

# Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей

Т. Г. МАЛАНИЧЕВА<sup>1</sup>, Е. В. АГАФОНОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань

<sup>2</sup> ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

Цель работы — изучение показателей местного и системного иммунитета у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией для совершенствования методов терапии.

Обследовано 55 детей с внебольничной пневмонией и рекуррентными респираторными заболеваниями (8 и более в год) в возрасте от 3 до 7 лет жизни. В основной группе ( $n = 30$ ) на фоне стандартной терапии дети получали иммуномодулятор азоксимера бромид (Полиоксидоний). В группе сравнения ( $n = 25$ ) дети получали традиционную терапию. Оценка состояния системного и мукозального иммунитета проводилась в динамике до и после лечения.

Показано, что включение в терапию внебольничной пневмонии у детей азоксимера бромида приводит к оптимальной коррекции показателей клеточного иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также системного и локального цитокинового профиля. Клиническая эффективность препарата проявляется сокращением длительности лихорадочного периода и интоксикации, более быстрое купирование респираторных и локальных легочных изменений.

**Ключевые слова:** дети, внебольничная пневмония, рекуррентные респираторные инфекции, терапия

## The Effectiveness of Immunomodulatory Therapy of Community-acquired Pneumonia in Frequently ill Children

T. G. Malanicheva<sup>1</sup>, E. V. Agafonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

<sup>2</sup> Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

The aim of the work is to study the indicators of local and systemic immunity in frequently ill children with community-acquired pneumonia to improve the methods of therapy.

55 children with community-acquired pneumonia and recurrent respiratory diseases (8 or more per year) aged from 3 to 7 years were examined. In the main group ( $n = 30$ ), on the background of standard therapy, the children received the immunomodulator azoximere bromide. In the comparison group ( $n = 25$ ), the children received conventional therapy. Assessment of the state of systemic and mucosal immunity was carried out in dynamics before treatment and after therapy. It was shown that the inclusion of azoximere bromide leads to an optimal correction of cellular immunity, phagocytic activity of neutrophils, as well as systemic and local cytokine profile. Clinical efficacy is manifested by a reduction in the duration of the febrile period, more rapid relief of intoxication syndromes, respiratory and local pulmonary changes.

**Keywords:** children, community-acquired pneumonia, recurrent respiratory infections, therapy

**Для цитирования:** Т. Г. Маланичева, Е. В. Агафонова. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2018; 17(4): 38-42. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-38-42>

**For citation:** T. G. Malanicheva, E. V. Agafonova. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17(4):38-42. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-38-42>

**Контактная информация:** Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета; Россия, Казань; **Tatiana Malanicheva**, MD, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics with a Course of Children's Diseases at the Medical Faculty of the Kazan State Medical University; Russia, Kazan; [tgmal@mail.ru](mailto:tgmal@mail.ru)

Актуальность проблемы обусловлена ростом заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) в группе часто болеющих детей острыми респираторными заболеваниями [1–4]. Так, изучение заболеваемости ВП в 2016 году среди детей города Казани выявило более высокие показатели в дошкольном возрасте (от 3 до 7 лет жизни), что составило 5,69 на 1000 [5], а ведущим фактором риска развития данной патологии явились рекуррентные респираторные заболевания, которые встречались у 65,4% детей. Высокая частота заболеваемости ВП в группе часто болеющих детей связана не только с особенностями созревания иммунной системы ребенка, но и с угнетением как показателей местного иммунитета респираторного тракта, так и системного иммунитета [6–8]. Проведенные исследования позволили установить, что у детей дошкольного возраста с ВП, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ) при сопоставлении с детьми с ВП с хорошей резистентностью организма, имеет место дисбаланс провоспалительных и регуляторных цитокинов с повышением уровней ФНО- $\alpha$ , IL-1 и IL-10 и снижением

уровней IL-8, IFN- $\gamma$ , [9,10]. Ряд исследователей выделяют нарушения со стороны системного иммунитета, в частности, наиболее значимыми являются клеточный иммунитет и фагоцитарная активность нейтрофильно-макрофагальной системы.

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования явилось изучение параметров местного и системного иммунитета во взаимосвязи показателей с целью коррекции выявленных нарушений.

## Материалы и методы исследования

Обследование проводилось в пульмонологическом отделении на базе ДРКБ г. Казани. Обследовано 55 часто болеющих детей с ВП дошкольного возраста. В данную группу вошли дети в возрасте от 3 до 7 лет жизни, которые имели рекуррентное течение респираторных заболеваний и болели ОРЗ 8 и более раз в год.

Наблюдаемые дети с ВП были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 детей со среднетяжелыми формами ВП, получающие в составе комплексной терапии иммуномодулятор азоксимера бромид (Полиоксидоний) сублингваль-

но в таблетках по 6 мг (1/2 таблетки) 2 раза в день в течение 10 дней. Группу сравнения составили 25 детей со среднетяжелыми формами ВП, получающие только традиционную терапию (антибиотики, муколитики, по показаниям — антипиретики), которая в сравниваемых группах не различалась.

Пациентам проводилось клиническое обследование, а также лабораторные (общий анализ крови, биохимические исследования, посев мокроты на микрофлору) и инструментальные методы исследования (рентгенограмма органов грудной клетки, пульсоксиметрия, посев мокроты на микрофлору). Оценка состояния системного и мукозального иммунитета в индуцированной мокроте проводилась в динамике до лечения и после терапии. Результаты проводимой терапии оценивали на основе изучения клинических симптомов заболевания: (интоксикации, длительности лихорадочного периода, сроков купирования кашля и хрипов в легких).

Иммунологическое обследование включало в себя определение популяционного и субпопуляционного профиля лимфоцитов периферической крови — CD3+CD19<sup>-</sup>, CD3+CD4<sup>+</sup>, CD3+CD8<sup>+</sup>, CD3-CD16/56<sup>+</sup>, CD19+CD3<sup>-</sup>, CD3+HLA-DR<sup>+</sup> с оценкой минорных субпопуляций CD3+CD16/56<sup>+</sup>, CD3+CD4-CD8<sup>-</sup> и оценкой экспрессии рецепторов на нейтрофилах — адгезии — D11b, цитолиза — CD16, проапоптотического — CD95. Использовали моноклональные антитела фирмы Becton Dickinson и метод прямой иммунофлуоресценции с двойным и тройным окрашиванием. Клетки метили анти-CD45 моноклональными антителами для наложения оптимального окна дискриминации (гейта) для нейтрофилов. Для оценки функционально-метаболической активности исследовали: биоцидность (НСТ тест), число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови — абсолютный фагоцитарный индекс (АФИ) с использованием 2-х млрд. взвеси *Staph. aureus*, среднее число фагоцитированных микробов на 1 л (АФЧ), киллинговую активность нейтрофилов по индексу переваривания (ИП %) — отношение числа убитых бактерий к общему числу фагоцитированных бактерий. Исследование проводилось до начала и через 7 дней после окончания терапии.

Уровни цитокинов в сыворотке крови и индуцированной мокроте (ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-10, IFN-γ, ИЛ-4, ИЛ-12) определяли методом иммуноферментного анализа (использовали наборы реагентов «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica 6.0», использовали корреляционный анализ и методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m) для  $p < 0,05$ , t-критерия Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Выявлено, что на фоне иммуномодулирующей терапии ВП у часто болеющих детей в основной группе, в сопоставлении с группой сравнения имело место укорочение лихорадочного периода в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), длительности симп-

томов интоксикации (слабости, вялости, снижения аппетита) — в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), более быстрое купирование кашля — в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и локальных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов в легких — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Установлено что добавление к традиционной терапии ВП у часто болеющих детей иммуномодулятора азоксимера бромид (Полиоксидоний) достоверно повышает клиническую эффективность лечения, что проявляется сокращением длительности лихорадочного периода и симптомов интоксикации, кашля и хрипов в легких. Это обусловлено тем, что Полиоксидоний оказывает не только иммуномодулирующий эффект, но обладает детоксигирующим и антиоксидантным свойствами.

Динамическое наблюдение за детьми с ВП, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний в течение 1 года, показало положительные отдаленные результаты. Так, в основной группе пациентов после проведенной комплексной терапии отмечалось снижение частоты повторных респираторных заболеваний в 2 раза — в среднем с 8 до 4 раз ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения — только в 1,3 раза (с 8 до 6 раз). Таким образом, добавление к стандартной терапии иммуномодулятора азоксимера бромид приводит к отдаленным положительным результатам.

Данные по изучению показателей системного иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями на фоне терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромид представлены в таблице 2, из которой видно, что в основной группе детей имела место динамика показателей системного иммунитета — отмечено повышение содержания зрелых Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), субпопуляций Т-хелперов ( $p < 0,05$ ) и Т-цитотоксических лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Также в группе детей по фоне применения иммуномодулятора азоксимера бромид регистрировалось снижение экспрессии антигенов гистосовместимости (HLADR) на Т-лимфоцитах ( $p < 0,05$ ). Повышенная экспрессия HLADR на Т-лимфоцитах отражает активную антигенную стимуляцию при рекуррентных рецидивирующих заболеваниях. При срыве адаптационных механизмов развиваются транзиторные иммунные дисфункции, что является базой для рецидивирования рекуррентных вирусных инфекций.

Купирование иммунных дисфункций на фоне иммуномодулирующей терапии с включением азоксимера бромид в основной группе детей проявлялось снижением в циркуляции лимфоцитов с супрессорными свойствами — регистрировалось уменьшение количества CD3+CD4-CD8<sup>-</sup> ( $p < 0,05$ ) и NKT-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Большинство авторов относит субпопуляцию CD3+CD4-CD8<sup>-</sup> к супрессорам, индуцированным на периферии в ходе иммунного ответа под влиянием различных антигенных влияний. Определенная роль субпопуляции CD3+CD4-CD8<sup>-</sup> отводится в обеспечении центральной толерантности и анергии иммунного ответа. Субпопуляция NKT участвует в иммунной реакции против разнообразных патогенов, включая вирусы, бактерии, грибы, простейшие. Установлено также, что персистенция виру-

**Таблица 1.** Динамика клинических симптомов ВП у часто болеющих детей в зависимости от вида терапии  
**Table 1.** Dynamics of clinical symptoms of CAP in frequently ill children depending on the type of therapy

Groups of children/ Группы детей	Средняя продолжительность (дни)/ Average duration (days)			
	Febrile period/ Лихорадка	Symptoms of intoxication/ Интоксикация	Cough/ Кашель	Wheezing in the lungs/ Хрипы в легких
Main group/Основная	4,8 ± 0,2*	5,1 ± 0,1*	10,1 ± 0,2*	8,5 ± 0,3*
Comparison group/ Сравнения	8,2 ± 0,1*	9,5 ± 0,2*	15,3 ± 0,3*	12,2 ± 0,4*

**Таблица 2.** Динамика показателей системного иммунитета у часто болеющих детей в зависимости от вида терапии  
**Table 2.** Dynamics of indicators of systemic immunity in frequently ill children depending on the type of therapy

Indicator/Показатели	Comparison group/Группа сравнения (n = 25)		Main group/Основная группа (n = 30)	
	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m
CD3+CD19- x 10 <sup>9</sup> /л	1,35 ± 0,1	1,40 ± 0,4	1,39 ± 0,14	1,68 ± 0,2*/**
CD3-CD19+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,1	0,35 ± 0,03	0,30 ± 0,09
CD3 +CD 4+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,71 ± 0,05	0,87 ± 0,2	0,59 ± 0,06	0,98 ± 0,1 */**
CD3+CD 8+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,58 ± 0,4	0,60 ± 0,08	0,60 ± 0,02	0,79 ± 0,02*/**
CD3-56+/16+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,37 ± 0,03	0,41 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,52 ± 0,02*/**
CD3-56+HLADR+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,24 ± 0,01	0,22 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,13 ± 0,02 */**
CD16/56 +CD3+ x 10 <sup>9</sup> /л	0,11 ± 0,03	0,09 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,09 ± 0,01*
CD3+CD4-CD8- x 10 <sup>9</sup> /л	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,001*

\* — различия достоверны между показателями до и после терапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ); \*\* — различия достоверны между группами, получающими стандартную терапию и терапию с включением иммуномодулятора азоксимера бромид ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ )

**Таблица 3.** Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов у часто болеющих детей в зависимости от вида терапии  
**Table 3.** Dynamics of neutrophil phagocytic activity in frequently ill children, depending on the type of therapy

Indicator	Comparison group/Группа сравнения (n = 25)		Main group/Основная группа (n = 30)	
	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m
CD11b x 10 <sup>9</sup> /л	0,49 ± 0,04	0,47 ± 0,05	0,45 ± 0,50	0,67 ± 0,05*/**
CD16 x 10 <sup>9</sup> /л	0,19 ± 0,03	0,22 ± 0,05	0,20 ± 0,02	0,33 ± 0,05*/**
CD-95 x 10 <sup>9</sup> /л	1,11 ± 0,09	0,93 ± 0,05	1,14 ± 0,05	0,60 ± 0,05*
HCT спонт./spontaneous test with NBT (nitro blue tetrazolium), %	20,56 ± 1,90	16,82 ± 0,12	25,82 ± 0,21	24,82 ± 0,05*
АФИ/API absolute phagocytic index, x 10 <sup>9</sup> /л	1,34 ± 0,05	1,26 ± 0,05	1,22 ± 0,12	1,78 ± 0,20*
АФЧ/GFP absolute phagocytic number, x 10 <sup>9</sup> /л	10,6 ± 0,92	11,6 ± 0,87	9,9 ± 0,08	13,6 ± 0,94*
ИП/ID index digestion, %	40,7 ± 2,15	43,7 ± 0,15	40,7 ± 0,42	50,7 ± 5,15*

\* — различия достоверны между показателями до и после терапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ); \*\* — различия достоверны между группами, получающими стандартную терапию и терапию с включением иммуномодулятора азоксимера бромид ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ )

сов приводит к экспрессии на NKT (iNKT) антигена FOXP3, что сопровождается приобретением клеткой супрессорных функций. В группе сравнения сохранялась тенденция к Т-лимфопении — снижению основных субпопуляций Т-лимфоцитов (в пределах нижних границ референсных показателей для данной возрастной группы) и циркуляцией в кровотоке минорных субпопуляций с супрессорными функциями.

На фоне терапии в основной группе существенно улучшалась рецепторная функция нейтрофилов (табл. 3), что проявлялось повышением количества CD16+ в 1,9 ( $p < 0,05$ ), CD11b в 1,8 ( $p < 0,05$ ) раза и снижением количества CD95+ ( $p < 0,05$ ) нейтрофилов. В группе сравнения сохранялись нарушения рецепции на нейтрофилах — фагоцитарные дисфункции, связанные с нарушением эффекторных механизмов иммунологической реактивности. Снижение экспрессии проапоптотического рецептора на фоне терапии, по видимому, определяется уменьшением уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проапоптотической активностью. По показателям функциональ-

но-метаболической активности на фоне терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромид выявлено значительное улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов с нормализацией оксидантно-микробицидных систем. В основной группе регистрировалось повышение АФИ в 1,5 ( $p < 0,05$ ), АФЧ в 1,4 ( $p < 0,05$ ), ИП в 1, 2 раза ( $p < 0,5$ ). Весьма обнадеживающим является достоверное повышение субпопуляции цитотоксических нейтрофилов (CD16+). Субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов с цитотоксической активностью способны стимулировать эффективный противовирусный Th1 профиль иммунного ответа, NK-клетки, повышать эффективность фагоцитоза и угнетать малоэффективный Th2 профиль иммунного ответа.

Данные по изучению цитокинового профиля в сыворотке крови и индуцированной мокроте представлены в табл. 4 и 5. Динамика параметров системного цитокинового профиля в основной группе и группе сравнения была различной. В группе детей с включением иммуномодулятора азоксимера бромид

**Таблица 4.** Динамика показателей системного цитокинового профиля у часто болеющих детей в зависимости от вида терапии  
**Table 4.** Dynamics of systemic cytokine profile indicators in frequently ill children depending on the type of therapy

Indicator/ Показатели, pg/ml	Comparison group/Группа сравнения (n = 25)		Main group/Основная группа (n = 30)	
	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m
IL-1	40,3 ± 3,5	30,5 ± 5,9*	43,8 ± 3,9	17,5 ± 2,9*/**
TNF-α	30,8 ± 2,4	24,8 ± 2,4 *	29,8 ± 2,48	19,6 ± 2,2*/**
IFN-γ	22,9 ± 1,9	28,3 ± 1,2	24,6 ± 1,46	45,7 ± 3,05*/**
IL-2	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,4 ± 0,11	2,9 ± 0,9 */**
IL-4	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,3	3,1 ± 0,6	1,9 ± 0,3*/**
IL-8	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,9	4,8 ± 5,34	2,7 ± 1,92*/**
IL-12	10,8 ± 1,1	11,8 ± 0,9*	11,2 ± 1,3	17,9 ± 1,33*/**
IL-10	8,6 ± 0,9	7,1 ± 0,3	9,6 ± 0,2	5,1 ± 0,7*/**

\* — различия достоверны между показателями до и после терапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ); \*\* — различия достоверны между группами получающими стандартную терапию и терапию с включением ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ )

**Таблица 5.** Динамика показателей локального цитокинового профиля в индуцированной мокроте у часто болеющих детей в зависимости от вида терапии  
**Table 5.** Dynamics of indices of the local cytokine profile in induced sputum in frequently ill children depending on the type of therapy

Indicator/ Показатели, pg/ml	Comparison group/Группа сравнения (n = 25)		Main group/Основная группа (n = 30)	
	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m	Before treatment/ До лечения M ± m	After treatment/ После лечения M ± m
IL-1	100,4 ± 8,2	71,5 ± 5,6 *	99,8 ± 8,6	67,5 ± 5,9*
TNF-α	3,4 ± 0,19	1,5 ± 0,16*	3,4 ± 0,16	1,6 ± 0,19*
IFN-γ	9,7 ± 0,03	12,8 ± 0,3*	9,8 ± 0,02	30,8 ± 0,3*/**
IL-8	14,8 ± 5,32	24,2 ± 2,03*	14,6 ± 5,34	28,7 ± 1,92*/**
IL-12	10,8 ± 1,06*	11,8 ± 1,06	11,8 ± 1,06	17,9 ± 1,33 */**
IL-10	2,75 ± 0,3	2,58 ± 0,4	2,69 ± 0,2	2,12 ± 0,3*/**

\* — различия достоверны между показателями до и после терапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ); \*\* — различия достоверны между группами получающими стандартную терапию и терапию с включением ( $p < 0,05$ )

регистрировалось достоверное уменьшение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). ИЛ-4 продуцируется Т-клетками и является фактором роста для В-лимфоцитов, стимулируя синтез IgE и IgG1. ИЛ-4 относится к цитокинам Th2 профиля иммунного ответа, ограничивая синтез макрофагами провоспалительных цитокинов и образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. В основной группе, в отличие от группы сравнения, регистрировалось повышение содержания ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0$ ). ИЛ-2 — цитокин Th1 профиля иммунного ответа, принимает участие в формировании эффекторных противовирусных механизмов, вызывая пролиферацию, дифференцировку, активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. Также в основной группе, в отличие от группы сравнения, выявлено более выраженное повышение уровня ИЛ-12 (1,1 и 1,6 соответственно,  $p < 0,05$ ), который выступает в качестве индуктора секреции IFN-γ ( $p < 0,05$ ). В последние годы установлено, что ИЛ-12 является ключевым цитокином в развитии лимфоцитов Th1 профиля иммунного ответа.

Таким образом, на фоне терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромид нормализуется соотношение Th1/Th2, что является положительным фактором противoinфекционной защиты при рекуррентных респираторных инфекциях. В основной группе и группе сравнения регистриро-

валось снижение уровней провоспалительных цитокинов, как в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ), так и в индуцированной мокроте ( $p < 0,05$ ), что, по видимому, определяется уменьшением активности локального воспалительного очага в легочной ткани, при этом снижение уровней ФНО-α и ИЛ-1 было более выраженным в основной группе детей ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно в сыворотке и индуцированной мокроте).

Предыдущие наши исследования выявили повышение содержания ИЛ-8 у детей с ВП в индуцированной мокроте, не относящихся к группе часто болеющих детей и понижение его уровня при ВП, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. При изучении системного цитокинового профиля выявлено повышение содержания ИЛ-8 у детей с ВП, протекающей на фоне рецидивирующих рекуррентных инфекций. Дисбаланс между системным и локальным уровнями ключевого хемокина, определяемый длительной персистенцией вирусов, приводит к ограничению выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет и формированию вторичных локальных фагоцитарных дисфункций [10].

В основной группе, в отличие от группы сравнения, выявлено повышение локального уровня ИЛ-8 ( $p < 0,05$ ) и снижение его содержания в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения, содержание ИЛ-8, как в сыворотке крови, так и в инду-



цированной мокроте достоверно не отличалось от исходного. Коррекция уровня ключевого хемокина на фоне терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромид является важным моментом в устранении вторичных фагоцитарных дисфункций мукозального иммунитета респираторного тракта у детей с РРЗ. В основной группе регистрировалась положительная динамика со стороны регуляторных цитокинов — IFN- $\gamma$  и ИЛ-10 (табл. 4, 5). Системное содержание IFN- $\gamma$  увеличилось в 1,8, а локальный уровень — в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Стимуляция выработки IFN- $\gamma$  оказывает положительную роль в регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов. На фоне терапии с включением азоксимера бромид регистрировалось снижение как локального уровня ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ), так и его содержания в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). На фоне стандартной терапии его значения не изменились и остались на прежнем уровне. Известно, что ИЛ-10, являясь противовоспалительным цитокином, способствует ингибированию продукции IFN- $\gamma$ , а его избыток приводит к персистенции инфекционных и вирусных патогенов. Поэтому угнетение выработки ИЛ-10 играет позитивную роль в повышении противоинфекционной защиты у детей с РРЗ и является одним из составляющих компонентов противовоспалительного действия препарата Полиоксидоний.

## Закключение

Таким образом, включение в состав комплексной терапии внебольничной пневмонии, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, иммуномодулятора азоксимера бромид (сублингвально в таблетках — по 6 мг 2 раза в день) в течение 10 дней приводит к оптимальной коррекции показателей клеточного иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также системного и локального цитокинового профиля. Регистрируется повышение содержания основных субпопуляций лимфоцитов и снижение в циркуляции минорных субпопуляций с супрессорными свойствами. На фоне улучшения рецепторной функции нейтрофилов отмечается значительное улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов, отмечается нормализация оксидантно-микробицидных систем. Оптимально корректируются локальный и системный цитокиновый профиль — нормализуется соотношение Th1/Th2, дисбаланс не только провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, но и регуляторных цитокинов — IFN- $\gamma$  и ИЛ-10. На фоне восстановления цитокинового профиля со стороны мукозального иммунитета отмечается положительная клиническая эффективность, что проявляется сокращением длительности лихорадочного периода в 1,7 раза и более быстром купировании симптомов интоксикации, респираторного синдрома и локальных легочных изменений. Позитивные долгосрочные результаты подтверждаются снижением частоты повторных респираторных заболеваний за год в 2 раза — с 8 до 4 раз.

Приведенные результаты исследования открывают новые возможности использования азоксимера бромид в комплексной терапии ВП у детей со сниженной резистентностью организма и искаженным воспалительным и противоинфекционным ответом на уровне системного и местного иммунитета.

## Литература/References:

1. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Доктор. Ру, 2015; 13: 28–30.  
Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Communi-

ty-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. Doctor. Ru, 2015; 13: 28–30. (In Russ.)

2. Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014; 59(2); 4–12.  
Mizernitsky Yu.L. Pulmonology of childhood: achievements, tasks and perspectives. Rossiyskiy Vestnik Perinologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2014; 59 (2); 4–12. (In Russ.)
3. Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children. Eighth edition. ElsevierSaunders, USA 2012; 1142.
4. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — Москва: Оригинал-макет, 2015: 24–25.  
Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. — Moscow: Original layout, 2015: 24–25. (In Russ.)
5. Маланичева Т.Г., Можгина С.С. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; 4: 127.  
Malanicheva T.G., Mozhgina S.S. Morbidity and age structure of community-acquired pneumonia in children. Rossiyskiy Vestnik Perinologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2017; 4: 127. (In Russ.)
6. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 2: 56–64.  
Galimova L.F., Pikuza O.I., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. Features of cytokine profile in community-acquired pneumonia in children caused by atypical pathogens. Reproductive Health of Children and Adolescents. 2017; 2: 56–64. (In Russ.)
7. Мизерницкий Ю.Л., Кабулов Г.Г. Проблемы иммунологии в пульмонологии детского возраста (взгляд клинициста). J. Azerb Allergy Clin Immunology, 2013; 1: 36–41.  
Mizernitsky Yu.L., Kabulov G.G. Problems of immunology in the pulmonology of childhood (view of the clinician). J. Azerb Allergy Clin Immunology, 2013; 1: 36–41. (In Russ.)
8. Generalova E.V., Vahitov H.M., Gayfullina R.F., Rizvanova F.F., Vahitova L.F. Minimally Invasive Methods of Diagnosis of Bronchitis Severity in Children. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2016; 7(6): 2879.
9. Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Эффекторные механизмы мукозального иммунитета и возможность их коррекции у детей с внебольничной пневмонией при ассоциации с синдромом повышенной заболеваемости вирусными инфекциями. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; 5: 139–143.  
Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Effector mechanisms of mucosal immunity and the possibility of their correction in children with community-acquired pneumonia in association with the syndrome of increased incidence of viral infections. Rossiyskiy Vestnik Perinologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2017; 5: 139–143. (In Russ.)
10. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма и возможность его коррекции. Педиатрия, 2017; 5: 90–96.  
Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. The disbalance of pro- and antiinflammatory cytokines in children with community-acquired pneumonia, occurring against the background of reduced resistance of the organism and the possibility of its correction. Pediatriya=Pediatrics, 2017; 5: 90–96. (In Russ.)

## Информация о авторах:

**Агафонова Елена Валентиновна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета; Россия, Казань; **Elena Agafonova**, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; Russia, Kazan; agafono@mail.ru

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:** The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.