

Таблица 2

Значение относительного риска развития АС у детей, больных БА, имеющих предрасполагающие факторы

Предрасполагающие факторы	Относительный риск (RR)*
Атопический дерматит у родственников первой линии родства	3,25
Псориаз у родственников первой линии родства	5,9
Сахарный диабет у родственников первой и второй линии родства	15,6
Экзема в первые 3 года жизни в анамнезе	5,4
Аллергия на рыбу у детей	10,6
Перинатальные поражения ЦНС и другие особенности нервной системы у детей	2,6
Ветряная оспа в анамнезе	2,4
Коклюш в анамнезе	3,5
Острые пневмонии в анамнезе	2,4
Часто повторяющиеся ОРЗ	2,6

* В таблице представлены только предрасполагающие факторы, имеющие статистически достоверные значения RR.

новения АС повышен у детей первых 2 лет жизни (что, вероятнее всего, обусловлено сложностью диагностики у них БА) и у девочек 12–14 лет. Можно полагать, что у детей последней группы повышен риск АС в связи с изменением гормонального фона в пубертатном периоде. В силу незавершенности формирования гормонального гомеостаза в этот период легко может развиваться дисбаланс равновесия эстрогены – прогестерон. Эти два гормона, как известно, оказывают определенное влияние на функциональное состояние бронхов: эстро-

гены обладают бронхоконстрикторным, а прогестерон – бронходилатирующим эффектом. Нарушения равновесия эстрогены – прогестерон являются предрасполагающим фактором к развитию аллергических реакций и бронхоспазма [3].

Таким образом, проведенные исследования позволили дополнить список известных ранее факторов (передозировка β_2 -адреномиметиков, присоединение инфекционно-воспалительных заболеваний), предрасполагающих к развитию АС, которые следует учитывать при определении тактики лечения детей с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология, 1996; Приложение: 2.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Пересмотр 2002). Пер. с англ. М.: Атмосфера, 2002: 15, 48.
3. Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б. Федосеева. С.-Пб.,

Изд-во Медицинское информационное агентство, 1996: 76, 427.

4. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.

5. Кузьменко Л.Г., Долбин А.Г., Саркер Л. Система НЛА и болезни: Методические рекомендации к изучению курса «Детские болезни». М.: Изд-во РУДН, 2003: 17.

© Коллектив авторов, 2007

А.Р. Тихомирова¹, Ф.П. Романюк¹, Т.А. Сигорова¹, С.В. Петленко², Е.П. Начарова²

ПРИМЕНЕНИЕ ТИМОГЕНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», ²ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Росздрава», г. Санкт-Петербург

Целью исследования было изучение иммунного ответа у детей раннего и дошкольного возраста с бронхообструктивным синдромом (БОС) на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) и оценить эффективность препарата тимоген в комплексной терапии БОС. В двойное слепое рандомизированное плацебо-конт-

ролируемое исследование было включено 69 детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Среди них было 59 детей с БОС, которые составили 2 группы наблюдения (37 с приступом бронхиальной астмы и 22 с острым обструктивным бронхитом) и 10 детей без БОС (группа сравнения). В исследуемых группах изучали в динамике частоту, тяжесть ОРИ и БОС на фоне заболевания и через 6 месяцев после применения препарата. У 47 детей в возрасте от 1 года до 3 лет (БОС+ОРИ) было проведено двукратное иммунологическое обследование: в остром периоде ОРИ до приема препарата и через 18 дней после окончания терапии. В результате исследования у детей с БОС на фоне ОРИ выявлено снижение иммунного ответа на инфекцию. После применения Тимогена отмечались нормализация иммунологических параметров, сокращение частоты и длительности ОРИ, уменьшение числа эпизодов БОС и снижение их степени тяжести.

The aim of present study was to characterize immune response of infants and preschool children with bronchial obstruction (BO) due to acute respiratory tract infection (ARTI) and to estimate efficacy of Thymogen in complex BO treatment. Double-blind randomized trial involved 69 children aged 1–6 years, including 59 patients with BO, divided into 2 groups (bronchial asthma – 37 and obstructive bronchitis – 22 children) and 10 children without BO as control group. Next parameters were studied: frequency and severity of ARTI and BO severity initially (in moment of acute infection) and after 6 months of Thymogen therapy. Immunological examination was performed in 47 children aged 1–3 years (BO+ARTI) twice – in acute ARTI stage before Thymogen administration and 18 days after the end of Thymogen therapy. Examination showed depressed immune response on the infection in children with BO due to ARTI. After Thymogen therapy patients showed normalization of immunological parameters, reduction of ARTI frequency and duration, reduction of both BO episodes number and their severity.

Бронхообструктивный синдром (БОС) в младшем возрасте развивается хотя бы один раз в жизни у 10–50% детей [1, 2]. Наиболее часто БОС в раннем возрасте развивается на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) и является проявлением острого обструктивного бронхита (ООБ) или обострения бронхиальной астмы (БА). Известно, что частому возникновению и повторению БОС у детей раннего возраста, помимо возрастных особенностей строения органов дыхания, способствует ряд факторов. Среди них: фоновые состояния (перинатальная патология, рахит, рахитоподобные заболевания, дистрофии, гиперплазия вилочковой железы), неблагоприятные экологические факторы, пассивное курение, большое число контактов с инфекционными агентами в городах [1, 3, 4]. Те же факторы оказывают влияние на формирование транзиторной иммунной недостаточности, повышение частоты ОРИ и их длительное течение [5].

С точки зрения особенностей иммунного ответа, детей с рецидивирующим БОС можно охарактеризовать как «поздно стартующих» или «иммунокомпрометированных детей» [4, 5]. При иммунологическом исследовании у этой группы детей выявляют различные нестойкие иммунные нарушения, такие как снижение продукции γ -интерферона (ИФН γ), секреторного и сывороточного IgA, дисиммуноглобулинемия, нарушение фагоцитарных функций, уменьшение числа CD3+ и др. [4, 5]. В немногочисленных исследованиях, касающихся изучения иммунного ответа у детей с БОС на фоне ОРИ, отмечен сниженный иммунный ответ на инфекцию [6, 7].

Изменения иммунного ответа у детей, страдающих БА, обусловлены в первую очередь патоген-

незом данного заболевания. Поскольку среди форм БА у детей превалирует атопическая форма, которая, по мнению ряда авторов, имеет место в 90% случаев [8], то изменения в иммунном статусе связаны с преобладанием Th2 иммунного ответа [9]. Цитокины, вырабатываемые Th2, блокируют активность ИФН γ . В то же время у детей с БА отмечают снижение уровня SIgA, что снижает противомикробную защиту организма. До 70% обострений БА у детей связаны с триггерным эффектом вирусных инфекций [8], что обуславливает целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов, повышающих противомикробную и в первую очередь противовирусную защиту.

Одним из таких препаратов является Тимоген. Тимоген по химической природе является синтетическим дипептидом L-глутамил-L-триптофан. То, что препарат не вызывает аллергических реакций, позволяет использовать его у детей с аллергическими заболеваниями.

В период клинических испытаний Тимогена были проведены исследования по его применению у детей с частыми ОРИ, острыми бронхитами, ООБ и БА. После применения препарата отмечалась нормализация иммунологических параметров, снижение частоты и продолжительности ОРИ, уменьшение количества эпизодов бронхиальной обструкции [10]. Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у детей с ООБ и БА ранее не проводилось.

Цель настоящего исследования – изучить особенности иммунного ответа у детей раннего и дошкольного возраста с БА и ООБ на фоне ОРИ для определения целесообразности иммуномодулирующей терапии препаратом Тимоген.

Дизайн исследования: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в инфекционно-пульмонологическом отделении детской городской больницы (ДГБ) Св. Ольги г. Санкт-Петербурга с разрешения этического комитета ДГБ. Критерии включения в исследование: 1) наличие 2 и более эпизодов БОС в анамнезе; 2) возраст детей от 1 года до 6 лет. Исключали из исследования больных, получавших длительное лечение системными глюкокортикостероидами (ГКС), пациентов с аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями.

После купирования симптомов БОС и нормализации температуры тела больным назначали иммуномодулирующий препарат Тимоген. Тимоген вводили интраназально 1 раз в день в течение 5 дней: детям до 3 лет в дозе 25 мкг/сут, детям старше 3 лет – 50 мкг/сут.

Назначение препарата было дополнительным к основной схеме лечения. Пациенты с ООБ получали бронхолитики, мукоактивные препараты, по показаниям антибактериальную и/или противовирусную терапию. Все пациенты с приступом БА на фоне ОРИ также получали вышеперечисленные препараты и базисную терапию в соответствии с международными протоколами лечения в зависимости от степени тяжести заболевания [11].

Иммунологическое исследование было проведено дважды: первое выполняли в острый период заболевания, не позднее 4 суток госпитализации до назначения лечения, повторное – не ранее 18-го дня (у детей 1-й и 2-й групп – после приема Тимогена или плацебо; у детей 3-й группы – после выписки из стационара).

Иммунологическое исследование проведено с помощью моноклональных антител [12] и включало определение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и их субпопуляций: CD3+, CD4+ (Т-лимфоциты); CD8+, CD19+ (В-лимфоциты), CD56+ (NK-клетки), CD95+ (клетки апоптоза).

Уровень IgA, IgM, IgG в сыворотке крови исследовали по общепринятым методикам. Спектрофотометрическим методом выявляли содержание ЦИК средней молекулярной массы в сыворотке крови [13]. Для оценки неспецифической защиты, помимо числа NK-клеток, исследовали функциональную активность системы полиморфноядерных нейтрофилов (ПМЯН) с помощью НСТ-теста, а также определяли фагоцитарный показатель (ФП), фагоцитарное число (ФЧ), показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ).

Для оценки клинической эффективности иммуномодулирующего влияния препарата Тимоген проводили анализ исходных клинико-anamnestических данных и данных катаннеза (через 6 мес после терапии). Анализировали частоту и особенности течения ОРИ (температурная реакция, выраженность интоксикации, наличие осложнений, потребность в антибактериальной тера-

пии), частоту и характер БОС (провокация приступов, время возникновения), количество госпитализаций по поводу ОРВИ и/или БОС. Оценку степени тяжести симптомов БОС при ООБ или приступе БА (легкая, средней тяжести, тяжелая) проводили в соответствии с принятыми критериями [10].

Было обследовано 69 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, 48 (69,6%) мальчиков и 21 (30,4%) девочка, среди которых было 59 пациентов с БОС (БОС+ОРВИ) и 10 – без признаков бронхообструкции (ОРВИ без БОС). Среди обследованных преобладали дети раннего возраста (57 случаев – 82,6%). Пациенты с БОС на фоне ОРВИ были разделены на 2 группы наблюдения: 1-я группа – 37 больных, поступивших с приступом БА; 2-я группа – 22 ребенка, госпитализированных с клинической картиной ООБ. У всех больных БА имела место атопическая форма заболевания, причем у 13 (35,1%) из них БА была диагностирована впервые. В подавляющем большинстве случаев (34 ребенка – 91,9%) преобладала среднетяжелая степень заболевания, у 2 детей (5,4%) – легкая, у одного (2,7%) – тяжелая. В группу сравнения (3-я группа) включены 10 пациентов с ОРВИ без бронхообструкции и без БОС в анамнезе. Эта группа (контроль) была включена в исследование с целью оценки особенностей иммунного ответа у детей с БОС на фоне ОРВИ.

Исследование иммунологических показателей проведено у 57 детей раннего возраста, среди которых было 47 больных с БОС (25 – 1-й группы и 22 – 2-й группы) и 10 детей 3-й группы (табл. 1). Сравнение показателей иммунитета у детей с БОС проводили с показателями детей с ОРВИ без БОС. Тимоген пациенты контрольной группы не получали.

Согласно дизайну настоящего исследования 31 (52,5%) ребенок с БОС получал Тимоген, 28 (47,5%) – плацебо. Рандомизацию проводили с использованием таблицы случайных чисел, созданной при помощи генератора случайных чисел Microsoft Office Excel.

Клиническую эффективность препарата оценивали у всех 59 пациентов с БОС 1-й и 2-й групп. Иммунологическая эффективность была проанализирована только в группе детей раннего возраста в связи с их преобладанием среди обследованных больных. Оценка иммунологической эффективности была проведена у 43/47 (91,5%) пациентов. У 4/47 (8,5%) больных по техническим причинам не было получено полных данных при повторном иммунологическом исследовании.

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

Результаты и их обсуждение

Достоверных различий в абсолютном количестве лейкоцитов и относительном количестве лимфоцитов в исследуемых группах получено не было (табл. 1). Из представленных в табл. 1 данных видно, что в 3-й группе (сравнения) был выявлен абсолютный и относительный лимфоцитоз. Абсолютное количество лимфоцитов у детей 1-й группы было достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$), а во 2-й группе отмечена лишь тенденция к более низкому количеству лимфоцитов на фоне ОРВИ. У детей контрольной группы отмечалось повышение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3). В 1-й

Таблица 1

Сравнительная характеристика иммунного ответа у детей с БОС на фоне ОРВИ до назначения лечения

Показатели	1-я группа (БА+ОРВИ) (n=25)	2-я группа (ООБ+ОРВИ) (n=22)	3-я группа (ОРВИ без БОС) (n=10)
Возраст, мес	30,16±9,01	27,32±8,52	24±9,97
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	10,152±1,48	9,69±1,94	10,13±1,42
Лимфоциты, %	45,84±16,46	51,40±16,0	57,75±16,12
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,52±1,31 ²	4,79±1,22	5,66±0,83
CD3, %	68,74±3,49	70,50±2,36	70,78±3,73
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,18±0,96 ²	3,44±0,88	4,02±0,49
CD4, %	41,35±3,63 ²	40,17±2,64 ³	44,78±4,18
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,91±0,57 ²	1,95±0,49 ³	2,5±0,3
CD8, %	27,39±2,69 ¹	29,94±1,55 ³	26,56±3,43
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,91±0,40	1,47±0,42	1,54±0,3
CD4/CD8	1,53±0,25 ¹	1,35±0,13 ³	1,72±0,32
CD95, %	10,5±3,71	10,4±4,42	13,83±3,37
CD95, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,49±0,23 ²	0,5±0,33	0,72±0,15
ЦИК, %	83,96±7,87 ²	83,59±12,67	92,90±4,71

Достоверность различия: ¹ при сравнении показателей у детей 1-й и 2-й групп, ² при сравнении показателей у детей 1-й и 3-й групп, ³ при сравнении показателей у детей 2-й и 3-й групп.

группе абсолютное содержание CD3+ было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной. Относительное количество Т-лимфоцитов (CD3) в группах находилось на верхней границе возрастной нормы, и различий показателей выявлено не было. У детей контрольной группы имело место повышение абсолютного и относительного числа Т-хелперов (CD4-клеток), а в 1-й группе это повышение было менее выражено ($p < 0,05$), также как и у детей 2-й группы ($p < 0,01$). Соотношение CD4+/CD8+ в группе контроля было максимально высоким за счет повышения CD4+, что можно расценивать как адекватный Т-клеточный иммунный ответ на инфекцию у детей без БОС. У детей 1-й группы отмечалась тенденция к повышенному содержанию абсолютного числа цитотоксических клеток (CD8+) и соответственно к более низкому соотношению CD4+/CD8+ по сравнению с группой контроля. Однако самым низким соотношением CD4+/CD8+ было во 2-й группе ($p < 0,01$).

У детей 1-й группы по сравнению с группой контроля было снижено количество лимфоцитов с маркерами апоптоза CD95+ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о замедлении созревания лимфоцитов у детей с БА. Также в 1-й группе отмечалось более высокое содержание ЦИК средней массы ($p < 0,05$), чем в группе контроля, но данный показатель укладывался в пределы допустимых колебаний.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей иммунитета у наблюдаемых больных после лечения

Показатели	Группа, получавшая плацебо (n=19)	Группа, получавшая Тимоген (n=24)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	10,90 \pm 2,7	9,73 \pm 4,35
Лимфоциты, %	54,90 \pm 10,06	50,53 \pm 15,27
Лимфоциты, абс.	5,53 \pm 1,81	4,31 \pm 0,56
CD3, %	70,47 \pm 4,02	69,76 \pm 4,88
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,63 \pm 1,25	3,03 \pm 0,30
CD4, %	41,00 \pm 4,37	42,76 \pm 4,84
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,07 \pm 0,81	1,95 \pm 0,22
CD8, %	29,05 \pm 1,90	27,16 \pm 2,48*
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,58 \pm 0,56	1,08 \pm 0,04
CD4/CD8	1,44 \pm 0,23	1,65 \pm 0,39
CD95, %	9,53 \pm 3,84	9,15 \pm 4,34
CD95, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,35 \pm 0,10	0,29 \pm 0,02
ЦИК, %	90,34 \pm 8,25	91,58 \pm 6,56
ФП, %	88,25 \pm 5,56	89,92 \pm 3,94
ФЧ, %	7,25 \pm 1,89	8,17 \pm 2,82
ПЗФ, %	60,25 \pm 9,14	57,42 \pm 14,48

* $p = 0,04$ по И-критерию (тест Манна–Уитни) и $p < 0,05$ по параметрическому критерию; $^1n = 22$, т.к. исключены выпадающие значения, возникновение которых, вероятно, связано с артефактом. До исключения выпадающих значений уровень CD8-лимфоцитов составлял 27,05 \pm 3,47%; при этом по абсолютному количеству CD8+ статистически значимых межгрупповых различий получено не было.

Таблица 3

Данные катamnестического наблюдения в группах детей, получавших Тимоген и плацебо

Катamnестические данные за 6 месяцев наблюдения	Группа детей, получавших плацебо (n=28)		Группа детей, получавших Тимоген (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Частота ОРИ	28	90,3	25	89,2
Количество больных, заболевших ОРИ более 2 раз	6	19,4	1	3,6*
Число госпитализированных детей по поводу ОРИ и/или БОС	5	16,1	2	7,1
Продолжительность ОРИ <7 дней	16	51,61	22	78,5*
Продолжительность ОРИ >7 дней	12	38,7	3	10,7*
Число больных с БОС /кол-во БОС	18/25	58,1	9/11	32,1
БОС легкой степени тяжести	10	32,3	7	25
БОС средней степени тяжести	8	25,8	2	7,1

* p<0,05.

Нами не было выявлено различий между группами по показателям гуморального иммунного ответа (по уровню IgM, IgG, IgA). Функциональная активность ПМЯН достоверно в группах также не отличалась. Так, показатели базального НСТ-теста составили в 1-й группе $0,29 \pm 0,16$ у.е., во 2-й – $0,25 \pm 0,13$ у.е., в 3-й группе – $0,31 \pm 0,09$ у.е.; показатели стимулированного НСТ-теста равнялись соответственно $1,61 \pm 0,33$ у.е., $1,48 \pm 0,45$ у.е. и $1,45 \pm 0,57$ у.е. Вместе с тем имела место тенденция к снижению активности системы ПМЯН (по данным базального НСТ-теста) у детей с БОС, что может свидетельствовать о менее активном участии факторов неспецифической противомикробной защиты у данной категории детей по сравнению с контролем.

После лечения в обеих группах детей с БОС отмечалось улучшение иммунологических показателей (табл. 2). Как видно из данных, приведенных в табл. 2, в группе детей, получивших Тимоген, выявлялось достоверное снижение уровня CD8-лимфоцитов по сравнению с детьми, получившими плацебо (p<0,05). Это способствовало нормализации соотношения CD4+/CD8+, чем, вероятно, и объясняется **положительный клинический эффект иммуномодулирующей терапии.**

Нами отмечен ряд положительных эффектов в течение 6 месяцев катamnестического наблюдения за детьми с ООБ и БА, участвовавшими в исследовании и получавшими иммуномодулирующий препарат Тимоген, в сравнении с группой пациен-

тов, получавших плацебо (табл. 3). Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют, что у детей, получивших Тимоген, по сравнению с группой «плацебо» **достоверно снизилось количество случаев ОРИ, сократились сроки продолжительности заболевания, уменьшилась потребность в госпитализации (p<0,05);** у них реже возникали эпизоды бронхиальной обструкции. Так, у детей, получавших Тимоген, повторное возникновение БОС за период наблюдения отмечалось у $1/3$, в группе «плацебо» – более чем в половине случаев, при этом в группе «Тимоген» преобладала легкая степень тяжести БОС. **Достоверных различий в частоте осложнений ОРИ в обеих группах, а также в выраженности интоксикации, лихорадки, катаральных явлений у детей, получавших Тимоген или плацебо, выявлено не было.**

Выводы

1. У детей с ООБ и БА имеется неадекватный иммунный ответ на фоне ОРИ в виде снижения CD3+ и CD4+ лимфоцитов, повышения CD8+, изменения соотношения CD4+/CD8+. У детей с БА также замедлено созревание лимфоцитов, что выражается в низком количестве CD95+.

2. Применение Тимогена в течение 5 дней способствует нормализации соотношения CD4+/CD8+.

3. Использование Тимогена в комплексной терапии детей с БОС приводит к сокращению в дальнейшем частоты и длительности ОРИ, уменьшает число эпизодов БОС и облегчает их течение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия. 2005; 4: 94–104.
2. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Баяндина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рос. вест. перинатологии и педиатрии, 2000; 6: 25–29.
3. Алферов В.П., Сидорова Т.А., Осипян Н.А. Обструкция

бронхов у детей. Рос. семейный врач, 2003; 7(1): 16–22.

4. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? Рос. вест. перинатологии и педиатрии, 2003; 6:31–33.

5. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Consilium Medicum, 2006; 1(Прилож. Педиатрия): 13–18.