

© Тихомирова А.Р., Рулева А.А., 2020

Тихомирова А.Р., Рулева А.А.

Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммунотропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Введение. Частота развития бронхообструктивного синдрома (БОС) на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей раннего возраста остается высокой. У этой группы детей, по данным ранее проведенных исследований, выявлен сниженный иммунный ответ на инфекцию. Таким образом, целесообразно использование иммуномодулирующей терапии у детей с бронхообструктивным синдромом при ОРИ.

Цель исследования – оценить клиническую и иммунологическую эффективность применения препарата альфа-глутамил-триптофан спрей у детей с БОС при ОРИ.

Материал и методы. В статье представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения препарата альфа-глутамил-триптофан спрей у детей с БОС при ОРИ, проведенного в инфекционно-пульмонологическом отделении СПб ГБУЗ «ДГБ Св. Ольги» с разрешения этического комитета ДГБ. В исследовании приняли участие дети в возрасте до 6 лет с наличием 2 и более эпизодов БОС на фоне ОРИ. Альфа-глутамил-триптофан назначали после купирования острой картины заболевания в течение 5 дней в виде спрея в дозе 25 мкг детям до 3 лет и 50 мкг – старше 3 лет. Клиническую эффективность оценивали на основании сравнения исходных клинико-anamnestических данных с данными катамнеза через 6 мес после терапии. Критериями оценки были частота и особенности течения ОРИ и БОС, количество госпитализаций. Иммунологическое исследование проводили дважды: в острый период заболевания и не ранее 18-го дня после приема препарата или плацебо. Определялось абсолютное и относительное количество лимфоцитов и их субпопуляций CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (Т-лимфоциты); CD19⁺ (В-лимфоциты). Также оценивались функциональная активность полиморфно-ядерных нейтрофилов, фагоцитарный показатель и фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза.

Результаты. Использование альфа-глутамил-триптофана интраназально в виде спрея в комплексной терапии детей с БОС приводило к сокращению частоты и длительности заболеваний ОРИ, способствовало уменьшению эпизодов БОС на фоне ОРИ и улучшению иммунологических параметров, заключающихся в нормализации уровня CD4⁺-Т-клеток, нормализации соотношения CD4⁺/CD8⁺, снижению уровня провоспалительного цитокина ФНО α .

Заключение. Выявлено положительное влияние препарата на частоту, тяжесть и длительность ОРИ у детей с БОС. Благоприятные изменения иммунологических показателей позволяют использовать альфа-глутамил-триптофан спрей в комплексной терапии ОРИ у детей с БОС и для профилактики их рецидивирующего течения.

Ключевые слова: дети; острые респираторные инфекции; бронхообструктивный синдром; альфа-глутамил-триптофан; клиническая эффективность; иммунологическая эффективность

Статья поступила 17.01.2020. Принята в печать 20.04.2020.

Для цитирования: Тихомирова А.Р., Рулева А.А. Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммунотропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом. Иммунология. 2020; 41 (3): 249–255. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-249-255

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Тихомирова Анна Романовна –
кандидат медицинских наук,
врач педиатр 1-го дифференциально-
диагностического отделения
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: tikhomirova@mail.ru

Tikhomirova A.R., Ruleva A.A.

Clinical and immunological effectiveness of an immunotropic drug in children with acute respiratory infections with bronchial obstructive syndrome

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medico-Biological Agency, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. The incidence of bronchial obstructive syndrome (BOS) against the background of acute respiratory infections (ARI) in young children remains high. This group of children, according to previous studies, revealed a reduced immune response to infection. Thus, it is advisable to use immunomodulating therapy in children with bronchial obstructive syndrome in ARI.

Aim of the study – to evaluate the clinical and immunological effectiveness of the use of the drug alpha-glutamyl-tryptophan spray in children with bronchial obstructive syndrome in acute respiratory infections.

Material and methods. The article presents the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in the infectious-pulmonological department of the St. Petersburg Children's Hospital. The study involved children under the age of 6 years with the presence of 2 or more episodes of biofeedback on the background of ARI. Alpha-glutamyl-tryptophan was prescribed after stopping the acute picture of the disease for 5 days in the form of a spray at a dose of 25 µg for children under 3 years old and 50 µg for older than 3 years. Clinical efficacy was assessed by comparing baseline clinical history data with follow-up data 6 months after therapy. The evaluation criteria were the frequency and characteristics of the course of acute respiratory infections and biofeedback, the number of hospitalizations. An immunological study was carried out twice: in the acute period of the disease and not earlier than the 18th day after taking the drug or placebo. The absolute and relative number of lymphocytes and their subpopulations CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (T-lymphocytes), CD19⁺ (B-lymphocytes) were determined. Functional activity of polymorphonuclear neutrophils, phagocytic index (AF) and phagocytic number (PS), phagocytosis completion index (PZF) were estimated.

Results. The use of alpha-glutamyl-tryptophan intranasally in the form of a spray in the complex treatment of children with biofeedback led to a reduction in the frequency and duration of acute respiratory infections, helped to reduce the number of episodes of biofeedback against ARI and improved immunological parameters that normalize CD4⁺-T-cells level, normalize the CD4⁺/CD8⁺ ratio, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokine TNFα.

Conclusion. Identified positive effects of the drug on the frequency, severity and duration of ARI in children with biofeedback. Favorable changes in immunological parameters allow the use of alpha-glutamyl-tryptophan spray in the treatment of ARI in children with biofeedback and for the prevention of their recurrent course.

Keywords: children; acute respiratory infections; bronchial obstructive syndrome; alpha-glutamyl-tryptophan; clinical efficacy; immunological effectiveness

Received 17.01.2020. Accepted 20.04.2020.

For citation: Tikhomirova A.R., Ruleva A.A. Clinical and immunological effectiveness of an immunotropic drug in children with acute respiratory infections with bronchial obstructive syndrome. *Immunologiya*. 2019; 41 (3): 249–55. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-249-255 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Бронхообструктивный синдром (БОС) на протяжении многих лет остается актуальной проблемой педиатрии. Отмечается увеличение его доли в нозологической структуре [1]. БОС у детей наиболее часто развивается

на фоне респираторной инфекции при остром обструктивном бронхите, бронхиолите или является приступом бронхиальной астмы (БА) [2–4]. Чаще всего БОС развивается у детей в возрасте до 5–6 лет.

Возникновению и рецидивированию БОС у детей раннего возраста, помимо возрастных особенностей

For correspondence

Anna R. Tikhomirova –
PhD, Physician Pediatricist,
1st Differential Diagnostics Department,
Pediatric Research and Clinical Center
for Infectious Diseases,
FMBA of Russia,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: tikhomirova@mail.ru

строения органов дыхания, способствует целый ряд факторов. Среди них выделяют фоновые состояния (рахит, дистрофии, гиперплазия вилочковой железы), большое количество контактов с инфекционными агентами, неблагоприятную экологию [3, 4]. Согласно данным одного из опубликованных опросов, более половины (72 %) детей с острым обструктивным бронхитом имеют аллергическую отягощенность семейного анамнеза [5]. Эти же факторы способствуют формированию транзиторной иммунной недостаточности, повышению частоты заболеваний острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и их длительному течению [6]. Хорошо изучена ассоциация ОРИ с развитием и обострениями БА. В многочисленных исследованиях показана четкая корреляция между перенесенной в младенчестве респираторно-синцитиальной, риновирусной инфекцией и повышенным риском развития БА, при этом у детей с диагностированной БА 85 % обострений связано с эпизодами ОРИ [7].

Детей с повторными БОС, с точки зрения особенностей иммунного ответа, можно считать иммунокомпromетированными. При исследовании иммунного статуса у этой группы детей выявляют различные нестойкие изменения в виде снижения продукции интерферона- γ (ИФН- γ), секреторного и сывороточного IgA, дизиммуноглобулинемии, нарушения фагоцитарных функций, дисфункции клеточного звена иммунитета [6, 8]. В исследованиях, касающихся изучения иммунного ответа у детей с БОС на фоне ОРИ, отмечен сниженный иммунный ответ на инфекцию [3, 9]. Кроме того, некоторые микроорганизмы (вирусы, атипичные возбудители) сами изменяют иммунный ответ ребенка, увеличивая продукцию IgE, интерлейкинов (ИЛ) -4 и -5, фактора некроза опухоли (ФНО), при этом также уменьшая способность к синтезу ИФН- γ и функциональную активность фагоцитов [10].

Нарушения иммунного ответа у детей, страдающих БА, обусловлены в первую очередь патогенезом данного заболевания. В связи с тем, что у детей с БА преобладает атопическая форма, изменения иммунного статуса связаны с преобладанием Th-2 иммунного ответа [4]. Преобладание Т-клеток-хелперов 2-го типа (Th2) обеспечивает преимущественную дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие клетки, снижение интенсивности образования ИФН и его физиологического ингибирующего действия на синтез IgE, приводящих к гиперпродукции последнего [13]. Перечисленные особенности иммунного ответа, касающиеся детей с частыми острыми респираторными заболеваниями, в том числе с БОС и атопией, а также БА, обуславливают целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов с целью повышения эффективности лечения, профилактики осложненного и рецидивирующего течения острых респираторных инфекций и БОС.

Ряд исследований с применением различных противовирусных препаратов с иммуномодулирующей активностью демонстрирует, что применение иммуномодулятора в комплексной терапии рецидивирующего БОС

у детей позволяет оптимизировать некоторые показатели иммунного статуса. В частности, при применении отечественного препарата, представляющего собой комплекс антител к гистамину, CD4-клеткам и человеческому ИФА- γ вызывал достоверное повышение количества NK-клеток, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в сыворотке крови, показателя CD4⁺/CD8⁺ и снижение уровня CD8⁺-Т-лимфоцитов с маркером по отношению к группе сравнения [11]. Использование азоксимера бромида у детей с БА и рецидивирующим бронхитом сопровождалось повышением активности фагоцитоза нейтрофилов [5]. Назначение рекомбинантного интерферона- α 2b (рИФН- α 2b) способствовало подавлению репликации респираторных вирусов, поляризации регуляции иммунного ответа по Th1-типу, положительной динамике показателей эффекторного клеточного и гуморального иммунного ответа, сокращению продолжительности симптомов заболевания [13].

Одним из препаратов, способствующих повышению противовирусной защиты, является альфа-глутамил-триптофан (основа препарата Тимоген®). По химической природе это синтетический дипептид, он имеет низкий риск индукции аллергических реакций, что дает возможность использования его у детей с аллергическими заболеваниями. Современные данные изучения механизмов противовирусной и иммуномодулирующей активности альфа-глутамил-триптофана дали основание полагать, что эти эффекты связаны с активацией группы генов TLR/RLR-сигнальных путей врожденного и адаптивного иммунитета и дифференцировкой предшественников гемопоэтических стволовых клеток [14].

В ранее проведенных клинических исследованиях было показано, что применение альфа-глутамил-триптофана приводит к нормализации иммунологических параметров, снижению частоты и продолжительности ОРИ, уменьшению количества эпизодов бронхиальной обструкции у детей с частыми ОРИ, острыми простыми бронхитами, острыми обструктивными бронхитами и БА [15]. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у детей с острым обструктивным бронхитом и БА ранее не проводили.

Цель настоящего исследования – оценить клиническую и иммунологическую эффективность препарата альфа-глутамил-триптофан в лекарственной форме спрея у детей с БОС при ОРИ.

Материал и методы

Исследование проводили в инфекционно-пульмонологическом отделении СПб ГБУЗ «ДГБ Св. Ольги» с разрешения этического комитета ДГБ. *Критериями включения* в исследование было наличие 2 и более эпизодов БОС на фоне ОРИ, а также возраст до 6 лет. Из исследования *исключали* пациентов, получающих длительное лечение системными кортикостероидами, а также с аутоиммунными и первичными иммунодефицитными заболеваниями. *Дизайн исследования*: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

После купирования острой картины заболевания, симптомов БОС и при нормализации температуры тела больным назначали иммуномодулирующий препарат, являющийся аналогом дипептида тимуса, альфа-глутамил-триптофан в виде назального спрея, который вводился 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 25 мкг детям до 3 лет и 50 мкг детям старше 3 лет. Назначение препарата было дополнительным к основной схеме лечения. Пациенты с обструктивным бронхитом получали также бронхолитики, по показаниям – мукоактивные препараты, антибактериальную и/или противовирусную терапию. Для купирования приступа БА на фоне ОРИ аналогично применяли вышеперечисленные препараты. Кроме того, пациентам с БА назначали базисную терапию в соответствии с международными протоколами лечения в зависимости от степени тяжести заболевания.

Для оценки клинической эффективности иммуномодулирующей терапии анализировали исходные клинико-anamnestические данные, а через 6 мес после терапии – данные катамнеза. Выяснялись частота и особенности течения ОРИ (температурная реакция, выраженность интоксикации, катаральных явлений, наличие осложнений, потребность в антибактериальной терапии), частота и характер БОС (провокация приступов, время возникновения), количество госпитализаций по поводу ОРИ и/или БОС.

Для лабораторной оценки эффективности альфа-глутамил-триптофана проводили двукратное иммунологическое исследование. Первое выполняли в острый период заболевания, не позднее 4-х суток госпитализации, повторное – не ранее 18-го дня после приема дипептида или плацебо. Иммунологическое исследование проведено с помощью моноклональных антител и включало определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (Т-лимфоциты); CD19⁺ (В-лимфоциты), CD56⁺ (НК-клетки), CD95⁺ (апоптотические клетки).

Уровень иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови исследовали по общепринятым методикам. Циркулирующие иммунные комплексы средней молекулярной массы в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом. Неспецифическую защиту оценивали при помощи определения числа НК-клеток, исследования функциональной активности полиморфноядерных нейтрофилов с помощью НСТ-теста, а также определения фагоцитарного показателя

(ФП), фагоцитарного числа (ФЧ) и показателя завершенности фагоцитоза (ПЗФ).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 12.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 86 детей от 4 мес до 6 лет, которых госпитализировали с БОС на фоне ОРИ. Среди них 62 ребенка с установленным диагнозом БА и 24 ребенка с рецидивирующими обструктивными бронхитами (РОБ). Средний возраст и распределение пациентов по полу представлены в табл. 1.

Группы пациентов, получивших альфа-глутамил-триптофан или плацебо, являлись однородными по тяжести течения ОРИ. Тяжесть течения ОРИ оценивали по степени выраженности основных симптомов (лихорадка, интоксикация, катаральные явления) в баллах от 1–3.

При оценке клинической эффективности применения препарата было выявлено, что хотя бы один раз ОРИ переболели 68 (79,1 %) детей из 86 обследуемых. Среди них по результатам 6-месячного наблюдения перенесли ОРИ: 34 (75,6 %) пациентов, принимавших дипептид, и 34 (82,9 %) – плацебо. При этом у пациентов, получивших альфа-глутамил-триптофан, частота ОРИ была ниже, чем у детей из группы реципиентов плацебо. Частота ОРИ у детей, принимавших альфа-глутамил-триптофан, составила $1,56 \pm 0,13$ раз, у детей, получавших плацебо – $2,12 \pm 0,19$ раза за 6 мес ($p < 0,05$).

У детей, получивших иммуностропную терапию, реже возникало затяжное течение ОРИ более 7 дней. Также у больных из группы реципиентов альфа-глутамил-триптофана по сравнению с детьми, получившими плацебо, была ниже частота осложненного течения ОРИ (гнойный отит, синусит, пневмония) и реже применялась антибактериальная терапия за 6-месячный период наблюдения (см. рисунок). Получение пациентами иммуностропного препарата ассоциировалось со снижением частоты ОРИ ($r^* = -0,34$; $p < 0,01$), осложненным течением ОРИ ($r = -0,57$; $p = 0,02$), получением антибактериальной терапии ($r = -0,39$; $p = 0,02$) за период наблюдения.

Таблица 1. Распределение больных, получивших альфа-глутамил-триптофан (дипептид) или плацебо, по возрасту, полу и нозологической форме ($n = 86$)

Группа	Характеристика групп								
	возраст, мес	пол				нозологическая форма			
		мальчики		девочки		БА		РОБ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Реципиенты дипептида (<i>n</i> = 45)	36,64 ± 2,83	33	73,3	12	26,7	32	71,1	13	28,9
Реципиенты плацебо (<i>n</i> = 41)	35.56 ± 2.71	27	65.9	14	34.2	30	73.2	11	26.8

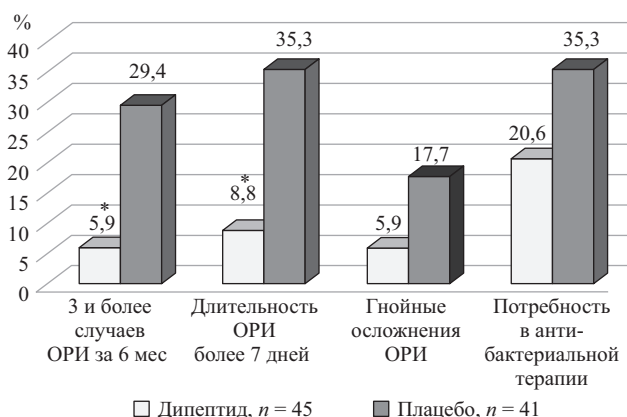
Примечание. БА – бронхиальная астма; РОБ – рецидивирующий обструктивный бронхит.

По тяжести течения ОРИ, оцененной в баллах, по выраженности лихорадки, интоксикации, катарального синдрома не выявлено статистически значимых межгрупповых различий после лечения. Повторные эпизоды БОС в течение 6 мес наблюдения отмечались у 41 (47,7%) участвовавшего в исследовании ребенка: у 20 (44,4 %) детей, получавших альфа-глутамил-триптофан и у 21 (51,2%) пациента, получавшего плацебо ($p > 0,05$). При этом синдром бронхиальной обструкции развивался как на фоне ОРИ, так и под воздействием неинфекционных факторов (контакт с аллергеном, с аэрополлютантами, чрезмерной физической нагрузки).

Развитие БОС на фоне респираторной инфекции в группе детей, получивших альфа-глутамил-триптофан, происходило достоверно реже, чем в группе детей, получивших плацебо. Так, БОС на фоне ОРИ имел место у 9 (45 %) из 20 пациентов с повторными БОС, получившими дипептид, и у 16 (76,2 %) из 21 пациента с повторными БОС, получившими плацебо ($p < 0,05$; критерий χ^2 Пирсона). По количеству эпизодов БОС у одного ребенка и по продолжительности сохранения симптомов бронхиальной обструкции после иммуностимулирующей терапии нами не выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Также не отмечено статистически значимых межгрупповых различий в частоте госпитализации после применения иммуностимулирующей терапии. Однако 12,2 % детей из группы реципиентов плацебо нуждались в госпитализации по поводу развившегося ОРИ и/или БОС и только в 6,8 % – в группе реципиентов альфа-глутамил-триптофана.

Двукратное иммунологическое исследование было проведено у 71 (82,6 %) из 86 пациентов, включенных в рандомизированное исследование. У 15 (17,4 %) пациентов не было повторного иммунологического обследования по техническим причинам (отказ родителей от продолжения исследования, заболевание пациента). Исследуемые группы были сопоставимы по нозологическим формам, возрасту и полу.

Группу детей, получавших альфа-глутамил-триптофан, составили 30 (83,33 %) пациентов раннего и млад-



Клинические особенности острых респираторных инфекций (ОРИ) у больных с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом после иммуностимулирующей терапии

* – $p < 0,05$.

шего возраста и 6 (16,67 %) детей до 1 года. В группу пациентов, получивших плацебо, вошли 32 (93,43 %) ребенка раннего и младшего возраста и 3 (8,57 %) ребенка в возрасте до 1 года.

Анализ эффективности иммуностимулирующей терапии проводился у пациентов раннего и младшего возраста отдельно от грудных детей из-за возрастных особенностей иммунного статуса. Учитывая малую выборку детей грудного возраста ($n = 9$), результаты в данной статье не приводятся.

Группы детей с БОС раннего и младшего возраста до начала лечения были однородны по показателям клеточного иммунного ответа (табл. 2.).

По данным проведенных ранее исследований выявлено, что у детей с рецидивирующим острым обструктивным бронхитом и приступами БА отмечается изначально пониженный уровень $CD4^+$ -Т-клеток и повышенный уровень $CD8^+$ -Т-клеток по сравнению с детьми без БОС [6, 9].

После иммуностимулирующей терапии у детей, получивших альфа-глутамил-триптофан, был выявлен ряд эф-

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета у детей раннего и младшего возраста до и после лечения ($n = 62$), $M \pm m$

Показатель	Обследуемая группа			
	до лечения		после лечения	
	реципиенты дипептида ($n = 30$)	реципиенты плацебо ($n = 32$)	реципиенты дипептида ($n = 30$)	реципиенты плацебо ($n = 32$)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	$10,22 \pm 0,36$	$10,32 \pm 0,31$	$8,56 \pm 0,35$	$8,45 \pm 0,3$
Лимфоциты %	$41,25 \pm 2,84$	$43,36 \pm 2,6$	$48,29 \pm 2,14$	$52,19 \pm 2,03$
Абс $\times 10^9/\text{л}$	$4,01 \pm 0,21$	$4,30 \pm 0,2$	$4,02 \pm 0,17$	$4,32 \pm 0,17$
$CD3^+$, %	$68,96 \pm 0,61$	$68,29 \pm 0,74$	$70,41 \pm 0,86$	$70,27 \pm 0,7$
Абс $\times 10^9/\text{л}$	$2,82 \pm 0,16$	$2,94 \pm 0,16$	$2,78 \pm 0,14$	$3,05 \pm 0,13$
$CD4^+$, %	$40,48 \pm 0,57$	$40,29 \pm 0,8$	$43,37 \pm 0,85^*$	$40,63 \pm 0,78$
Абс $\times 10^9/\text{л}$	$1,64 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,1$	$1,22 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,06$
$CD8^+$, %	$28,11 \pm 0,66$	$28,14 \pm 0,44$	$26,89 \pm 0,55^*$	$28,73 \pm 0,51$
Абс $\times 10^9/\text{л}$	$1,15 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,07$	$0,75 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,04$
$CD4^+/CD8^+$	$1,47 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,04$	$1,64 \pm 0,06^{**}$	$1,43 \pm 0,04$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета у детей раннего и младшего возраста до и после лечения ($n = 55$), $M \pm m$

Показатель	Обследуемая группа			
	до лечения		после лечения	
	реципиенты дипептида ($n = 27$)	реципиенты плацебо ($n = 28$)	реципиенты дипептида ($n = 27$)	реципиенты плацебо ($n = 28$)
CD19 ⁺ , %	20,41 ± 0,66	21,14 ± 0,59	19,30 ± 0,67	19,57 ± 0,68
Абс × 10 ⁹ /л	0,83 ± 0,05	0,90 ± 0,05	0,53 ± 0,03	0,59 ± 0,03
CD56 ⁺ , %	10,70 ± 0,59	10,64 ± 0,54	10,19 ± 0,54	10,07 ± 0,53
Абс × 10 ⁹ /л	0,43 ± 0,03	0,46 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,31 ± 0,02
CD25 ⁺ , %	10,04 ± 1,08	9,18 ± 0,71	9,40 ± 0,86	11,20 ± 0,81
Абс × 10 ⁹ /л	0,42 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,25 ± 0,03	0,33 ± 0,03
CD95 ⁺ , %	9,04 ± 0,86	9,75 ± 0,68	9,68 ± 0,83	10,10 ± 0,76
Абс × 10 ⁹ /л	0,37 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,31 ± 0,03
HLA II, %	18,04 ± 0,73	18,43 ± 0,6	16,88 ± 0,7	17,00 ± 0,65
Абс × 10 ⁹ /л	0,74 ± 0,05	0,79 ± 0,05	0,46 ± 0,03	0,51 ± 0,03

фектов по сравнению с детьми, получившими плацебо. В группе больных, получивших дипептид, был отмечен достоверно более высокий уровень Т-хелперов, чем в группе реципиентов плацебо. Содержание относительного количества CD8⁺-Т-клеток в группе реципиентов альфа-глутамил-триптофана было достоверно ниже, чем в группе детей, получивших плацебо. В отношении абсолютного количества CD8⁺-Т-клеток имела место лишь тенденция к достоверности ($p = 0,05$). За счет перечисленных выше изменений у детей с БОС в группе пациентов, получивших альфа-глутамил-триптофан, отмечалось статистически значимое повышение соотношения CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с группой реципиентов плацебо (табл. 3). Прием препарата ассоциировался с величиной соотношения CD4⁺/CD8⁺ ($r = 0,4$; $p < 0,001$) чем, вероятно, и объясняется положительный клинический эффект иммуномодулирующей терапии.

В отношении других показателей клеточного иммунитета у детей с БОС, получавших и не получавших альфа-глутамил-триптофан, не выявлено статистически значимых различий после лечения (табл. 3).

Также не выявлено влияния дипептида на функциональную активность Т-лимфоцитов в РТМЛ с конканавалином А, на уровень сывороточных Ig А, М и G и на факторы неспецифической защиты (ФП, ФЧ, ПЗФ, активность полиморфноядерных нейтрофилов в НСТ-тесте) (результаты не представлены).

После курса иммуностимулирующей терапии у пациентов, принимавших альфа-глутамил-триптофан, по сравнению с группой, получившей плацебо, уровень провос-

палительного цитокина ФНОα был достоверно ниже. При этом до начала терапии группы были сопоставимы по содержанию исследуемых цитокинов (табл. 4).

Этот факт подтверждает иммуномодулирующее влияние альфа-глутамил-триптофана. В случае повышенной исходной концентрации цитокинов в крови, в частности ФНОα, под воздействием дипептида происходит снижение их уровня. При относительно низком исходном уровне их концентрация возрастает [8]. По содержанию остальных изучаемых цитокинов периферической крови у детей раннего и среднего возраста после лечения не было выявлено статистически значимых различий.

Обсуждение

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали положительное влияние альфа-глутамил-триптофана на иммунный статус у детей с БА и РОБ в виде нормализации уровня CD4⁺-Т-клеток, соотношения CD4⁺/CD8⁺, нормализации цитокинового статуса. В клинической картине за время наблюдения после применения иммуностимулирующей терапии у детей с РОБ и БА достоверно снижались частота респираторных инфекций, длительность самого эпизода заболевания и частота развития БОС, связанного с респираторной инфекцией. Влияния препарата на тяжесть течения ОРИ и бронхиальной обструкции не отмечено. Полученные положительные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований у взрослых с бронхо-

Таблица 4. Характеристика цитокинового статуса после проведения иммуностимулирующей терапии ($n = 28$), $M \pm m$

Цитокины	Обследуемая группа			
	до лечения		после лечения	
	реципиенты дипептида ($n = 16$)	реципиенты плацебо ($n = 12$)	реципиенты дипептида ($n = 16$)	реципиенты плацебо ($n = 12$)
ИЛ-4, пг/мл	12,02 ± 1,77	17,23 ± 2,49	23,23 ± 3,86	32,67 ± 5,84
ИЛ-6, ед/мл	7,04 ± 1,84	4,02 ± 0,86	15,93 ± 2,46	14,11 ± 2,87
ИНФ-γ, пг/мл	59,80 ± 9,30	47,27 ± 6,68	20,27 ± 2,14	23,55 ± 4,19
ФНОα, пг/мл	47,50 ± 5,55	56,17 ± 7,74	15,38 ± 3,24*	26,50 ± 3,43

Примечание. * – $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни).

легочными заболеваниями. При применении препарата альфа-глутамил-триптофан в комплексной терапии бронхолегочных заболеваний у взрослых (бронхит, пневмония, БА) в ряде исследований была показана нормализация иммунологических параметров, в частности уровня CD4⁺-Т-клеток, CD8⁺-Т-клеток и их соотношения, а также сокращение длительности эпизода заболевания [16, 17].

Выводы

1. Использование альфа-глутамил-триптофана в комплексной терапии детей с БОС приводит к сокращению частоты и длительности заболеваний ОРВИ.

Литература

1. Lim V.I., Garifullin L.M., Nabieva Sh.M., Usmanova M.F., Ortikbaeva N.T. The structure of the broncho-obstructive syndrome in hospitalized children. International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. In: Collection of Scientific Articles XV International Correspondence Scientific Specialized Conference. 2019: 78–85.
2. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Медицинский совет. 2017; 9: 70–3.
3. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. Практическая медицина. 2014; 9 (85): 82–8.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. Москва, 2017.
5. Петрова А.В., Гаймоленко И.Н. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. Забайкальский медицинский вестник. 2019; 1: 70–5.
6. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 4: 215–20.
7. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И., Аронова А.В. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями: проблемы ведения пациентов и пути их решения. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 78–84.
8. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 4: 211–4.
9. Куртасова Л.М., Шакина Н.А. Особенности иммунного ответа и метаболические изменения лимфоцитов периферической крови у детей раннего

2. Применение дипептида альфа-глутамил-триптофана способствует уменьшению числа эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ.

3. Назначение альфа-глутамил-триптофана в течение 5 дней на фоне ОРВИ способствует улучшению иммунологических параметров, заключающихся в нормализации уровня CD4⁺-Т-клеток, нормализации соотношения CD4⁺/CD8⁺, снижению уровня провоспалительного цитокина ФНОα.

4. Выявленные положительные влияния препарата позволяют рекомендовать альфа-глутамил-триптофан в комплексной терапии ОРВИ у детей с БОС и для профилактики их рецидивирующего течения.

возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Медицинская иммунология. 2017; 19 (5): 597–604.

10. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей с аллергией: проблемы выбора антибактериального препарата. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 131–5.
11. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (1): 27–32.
12. Герасимова Н.Г., Балашов В.П., Ахвердиева Т.Б., Шувалова Ю.В., Коваленко Е.Н., Горбатов В.А. О роли иммунокомпетентных клеток в течении бронхообструктивного синдрома. Морфологические ведомости. 2015; 1: 32–6.
13. Симованян Э.Н., Денисенко В.Б. Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Сперанского Г.Н. 2018; 97 (1): 65–70.
14. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н., Бурова О.С., Соколова З.А. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов Ингавирин и Тимоген. Российский биотерапевтический журнал. 2019; 18 (1): 60–6.
15. Клиническая фармакология тимогена. В.С. Смирнов (ред.). Санкт-Петербург, 2004; 172 с.
16. Литвинова Н.В., Еремеев В.В., Абрамова З.П. и др. Изменения иммунологической и неспецифической реактивности у больных хроническим гнойно-обструктивным бронхитом при комплексном лечении с применением тимогена. Проблемы туберкулеза. 1994; 4: 48–50.
17. Золотодов В.И., Земсков А.М., Ступницкий А.А., Горянинова Т.А. Лечение тимогеном и миелипидом больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина. 1995; 73 (6): 43–5.

References

1. Lim V.I., Garifullin L.M., Nabieva Sh.M., Usmanova M.F., Ortikbaeva N.T. The structure of the broncho-obstructive syndrome in hospitalized children. International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. In: Collection of Scientific Articles XV International Correspondence Scientific Specialized Conference. 2019: 78–85.
2. Pavlenko V.A., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Clinical and diagnostic aspects of the prognosis of bronchial asthma in young children. Meditsinskiy sovet. 2017; 9: 70–3. (in Russian)
3. Mizernitskiy Yu.L. Differential diagnosis and differentiated therapy of acute bronchial obstruction in SARS in young children. Prakticheskaya meditsina. 2014; 9 (85): 82–8. (in Russian)
4. The national program «Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention». 5th ed. Moscow, 2017. (in Russian)
5. Petrova A.V., Gaymolenko I.N. Risk factors for development of acute bronchial obstruction in children of preschool age. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2019; 1: 70–5. (in Russian)
6. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. To the problem of «frequently ill children». Pедиатрия. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 4: 215–20. (in Russian)
7. Migacheva N.B., Kaganova T.I., Aronova A.V. Features of acute respiratory infections in children with allergic diseases: problems of patient management and ways to solve them. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 12 (2): 78–84. (in Russian)
8. Samsygina G.A. Problem of frequently ill children in pediatrics. Pедиатрия. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 4: 211–4. (in Russian)
9. Kurtasova L.M., Shakina N.A. Features of the immune response and metabolic changes in peripheral blood lymphocytes in young children with recurrent obstructive bronchitis. Meditsinskaya immunologiya. 2017; 19 (5): 597–604. (in Russian)

10. Zaytseva O.V. Acute respiratory infections in children with allergies: problems of choosing an antibacterial drug. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 12 (1): 131–5. (in Russian)
11. Namazova L.S., Botvineva V.V., Voznesenskaya N.I. Modern possibilities of immunotherapy for frequently ill children with allergies. Pедиатрическая фармакология. 2007; 4 (1): 27–32. (in Russian)
12. Gerasimova N.G., Balashov V.P., Akhverdieva T.B., Shuvalova Yu.V., Kovalenko E.N., Gorbатов V.A. On the role of immunocompetent cells in the course of bronchoobstructive syndrome. Morfologicheskie vedomosti. 2015; 1: 32–6. (in Russian)
13. Simovanyan E.N., Denisenko V.B. Improving the treatment of acute obstructive bronchitis associated with ARVI in young children. Pедиатрия. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2018; 97 (1): 65–70. (in Russian)
14. Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N., Burova O.S., Sokolova Z.A. Ignalnye TLR/RLR-mechanisms of immunomodulatory action of drugs Ingavirin and Thymogen. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2019; 18 (1): 60–6. (in Russian)
15. Clinical pharmacology of thymogen. In: V.S. Smirnov (ed.). Saint Petersburg, 2004: 172 p. (in Russian)
16. Litvinova N.V., Eremeev V.V., Abramova Z.P., et al. Changes in immunological and non-specific reactivity in patients with chronic purulent-obstructive bronchitis in complex treatment with the use of thymogen. Problemy tuberkuleza. 1994; 4: 48–50. (in Russian)
17. Zolodov V.I., Zemskov A.M., Stupnitskiy A.A., Goryaninova T.A. Treatment with timogen and mielipid of patients with bronchial asthma. Klinicheskaya meditsina. 1995; 73 (6): 43–5. (in Russian)