

Клинико-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромида при коклюше у детей

О.П. Попова^{1,2}, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹, Т.А. Скирда¹, С.В. Бунин³

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва, Россия

Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in pertussis in children

O.P. Popova^{1,2}, M.S. Blyakher¹, I.M. Fyodorova¹, S.I. Koteleva¹, I.V. Kapustin¹, T.A. Skirda¹, S.V. Bunin³

¹G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Infectious Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

Цель исследования. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения азоксимера бромида у больных коклюшем. **Характеристика детей и методы исследования.** Под наблюдением находились 50 детей от 6 мес до 14 лет. В комплекс терапии 25 детей (основной группы) был включен азоксимера бромид, 25 больных (группа сравнения) получали базисную терапию. **Результаты.** Выраженность симптомокомплекса у больных обеих наблюдаемых групп соответствовала течению среднетяжелой формы коклюша. Клинический диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции у $60 \pm 6,9\%$, иммуноферментным анализом — у $80 \pm 5,7\%$ детей. Как в основной, так и в группе сравнения преобладали пациенты, которые переносили коклюш в ассоциации с острыми респираторными вирусными инфекциями ($96,0 \pm 3,9$ и $92,0 \pm 5,4\%$ соответственно). Сочетанное течение коклюша с вирусными инфекциями осложнялось развитием бронхита у 8 ($32,0 \pm 9,3\%$), пневмонией — у 7 ($28,0 \pm 9,0\%$) детей в основной группе, а в группе сравнения бронхиты наблюдались у 9 ($36,0 \pm 9,6\%$), пневмонии — у 5 ($20 \pm 8,0\%$) больных. Сопоставление результатов лечения в двух группах детей показало эффективность азоксимера бромида по основным клинико-иммунологическим параметрам. Лечебный эффект определялся прежде всего уменьшением частоты приступов кашля и исчезновением на этом фоне явлений гипоксии. Положительная динамика отмечалась в субпопуляционном составе лимфоцитов, что касалось прежде всего содержания НК-клеток. Интенсивность продукции специфических антител к коклюшному микробу в основной группе также была выше, чем в группе сравнения. **Заключение.** Применение азоксимера бромида в комплексе терапии больных коклюшем способствует уменьшению и сокращению основных клинических проявлений, а так же улучшению иммунологических параметров.

Ключевые слова: дети, коклюш, бронхит, пневмония, лимфоциты, антитела.

Для цитирования: Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Скирда Т.А., Бунин С.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения азоксимера бромида при коклюше у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 132–138. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–132–138

Purpose. To evaluate clinical and immune efficiency of the azoximer bromide in pertussis patients.

Characteristics of children and research methods. 50 children from 6 months to 14 years were under observation. Azoximer bromide was included in the therapy complex of 25 children (treatment group), and 25 patients (control group) received basic therapy.

Results. The severity of the symptom complex in patients of both groups corresponded to the moderate form of pertussis. The clinical diagnosis was confirmed by PCR in (60 ± 6.9) %, by ELISA in (80 ± 5.7) % of children.

Both groups prevailed patients who suffered whooping cough in association with acute respiratory viral infections ((96.0 ± 3.9) % and (92.0 ± 5.4) %, respectively). The course of the disease was complicated by the development of bronchitis in 8, (32.0 ± 9.3) %, pneumonia — in 7, (28.0 ± 9.0) %, children in the treatment group, and in the control group bronchitis was observed in 9, (36.0 ± 9.6) %, pneumonia — in 5, (20 ± 8.0) %, patients. Comparison of treatment results in two groups of children showed the effectiveness of azoximer bromide according to the main clinical and immunological parameters. The therapeutic effect was determined by a reduction in the number of coughing attacks and the disappearance of hypoxia. Positive dynamics was observed in the subpopulation composition of lymphocytes. This was especially relevant for the content of NK cells. The intensity of specific anti-pertussis antibodies production in the treatment group was also higher than in the control group.

Conclusion. Azoximer bromide in the complex therapy of pertussis patients helps reduce the main clinical manifestations and improve immunological parameters.

Key words: children, pertussis, bronchitis, pneumonia, lymphocytes, antibodies.

For citation: Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Skirda T.A., Bunin S.V. Clinical and immunological efficacy of azoximer bromide in whooping cough in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(1): 132–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–1–132–138

Коклюш остается сложной и значимой проблемой детской инфекционной патологии [1–5]. Результаты многолетних наблюдений доказывают частое

присоединение других респираторных заболеваний на фоне снижения иммунологической реактивности у больных коклюшем. Широкая распространенность

различных респираторных агентов, обуславливающих разнообразие клинических вариантов микст-инфекций, ограниченная доступность и надежных способов верификации как коклюша, так и сопутствующих инфекций в практическом здравоохранении служат основными причинами, затрудняющими своевременную диагностику сочетанных форм коклюшной инфекции. Вследствие этого развивается тяжелое, негладкое течение заболевания с бронхолегочными осложнениями [6, 7]. Результаты исследований зарубежных авторов, наряду с этим, указывают, что коклюшная инфекция препятствует эффективному иммунному ответу на сопутствующую вирусную респираторную патологию и она значительно чаще встречается у больных коклюшем с рентгенологически подтвержденной пневмонией [8, 9]. В связи с этим большое значение приобретает поиск методов терапии, направленных на модуляцию постинфекционного иммунитета.

Оптимизация терапии больных коклюшем в настоящее время в целом основывается на современном представлении о различных патофизиологических механизмах этой инфекции в зависимости от вариантов течения, среди которых важную роль играют именно изменения в иммунной системе. Результаты тщательных клинико-иммунологических сопоставлений с выявлением иммунологических предикторов неблагоприятного течения заболевания в ранее проведенных нами исследованиях, а также

данные других авторов, служат обоснованием включения в комплекс терапии больных коклюшем иммуномодулирующих препаратов [1, 10–12].

Вместе с тем в клинической практике существуют разногласия в оценке роли иммуномодуляторов в комплексной терапии при инфекционной патологии, что обусловлено недостаточной информированностью врачей о механизмах действия, свойствах, показаниях и противопоказаниях к назначению этой группы препаратов [13]. Если в зарубежной литературе, касающейся терапии респираторных инфекций, главным образом рекуррентных, осложняющихся бронхитами, пневмониями, наибольшее внимание уделяется иммуномодулирующим препаратам микробного происхождения, то в России рекомендации по лечению респираторных инфекций рассматривают несколько типов иммуномодуляторов [4, 5, 11, 14–21].

К приоритетным, согласно мнению клинических иммунологов, как представлено в статье Л.В. Лусс [13], в частности, относятся лекарственные средства, соответствующие основным требованиям, предъявляемым к ним: высокий профиль безопасности; возможность применения в любом возрасте; использование при различных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести болезни; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми) препаратами; возможность применения у пациентов с аллергическими заболеваниями. Таким является разработанный в России в конце XX века препарат Полиоксидоний (азоксимера бромид), обладающий не только иммуномодулирующим, но и выраженным антиоксидантным, антитоксическим, мембранопротекторным свойствами [13, 20, 22, 23]. Азоксимера бромид не содержит антигенов растительного или животного происхождения и поэтому может применяться у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом [21, 22].

Иммуномодулирующая активность этого препарата обусловлена прямым воздействием на факторы врожденного и опосредованного — адаптивного иммунитета. Азоксимера бромид стимулирует иммунную систему за счет воздействия на мононуклеары и нейтрофилы крови, повышает их бактерицидную активность, индуцирует H_2O_2 в фагоцитах, стимулирует созревание дендритных клеток, повышает экспрессию маркеров активации HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и ICOSL на их мембране, улучшает процессинг антигенов [13, 20–22, 24]. Достоинство азоксимера бромид состоит в том, что он усиливает цитотоксическую активность NK-клеток, активирует синтез цитокинов (интерлейкинов IL-1 и IL-6, фактора альфа некроза опухоли) только при исходно пониженных уровнях их продукции, что исключает возможность

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; вед. науч. сотр. отдела иммунологии Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского
ORCID: 0000–0002–1772–5978

e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Бляхер Мария Сергеевна — д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Федорова Ирина Михайловна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Котелева Светлана Игоревна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Капустин Иван Всеволодович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

Скирда Татьяна Александровна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории коковых инфекций эпидемиологического отдела Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского

125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Бунин Сергей Валерьевич — зав. 3-м педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

гиперактивации иммунной системы [23]. Данные литературы свидетельствуют, что включение азоксимера бромида в комплекс терапии различных вирусно-бактериальных инфекций стимулирует также повышение концентрации иммуноглобулинов в крови, что делает его перспективным вакцинным адъювантом [12, 25, 26].

Все перечисленное служит прямым показанием к применению азоксимера бромида у больных коклюшем, клиническая картина которого развивается в основном под действием коклюшных токсинов, а терапия его, особенно при осложненном течении на фоне присоединения вирусных инфекций, требует активации НК-клеток и других эффекторов клеточного иммунитета [5, 6].

Цель исследования: клинико-иммунологическая оценка эффективности применения азоксимера бромида у больных коклюшем детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 50 детей от 6 мес до 14 лет, госпитализированных в специализированное отделение ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ. Базисную терапию, включающую антибиотики по показаниям, противокашлевые и седативные препараты, пробиотики, получали 25 больных (группа сравнения). В комплекс терапии 25 детей основной группы, согласно исследованию, одобренному локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (протокол № 48 от 29.03.19), наряду с базисной терапией, был включен иммуномодулирующий препарат азоксимера бромид. Раствор препарата (Полиоксидоний, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3 мг, флаконы) вводили внутримышечно курсом из 10 инъекций, в разовой дозе из расчета 0,15 мг/кг ежедневно в течение первых 3 дней, а затем через день.

Критерии включения пациентов в исследование:

- коклюш у больных мужского и женского пола в возрасте от 6 мес до 14 лет со среднетяжелой формой заболевания;
- коклюш как моноинфекция в среднетяжелой форме с развитием бронхолегочных осложнений;
- коклюш в среднетяжелой форме в сочетании с вирусными инфекциями различной этиологии с бронхолегочными осложнениями или без осложнений;
- информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения были:

- прием антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов до поступления в стационар;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- текущее обострение вирусной инфекции герпетической группы (цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1-го и 6-го типов) или присоединение кишечных инфекций вирусной этиологии (ротавирусной и норовирусной).

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту: детей до 1 года было 7 ($28 \pm 9,0\%$) и 6 ($24,0 \pm 8,5\%$), в возрасте 1–3 лет — 13 ($52 \pm 10,0\%$) и 13 ($52 \pm 10,0\%$), в возрасте 4–6 лет 3 ($12 \pm 6,5\%$) и 3 ($12 \pm 6,5\%$), в возрасте 7–14 лет — 2 ($8,0 \pm 5,4\%$) и 3 (12%) соответственно.

Клинико-иммунологическое обследование детей в динамике проводили при госпитализации и через 5–6 нед после выписки из стационара. Для верификации коклюша были применены метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологическая диагностика (ИФА) с использованием тест-системы Ridascreen /Bordetella pertussis (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. При этом использовали набор реагентов, разрешенных для применения в полуколичественном и количественном форматах. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 ед/мл, IgG — 18 ед/мл, IgA — 26 ед/мл. Исследования проводили в лаборатории эпидемиологии коклюшных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, а также в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ.

Этиологическую расшифровку сопутствующих респираторных вирусных инфекций осуществляли путем исследования слизи из носоглотки с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и ПЦР на базе лабораторий ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ. Нуклеиновые кислоты выделяли с использованием тест-системы «Рибо-преп» («Ампли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли с тест-системами Ампли Сенс-ОР-ВИ-FL. Иммунофенотипирование лимфоцитов проведено методом проточной цитометрии (цитометр CXP FC500 Beckman Coulter, реагенты Beckman Coulter) с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, НК-клеток, Т-хелперов, цитолитических Т-клеток — ЦТЛ), активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD8+CD69+, CD3+CD8+CD38+, CD3+CD8+HLADR+) и активированных НК-клеток (CD3-CD8+CD38+).

Для определения статистической значимости полученных результатов был использован *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Типичный симптомокомплекс заболевания у больных обеих наблюдаемых групп соответствовал течению среднетяжелой формы коклюша. Клинический диагноз был подтвержден методом ПЦР у $60 \pm 6,9\%$, ИФА — у $80 \pm 5,7\%$ детей.

Анализ вакцинального статуса показал, что в основной группе $84 \pm 7,3\%$ детей не были привиты против коклюша, $4,0 \pm 3,9\%$ вакцинированы,

12,0±6,5% привиты неполностью, а в группе сравнения — 63,8±9,6% не были вакцинированы, 13,1±6,7% вакцинированы, 23,1±8,4% привиты неполностью.

В обеих группах обращал внимание отягощенный преморбидный фон у значительного числа детей с частотой до 48,1±10,0% в основной и 46,5±10,0% в группе сравнения. В качестве определяющих его факторов чаще отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции в анамнезе, аллергические заболевания, поражения центральной нервной системы, единичными были анемия и инфекция мочевыводящих путей.

В основной группе лишь 1 (4,0±3,9%) ребенок переносил коклюш как моноинфекцию, а 24 (96,0±3,9%) переносили в сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями. У 11 (45,8±10,2%) детей этиология острой респираторной вирусной инфекции была расшифрована: у 2 (18,2±10,0%) выделен антиген аденовирусной, у 3 (27,3±13,4%) — респираторно-синцитиальной вирусной, у 1 (9,1±8,7%) — парагриппозной, у 3 (27,3±13,4%) — риновирусной инфекций, у 1 (9,1±8,7%) ребенка выявлена ассоциация метапневмо- и риновирусной, а у 1 (9,1±8,7%) — парагриппозной и микоплазменной инфекций.

В группе сравнения коклюш у большинства детей (23 ребенка, 92,0±5,4%) протекал также в ассоциации с острыми вирусными инфекциями, и лишь у 2 — как моноинфекция. При этом у 20 (87,0±7,0%) больных этиология острой респираторной вирусной инфекции не была расшифрована. У остальных 3 (14,3±7,3%) в единичных случаях в слизи из носоглотки были обнаружены аденовирус, вирус парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус.

Сочетанное течение коклюша с вирусными инфекциями осложнялось развитием бронхита у 8 (32,0±9,3%), пневмонии — у 7 (28,0±9,0%) детей в основной группе, а в группе сравнения бронхиты наблюдались у 9 больных (36,0±9,6%), пневмонии — у 5 (20±8,0%). Следовательно, сравниваемые группы были репрезентативны по частоте развития бронхолегочных осложнений.

Наряду с этим сравниваемые группы были сопоставимы по срокам заболевания на момент госпитализации. Так, анализ показал, что большинство больных были госпитализированы на 4-й неделе болезни: 14 (56,0±9,9%) пациентов в основной и 16 (64,0±9,6%) — в группе сравнения. Сроки заболевания соответствовали 3-й неделе у 10 (40,0±9,8%) и 8 (32,0±9,3%) пациентов соответственно, а случаи госпитализации на 2-й неделе болезни были единичными. Преобладание поздних сроков госпитализации в сочетании с большой частотой развития бронхолегочных осложнений у (60,0±6,9%) больных в основной группе прежде всего послужило патогенетическим обоснованием для включения в комплекс терапии иммуномодулирующего препарата.

Азоксимера бромид был назначен больным основной группы в первые дни с момента поступления. Сравнительная оценка его эффективности проводилась на основании следующих клинических критериев: 1) исчезновение симптомов интоксикации (нормализация температуры тела, восстановление аппетита); 2) уменьшение явлений гипоксии; 3) изменение характера кашля с сокращением количества и длительности приступов; 4) улучшение самочувствия. Сопоставление результатов лечения в 2 группах детей показало эффективность азоксимера бромид по основным указанным параметрам сравнения (см. таблицу).

Лечебный эффект определялся прежде всего урежением числом приступов кашля и исчезновением на этом фоне явлений гипоксии, а также интоксикации, что особенно важно для больных с бронхолегочными осложнениями. Клинический анализ динамики кашля показал, что сокращение числа приступов к моменту выписки из стационара в 3–4 раза отмечалось у 82,4±7,6% детей основной группы против 60,0±4,1% в группе сравнения ($p<0,05$).

Существенным результатом включения в комплекс терапии азоксимера бромид было сокращение периода спазматического кашля. Так, если в основной группе он составлял 16,7±3,8 дня, то в контрольной — 27,2±4,0 дня ($p<0,05$). Проведенное в последующем катамнестическое клиническое наблюдение за больными показало, что на момент повторного

Таблица. Продолжительность клинических симптомов в сравниваемых группах

Table. Duration of clinical symptoms in the compared groups

Клинический симптом	Продолжительность симптомов, дни ($M\pm m$)		p
	основная группа	группа сравнения	
Явления гипоксии	3,3±0,2	6,8±1,3	<0,01
Симптомы интоксикации	3,1±0,4	5,5±0,6	<0,01
Число приступов 15–25	2,7±0,2	4,3±0,2	<0,001
Нарушение самочувствия	2,3 ±0,7	3,5±0,5	<0,05
Снижение аппетита	4,3±0,2	6,3±0,9	<0,05
Средняя длительность пребывания в стационаре	7,3±0,4	9,9±0,7	<0,01

обследования ни у одного ребенка в основной группе не наблюдался приступообразный кашель. Сохранялся редкий, чаще провоцируемый физическими или эмоциональными нагрузками, кашель. В то же время в группе сравнения у 9 ($36,0 \pm 9,6\%$) детей еще наблюдался приступообразный характер кашля.

Установлено, что азоксимера бромид оказывал положительное влияние на гематологические показатели. Характерные для коклюша лейкоцитоз с преимущественным увеличением процента лимфоцитов при обследовании в динамике к моменту выписки из стационара выявлены у 3 ($12,0 \pm 6,5\%$) больных основной группы, а у 6 ($24,0 \pm 8,5\%$) отмечался только лимфоцитоз. Сроки нормализации показателей в группе сравнения были более продолжительными: у 7 ($28 \pm 9,0\%$) еще сохранялся умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом, а у 5 ($20,0 \pm 8,0\%$) — только лимфоцитоз.

Клинико-иммунологическое катamnестическое обследование в сравниваемых группах проводилось через 5–6 нед после первичного исследования. Характер иммунологических показателей находился в зависимости от особенностей течения коклюша. Нами проведена оценка параметров клеточного звена иммунного ответа отдельно в группах детей с неосложненным и осложненным течением коклюша. При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов среди детей, у которых коклюш осложнялся пневмонией, установлено, что число больных со сниженным процентом Т-хелперов ($CD3+CD4+$) среди лимфоцитов крови составляло $42,9 \pm 9,0\%$. После лечения число таких детей уменьшилось до $28,6 \pm 4,8\%$, а у $71,4 \pm 9,0\%$ этот показатель был в норме. В то же время в контрольной группе у $40,0 \pm 3,4\%$ больных этот показатель был снижен и при обследовании в динамике ($p < 0,05$). Среди больных коклюшем, осложненным бронхитом, при обследовании в динамике снижение количества Т-хелперов сохранялось также чаще в контрольной группе — у $33,3 \pm 9,4\%$ против $25,0 \pm 8,7\%$ в основной группе. При обследовании детей с неосложненным течением в динамике в основной группе число пациентов со сниженным процентом $CD3+CD4+$ клеток уменьшился с $55,5 \pm 9,9$ до $24,5 \pm 8,6\%$, а в контрольной — с $60,0 \pm 9,8$ до $37,5 \pm 9,7\%$.

При анализе баланса между Т-хелперами и цитолитическими Т-лимфоцитами на основе отношения $CD4+/CD8+$ установлено, что в основной группе больных коклюшем, осложненным пневмонией, число детей с низкими значениями этого отношения (от 1,06 до 1,55) уменьшилось с $57,1 \pm 9,9$ до $14,3 \pm 7,0\%$. Таким образом, у $85,7 \pm 7,0\%$ пациентов основной группы этот параметр после лечения приходил в соответствие возрастным нормам. В контрольной группе нормализация отношения $CD4+/CD8+$ при обследовании в динамике отмечалась у $40,0 \pm 9,8\%$ детей ($p < 0,001$). При осложнении коклюша бронхитом в основной группе нормализация $CD4+/CD8+$ после лечения отмечалась у $62,5 \pm 9,7\%$, а в контрольной —

у $44,4 \pm 9,9\%$. При неосложненном течении коклюша эта тенденция наблюдалась у $77,8 \pm 8,3\%$ больных в основной и у $40,0 \pm 9,8\%$ в контрольной группе ($p < 0,01$).

Особый интерес заслуживал анализ содержания НК-клеток ($CD3-CD16+ CD56+$), которое было низким до начала терапии азоксимера бромидом у всех больных с пневмонией, но возвращалось в пределы возрастных норм после лечения у $85,7 \pm 7,0\%$ детей. В контрольной группе исходно показатели были аналогичными, но их нормализация после лечения произошла у меньшего ($60,0 \pm 9,8\%$) числа детей. В случае развития бронхита низкий процент НК-клеток в основной группе наблюдался у $62,5 \pm 9,7\%$ больных, а затем нормализовался в динамике у всех детей. В контрольной группе при этом варианте течения коклюша даже через 1–1,5 мес после лечения у $55,6 \pm 9,9\%$ больных содержание НК-клеток оставалось низким. При неосложненном течении коклюша содержание НК-клеток при обследовании в катamnестическом обследовании соответствовало норме у всех детей основной группы, а в контрольной у $50,0 \pm 10,0\%$ детей этот показатель еще был снижен.

Низкое содержание НК-лимфоцитов, обнаруженное при первом обследовании в крови больных как основной, так и контрольной группы, не компенсировалось их высокой функциональной активностью. Количество НК-клеток, экспрессирующих маркер активации $CD38+$, не превышало норму, составляя в среднем $1,9 \pm 0,3\%$ в основной и $3,9 \pm 1,7\%$ в контрольной группах, несмотря на присоединение вирусной инфекции.

Содержание В-клеток ($CD19+$) у больных при первом обследовании было повышено во всех сравниваемых группах без статистически значимых различий, что характерно для этого иммунофенотипа лимфоцитов у больных коклюшем при обследовании на 3–4-й неделе заболевания. При катamnестическом обследовании в динамике число таких больных уменьшалось, причем средний процент клеток $CD19+$ в крови в основной группе снижался с $30,6 \pm 1,6$ до $23,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$), а в контрольной почти не менялся ($28,2 \pm 1,8\%$ исходно и $24,0 \pm 1,2\%$ после лечения). В то же время снижение содержания В-лимфоцитов в периоде реконвалесценции в основной группе не отражалось на активности антителообразования у больных. При включении в комплекс терапии азоксимера бромида выработка специфических антител к коклюшному микробу происходила несколько активнее, чем в контрольной группе. Сравнение уровней IgA , IgG , IgM антител к антигенам *Bordetella pertussis* показало, что в основной группе больных (со всеми вариантами течения коклюша, но ранее непривитых) повышение уровня антител в 4 раза и более через 1–1,5 мес отмечалось у $64 \pm 9,6\%$ больных. В контрольной группе при обследовании в динамике в эти же сроки удельный число

таких детей был меньше, составляя $39,5 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Так, средний уровень IgG-антител у непривитых детей в основной группе возрастал с $28,0 \pm 9,2$ до $113,2 \pm 18,2$ ед/мл, а в контрольной — с $74,0 \pm 17,5$ до $130,4 \pm 26,6$ ед/мл.

Приведенные результаты исследования согласуются с экспериментально и клинически подтвержденными представлениями о механизмах иммуномодулирующего действия азоксимера бромиды. Применение препарата у больных коклюшем сопровождается нормализацией в крови исходно сниженного количества NK-клеток у значительного числа больных. Кроме того, обращает особое внимание, что включение азоксимера бромиды в комплекс терапии способствовало повышению антителообразования против токсинов *B. pertussis* на фоне одновременного снижения процента В-лимфоцитов, что можно рассматривать как иммунорегуляцию, предохраняющую иммунную систему от чрезмерного неадекватного истощения.

Закключение

Таким образом, включение азоксимера бромиды в комплекс терапии больных коклюшем способствует уменьшению и сокращению основных клинических проявлений заболевания. Нормализация иммунологических параметров в субпопуляционном составе лимфоцитов у больных, получавших азоксимера бромид, характеризуется тем, что в балансе между Т-хелперами и цитотоксическими Т-клетками с большей частотой происходил сдвиг к преобладанию Т-хелперов, а повышенная до лечения численность В-клеток сменяется увеличением количества NK-клеток при сохранении высокой функциональной активности В-лимфоцитов (высокой продукции антител против *B. pertussis*). Следовательно, применение иммуномодулирующих препаратов при лечении коклюша у детей, особенно с бронхолегочными осложнениями, можно рассматривать как важный альтернативный способ оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. Журнал инфектологии 2019; 11(2): 88–96. [Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical and epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylaxis. Zhurnal infektologii 2019; 11(2): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2019–11–2–88–96
2. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Макарова А.В. Течение коклюша в современных условиях. Лечение и профилактика 2018; 8(4): 31–35. [Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Makarova A.V. Pertussis course in modern conditions Lechenie i profilaktika 2018; 8(4): 31–35. (in Russ.)]
3. Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений. Журнал инфектологии 2018; 10(4): 14–23. [Mikheeva I.V., Saltykova T.S., Mikheeva M.A. Expediency and prospects of pertussis vaccine prevention without age restrictions. Zhurnal infektologii 2018; 10(4): 14–23. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2018–10–4–14–23
4. Алексеева И.А., Перелыгина О.В., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Колышкина Е.Д., Тутукова В.И. Эпидемиологический процесс коклюша в Российской Федерации. Медицинский альманах 2019; 60 (3–4): 24–32. [Alekseeva I.A., Pereyigina O.V., Nikituk N.F., Obuchov Yu.I., Gavrilova N.A., Kolyshkina E.D., Tutukova V.I. Incidence of whooping cough in Russia, its causes and way to reduce. Meditsinskii Almanakh (in Russ.) 2019; 60 (3–4): 24–32. DOI: 10.21145/2499–9954–2019–3–24–32
5. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скурда Т.А. Коклюш у детей Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 64. [Popova O.P., Mazankova L.N., Blyakher M.S., Skirda T.A. Pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; 64. (in Russ.)]
6. Бабаченко И.В., Харит С.М., Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Коклюш у детей. М.: Комментарий. 2014; 176. [Babachenko I.V., Kharit S.M., Tseneva G.Ya., Kurova N.N. Whooping cough in children. Moscow: Kommentarii. 2014; 176. (in Russ.)]
7. Хохлова Е.Н., Проняева Т.В., Гришакова Т.В. Современное течение коклюша у детей. Детские инфекции. 2018; 17(спецвыпуск): 100–101. [Khokhlova E.N., Pronyaeva T.V., Grishakova T.V. The current course of whooping cough in children. Detskie Infektsii 2018; 17 (Special issue): 100–101. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2020–19–1–21–25
8. Ayala V.I., Teijaro J.R., Farber D.L., Dorsey S.G., Carbonetti N.H. Bordetella pertussis infection exacerbates influenza virus infection through pertussis toxin-mediated suppression of innate immunity. PLoS One 2011; 6(4): e19016. DOI: 10.1371/journal.pone.0019016
9. Jiang W., Wu M., Chen S., Li A., Wang K., Wang Y. et al. Virus coinfection is a predictor of radiologically confirmed pneumonia in children with Bordetella pertussis infection. Infect Dis Ther 2021; 10(1): 335–346. DOI: 10.1007/s40121–020–00376–5
10. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (3): 84–90. [Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Kotyleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in pertussis in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(3): 84–90. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–3–84–90. (in Russ.)]
11. Караулов А.В., Калюзин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевтический архив 2013; 85(11): 100–108. [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2013; 85(11): 100–108. (in Russ.)]
12. Мавзютова Г.А., Мухамедиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунотерапия комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинский совет 2015; 16: 68–73. [Mavzyutova G.A., Mukhamadiyeva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.K., Tyurina E.B. Rational immunotherapy in combination treatment of common-acquired pneumonia. Meditsinskii Sovet 2013; 16: 68–73. (in Russ.)]
13. Лусс Л.В. Современные взгляды на иммуномодулирующую терапию при респираторных инфекциях у взрослых и детей: преимущества азоксимера бромиды. Эффек-

- тивная фармакотерапия. Аллергология и иммунология 2015; 48(2–3): 24–32. [Luss L.V. Modern insight on immunomodulatory therapy during respiratory infections in adults and children: benefits of Polyoxidonium. Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya 2015; 48(2–3): 24–32. (in Russ.)]
14. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
 15. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(3): 198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433
 16. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajak K., Butron J.L.M. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol* 2019; 44(4): 502–510. DOI: 10.1111/coa.13335
 17. Cardinale F., Lombardi E., Rossi O., Bagnasco D., Bellocchi A., Menzella F. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(10): 1019–1026. DOI: 10.1080/17476348.2020.1793673
 18. Zhang W., Huang J., Liu H., Wen X., Zheng Q., Li L. Whether immunostimulants are effective in susceptible children suffering from recurrent respiratory tract infections: a modeling analysis based on literature aggregate data *J Clin Pharmacol* 2021; 18. DOI: 10.1002/jcph.1969. Online ahead of print
 19. Jurkiewicz D., Zielenk-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol* 2018; 72(5): 1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216
 20. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Вопросы лечения инфекций верхних дыхательных путей: новые подходы. Педиатрия. *Consilium Medicum* 2019; 1: 52–56. [Glushkova E.F., Surovenko T.N. Treatment issues of upper respiratory tract infections: new approaches. *Pediatriya. Consilium Medicum* 2019; 1: 52–56. DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190193 (in Russ.)]
 21. Учайкин В.Ф. К вопросу о расширении показаний применения иммуномодулирующего препарата в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Детские инфекции* 2017; 16(3): 54–58. [Uchaikin V.F. On the issue of expanding the indications of the use of an immunomodulating drug in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in young children. *Detskie Infektsii* 2017; 16 (3): 54–58. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2017–16–3–54–58
 22. Булгакова В.А. Практика клинического применения азоксимеда бромида (Азоксимера бромид) для терапии и профилактики респираторных инфекций. *Российский аллергологический журнал* 2014; 3: 73–81. [Bulgakova V.A. The practice of clinical use of azoximer bromide for therapy and prevention of respiratory infections. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal* 2014; 3: 73–81. (in Russ.)]
 23. Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет* 2013; 11: 78–81. [Luss L.V., Martynov-Radushinskiy A.A. Role and place of immunomodulation therapy in the treatment of infectious inflammatory diseases in combination with secondary immune deficiency. *Meditinskii Sovet* 2013; 11: 78–81. (in Russ.)]
 24. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Dang-Nghiem V., Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front Immunol* 2019; 10: 2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693
 25. Powell B.S., Andrianov A.K., Fusco P.C. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. *Clin Exp Vaccine Res* 2015; 4(1): 23–45. DOI: 10.7774/cevr.2015.4.1.23
 26. Talayev V., Zaichenko I., Svetlova M., Matveichev A., Babaykina O., Voronina E., Mironov A. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. *Vaccine* 2020; 38(42): 6645–6655. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.053

Поступила: 22.11.21

Received on: 2022.11.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.