В помощь практическому врачу

© Коллектив авторов, 2021

Рулева А.А.¹, Апрытина В.А.², Константинова Ю.Е.¹, Тихомирова К.К.¹

Практические рекомендации по применению препарата альфа-глутамил-триптофан при респираторных заболеваниях

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Респираторные болезни широко варьируют от острых инфекций до хронических состояний. Острые заболевания дыхательных путей составляют подавляющее большинство случаев среди инфекционной патологии и ежегодно принимают характер эпидемий. В свою очередь хронические бронхолегочные заболевания, прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), являются социально значимыми и всегда остаются в центре внимания специалистов. На сегодняшний день 65 млн людей страдают ХОБЛ в умеренной или тяжелой форме [1], БА – 235 млн человек. Это самое распространенное хроническое заболевание среди детей [2]. При этом наложение респираторных инфекций на хроническую патологию является основным фактором, приводящим к обострению последней и прогрессированию течения заболевания.

Одной из важных причин заболеваемости, затяжного и осложненного течения обострений ХОБЛ, бронхообструктивного синдрома и пневмоний является измененная иммунная реактивность населения различного генеза, связанного в том числе с неблагоприятными экологическими факторами современного мира. В этой связи целесообразно применение иммуномодуляторов с точки зрения коррекции изменений иммунологических показателей на фоне основного заболевания, а также для профилактики наложения интеркуррентных инфекций и лечения обострений.

В обзоре представлены результаты проведенных ранее клинических исследований по применению препарата Тимоген® (альфа-глутамил-триптофан) для лечения бронхолегочных заболеваний как во взрослой практике, так и в педиатрии. Даны практические рекомендации по использованию альфа-глутамил-триптофана при различных нозологических формах и в зависимости от возраста.

Ключевые слова: респираторные заболевания; Тимоген®; практические рекомендации; дети; взрослые

Статья поступила 13.08.2021. Принята в печать 27.09.2021.

Для цитирования: Рулева А.А., Апрытина В.А., Константинова Ю.Е., Тихомирова К.К. Практические рекомендации по применению препарата альфа-глутамил-триптофан при респираторных заболеваниях. Иммунология. 2021; 42 (6): 677–684. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-677-684>

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Рулева Анна Александровна –
кандидат медицинских наук,
врач-инфекционист,
научный сотрудник
отдела вакцинопрофилактики
и поствакцинальной патологии
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: Ruleanna@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

Ruleva A.A.¹, Apryatina V.A.², Konstantinova Yu.E.¹, Tihomirova K.K.¹

Practical recommendations for the use of the alpha-glutamyl-tryptophan for respiratory diseases

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Respiratory diseases vary widely from acute infections to chronic conditions. Acute diseases of the respiratory tract occupy the overwhelming majority of cases among infectious pathology and each year take on the character of epidemics. In turn, chronic bronchopulmonary diseases, primarily chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma are socially significant and always remain in the center of attention of specialists. Today 65 million of people suffer from COPD in moderate or severe form [1], bronchial asthma – 235 million of people. It is the most common chronic disease among children [2]. In this case, the layering of respiratory infections on chronic pathology is the main factor leading to an exacerbation of the latter and the progression of the course of the disease.

One of the important causes of morbidity, protracted and complicated course of exacerbations of COPD, biofeedback and pneumonia is the altered immune reactivity of the population of various origins, associated, among other things, with unfavorable environmental factors of the modern world. In this regard, it is advisable to use immunomodulators in terms of correcting changes in immunological parameters against the background of the underlying disease, as well as for the prevention of intercurrent infections stratification and the treatment of exacerbations.

The review presents the results of previous clinical studies on the use of the Timogen® (alpha-glutamyl-tryptophan) for the treatment of bronchopulmonary diseases, both in adult and in children. Practical recommendations are given for the use of alpha-glutamyl-tryptophan in various nosological forms and depending on age.

Keywords: respiratory diseases; Timogen®; practical recommendations; children; adults

Received 13.08.2021. **Accepted** 27.09.2021.

For citation: Ruleva A.A., Apryatina V.A., Konstantinova Yu.E., Tikhomirova K.K. Practical recommendations for the use of the drug alpha-glutamyl-tryptophan for respiratory diseases. *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 677–84. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-677-684> (in Russian)

Funding. The article had no sponsor support.

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

Введение

В патогенезе заболеваний дыхательных путей существенная роль принадлежит изменениям в системе иммунитета. Так, в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) важнейшую роль играет угнетение функциональной активности макрофагов, выступающих в качестве первой линии иммунной защиты организма [3], имеет место ослабление функционирования врожденного иммунитета, ответственного за начальное распознавание и удаление бактериальных патогенов [4]. Бактериальные и вирусные инфекции являются факторами, вызывающими обострения ХОБЛ, определяющие тяжесть течения заболевания и характер терапевтического вмешательства.

При внебольничных пневмониях имеет место недостаточность клеточного и гуморального иммунитета и дисбаланс цитокинового звена, что определяет тяжесть течения данного заболевания [5]. При тяжелых формах внебольничных пневмоний отмечается недостаточность эффекторных механизмов, дефицит CD4⁺-Т-клеток (хелперов-индукторов) и, как следствие, гипореактивность гуморального звена с дисиммуноглобулинемией. Дисбаланс ключевых цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНОα) в комплексе с вышеуказанными нарушениями может свидетельствовать о нарушении иммунорегуляции при участии факторов межклеточного взаимодействия [6].

У детей с повторными синдромами бронхообструкции (БОС) выявляются различные нестойкие изменения в виде снижения продукции интерферона (ИФН)-γ, секреторного и сывороточного иммуноглобулина А (sIgA), дисиммуноглобулинемии, нарушения фагоцитарных функций, дисфункции клеточного звена иммунитета [7, 8]. В исследованиях, касающихся изучения иммунного ответа у детей с БОС на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ), отмечен сниженный иммунный ответ на инфекцию [9]. При бронхиальной астме (БА) нарушения иммунного ответа у детей в первую очередь обусловлены патогенезом данного заболевания. В связи с тем, что в детском возрасте превалирует атопическая форма, преобладает Th2-иммунный ответ [10]. Превалирование 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 [11].

Перечисленные особенности иммунного ответа, касающиеся пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями, обуславливают целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов с целью повышения эффективности лечения, профилактики их обостренного и рецидивирующего течения. Актуальность проблемы обусловлена также недостаточной эффектив-

For correspondence

Anna A. Ruleva – PhD,
Researcher of the Vaccine Prevention
and Post-Vaccination Pathology
Department of PRCCID,
FMBA of Russia,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ruleanna@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

ностью этиотропной терапии в связи с приобретающей все большие масштабы антибиотикорезистентностью микроорганизмов.

Более 20 лет в России с успехом применяется представитель синтетических аналогов регуляторных пептидов вилочковой железы – препарат Тимоген®. Действующее вещество представляет собой синтетический дипептид L-глутамин-L-триптофан. Препарат обладает высокоизбирательным действием в отношении различных популяций Т-лимфоцитов, активирует их дифференцировку, восстанавливает соотношение иммунорегуляторных клеток и функциональную активность системы неспецифической защиты. Тимоген® оказывает нормализующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической защиты организма, стимулирует процессы регенерации, восстанавливает биохимические, гематологические и коагулогические показатели крови при иммунодефицитных состояниях, активизирует синтез эндогенного интерферона. Препарат успешно и безопасно применяется у детей, в том числе у новорожденных.

На основании проведенных в последние годы исследований стало известно, что противовирусные и иммуномодулирующие свойства препарата связаны с активацией группы генов сигнальных рецепторов врожденного иммунитета. Индукция определенных TLR- и RLR-сигнальных путей вызывает дифференцировку предшественников гемопоэтических клеток и активацию реакций адаптивного иммунитета в дендритных клетках и макрофагах [13], что имеет ключевое значение в терапии хронических бронхолегочных заболеваний.

По результатам многолетнего мониторинга препарат Тимоген® показал высокий профиль безопасности. Он относится к группе безрецептурного отпуска. В крови, печени и тканях альфа-глутамил-триптофан расщепляется клеточными протеазами до аминокислот, которые участвуют в процессе синтеза тканеспецифических белков. Аминокислоты, не использованные в процессе синтеза белков, дезаминируются и выводятся с мочой. Период полувыведения составляет около 2 ч. Активный компонент препарата кумулятивным действием не обладает.

Применение препарата Тимоген® в терапии бронхолегочных заболеваний

На протяжении длительного периода исследований и клинического использования препарата Тимоген® на сегодняшний день накоплен значительный объем данных, которые позволяют сделать практические выводы о его применении. Результаты клинических исследований различных авторов, основанные на применении препарата Тимоген® при бронхолегочных заболеваниях, демонстрируют высокий профиль безопасности, наглядную лабораторную и клиническую эффективность как в практике лечения взрослых пациентов, так и в педиатрии.

Так, по результатам одного из наблюдений, на фоне применения Тимогена® при внебольничных пневмониях

по схеме 100 мкг (1 мг 0,01 % раствора) ежедневно внутримышечно в течение 10 дней наблюдалось восстановление уровня CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов до среднестатистической нормы. Нормализация содержания иммунокомпетентных клеток сопровождалась восстановлением соотношения циркулирующих иммуноглобулинов, а также достоверным снижением содержания острофазных белков. Клинически это проявлялось более ранним по отношению к группе сравнения исчезновением симптомов дыхательной недостаточности и лихорадки. Рентгенологически отмечено более быстрое рассасывание инфильтратов. Среднее количество койко-дней сокращалось на 19–23 %. Ни в одном случае не отмечено никаких осложнений после проведенной комплексной терапии [14].

Применение Тимогена® при неспецифических заболеваниях легких и плевры в составе комплексной терапии у 12 мужчин 18–45 лет характеризовалось отчетливой положительной динамикой заболевания [15]. Наблюдалось быстрое улучшение самочувствия больных, снижение температуры укороченным лизисом, локализация проявлений воспалительного процесса, снижение накопления экссудата в плевральной полости, повышение общей активности пациентов. Схема применения препарата: по 200 мкг (2 мг 0,01 % раствора) через сутки внутримышечно 1 раз в день, 5–7 инъекций на курс лечения.

Анализ состояния иммунной системы показал, что в результате проведенной терапии наблюдалось снижение числа лейкоцитов, в то время как количество Т- и В-лимфоцитов приближалось к норме или достигало ее. Происходила нормализация цитокинового статуса, уровня С3-компонента комплемента, увеличивались концентрации IgG, IgM, IgA в сыворотке крови. Отмечены позитивные изменения показателей коагулограммы: снижалась интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, сокращался процент положительных реакций на этанол, повышался уровень антитромбина III при снижении уровня продукта деградации фибрина (ПДФ), имела место стимуляция тотального и индуцированного каолином фибринолиза.

Использование Тимогена® при гнойно-обструктивном бронхите [16] на фоне традиционной терапии внутримышечно по 100 мкг 0,01 % раствора курсом 3–4 дня имело значительные преимущества по отношению к группе сравнения, участникам которой проводили только традиционную терапию. Всего под наблюдением находились 33 пациента старше 50 лет в период обострения гнойно-обструктивного бронхита. Все они имели длительность заболевания 15 лет и более с частотой рецидивов не менее 2 раз в год. 16 человек получали в составе комплексной терапии Тимоген®, группу сравнения составили 17 пациентов. До начала лечения хронический гнойно-обструктивный бронхит сопровождался достоверным угнетением иммунной системы, преимущественно Т-звена, проявлявшимся снижением относительного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих дифференцировочные рецепторы CD4, CD8. Одновременно наблюдалось

угнетение функциональной активности Т-клеток в виде почти двукратного снижения показателя реакции бласт-трансформации лимфоцитов (РБТЛ). В В-звене иммунитета, как и в системе неспецифической защиты, изменения практически отсутствовали. После проведенного традиционного лечения наблюдалась незначительная тенденция к нормализации показателей. Напротив, у пациентов, получавших одновременно с традиционной терапией Тимоген®, имела место отчетливая нормализация депрессированных показателей. Достоверно возрастало количество эритроцит-розеткообразующих клеток (Е-РОК), CD4⁺-лимфоцитов, Т-хелперов (соответственно увеличился коэффициент Th/Ts), уменьшилось содержание В-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК-клеток), снизились показатели НСТ-теста. У пациентов основной группы более существенно, чем в группе сравнения, снизился уровень гаптоглобина, кислого α -гликопротеина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина и повысилось содержание трансферрина. При этом у лиц, получавших Тимоген®, в более короткие сроки происходила нормализация клинического статуса (уменьшение одышки, кашля, выделения мокроты) и параклинических данных, что определяло выписку из стационара на 3–5 дней раньше, чем пациентов, получавших только традиционную терапию.

При БА применение препарата Тимоген® сопровождалось восстановлением пула CD8⁺-клеток, снижение содержания которых является наиболее значимым изменением в системе иммунорегуляторных клеток при данном заболевании. В другом исследовании при лечении пациентов с БА инфекционно-аллергического генеза применяли Тимоген® и Миелопид® [18]. В исследовании приняли участие 110 пациентов, из них 90 – со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания. Было выделено 4 группы: 1-я группа (56 $\pm$ 8,9 лет) получала Тимоген® в течение 5 дней ($n = 15$), 2-я группа (56 $\pm$ 7,9 лет) – Тимоген® в течение 10 дней ($n = 19$), 3-я группа (60,8 $\pm$ 4,7 лет) – Миелопид® ($n = 16$). В 4-ю группу вошли 10 пациентов в возрасте 67 $\pm$ 4,5 года, получавших комбинацию Тимогена® и Миелопида®. 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 препаратом Тимоген® наблюдалось улучшение 11 показателей, а после применения Миелопида® – только 9. При катамнестическом наблюдении установлено, что продолжительность ремиссии после курса иммунокорригирующей терапии варьировала от 6 мес до 1,5 лет, у 84 % пациентов отмечалось удлинение промежутков между приступами удушья и более легкое их протекание.

Клинические наблюдения использования Тимогена® у детей при заболеваниях органов дыхания включают применение препарата при БА, обструктивных бронхитах, частых респираторных заболеваниях [19].

Одно из исследований проведено с участием 28 детей: 19 мальчиков и 9 девочек; в возрасте от 1 года до 3 лет – 17 детей, от 4 до 7 лет – 8, 8 лет и старше – 3. По нозологическим формам пациенты распределились следующим образом: частые ОРВИ и бронхиты – 14 детей, у 4 из них ОРВИ осложнялись рецидивирующими гнойными отитами, у 2 детей – длительными субфебрилитетом и у 14 детей – увеличением лимфоузлов, гиперплазией небных и носоглоточных миндалин. БА была диагностирована у 6 детей, обструктивный бронхит – у 8. У 11 из обследованных детей в анамнезе или на момент обследования отмечались проявления экссудативно-катарального диатеза, у 4 – лимфатико-гипопластического, также у 6 детей имела место лекарственная аллергия, у 7 детей – пищевая аллергия, сочетание пищевой и лекарственной аллергии – у 5 детей. Тимоген® вводили в возрастных дозах ежедневно однократно внутримышечно в течение 5 дней. Повторный курс иммуномодулятора назначали через 3–4 мес.

Под влиянием терапии с применением препарата Тимоген® после 1-го курса лечения отмечались выраженные изменения в состоянии иммунитета с тенденцией к его восстановлению. После 2-го курса иммунологические показатели восстанавливались до уровня среднестатистической возрастной нормы. Клинический эффект применения препарата проявлялся улучшением общего самочувствия, быстрой нормализацией температуры тела, повышением активности пациентов. Продолжительность заболевания сокращалась в среднем на 4–5 дней. Заболевания протекали легче, реже отмечались синдромы бронхообструкции и ларинготрахеита.

При повторном обследовании пациентов через 6–12 мес положительный эффект был отмечен у большинства из них и характеризовался уменьшением числа острых респираторных заболеваний в 3,6 раза, частоты приступов удушья у пациентов с БА – в 4,2 раза. Заболевания протекали в более легкой форме и купировались в домашних условиях. Более чем у половины пациентов исчезали проявления пищевой и лекарственной аллергии.

В другом клиническом наблюдении Тимоген® назначали детям на фоне острого бронхита с БОС, рецидивов обструктивного бронхита [20]. После купирования острой картины заболевания, симптомов БОС и при нормализации температуры тела препарат использовали 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. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали положительное влияние альфа-глутамил-триптофана на иммунный статус у детей с БА и рецидивирующими обструктивными бронхитами (РОБ) в виде нормализации уровня CD4⁺-Т-клеток, соотношения CD4⁺/CD8⁺,

нормализации цитокинового статуса. В клинической картине за время наблюдения после применения иммуностропной 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 ОРВИ и БОС не отмечено.

В терапии острого бронхита у детей было показано, что назначение Тимогена® целесообразно в терапевтической дозировке 2 мг/кг при преобладании гиперергических нарушений как в центральном звене нейрогуморальной регуляции, так и в интраиммунном – увеличение уровня IgA. У 98 детей с острым бронхитом в возрасте от 3 до 36 мес в остром периоде бронхита наблюдалась общая базисная адаптационная реакция: супрессия клеточного, активация гуморального звеньев иммунитета, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и повышение поглотительной способности нейтрофилов [21].

При изучении влияния Тимогена® в комплексе реабилитационной терапии у 42 детей раннего возраста, больных рецидивирующим бронхитом, наблюдался положительный клинический эффект у большинства детей (около 89,2 %). Применение препарата сопровождалось улучшением структурно-функциональных показателей системы иммунитета, значительно реже возникали рецидивы заболевания, и, как правило, они протекали без синдрома бронхообструкции. Продолжительность периода обострений в среднем сократилась на 5–7 дней [17].

В целом, достоверно известно, что непосредственно причиной бронхолегочных заболеваний могут стать неблагоприятные экологические факторы, работа или проживание в химически загрязненных зонах, мегаполисах с напряженной экологической обстановкой. При исследовании структурно-функциональных изменений клеточного, гуморального и некоторых факторов врожденного иммунитета у таких людей выявлен ряд иммунологических нарушений [12], прежде всего снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD3-, CD4-, CD8-рецепторы. Подобные изменения можно характеризовать как вторичное иммунодефицитное состояние, клиническими проявлениями которого является увеличение частоты ОРВИ и заболеваний респираторного тракта.

И в этой связи представляет интерес положительный опыт применения Тимогена® для коррекции нарушений иммунитета, сопровождающихся его снижением. Целью одного из исследований [12] была оценка эффективности иммунокоррекции с применением иммуностропных препаратов: Тимоген® (спрей) и Цитовир-3® (капсулы) у людей, работающих и проживающих в условиях повышенной химической загрязненности. У всех выявлены изменения в иммунном статусе, а клиническим маркером вторичного иммунодефицитного состояния были частые ОРВИ, хронические заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Были обследованы 249 человек от 18 лет до 63 лет, имеющие длительный профессиональный контакт с компонентами промышленных токсичных отходов. В группу сравнения вошли 137 работников автопредприятий. Пациенты с выявленным снижением показателей клеточного иммунитета (уменьшение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и снижение функциональной активности полиморфноядерных нейтрофилов) получали Тимоген® (62 пациента) и комбинированный препарат Цитовир-3® (31 пациент). Через 14 дней после окончания курса иммуностропной терапии у обследуемых лиц было отмечено увеличение относительного содержания субпопуляций CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-Т-клеток, нормализация нарушений функциональной активности кислород-зависимого метаболизма системы полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов в НСТ-тесте, а также гармонизация содержания сывороточных иммуноглобулинов. Катамнестическое наблюдение в течение 1 года продемонстрировало снижение уровня острой инфекционной и обострений хронической заболеваемости органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. В 1-й группе (сотрудники администрации) со стажем от 1 года до 5 лет у пациентов, получавших Тимоген®, заболеваемость частыми ОРВИ снизилась на 37 %, а бронхолегочной патологией – на 25 % от исходного уровня. У пациентов 2-й группы (водители грузового спецтранспорта) с длительным стажем работы (более 5 лет) в неблагоприятном районе, получавших Тимоген®, отмечено снижение уровня острой респираторной заболеваемости в 4,0 раза, других заболеваний органов дыхания – в 1,5 раза, органов пищеварения – в 1,75 раз. У пациентов 1-й и 2-й групп со стажем работы до 1 года, получавших Цитовир-3®, уровень заболеваемости ОРВИ снизился в 1,95 и 2,0 раза соответственно.

Таким образом, опыт более чем 20-летнего изучения препарата Тимоген® и его клинического применения при заболеваниях дыхательных путей, как в острой стадии, так и в случае хронически текущего процесса, убедительно свидетельствует о высокой эффективности и безопасности препарата. Эффективность подтверждена данными клинической картины: более быстрое купирование ведущих синдромов, сокращение сроков течения болезни, сокращение рецидивов заболевания в анамнезе, – а также подтверждена лабораторно (на основании улучшения и нормализации сниженных иммунологических показателей). Кроме того, показано, что своевременное проведение селективной иммунокорректирующей терапии способствует снижению уровня острой и хронической заболеваемости у лиц, работающих под воздействием комплекса факторов неблагоприятной экологической среды. Исследования на животных подтвердили отсутствие у препарата Тимоген® тератогенных свойств и эмбриотоксичности. Доказана низкая токсичность как при однократном введении, так и при изучении многократных доз; препарат не обладает мутагенной активностью, снижает вероятность канцерогенеза. Это дает основания полагать о возмож-

Таблица 1. Рекомендованные схемы применения препарата Тимоген® при бронхолегочных заболеваниях, согласно данным клинических исследований

Нозологическая форма	Форма выпуска	Суточная доза препарата, мкг в/м или ингаляционно	Курс
Внебольничная пневмония	0,01 % раствор	100 мкг или 200 мкг через день	№ 10
Неспецифические заболевания легких и плевры			№ 5–7
Хронический гнойно-обструктивный бронхит			№ 3–4
Бронхиальная астма			№ 5–7
Хронические бронхолегочные заболевания у лиц, работающих или проживающих в условиях повышенной химической загрязненности	Спрей	100 мкг (4 дозы – по 2 впрыска в каждый носовой ход) в 1 прием	№ 10

ности применения Тимогена® с периода новорожденности и у беременных, что пока не отражено в инструкции по медицинскому применению.

Практические рекомендации

Спектр показаний для применения препарата Тимоген® весьма широкий, многие нозологические формы и состояния, сопровождающиеся прежде всего изменением иммунной реактивности, могут быть рассмотрены в качестве показаний. В настоящее время Тимоген® выпускается в 3 лекарственных формах: Тимоген®, раствор для инъекций; Тимоген®, дозированный назальный спрей, и Тимоген®, крем для наружного применения. Последний представляет особый интерес для лечения пациентов с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, в патогенезе которых задействованы различные иммунопатологические механизмы.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению раствора при бронхолегочных заболеваниях (острые и хронические неспецифические заболевания легких – хронический бронхит, острая и хроническая пневмония) Тимоген® назначается внутримышечно 1 раз в сутки в следующих дозировках:

- *взрослым и детям от 14 лет* по 100 мкг (300–1000 мкг на курс);
- *детям от 6 мес до 1 года* – 10 мкг, от 1 года до 3 лет – 10–20 мкг, от 4 до 6 лет – 20–30 мкг, от 7 до 14 лет – 50 мкг.

Длительность курса лечения – от 3 до 10 дней. Проведение повторного курса – не ранее чем через 1 мес. В течение года возможно проведение 4 курсов.

Согласно приведенным выше клиническим исследованиям, препарат использовался при бронхолегочных заболеваниях в схемах, указанных в табл. 1.

Согласно инструкции по медицинскому применению, показаниями к назначению препарата Тимоген® спрей являются профилактика и комплексная терапия острых и хронических вирусных и бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей, профилактика угнетения иммунитета, кроветворения, процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периодах, в комплексной адъювантной терапии с целью коррекции вторичного иммунодефицита при лучевой терапии, химио- и антибиотикотерапии; комплексная терапия острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся снижением иммунитета.

Препарат вводят интраназально в следующих дозах:

- *взрослым*: по 1 дозе (1 впрыскивание) в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 10 дней с лечебной целью или в течение 3–5 дней с профилактической целью;
- *детям*: от 1 года до 6 лет 1 дозу в 1 носовой ход 1 раз в сутки, от 7 до 14 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в сутки.

Препарат применяют в течение 10 дней с лечебной целью или в течение 3–5 дней с профилактической целью. Повторный курс Тимогена® проводится не ранее чем через 1 мес.

Противопоказания для применения: гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 1 года (спрей), детский возраст до 6 мес (раствор).

В связи с недостаточными клиническими данными прием препарата в период беременности и грудного вскармливания возможен, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Таблица 2. Терапевтические дозы Тимогена® для детей разного возраста

Возраст ребенка	Суточная доза препарата, мкг	
	внутримышечно	интраназально
До 1 года	10	–
1–6 лет: 1–3 года, 4–6 лет	10–20; 20–30	25
7–14 лет	50	50
Старше 14 лет	100	100

Примечание. Интраназальные дозы рассчитаны на лекарственную форму Тимоген® спрей для интраназального применения. 1 нажатие на крышку-распылитель создает аэрозоль, содержащий 25 мкг Тимогена®.

Также приводим эффективные терапевтические дозы препаратов Тимоген® раствор и спрей в педиатрии (табл. 2).

Тимоген® – препарат с обширной доказательной базой, который имеет значительный профиль применения при различных нозологических формах и, что особенно актуально, при массово-распространенных, социально значимых заболеваниях дыхательных путей неспецифической природы. В основе профилактического и терапевтического действия препарата Тимоген® лежит его способность восстанавливать сниженные показатели системы иммунитета и, в меньшей степени, стимулировать синтез эндогенного ИФН. Этот факт дает уверенность в целесообразности назначения иммуностропной терапии без рисков вызвать сбой

в системе иммунной реактивности. Подтвержденная безопасность позволяет назначать препарат с 1-х месяцев жизни, а также людям пожилого и старческого возраста, не беспокоясь о возможных побочных эффектах, кроме гиперчувствительности. Схемы применения просты для назначения.

Вклад авторов. Анализ данных клинических исследований, источников литературы по препарату, структурирование статьи, написание текста – Рулева А.А.; подборка источников литературы, редактирование, окончательный вариант и целостность текста – Апрытина В.А., написание раздела по практическим рекомендациям – Константинова Ю.Е., обзор литературы по тематике статьи – Тихомирова К.К.

■ Литература

1. ВОЗ. Бремя обструктивных хронических болезней легких [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/ru/>
2. ВОЗ. Астма. Основные факты [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Логашенко Е.Б. Молекулярные и клеточные механизмы (ХОБЛ). Тезисы на доклад на конференции. Всероссийская мультиконференция с м/н участием «Биотехнология — в медицине будущего» 29.06.2019. Новосибирск [Электронный ресурс]. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_39106934_36892831.pdf
4. Taylor A.E., Finney-Hayward T.K., Quint J.K. et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1039–47.
5. Коровкина Е.С., Костинов М.П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017; № 4: 101–11.
6. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. Клинический подход к иммунокоррекции при внебольничной пневмонии. *Медицинский совет. Бронхоппульмонология.* 2017; 11: 58–63.
7. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2015; 4: 215–20.
8. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени 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 возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. *Медицинская иммунология.* 2017; 19 (5): 597–604.
10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. 2017.
11. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал имени Сперанского Г.Н.* 2018; 97 (1): 65–70.
12. Петленко С.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. Возможности иммунокоррекции для снижения уровня заболеваемо-

- сти людей в районах с неблагоприятными профессиональными и экологическими факторами. *Медицинская иммунология.* 2020; 22 (6): 1097–110.
13. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н., Бузова О.С., Соколова З.А. Сигнальные TLR / RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов Тимоген и Ингавирин. *Российский биотерапевтический журнал.* 2019; 18 (1): 60–6.
14. Ершов А.Ф., Огородникова Л.М. Профилактика аллергических реакций у больных пневмонией. В кн.: Тезисы докладов 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. Реф. 1303.
15. Хавинсон В.Х., Синакевич Н.В., Серый С.В. Тимоген. Санкт-Петербург, 1991: 46 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. Герасименко О.Н., Кривошея Л.М., Мясоед Ю.П., Агафонова Е.А. Сочетанное применение тимогена и эубиотиков в лечении рецидивирующего бронхита у детей. В кн.: Пептидные биорегуляторы-цитомедины. Санкт-Петербург, 1992: 43 с.
18. Золотоев В.И., Земсков А.М., Ступницкий А.А., Горяинова Т.А. Лечение тимогеном и миелипидом больных бронхиальной астмой. *Клиническая медицина.* 1995; 73 (6): 43–5.
19. Клиническая фармакология Тимогена. В.С. Смирнов (ред.). Санкт-Петербург: АЙСИНГ, 2012: 108 с.
20. Тихомирова А.Р., Рулева А.А. Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммуностропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом. *Иммунология.* 2020; 41 (3): 249–55.
21. Любимов Д.С., Британов А.Н. Предикторы эффективности Т-клеточных миметиков в коррекции иммунной и эндокринной дисфункции. В кн.: VII International symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease». Санкт-Петербург, 27–31 мая 2019.

■ References

1. VOZ. Burden of chronic obstructive disease [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/ru/> (in Russian)
2. VOZ. Asthma. basic facts [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (in Russian)
3. Logashenko E.B. Molecular and cellular mechanisms (COPD). Abstracts for the report at the conference. All-Russian multi-conference with international participation «Biotechnology – in the medicine of the future» 29.06.2019. Novosibirsk [Electronic resource]. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_39106934_36892831.pdf (in Russian)

4. Taylor A.E., Finney-Hayward T.K., Quint J.K., et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1039–47.
5. Korovkina E.S., Kostinov M.P., Kazharova S.V. The possibilities of using immunomodulators in the complex therapy of community-acquired pneumonia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; 4: 101–11. (in Russian)
6. Mavzyutova G.A., Mukhamadiev L.R., Fazlyeva R.M. Clinical approach to immunocorrection in community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet. Bronkhopul'monologiya.* 2017; 11: 58–63. (in Russian)

7. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. To the problem of «frequently ill children». *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2015; 4: 215–20. (in Russian)
8. Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatrics. Zhurnal imeni 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. *Meditinskaya immunologiya*. 2017; 19 (5): 597–604. (in Russian)
10. National program «Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy». 5th ed. 2017. (in Russian)
11. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B. Improving the treatment of acute obstructive bronchitis associated with ARVI in young children. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2018; 97 (1): 65–70. (in Russian)
12. Petlenko S.V., Golovacheva E.G., Afanas'eva O.I. Possibilities of immunocorrection to reduce the incidence of people in areas with unfavorable occupational and environmental factors. *Meditinskaya immunologiya*. 2020; 22 (6): 1097–110. (in Russian)
13. Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N., Burova O.S., Sokolova Z.A. Signaling TLR / TLR-mechanisms of immunomodulatory action of the drugs Thymogen and Ingavirin. *Rossiyskiy bioterapevicheskiy zhurnal*. 2019; 18 (1): 60–6. (in Russian)
14. Ershov A.F., Ogorodnikova L.M. Prevention of allergic reactions in patients with pneumonia. In: Abstracts of reports of the 6th National Congress on Respiratory Diseases. Novosibirsk, 1996. Ref. 1303. (in Russian)
15. Khavinson V.X., Sinakevich N.V., Seriy S.V. Thymogen. Saint Petersburg, 1991: 46 p. (in Russian)
16. Litvinova N.V., Ereemeev V.V., Abramova Z.P., et al. Changes in immunological and nonspecific 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. Gerasimenko O.N., Krivosheya L.M., Myasoed Yu.P., Agafonova E.A. Combined use of thymogen and eubiotics in the treatment of recurrent bronchitis in children. In: *Peptide bioregulators-cytomedines*. Saint Petersburg, 1992: 43 p. (in Russian)
18. Zolodov V.I., Zemskov A.M., Stupnitsky A.A., Goryaninova T.A. Treatment with thymogen and myelopid in patients with bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 1995; 73 (6): 43–5. (in Russian)
19. Clinical pharmacology of Thymogen. In: V.S. Smirnov (ed.). Saint Petersburg: AJSING, 2012: 108 p. (in Russian)
20. Tixomirova A.R., Ruleva A.A. Clinical and immunological efficacy of a domestic immunotropic drug in children with acute respiratory infections with bronchoobstructive syndrome. *Immunologiya*. 2020; 41 (3): 249–55. (in Russian)
21. Lyubimov D.S., Britanov A.N. Predictors of the effectiveness of T-cell mimetics in the correction of immune and endocrine dysfunction. In: VII International Symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease». Saint Petersburg, May 27–31, 2019. (in Russian)

Сведения об авторах

Рулева Анна Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: ruleanna@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

Апратина Вера Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. пептидов отдела биogerонтологии АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: vera1577@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9819-6835>

Константинова Юлия Евгеньевна – мл. науч. сотр. отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0422-2060>

Тихомирова Ксения Кирилловна – мл. науч. сотр. отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: tihksen@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-9493-3140>

Authors' information

Anna A. Ruleva – PhD, Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Department of the PRCCID, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ruleanna@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

Vera A. Apryatina – PhD, Senior Researcher of Peptide Lab., Dept. of Biogerontology, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: vera1577@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9819-6835>

Yulia E. Konstantinova – Junior Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Dept. of the PRCCID, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0422-2060>

Ksenia K. Tihomirova – Junior Researcher of the Vaccine Prevention and Post-Vaccination Pathology Dept. of the PRCCID, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: tihksen@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-9493-3140>

Тимоген®

Альфа-глутамил-триптофан
Alfa-glutamyl-triptophan

timogen.ru

Сокращает продолжительность болезни при респираторных инфекциях и снижает риск развития осложнений (отит, бронхит, пневмония)

Уменьшает частоту острых респираторных заболеваний и полностью предотвращает развитие эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ у предрасположенных детей (бронхообструкция, предастма)

Стимулирует процесс регенерации слизистой носоглотки.

При профилактическом действии препарат повышает потенциальную метаболическую активность клеток врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов), что, в случае развития инфекции, увеличивает их способность к поглощению и разрушению бактериальных и вирусных агентов за счет усиления ферментативной (окислительной) активности, синтеза катионных белков и увеличения числа фагоцитирующих клеток. При этом исходное состояние метаболической активности клеток врожденного иммунитета, в отсутствии инфекционных агентов, не изменяется, находясь в пределах нормальных значений.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА