

# Иммунореабилитация детей с нарушенным состоянием здоровья

О. В. ШАМШЕВА, И. В. ПОЛЕСКО

Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Полиоксидоний® — отечественный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, иммуностимулирующий и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений. В настоящее время собрана убедительная доказательная база безопасного и эффективного использования Полиоксидония при респираторных заболеваниях с выраженной тяжестью симптомов, в т.ч. у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющие дети, хроническая лимфадено tonsзиллярная патология, аллергические заболевания), при риске осложненного течения инфекционного заболевания (гнойные осложнения ОРВИ в анамнезе), при формировании профилактических и иммунореабилитационных программ детям с рекуррентными инфекциями органов дыхания.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, иммунореабилитация, Полиоксидоний

## Immunorehabilitation Children with Impaired Health Status

O. V. Shamsheva, I. V. Polesko

Russian National Research Medical University after N. I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Polyoxidonium® — domestic drug with a broad spectrum of pharmacological action, which is unparalleled in the world. The drug is used as an immunomodulator, detoxikant, immunostimulatory and sustained release carrier of pharmacologically active compounds. Currently collected convincing evidence base safe and effective use Polyoxidonium for respiratory diseases with severe severity of symptoms, including in children with a poor premorbid background (often ill children, chronic lymph adenotonsillitis pathology of allergic disease), are at risk of complicated infection (ARI suppurative complications in history), the formation of prevention programs and immunorehabilitatsionnyh children with recurrent respiratory infections.

**Keywords:** sickly children, immunorehabilitation, Polyoxidonium

**Контактная информация:** Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru  
Shamsheva Olga — Dr Med. Sci., Professor, Head of Department of Infectious Diseases at RNRMU; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky lane 1; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

УДК 615.37:616

В лечении детей с хроническими соматическими заболеваниями метод иммунореабилитации занимает особое место, он выделен как самостоятельное направление этиотропной терапии, обеспечивающей наилучшие результаты лечения и профилактики инфекций у ослабленных часто болеющих детей.

Основная задача иммунокорректоров — восстановление функций иммунной системы. Разнообразные изменения иммунного статуса могут выявляться при частых респираторных инфекциях, которые являются основанием для назначения иммуномодуляторов. Конкретные причины повышенной заболеваемости, как правило, неосложненными респираторными инфекциями, в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях. В настоящее время врачами-клиницистами проведено довольно внушительное число исследований, посвященное изучению иммунитета и способов его коррекции у часто болеющих детей. Показано, что частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией [1]. По данным С.О. Ключникова с соавт., важными факторами, влияющими на частоту простудных заболеваний, являются проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность.

Развитие иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД) происходит как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунцитов, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов. Большинство отечественных исследователей продемонстрирована относительная недостаточность специфического иммунного ответа на вакцины календаря профилактических прививок у детей из группы часто болеющих. У них имеет место незрелость или транзиторная дисфункция местного иммунитета некоторых фрагментов клеточного иммунитета и фагоцитоза. В первую очередь для детей данной группы характерна недостаточность мукозоассоциированной иммунной системы, определяющей выработку секреторных иммуноглобулинов. Практически у всех ЧБД имеется низкая концентрация сывороточного IgA, по сравнению со здоровыми детьми, а в клинически благополучном периоде сохраняются признаки дисфункции клеточного иммунитета в виде снижения Т- и В-лимфоцитов, уменьшение продукции альфа и гамма интерферона и более чем у 80% детей отмечается снижение функциональной активности фагоцитов [2]. У ЧБД имеет место гиперпродукция IgE, а также чаще встречаются положительные кожные пробы к пищевым, реже к дыхательным аллергенам. Такая особенность иммунной

системы приводит к преобладанию Th2- и угнетению Th1-иммунного ответа, необходимого для выработки антител. К причинам, способствующим формированию группы часто болеющих детей относятся неблагоприятные факторы перинатального периода, такие как недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит, раннее искусственное вскармливание, перинатальная энцефалопатия. Различные формы диатезов (экссудативно-катаральный, лимфатический) также способствуют частым вирусным и бактериальным инфекциям дыхательных путей. Аллергия, как извращенная реакция на определенные факторы внешней и внутренней среды организма сопровождается иммунными нарушениями. Поэтому дети с респираторными аллергиями и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. Дисбактериозы слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации приводят к изменению иммунологической реактивности организма, в то время как ранняя социализация детей, неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, формируя повышенную чувствительность организма к вирусным и бактериальным инфекциям.

Результаты работ в области иммунофармакологии свидетельствуют о возрастающей роли в медицине физиологически активных высокомолекулярных соединений, которые могут применяться, как иммуномодуляторы. К таким физиологически активным соединениям относится отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний®, представляющий собой линейный полимер, на поверхности которого имеется большое количество активных группировок. В силу особенностей химической структуры Полиоксидоний® обладает не только иммуномодулирующими, но и мощными антитоксическими свойствами, сорбируя на своей поверхности различные токсические вещества и выводя их из организма. Антиоксидантные свойства Полиоксидония заключаются в его способности удалять из организма активные радикалы кислорода и перекисного окисления липидов. Полиоксидоний® обладает способностью ингибировать свободно-радикальные реакции, что проявляется в хелатировании и окислении каталитически активного двухвалентного железа, играющего важную роль в воспалительных процессах.

Таким образом, совокупность иммуномодулирующих, детоксикационных и антиоксидантных свойств делает Полиоксидоний® мощным противовоспалительным средством [3].

Применение Полиоксидония® как иммуномодулятора в комплексном лечении часто болеющих детей, детей с патологией ЛОР-органов, в первую очередь, связано с его влиянием на клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты/макрофаги и естественные киллеры) и опосредованно — на клетки адаптивного иммунитета: В- и Т-лимфоциты [3]. Следствием этого явля-

ется усиление способности фагоцитов (нейтрофилов, моноцитов и макрофагов) поглощать и убивать бактерии; усиление функциональных свойств естественных киллеров, осуществляющих элиминацию из организма чужеродных клеток, в частности вирус-инфицированных; усиление синтеза моноцитами и лимфоцитами ряда цитокинов, повышающих продукцию антител В-лимфоцитами и функциональную активность Т-клеток.

Полиоксидоний® разрешен к применению с 1996 года (НПО Петровакс Фарм, Россия), рег. номер 96/302/9, ФС 42-3906-00. По классификации токсичности Полиоксидоний® относится к 5 классу, т.е. практически нетоксичным соединениям. Полиоксидоний® в дозе, в 50 раз превышающей терапевтическую, не проявляет пирогенных, раздражающих, токсических, аллергенных, мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных и канцерогенных свойств. Высокую степень безопасности Полиоксидония® подтверждают результаты доклинического изучения, что является важным этапом дальнейшего изучения фармакокинетики меченого Полиоксидония® в условиях организма. Полиоксидоний® обладает высокой биодоступностью при разных путях введения, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры. Кумулятивный эффект отсутствует.

В настоящее время собрана убедительная доказательная база безопасного и эффективного использования Полиоксидония® при респираторных заболеваниях с выраженной тяжестью симптомов, в т.ч. у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющие дети, хроническая лимфоадено tonsиллярная патология, аллергические заболевания), при риске осложненного течения инфекционного заболевания (гнойные осложнения ОРВИ в анамнезе), при формировании профилактических и иммунореабилитационных программ детям с рекуррентными инфекциями органов дыхания. Полиоксидоний® включен в клинические рекомендации по ЛОР болезням в 2014 году при остром фарингите, хроническом тонзиллите, фарингомикозе, паратонзиллярном абсцессе, аденоидите, отомикозе, остром гнойном среднем отите, хроническом гнойном среднем отите с внутричерепными осложнениями, орбитальных и внутричерепных осложнениях риногенного происхождения. Так, применение Полиоксидония® в лечении патологии лимфоглоточного кольца у 140 детей с хронической носоглоточной инфекцией принципиально изменило течение заболевания: на фоне интраназального приема препарата в дозе 0,15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 10 дней в 85% случаев уже на 4-е сутки наблюдалась нормализация дыхания через нос, через 1 месяц — размеров глоточной миндалины, а также отсутствие эпизодов аденоидита, обострений хронического тонзиллита (отличный и хороший результат). Интересным представляется тот факт, что после закапывания в нос Полиоксидония® у детей уменьшались головная боль и симптомы интоксикации. Острые заболевания в

течение 3,5 месяцев наблюдения отмечены всего у трех человек. Купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине подтверждало отсутствие роста патогенной флоры, в т.ч. бета-гемолитического стрептококка группы А, *St. aureus*, грибов рода *Candida albicans*, сочетание микробных ассоциаций в глотке приближалось к облигатной флоре. Полиоксидоний® активировал неспецифические защитные механизмы респираторного тракта, о чем можно было судить по нормализации процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов. У детей с хронической носоглоточной инфекцией достаточный уровень функциональной активности нейтрофилов (ФАН) сохранялся в течение двух месяцев наблюдения. В назоцитограммах отмечено уменьшение количества эозинофилов до нормы. У детей группы сравнения, получавших сосудосуживающие препараты и промывание носоглотки физиологическим раствором, данных изменений не происходило, также, как и клинического улучшения состояния [4].

Полиоксидоний® является препаратом дополнения к базисной терапии острых респираторных инфекций легкой и среднетяжелой формы при системном применении (парентерально, ректально или перорально) у детей с различными соматическими заболеваниями. По данным Ф.С. Харламовой и соавт., включение Полиоксидония® в таблетки в дозе 12 мг в базисную терапию острых респираторных инфекций, в т.ч. в протекающих форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани I и II степени, 98 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 3 до 14 лет, страдающих хроническими заболеваниями ЛОР-органов, хроническим пиелонефритом, atopическим дерматитом, позволило нормализовать температуру тела, купировать симптомы интоксикации и стеноза гортани уже ко 2–3-м суткам от начала терапии у 74%, в то время как в контрольной группе — у 68% детей. Среди детей, получавших Полиоксидоний® на фоне антибиотикотерапии, отмечено достоверное сокращение продолжительности ларинготрахеобронхита в сравнении с таковой в контрольной группе, что в среднем составило  $6,0 \pm 0,2$  против  $7,5 \pm 0,5$  дней ( $p < 0,001$ ) соответственно. Необходимо отметить пролонгированное действие Полиоксидония®, которое сказывалось через 6 месяцев после окончания лечения и выражалось в сокращении в два раза частоты ОРИ среди детей, получавших препарат, по сравнению с группой, получавшей плацебо [5]. Аналогичные результаты получены Шуваловой Ю.В. и соавт., показавших, что применение Полиоксидония® в комплексной терапии рецидивирующего обструктивного синдрома у детей позволяет более эффективно достичь положительных результатов в терапии: отсутствия кашля, одышки, хрипов в легких, необходимости применения бронходилататоров короткого действия по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию. В группе детей с рецидивирующим бронхитом, получавших Полиоксидоний® в комплексной терапии, достоверно

улучшался показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). До начала терапии у детей с рецидивирующим обструктивным синдромом отмечалось уменьшение показателей антиоксидантной защиты (содержание церулоплазмينا и каталазы в сыворотке крови) и увеличение показателей интоксикации (содержание малонового альдегида в сыворотке крови). После применения Полиоксидония® у детей наблюдалось достоверное повышение содержания церулоплазмينا и каталазы и снижение содержания малонового альдегида в сыворотке крови [6].

Известно, что острый обструктивный ларинготрахеобронхит может возникнуть при любой острой респираторной инфекции вирусной или вирусно-бактериальной этиологии у детей раннего возраста с функциональной несостоятельностью иммунокомпетентных клеток. В основе его лежит выраженная гиперпродукция IgE и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) на фоне патологии Т- и В-клеточного звена иммунитета, а также клеток системы мононуклеарных фагоцитов и интерферогенеза. Рецидивирующая бактериальная и грибковая инфекция ЛОР-органов при длительной персистенции может приводить к развитию сенсibilизации и в дальнейшем способствовать формированию аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит. Следовательно, цель применения иммуномодулирующих препаратов у детей с аллергической настроенностью заключается не только в сокращении продолжительности и частоты клинических проявлений инфекционного заболевания, но и коррекции самой иммунной недостаточности. При этом иммуномодуляторы растительного происхождения имеют ограничения по применению у лиц с аллергопатологией, имеющих сенсibilизацию к тем растениям, которые используются в качестве сырья при производстве иммуностропных препаратов [7]. С другой стороны, иммуномодуляторы микробного происхождения нежелательно назначать в период выраженного обострения инфекции, так как это может утяжелить состояние пациента, усилив воспалительные проявления, вызвать избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, а также спровоцировать изменение иммунного ответа в сторону аутоагрессии. Тот факт, что Полиоксидоний® не несет на себе чужеродной антигенной нагрузки и не содержит растительных компонентов, делает его препаратом выбора у детей с аллергопатологией. Группой исследователей из НИКИ отоларингологии им. Л.И. Свержевского ДЗМ было показано, что включение препарата Полиоксидоний® в состав комплексной терапии острого инфекционно-воспалительного заболевания и в качестве неспецифической иммунопрофилактики ЧБД с различной аллергической патологией (atopический дерматит, бронхиальная астма, сезонный и круглогодичный аллергический ринит) способствовало уменьшению количества эпизодов обострения аллергопатологии, снижению восприимчивости детей

к острым респираторным инфекциям (уменьшилось число эпизодов ОРЗ), удлинению продолжительности ремиссии хронического инфекционного процесса (аденоидита и хронического тонзиллита) и снижению количества осложнений ОРВИ (евстахиитов, отитов, синуситов и т. д.), что в конечном итоге привело к значительному снижению уровня заболеваемости в наблюдаемой группе детей [8]. По данным В.А. Булгаковой, профилактическое назначение Полиоксидония® детям с бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными заболеваниями в таблетках (12 мг) сублингвально 2 раза в сутки в течение 10 дней с периодом наблюдения 12 месяцев сокращало частоту и длительность респираторных инфекций и связанных с ними обострений основного заболевания [9]. Результаты исследования, проведенного на базе НИИ детских инфекций, продемонстрировали, что применение Полиоксидония® для профилактики ОРВИ у часто болеющих детей (в среднем болели 4,5 раза в год) позволило в 2 раза снизить частоту ОРВИ. У трех из четырех детей с атопическим дерматитом, которым была проведена терапия Полиоксидонием®, отмечалось улучшение клинических проявлений аллергического заболевания. В исследовании, проведенном Научным центром здоровья детей РАМН, в котором участвовало 60 часто болеющих детей в возрасте от 2 до 15 лет с частотой обострений сопутствующих заболеваний за последние 6 месяцев 4 раза и более назначение Полиоксидония® в виде внутримышечных инъекций в дозе 0,1—0,15 мг/кг через день позволило статистически значимо снизить частоту ОРВИ (до  $0,4 \pm 0,12$ ) и обострений хронического фарингита ( $0,45 \pm 0,1$ ) по сравнению с детьми из контрольной группы [10].

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства целесообразности применения высокомолекулярного иммуномодулятора Полиоксидоний® с широким спектром фармакологического действия для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, особенно у детей с аллергическими заболеваниями, вторичным иммунодефицитом, хроническими инфекциями ЛОР-органов. Эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет), а также интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5—10 дней (с 6-месячного возраста) и в свечах по 1 суппозиторию через день 10—15 суппозиториями (с 6 лет).

## Литература / References:

1. Ключников С.О. Некоторые особенности терапии часто болеющих детей // *Consilium Medicum (Педиатрия)*. 2012. №1. С. 26—28.  
Kluchnikov S.O. [Some features of the treatment of sickly children] // *Consilium Medicum (Pediatrics)*. 2012. №1. P. 26—28. (In Russ.)
2. Соколов С.А., Шамшева О.В. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии у детей с хроническими соматическими заболеваниями // *Детские инфекции*, 2013, том 12, №4, С. 39—42.  
Sokolov S.A., Shamsheva O.V. [Pathogenetic substantiation of immunotherapy in children with chronic medical conditions] // *Children Infections*, 2013, Vol.12, №4, P. 39—42. (In Russ.)
3. Кажарская Е.Ю., Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферонов // *Лечащий врач*, ноябрь 2010, №10.  
Kazharskaya E.Yu., Pinegin B.V., Varfolomeeva M.I. [Influence of the synthesis of interferon immunomodulator] // *The Attending Physician*, November 2010, №10. (In Russ.)
4. Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Тарасов Н.И. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца // *Лечащий врач*, июнь 2011, №6. С.1—4.  
Vavilova V.P., Chernyuk O.S., Karaulnova T.A., Tarasov N.I. [New ways to influence the local protective factors in children with pathology lymphopharyngeal ring] // *The Attending Physician*, June 2011, №6. P.1—4. (In Russ.)
5. Харламова В.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.Г. и соавт. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей // *Эффективная фармакотерапия*. 11/2013, С.12—20.  
Kharlamova V.S., Uchaikin V.F., Kuzmenko L.G. et al. [Experience of polioxsidony immunomodulator for the treatment of acute respiratory infections in children] // *Effective Pharmacotherapy*. 11/2013, 3.12—20. (In Russ.)
6. Шувалова Ю.В., Ахвердиева Т.Б., Герасимова Н.Г. и соавт. Клинико-лабораторная эффективность полиоксидония в комплексной терапии синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2.  
Shuvalova Yu.V., Ahverdieva T.B., Gerasimova N.G. et al. [Clinical and laboratory efficacy polyoxidonium in the treatment of recurrent bronchial obstruction syndrome in children] // *Modern Problems of Science and Education*. 2013. № 2. (In Russ.)
7. Горностаева Ю.А. Подходы к лечению инфекций верхних дыхательных путей у пациентов с аллергопатологией // *Медицинский Совет*, 2015, №7.  
Gornostaeva Y.A. [The approaches to the treatment of upper respiratory tract infections in patients with allergy pathology] // *Medical Council*. 2015, №7. (In Russ.)
8. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И. и соавт. Целесообразность применения иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей с аллергопатологией // *Медицинский Совет*. 2015, №15. С. 36—39.  
Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu., Kulagina M.I. et al. [The feasibility of the use of immunomodulatory therapy of inflammatory diseases of upper respiratory tract in children of allergy] // *Medical Council*. 2015, №15. P. 36—39. (In Russ.)
9. Булгакова В.А. Практика клинического применения азоксиме-ра бромида (Полиоксидоний®) для терапии и профилактики респираторных инфекций // *Российский Аллергологический Журнал*. №3, 2014.  
Bulgakova V.A. [The practice of clinical applications azoximer bromide (Polioxsidoniy®) for the treatment and prevention of respiratory infections] // *Russian Allergology Journal*. №3, 2014. (In Russ.)
10. Ивардова М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2011, том 10, №3.  
Ivardova M.I. [Location of immunomodulators in the treatment of acute respiratory infections in frequently ill children] // *Current Pediatrics*. 2011, Vol. 10, №3. (In Russ.)