфекционных заболеваниях бактериальной этиологии позволяет повысить чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату, снизить эффективную терапевтическую дозу антибиотика и соответственно уменьшить вероятность ятрогенных осложнений. При совместном введении ТИМОГЕНА и индуктора эндогенного интерферона повышается эффективность противовирусной терапии, заболеваний, вызванных интерферончувствительными вирусами, а при профилактическом применении этой схемы возможно предотвращение развития манифестной инфекции.

Отдельным направлением является профилактическая иммунокоррекция, предполагающая применение иммуномодулятора до медицинской процедуры, требующей мобилизации защитных сил организма. Таковыми могут быть вакцинация, предполагаемое воздействие облучения, токсичных ксенобиотиков или экстремальных физических факторов. В этих случаях ТИМОГЕН будет способствовать повышению общей сопротивляемости организма и формированию адекватного воздействию состояния иммунной системы.

Рассматривая ТИМОГЕН, как эффективный пептидный иммуномодулятор следует развеять окружающие его мифы и легенды. Легенда первая: ТИМОГЕН воздействует на генетический аппарат клетки. Полная несуразность этой легенды многократно доказана в сотнях научных публикаций, тем не менее, она упорно распространяется среди пациентов и даже находит своих сторонников среди врачей. Резюмируем самое главное: ТИМОГЕН является участником регуляторного пептидного каскада и реализует свое действие путем передачи информации внутри каскада и никоим образом *не взаимодействует с генетическим аппаратом клетки*. ТИМОГЕН даже в массивных дозах, многократно превышающих терапевтические, не обладает гено и эмбриотоксичностью, а также онко- и тератогенностью.

Легенда вторая: ТИМОГЕН обладает высокой токсичностью и множеством побочных действий. Многократные исследования показали, что ТИМОГЕН в дозе, превышающей терапевтическую в 10000 раз, не вызывает каких-либо токсических реакций при парентеральном введении. За всю историю медицинского применения ТИМОГЕНА, насчитывающую уже более чем 15 лет, не зарегистрировано ни одного случая побочного действия препарата.

Легенда третья: из всех лекарственных форм активна только инъекционная. Несостоятельность этой легенды доказана прямыми экспериментальными и клиническими исследованиями, убедительно показавшими, что по терапевтической эффективности эти формы сопоставимы между собой.

Легенда четвертая: ТИМОГЕН является панацеей и лечит абсолютно все заболевания. Естественно, что разного рода панацеи – арсенал шарлатанов от медицины. ТИМОГЕН, как и другие лекарственные препараты, имеет строго очерченный круг патологических процессов, воздействуя на которые, он способствует более быстрому и полноценному выздоровлению больного, снижает риск хронизации и возникновения осложнений. Главным показанием для применения ТИМОГЕНА является вторичное иммунодефицитное состояние, сопровождающее большинство инфекций, травм, острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, аутоиммунные заболевания, острое и хроническое воздействие ионизирующих излучений и токсичных ксенобиотиков. И поскольку это состояние развивается при столь различных нозологических формах, ТИМОГЕН показан при этих патологических процессах, естественно в сочетании с этиотропными средствами.

Легенда пятая: для назначения ТИМОГЕНА необходимо глубокое тестирование состояния иммунной системы, а поскольку дело это весьма дорогое и доступно далеко не везде и не всегда, то и ТИМОГЕН, чаще всего назначить невозможно. Действительно, тестирование состояния иммунной системы – доступно лишь в крупных медицинских центрах. Однако, как уже говорилось выше, о состоянии иммунной системы можно судить не только по результатам сложных и дорогостоящих исследований. Простая формула периферической крови несет в себе немало информации, которой грамотному вдумчивому врачу достаточно для суждения о наличии или отсутствии клинически выраженного вторичного иммунодефицитного состояния. Важнейшим компонентом диагностики является также и тщательное изучение анамнеза, состояния больного и клинических проявлений основного заболевания. Детальное иммунологическое тестирование обязательно только в сложных случаях, особенно при атипичном течении патологического процесса.

Существуют и другие слухи и заблуждения, перечислять которые вряд ли целесообразно. Самое главное – ТИМОГЕН является эффективным иммуномодулятором, воспроизводящим многие активности нативной молекулы гормона тимуса. Отличительными особенностями ТИМОГЕНА является высокая терапевтическая эффективность при полном отсутствии побочных эффектов.