



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Дифференцированные таргет-ориентированные подходы к проведению интерфероно- и иммунотерапии в рамках интеграционной программы реабилитации иммунной системы при рекуррентных респираторных и герпесвирусных инфекциях у детей

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Ковалева, д.м.н., проф.¹, Г.А. Чудилова, д.б.н.,
проф.¹, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. Дифференцированные таргет-ориентированные подходы к проведению интерфероно- и иммунотерапии в рамках интеграционной программы реабилитации иммунной системы при рекуррентных респираторных и герпесвирусных инфекциях у детей. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (24): 26–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-24-26-38

У детей рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) обусловлены комплексом взаимосвязанных факторов, в связи с этим их диагностика должна строиться по нозологическому принципу – с выявлением основного заболевания, а также сопутствующих заболеваний и состояний. Такой подход позволяет снизить вероятность ошибок при постановке диагноза и повысить эффективность лечения. Повышенная подверженность детей респираторным заболеваниям может быть обусловлена незрелостью иммунной системы. Однако при длительно сохраняющемся неблагоприятном воздействии эндогенных и экзогенных факторов может развиваться вторичный иммунодефицит (ВИД).

Цель – разработать и оценить клинико-иммунологический эффект применения интеграционных программ реабилитации иммунной системы детей с вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с рекуррентными респираторными и герпесвирусными инфекциями.

Материал и методы. Нами исследовано 307 детей в возрасте от одного года до восьми лет, из них 247 детей с РРИ и герпесвирусными инфекциями (ГВИ) и 60 условно здоровых детей I и II групп здоровья. Проводились клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе иммунологические (оценка Т-клеточного и гуморального иммунитета, естественных киллерных клеток (ЕКК), нейтрофильных гранулоцитов (НГ), системы интерферонов), методы исследования.

Результаты. Предложены клинические критерии иммунокомпрометированности для детей с РРИ, позволяющие верифицировать и лабораторно подтвердить наличие ВИД. При этом в зависимости от клинических проявлений ВИД выявлены и вариативные нарушения функционирования иммунной системы – лабораторные иммунофенотипы ВИД. По результатам проведенных исследований, у детей раннего возраста (один – четыре года) с вирусно-вирусной коинфекцией (РРИ, ГВИ) преобладали дисфункции НГ и дефектность системы интерферонов (ИФН) (дефицит ИФН-α). У девочек трех-четырех лет с вирусно-бактериальной коинфекцией (РРИ, частые обострения хронического неспецифического вульвовагинита (ХНВВ)) выявлены дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКК, сывороточных ИФН-α, иммуноглобулинов (Ig) А, М и G,



нарушение эффекторных функций НГ. У детей пяти – восьми лет с вирусно-вирусной коинфекцией (РРИ, моно- или микст-ГВИ) имели место нарушения клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, неадекватность гуморального иммунитета и преобладающие дефекты эффекторных функций НГ, дефицит ИФН- α или ИФН- α и ИФН- γ . У детей пяти – восьми лет с вирусно-вирусно-бактериальной коинфекцией (РРИ, ГВИ, частые обострения хронических заболеваний ЛОР-органов) наблюдались напряженность цитотоксических эффекторных механизмов (Т-киллеров, ЕКК), дефекты фагоцитарной и микробицидной функций НГ, отсутствие повышения уровня IgA, IgG, дефицит сывороточных ИФН- α и ИФН- γ . Разработанные интеграционные программы реабилитации иммунной системы (ИПРИС) детей с ВИД, ассоциированным с РРИ и ГВИ, включали дифференцированное использование с учетом клинической картины и вариантов лабораторного иммунофенотипа ВИД интерфероно- и иммунотерапии с применением следующих препаратов: рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ (рИФН- $\alpha 2b$) в сочетании с антиоксидантами – Виферона, глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) – Ликопида, инозина пранобекса – Изопринозина, топических бактериальных лизатов для интраназального применения – ИРС 19. ИПРИС продемонстрировали высокую клиническую эффективность в виде значимого сокращения (в три – семь раз) частоты острых респираторных вирусных инфекций, их длительности, снижения в два – четыре раза частоты обострений хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов, генитального тракта, герпесвирусной нагрузки, что произошло на фоне нормализации функционирования клеточных механизмов адаптивного и врожденного иммунитета, гуморального иммунитета, эффекторных функций НГ, восстановления системы интерферонов и способствовало формированию стойкого протективного эффекта.

Заключение. Разработанные пять ИПРИС детей с ВИД, ассоциированным с РРИ и ГВИ, включающие иммунопатогенетически обоснованную дифференцированную позитивную таргет-ориентированную интерфероно- и иммунотерапию, продемонстрировали высокую клинко-иммунологическую эффективность, безопасность и протективный эффект, что позволяет рекомендовать их к использованию в практическом здравоохранении с целью оптимизации лечения детей с данной патологией.

Ключевые слова: дети, вторичный иммунодефицит, рекуррентные респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, иммунотерапия

Введение

Лечение детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ), несмотря на предпринимаемые усилия медицинского сообщества, направленные на оздоровление данной когорты, представляет сложную задачу, поскольку природа возникновения часто повторяющихся острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) мультифакторная и предполагает комплексный подход к диагностике и терапии. Высокая восприимчивость детей к возбудителям острых респираторных инфекций (ОРИ), нестойкий постинфекционный иммунитет после перенесенного заболевания приводят к тому, что удельный вес ОРИ среди инфекционных заболеваний остается значительным – до 65–90%. Пик заболеваемости ОРВИ приходится на детей раннего и дошкольного возраста, что связывают с относительной незрелостью иммунной системы (ИС) в этом возрасте, формированием лимфоэпителиального глоточного кольца, играющего одну из основных защитных ролей на пути проникновения вирусов и бактерий в дыхательные пути [1, 2]. Кроме того, дети раннего возраста подвержены тяжелому течению респираторных инфекций с высоким риском бактериальных осложнений различной локализации, в том числе развития тяжелых и скоротечных гнойно-бактериальных осложнений [2–6]. При этом 50–60% регистрируемых ОРВИ приходится на детей с РРИ, 20% из которых переносят ОРВИ практически ежемесячно [2, 6–8]. Частота встречаемости РРИ в детской популяции достигает 65–75% [9].

У 40% детей с РРИ к семи-восьми годам формируется хроническая патология, причем риск хронизации процесса прямо пропорционален увеличению кратности эпизодов ОРВИ в течение года [3, 10].

Для детей с РРИ принят нозологический принцип диагностики с верификацией ведущей патологии (хронические заболевания ЛОР-органов, хроническая соматическая патология, аллергические заболевания, врожденные аномалии развития, вторичный иммунодефицит и др.). В практической деятельности эта задача может быть трудновыполнима, так как у одного ребенка с РРИ может иметь место сочетание нескольких хронических заболеваний или синдромов. В таких случаях не представляется возможным четко определить, какая из нозологических форм преобладает, даже при увеличении частоты обострений одного из хронических заболеваний. В то же время выявленные коморбидные заболевания и состояния могут быть индикаторами вторичного иммунодефицита (ВИД) у ребенка, что требует соответствующего подхода при выборе терапевтической тактики [11–13].

К современным тенденциям в определении значимости разных возбудителей в возникновении ОРВИ следует отнести то, что в этиологии ОРВИ нередко имеет место вирусная коинфекция – сочетание одного – трех вирусных агентов и более [14, 15]. В возникновении респираторных инфекций возроста значимость и вирусно-бактериальной коинфекции. Показано, что у детей с РРИ в дополнение к частым ОРВИ наблюдается персистенция бактериальной



флоры, которая может активироваться на фоне задержки развития ИС и частых ОРВИ [2, 14, 16].

Заметный рост респираторных инфекций, обусловленных условно-патогенной флорой, в том числе резистентной к антибактериальной терапии, особенно у детей с РРИ, объясняется увеличением числа иммунокомпрометированных пациентов в связи с длительным воздействием негативных экзогенных и эндогенных факторов [11, 17, 18].

При развитии у детей вирусно-бактериальной коинфекции нижних дыхательных путей вирусный компонент обычно предшествует бактериальному, что приводит к активации эндогенной условно-патогенной флоры или оппортунистических инфекций, в частности герпесвирусных инфекций (ГВИ) [19–21]. Бактериальная инфекция, обычно развивающаяся на фоне литического повреждения слизистых оболочек дыхательных путей, срыва иммунных механизмов вследствие вирусной атаки, за счет выделения экзо- и эндотоксинов бактериями, усиливает иммунную дисфункцию. Так, у 51,7% детей с РРИ регистрируются вирусно-бактериальные ассоциации, у 56% – ГВИ в различных сочетаниях [8, 20, 22]. Помимо данной клинической ситуации отмечаются случаи развития вирусных заболеваний на фоне первичных бактериальных заболеваний респираторного тракта [23].

В многочисленных исследованиях показано, что персистенция вирусов герпеса в организме ребенка способствует развитию как клинических проявлений ОРВИ, так и частых ОРВИ с бактериальными осложнениями. При хронической ГВИ изменения иммунологических показателей зависят от выраженности клинических проявлений, частоты рецидивов, присоединения поражений слизистых оболочек. В связи с этим рекомендуется обследование детей с РРИ на ГВИ, что позволяет оптимизировать диагностический подход и проводить адекватную этиопатогенетическую и иммуномодулирующую терапию [2, 8, 17, 24, 25].

По мнению ряда авторов, при РРИ наряду с инфицированием новыми микроорганизмами происходит активация латентной, персистирующей инфекции вирусного и бактериального генеза, что утяжеляет течение заболеваний, способствует хронизации процесса, усугубляет возникшие нарушения иммунной системы [11, 24, 26]. Считается, что как ограниченное, так и неограниченное присутствие сапрофитной, условно-патогенной и даже патогенной микрофлоры в организме ребенка, у которого отсутствуют клинические проявления инфекционного респираторного заболевания, не вызывает никакого иммунного ответа. Однако постоянная персистенция вирусов и бактерий, особенно с высокой степенью активности, требует формирования так называемой иммунологической толерантности, которая практически всегда реализуется в качестве иммунокомпрометирующего фактора. Данный процесс приводит не только к иммунологическому дисбалансу, но и к снижению местного и системного иммунного ответа с развити-

ем ВИД. Таким образом, постоянная персистенция вирусных и бактериальных ассоциаций с высокой степенью активности может быть одним из пусковых механизмов развития как инфекционного заболевания, так и ВИД [8, 10–12, 20, 27].

В связи с изложенным сохраняет актуальность поисковых решений в диагностике и лечении детей с РРИ и ГВИ, направленных на достижение более стойких клинических эффектов, предотвращение развития или уменьшение тяжести течения хронической соматической патологии.

Цель исследования

Цель исследования – разработать и оценить клинико-иммунологический эффект интеграционных программ реабилитации иммунной системы детей с вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с рекуррентными респираторными и герпесвирусными инфекциями.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 247 детей с РРИ и ГВИ. Наблюдение проводилось на базе консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» (г. Краснодар) и консультативно-диагностического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар). В группы исследования вошли:

- ✓ 60 детей (24 девочки, 36 мальчиков) в возрасте одного года – четырех лет с вирусно-вирусными коинфекциями с повторными ОРВИ, хронической латентной и/или персистирующей/активной ГВИ, ассоциированной с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1/2), вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6);
- ✓ 52 девочки в возрасте трех-четырех лет с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, рецидивирующим хроническим неспецифическим вульвовагинитом (ХНВВ);
- ✓ 28 детей (13 девочек, 15 мальчиков) в возрасте пяти – восьми лет с вирусно-вирусной коинфекцией: с повторными ОРВИ, хронической моно-ГВИ (ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6) (группа 1);
- ✓ 52 ребенка (28 девочек, 24 мальчика) в возрасте пяти – восьми лет с вирусно-вирусной коинфекцией: с повторными ОРВИ и хронической микст-ГВИ в различных сочетаниях (ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6) (группа 2);
- ✓ 55 детей (22 девочки, 33 мальчика) в возрасте пяти – восьми лет с вирусно-бактериальной коинфекцией: с вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, хроническими латентными и/или персистирующими/активными ГВИ (ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6) и частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический фарингит).

Группы сравнения составили 60 условно здоровых детей I и II групп здоровья соответствующего пола, из них 20 детей в возрасте от одного года до четырех



лет, 20 детей в возрасте трех-четырёх лет, 20 детей в возрасте от пяти до восьми лет.

Состояние ИС оценивалось по содержанию Т-лимфоцитов и их субпопуляций ($CD3^+CD19^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$), значениям иммунорегуляторного индекса (ИРИ) ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$), уровню В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) и естественных киллерных клеток (ЕКК) ($CD3^-CD16^+CD56^+$). Указанные показатели определяли методом проточной цитометрии с помощью проточного цитофлуориметра FC500 (Beckman Coulter, США) с соответствующими моноклональными антителами Beckman Coulter International S.A. (Франция). Исследовали также уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig), в частности IgA, IgM и IgG, интерферонов (ИФН), в частности ИФН- α и ИФН- γ . Тестирование фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) осуществлялось с определением количества активно фагоцитирующих *Staphylococcus aureus* НГ (%ФАН), захвата бактерий (фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ)), переваривающей активности (процента переваривания (%П) и индекса переваривания (ИП)). NADPH-оксидазную активность НГ определяли по результатам NBT-теста спонтанного (сп.) и стимулированного (ст.) *St. aureus*. При этом учитывался процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ). По соотношению %ФПКст./%ФПКсп. рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ).

Исследование иммунологических параметров проводилось до лечения вне острых проявлений ОРВИ и ГВИ, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, а также после проведения курсового лечения с включением разработанных интеграционных программ реабилитации иммунной системы (ИПРИС). Клинические признаки оценивались до и после проведения ИПРИС.

В разработанных ИПРИС использовались следующие препараты:

- ✓ рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ (рИФН- $\alpha 2b$) в сочетании с антиоксидантами – Виферон;
- ✓ глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – Ликопид;
- ✓ инозин-пранобекс – Изопринозин;
- ✓ топические бактериальные лизаты для интраназального применения – ИРС 19.

Статистическую обработку полученных лабораторных и клинических данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2016 с применением непараметрических тестов Уилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Некоторые клинические параметры анализировали с использованием методов параметрической статистики (критерий Стьюдента), с расчетом средних арифметических величин (M), ошибок средних арифметических величин (m), среднеквадратичных отклонений (δ) и представляли в виде $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Зачастую важным клиническим нюансом при возникающих РРИ у детей является мультиморбидность, которая утяжеляет клиническую картину заболеваний и создает дополнительные трудности врачам и пациентам, что диктует необходимость расширения диагностических подходов для выявления ведущей патологии, в частности ВИД, ассоциированного с РРИ и ГВИ. Нами создан алгоритм комплексной клиничко-анамнестической и лабораторной диагностики дефектного функционирования ИС детей от года до восьми лет (рис. 1).

Диагностика

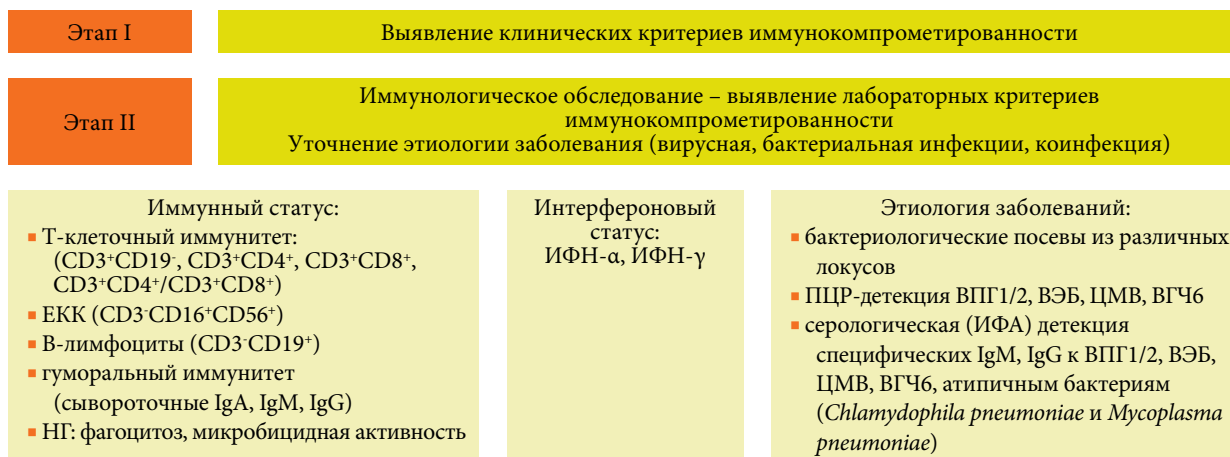
На этапе I для выявления в когорте с РРИ детей с ВИД используются клинические критерии иммунокомпрометированности:

- 1) частота повторных ОРВИ превышает допустимый возрастной уровень и колеблется от 10 до 24 раз и более в год;
- 2) длительность ОРВИ превышает семь дней и варьируется от восьми до 14 дней и более;
- 3) ОРИ вирусной этиологии провоцируют обострение хронических очагов бактериальной инфекции: хронического тонзиллита, хронического риносинусита, хронического фаринготрахеита, хронического аденоидита, хронического отита и т.д.;
- 4) ОРИ вирусной этиологии могут осложняться острыми бронхитами и пневмониями бактериальной этиологии;
- 5) ассоциированность с хронической латентной или персистирующей/активной ГВИ;
- 6) резистентность частых повторных ОРВИ к проводимой традиционной терапии.

На этапе II проводится лабораторная диагностика с уточнением этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний и лабораторного иммунофенотипа ВИД, ассоциированного с РРИ и ГВИ.

По результатам проведенных исследований, у детей раннего возраста (один – четыре года) с *вирусно-вирусной коинфекцией* имели место критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности: частота возвратных ОРВИ различной этиологии – 15,00 (12,25; 16,00) раза в год, продолжительность ОРВИ от семи до десяти дней – 7,5 (7,0; 8,0) дня, ассоциация с хронической латентной/персистирующей ГВИ (ВПГ1/2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6), резистентность к традиционной терапии, короткий период клинического благополучия – 8,50 (8,17; 8,88) месяца в год. Особенности функционирования ИС заключались в преобладании дисфункций НГ и дефектности системы ИФН (дефицит ИФН- α).

У девочек трех-четырёх лет с *рецидивирующими вирусно-бактериальными респираторными инфекциями и ХНВВ* обнаружены следующие критериальные клинические признаки ВИД: высокая частота возвратных ОРВИ – 15,0 (12,5; 16,5) раза в год, частые обострения ХНВВ (более трех раз в год) – 6,0 (5,5; 7,0) раза в год, резистентность к традиционной терапии возвратных ОРВИ, ХНВВ или кратковременный позитивный эффект на фоне традиционного лечения. Высокая частота



Примечание. ИФА – иммуноферментный анализ.

Рис. 1. Алгоритм комплексной клинико-anamnestической и лабораторной диагностики дефектного функционирования иммунной системы у детей от одного года до восьми лет

рецидивирующих ОРВИ, протекающих с бактериальной суперинфекцией, и обострений ХНБВ, значительная продолжительность которых привела к сокращению длительности клинически благополучного периода до 4,17 (3,53; 4,90) месяца в год. Установлены иммунопатогенетические особенности: дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКК, сывороточных ИФН-α, IgA, IgM, IgG, нарушение эффекторных функций НГ.

Дети в возрасте от пяти до восьми лет с *вирусно-вирусной коинфекцией* были распределены следующим образом: группа 1 (ОРВИ/моно-ГВИ) – повторные ОРВИ и хроническая моно-ГВИ (ВПГ1/2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6) с активной инфекцией в 60,7% случаев, группа 2 (ОРВИ/микст-ГВИ) – повторные ОРВИ и хроническая микст-ГВИ в различных сочетаниях (ВПГ1/2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6) с активной формой инфекции в 75% случаев. Клинические признаки иммунокомпрометированности: частота ОРВИ в группе 1 составила 16,00 (12,00; 17,25) раза в год, в группе 2 – 21,00 (15,25; 22,75) раза в год, длительность ОРВИ от семи до десяти дней в группе 1 – 9,0 (8,0; 10,0) дня, в группе 2 – 7,5 (7,0; 8,0) дня, длительность клинического благополучия в группе 1 – 6,93 (6,80; 8,05) месяца в год, в группе 2 – 7,63 (6,83; 8,17) месяца в год. При этом отмечалась большая частота встречаемости микст-ГВИ, нежели моно-ГВИ, и значительная репликативная активность герпесвирусов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6). Изменения в ИС связаны с нарушением клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, неадекватностью гуморального иммунитета (ГИ) (IgA, IgM, IgG) и преобладающими дефектами в системе НГ (нарушение фагоцитарной и микробицидной активности) (96%) и системе ИФН (дефицит ИФН-α или дефицит ИФН-α и ИФН-γ) (100%).

У иммунокомпрометированных детей в возрасте от пяти до восьми лет с *вирусно-вирусно-бактериальной коинфекцией* частота возвратных ОРВИ составила 19,0 (15,5; 24,0) раза в год, длительность ОРВИ от восьми до 15 дней и более – 10,0 (9,0; 12,0) дня, осложняющихся вторичной бактериальной инфекцией респираторного тракта и ЛОР-органов. У всех детей выявлены

хронические латентные и/или персистирующие/активные ГВИ (ВПГ1/2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6) с репликацией герпесвирусов. Частота обострений хронической патологии ЛОР-органов (хронического тонзиллита, хронического фарингита, хронического аденоидита) составила 4,0 (3,0; 4,0) раза в год. Длительность клинического благополучия – 5,43 (4,97; 6,71) месяца в год. Иммунопатогенетические особенности: напряженность цитотоксических эффекторных механизмов (Т-киллеров, ЕКК), нарушение механизмов антибактериального иммунитета – дефекты фагоцитарной и микробицидной функций НГ и неадекватность ответа ГИ (отсутствие повышения уровня IgA, IgG), нарушение противовирусного иммунитета – системы ИФН (дефицит сывороточных ИФН-α и ИФН-γ).

Терапия и динамика показателей на ее фоне

Проведенными ранее исследованиями обоснована необходимость разработки комплексного подхода к реабилитации ИС иммунокомпрометированных детей с РРИ и ГВИ с использованием дифференцированной таргет-ориентированной иммуномодулирующей терапии, направленной на коррекцию наиболее поврежденных систем врожденного иммунитета (систем НГ и ИФН) и учитывающей этиологическую составляющую инфекционных проявлений ВИД.

Основу лечебного комплекса для иммунокомпрометированных детей с РРИ и ГВИ составляет созданная в 1992 г. И.В. Нестеровой программа реабилитации, которая в настоящем исследовании модифицирована. В частности, в качестве иммунокорректирующей терапии использовалась локальная и системная интерферонотерапия или комбинированная интерферон- и иммунотерапия.

Интеграционная программа реабилитации иммунной системы (ИПРИС) иммунокомпрометированных детей с рекуррентными респираторными и герпесвирусными инфекциями включает следующие лечебные мероприятия:

1) диета, сбалансированная по белкам, жирам, углеводам, витаминам и микроэлементам;



Таблица 1. Пролонгированная интерферонотерапия для иммунокомпрометированных детей раннего возраста с вирусно-вирусной коинфекцией

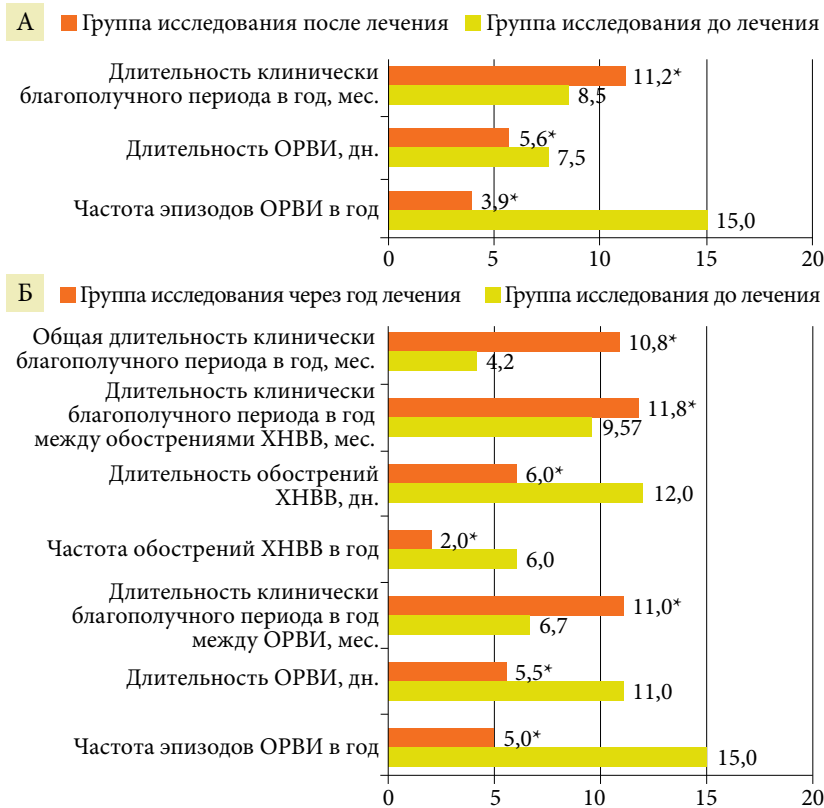
Цель терапии	Схема терапии
Коррекция ИФН-статуса, модуляция ИС	Пролонгированная прерывистая системная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами (препаратом Виферон): 150 000 МЕ два раза в сутки ректально через 12 часов в течение десяти дней, пять курсов с десятидневным перерывом Пролонгированная непрерывная локальная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантом (Виферон в форме геля): нанесение на среднюю треть языка, миндалина, в каждый носовой ход по четыре – шесть раз в день Общий курс – 90 дней

- 2) режим ограничения антигенной нагрузки:
 - ограничение контактов с вирусными и бактериальными антигенами (вывод из макроколлектива – детского сада, школы, одновременная санация микроокружения – семьи);
 - отмена вакцинации на время проведения реабилитации;
 - режим аллергенного щажения (ограничение поступления пищевых антигенов с гипераллергенными продуктами – гипоаллергенная диета, проведение энтеросорбции и терапии ферментами поджелудочной железы);
 - санация хронических очагов инфекции;
- 3) базисная терапия сопутствующего заболевания (патологии желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, кожи и других органов и систем);
- 4) восстановление микробиоценоза слизистых оболочек респираторного тракта, пищеварительной системы и урогенитального тракта с использованием эубиотиков;
- 5) терапия мембраностабилизаторами (эссенциальные фосфолипиды);
- 6) антиоксидантная терапия (витамины А, Е, С) и витаминотерапия;
- 7) иммунокорригирующая терапия – таргет-ориентированная локальная и системная интерферонотерапия или комбинированная интерфероновая и иммунотерапия.

Интеграционная программа реабилитации иммунной системы (ИПРИС) иммунокомпрометированных детей раннего возраста (один – четыре года) с вирусно-вирусной коинфекцией с учетом выявленных дефектов функционирования ИС, особенно систем НГ и ИФН, включала пролонгированную непрерывную локальную и пролонгированную прерывистую системную терапию рИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами (табл. 1).

Проведение ИПРИС способствовало снижению частоты РРИ в 3,8 раза ($p < 0,05$), уменьшению их продолжительности в 1,3 раза ($p < 0,05$), более легкому течению, уменьшению активности ГВИ (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6), достижению стойкого протективного эффекта – увеличению клинически благополучного периода в 1,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 2А).

Наряду с этим отмечались позитивные иммунологические эффекты. Выявлено восстановление адекватного реагирования механизмов врожденного и адаптивного иммунитета – Т-киллеров, ЕКК, IgA – на фоне снижения частоты ОРВИ, активности ГВИ. Благодаря увеличению уровня ИФН-α нормализовалась работа системы ИФН (рис. 3А).



* Различия между показателями до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 2. Клиническая эффективность интеграционных программ реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных детей раннего возраста (А – дети от одного года до четырех лет с вирусно-вирусными коинфекциями: повторными ОРВИ, хронической ГВИ, Б – девочки в возрасте трех-четырех лет с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, рецидивирующим ХНБВ)

Произошло восстановление дефектного функционирования системы НГ как при наличии депрессии поглотительной активности и истощении резервных возможностей NADPH-оксидазной активности НГ, так и при количественном дефиците НГ, в том числе активно фагоцитирующих, и неадекватной спонтанной продукции NADPH-оксидаз в ответ на вирусно-вирусную коинфекцию.

Разработанная тактика пролонгированной непрерывной локальной и прерывистой системной интерферонотерапии значительно оптимизировала лечение иммунокомпрометированных детей раннего возраста с вирусно-вирусными коинфекциями и позволила добиться высокой клинико-иммунологической эффективности.



Принимая во внимание наличие у иммунокомпрометированных девочек трех-четырех лет с *вирусно-бактериальными респираторными инфекциями и ХНБВ* высокой частоты ОРВИ преимущественно осложненного течения с присоединением бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов, высокой частоты обострений ХНБВ, резистентности к традиционным методам лечения, дефектов функционирования ИС и нарушений интерферонового статуса (дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКК, сывороточных ИФН- α , IgA, IgM, IgG и дефекты фагоцитарной активности НГ), разработана ИПРИС с включением комбинированной иммунотерапии продолжительностью 2,5 месяца с использованием локальной и системной терапии рИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантами и ГМДП (табл. 2).

Проведенная ИПРИС с включением комбинированной интерфероно- и иммунотерапии иммунокомпрометированным девочкам с РРИ вирусно-бактериальной этиологии и рецидивирующим ХНБВ продемонстрировала позитивную клинимо-иммунологическую эффективность (см. рис. 2Б).

В катамнезе один год показано, что в три раза уменьшилась частота ОРВИ и в два раза – их длительность, что сократило потребность в антибактериальной терапии вследствие уменьшения частоты осложненного течения ОРВИ с присоединением бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов. Частота обострений ХНБВ уменьшилась в три раза, длительность обострений – в два раза. Более редкие обострения ХНБВ характеризовались менее выраженными клиническими проявлениями. Клинически благополучный период увеличился с четырех до 11 месяцев в год, то есть в 2,6 раза, при возвратных ОРВИ – с шести до 11 месяцев в год, а между обострениями ХНБВ – с девяти до 11,5 месяца в год (см. рис. 2Б).

Позитивная клиническая динамика имела место на фоне реставрации цитотоксических эффекторных механизмов (CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, ЕКК), уровней сывороточных IgA, IgM и IgG. Отмечалось улучшение со стороны системы ИФН – нивелирование дефицита ИФН- α при сохраняющемся повышении уровня ИФН- γ ($p < 0,05$) (см. рис. 3Б). С учетом регуляторной роли ИФН- γ его более высокие уровни необходимы для поляризации иммунного ответа в сторону клеточного иммунитета с целью закрепления позитивных эффектов со стороны противовирусного иммунитета и снижения атопических реакций, о чем свидетельствовало уменьшение содержания IgE у 36% девочек. Восстановилась фагоцитарная функция НГ: нормализовались количество активно фагоцитирующих НГ, процессы поглощения и резервные возможности к мобилизации NADPH-оксидазной активности на фоне улучшения функционирования микробицидной системы НГ.

Таким образом, получены позитивные клинимо-иммунологический и протективный эффекты. Однако сохраняется напряженность микробицидных систем НГ, по-видимому в связи с продолжающейся анти-

генной нагрузкой, что требует дальнейшего продолжения иммунотерапии, направленной на более полноценную коррекцию дисфункции НГ и других нарушений ИС.

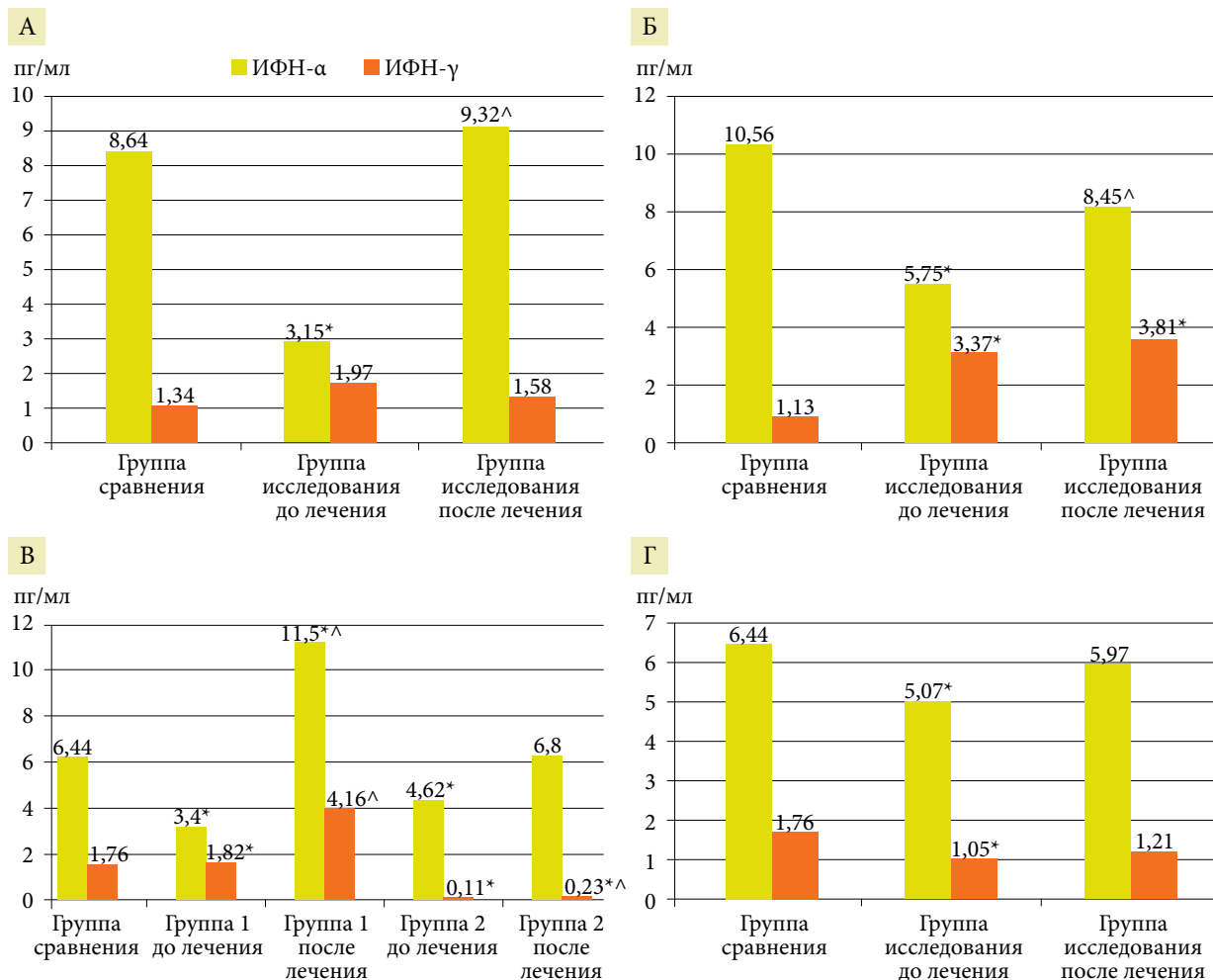
Разработанная ИПРИС детей пяти – восьми лет с *вирусно-вирусной коинфекцией*, имеющих клинические маркеры иммунокомпрометированности и различные повреждения ИС, в первую очередь дефицит ИФН и дефектное функционирование системы НГ, включала использование у детей с повторными ОРВИ, моно-ГВИ пролонгированной локальной и системной моноинтерферонотерапии рИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантами, а у детей с повторными ОРВИ, микст-ГВИ – комбинированной иммунотерапии: пролонгированной локальной и системной терапии рИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантами и ГМДП. Для элиминации герпесвирусов использовали противовирусную терапию – инозин пранобекс (табл. 3).

Тактика дифференцированного подхода к назначению интерфероно- и иммунотерапии иммунокомпрометированным детям с вирусно-вирусной коинфекцией (РРИ и хронической моно-ГВИ или РРИ и микст-ГВИ) показала высокую клиническую эффективность: сокращение частоты рекуррентных ОРВИ в четыре раза в группе 1 и в семь раз в группе 2, их длительности на два-три дня и увеличение длительности периода клинического благополучия в 1,6 раза в группе 1 и в 1,5 раза в группе 2 (рис. 4А и Б).

Установлено уменьшение герпесвирусной нагрузки (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6) в виде снижения репликативной активности герпесвирусов, причем более значимое в группе 1 детей с моно-ГВИ и более низкой репликативной активностью герпесвирусов до лечения. Наиболее эффективным было лечение хронической ЦМВ-инфекции, в то время как клиренс ВЭБ и ВГЧ6 происходил менее эффективно. После лечения в группе 2 (рекуррентные ОРВИ и микст-ГВИ) произошло значимое сокращение количества детей с обострением орофациальной формы ВПГ1/2-инфекции и частоты ее рецидивов.

Позитивные клинические эффекты сопровождалась реставрацией или тенденцией к восстановлению нарушенных параметров ИС. В группе 1 у детей с РРИ и моно-ГВИ, получавших локальную и системную интерферонотерапию и инозин пранобекс, фагоцитарная активность НГ имела тенденцию к восстановлению за счет прироста %ФАН ($p > 0,05$). Однако другие исследуемые параметры оставались ниже значений группы сравнения ($p < 0,05$), в том числе ФЧ ($p < 0,05$), ФИ ($p < 0,05$), ИП ($p < 0,05$). Резервная NADPH-оксидазная активность повысилась в два раза по КМ ($p < 0,05$).

В группе 2 у детей с РРИ и микст-ГВИ, получавших локальную и системную интерферонотерапию, ГМДП и инозин пранобекс, восстановились количество активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, $p > 0,05$), поглотительная функция НГ (ФЧ ($p > 0,05$) и ФИ ($p > 0,05$)), улучшилась интенсивность и завер-



* Различия между показателями группы сравнения и исследуемой группы, $p < 0,05$.

^ Различия между показателями исследуемой группы до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 3. Изменение системы ИФН у иммунокомпрометированных детей в возрасте от одного года до восьми лет на фоне интеграционных программ реабилитации иммунной системы (А – дети от одного года до четырех лет с вирусно-вирусными коинфекциями: повторными ОРВИ, хронической ГВИ, Б – девочки трех-четырех лет с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, рецидивирующим ХНБВ, В – дети пяти – восьми лет с вирусно-вирусной коинфекцией: группа 1 – с рекуррентными ОРВИ и моно-ГВИ, группа 2 – с рекуррентными ОРВИ и микст-ГВИ, Г – дети пяти – восьми лет с вирусно-бактериальной коинфекцией: с рекуррентными респираторными инфекциями, ГВИ и частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов)

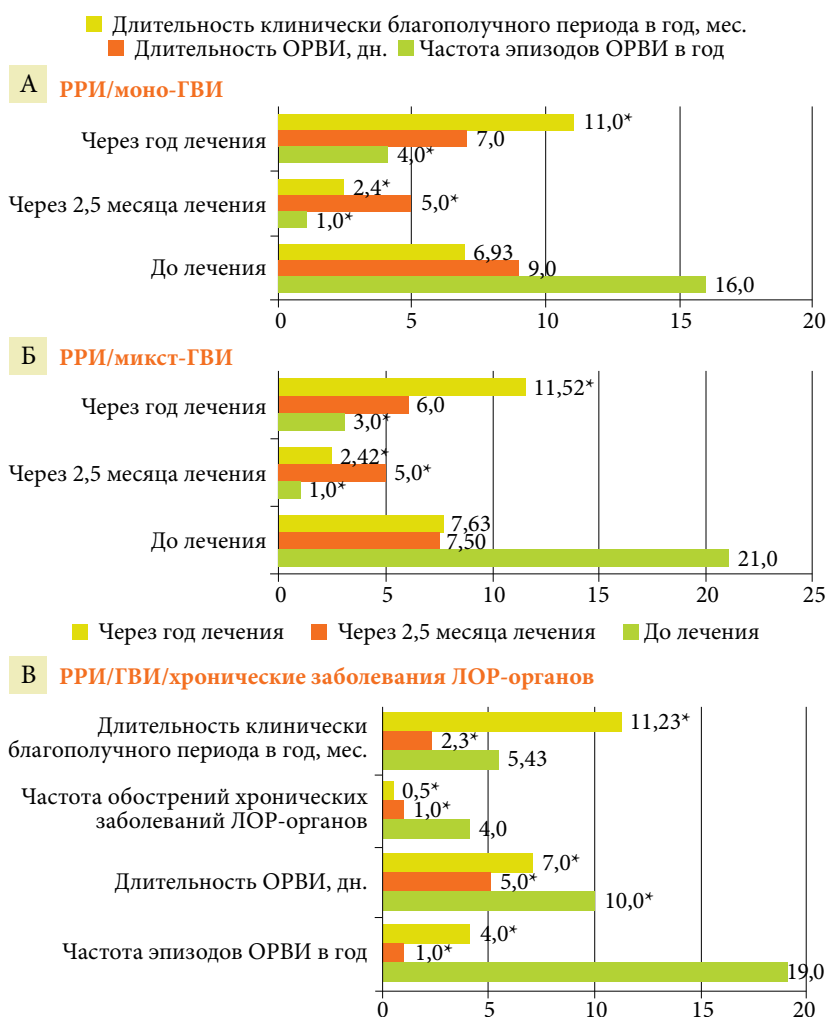
Таблица 2. Программа комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных девочек трех-четырех лет с РРИ и рецидивирующим ХНБВ

Цель терапии	Схема терапии
Коррекция и модуляция интерферонового статуса	Базисная системная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами (Виферон) ректально: 150 000 МЕ, одна свеча один раз в день утром и 500 000 МЕ, одна свеча один раз в день на ночь – 20 дней - далее 500 000 МЕ, одна свеча один раз в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, одна свеча два раза в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, одна свеча один раз в день – 20 дней Локальная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантом (Виферон в форме геля): смазывание три-четыре раза в день носовых ходов, ротоглотки, вульвы в течение 2,5 месяца
Направленная коррекция нарушений ИГ	ГМДП (Липоксид): 1 мг/сут, два десятидневных прерывистых курса с интервалом две недели



Таблица 3. Программы интерфероно- и иммунотерапии для иммунокомпрометированных детей пяти – восьми лет с вирусно-вирусной коинфекцией

Цель терапии	Схема терапии	Группа 1	Группа 2
Коррекция и модуляция интерферонового статуса	Базисная системная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами (Виферон) ректально: 1 000 000 МЕ, одна свеча один раз в день ежедневно – 20 дней - далее 500 000 МЕ, одна свеча один раз в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, одна свеча два раза в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, одна свеча один раз в день – 20 дней Локальная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантом (Виферон в форме геля): смазывание носовых ходов и ротоглотки пять – семь раз в день в течение 2,5 месяца	+	+
Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов	Инозин пранобекс (Изопринозин): 50 мг/кг массы тела, три курса по десять дней с перерывом 14 дней	+	+
Направленная коррекция нарушений НГ	ГМДП (Ликопид): 2 мг/сут, два десятидневных прерывистых курса, чередующихся с курсами инозина пранобекса (Изопринозина)	–	+



* Различия между показателями до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 4. Клиническая эффективность интеграционных программ реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных детей пяти – восьми лет (А – группа 1 с вирусно-вирусной коинфекцией: с РРИ и моно-ГВИ, Б – группа 2 с вирусно-вирусной коинфекцией: с РРИ и микст-ГВИ, В – дети с вирусно-бактериальной коинфекцией: с РРИ, ГВИ и частыми обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов)

шенность фагоцитарного акта (ИП ($p < 0,05$)) на фоне активации резервной NADPH-оксидазной активности (КМ ($p > 0,05$)).

В системе ИФН: в группе 1 у детей с РРИ и моно-ГВИ уровень ИФН-α увеличился в 3,4 раза, уровень ИФН-γ – в 2,3 раза ($p_{1-2} < 0,05$), превысив показатели у условно здоровых детей по ИФН-α в 1,8 раза, а по ИФН-γ в 2,3 раза ($p_{1-2} < 0,05$); в группе 2 у детей с РРИ и микст-ГВИ уровень ИФН-α восстановился ($p > 0,05$), а уровень ИФН-γ продемонстрировал положительную динамику, увеличившись в два раза ($p < 0,05$) (см. рис. 3В).

Эффекты ИПРИС при вирусно-вирусных коинфекциях у иммунокомпрометированных детей на Т-клеточный и гуморальный иммунитет, ЕКК носят модулирующий характер. Отсутствие полного восстановления количества Т-лимфоцитов (группа 1), ЕКК (группа 2) связано с уменьшенной, но еще сохраняющейся после проведения ИПРИС репликативной активностью герпесвирусов, особенно в группе 2 у детей, имеющих микст-ГВИ с высокой вирусной нагрузкой. Показатели ГИ (IgA, IgM и IgG) у детей группы 1 адекватно реагировали на снижение вирусной нагрузки, оставаясь в пределах показателей условно здоровых детей, а у детей группы 2 нормализовались ранее повышенные уровни IgA, IgM.

Интерферонотерапия способствовала существенно увеличению содержания сывороточных ИФН-α и ИФН-γ у детей с рекуррентными ОРВИ и моно-ГВИ, что необходимо для элиминации респираторных вирусов или прекращения репликации герпесвирусов и расценивается как позитивный признак активации продукции ИФН. У детей группы 2 с рекуррентными ОРВИ и микст-ГВИ с высокой репликативной активностью герпесвирусов и глубокими дефектами в системе ИФН на фоне терапии отмечалось восстановление в большей степени уровня ИФН-α с параллельным снижением вирусной нагрузки, что способствовало сокращению частоты повторных ОРВИ и активности герпесвирусов. Включение в ИПРИС ГМДП для коррекции дефектного функционирования НГ у иммунокомпрометированных



детей с рекуррентными ОРВИ и микст-ГВИ имеет значительные преимущества в реставрации дисфункций НГ.

На основе выявленных нарушений функционирования иммунной и интерфероновой систем у иммунокомпрометированных детей пяти – восьми лет с вирусно-бактериальной коинфекцией разработана ИПРИС с включением комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, учитывающей дифференцированные подходы к реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ и направленной на наиболее поврежденные механизмы антибактериального и противовирусного иммунитета – системы НГ и ИФН, а также ГИ.

Комбинированная интерфероно- и иммунотерапия включала базисную системную и локальную терапию рИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами. Для элиминации герпесвирусов применялся инозин пранобекс. В целях коррекции антибактериального иммунитета использовали топические бактериальные лизаты для интраназального применения. Общий курс лечения составил 2,5 месяца (табл. 4).

В рамках программного лечения в 32,7% случаев регистрировались единичные эпизоды ОРВИ, в 7,3% случаев течение ОРВИ осложнялось присоединением вторичной бактериальной инфекции. У 7,3% детей обострились хронические заболевания ЛОР-органов. Через год наблюдения произошло значительное сокращение частоты ОРВИ – в 4,8 раза ($p < 0,05$). Длительность периода острых клинических проявлений уменьшилась в 1,4 раза ($p < 0,05$). Осложненное течение ОРВИ в виде присоединения острой и/или обострения хронической бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов через 2,5 месяца лечения зарегистрировано лишь у 15% детей, через год – у 60% детей, тогда как до лечения у 100% детей ОРВИ протекали с бактериальными осложнениями (см. рис. 4В).

Кроме того, через 2,5 месяца лечения значимо сократилось выделение бактериальной микрофлоры в посевах из рото- и носоглотки – у 36,4 против 100% до лечения. Частота назначения курсов антибактериаль-

ной терапии уменьшилась в 12 раз – с $8,30 \pm 0,83$ до $0,68 \pm 0,13$ в год ($p < 0,05$). У 16,4% больных с рецидивирующим течением ВПГ1/2-инфекции значительно уменьшилась частота обострений ГВИ. У 9,1% детей случаи обострения ВПГ1/2-инфекции на более поздних сроках наблюдения (через восемь – десять месяцев) были единичными. Уменьшилось количество детей с репликацией герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6) – с 65,5% до лечения до 36,4% после лечения. При этом отмечен более выраженный клиренс ЦМВ, ВЭБ. Менее эффективно элиминировался ВГЧ6. Продолжительность клинически благополучного периода возросла в два раза – с 5,43 (4,97; 6,71) до 11,23 (11,00; 11,53) месяца в год ($p < 0,05$) (см. рис. 4В).

Одновременно в клеточном иммунитете произошло снижение напряженности цитотоксических механизмов – нормализация количества цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКК, что сопровождалось снижением вирусной нагрузки. Нормализация ГИ, особенно уровня сывороточного IgM, прежде всего свидетельствует о восстановлении одного из механизмов антибактериального иммунитета.

На фоне проводимой комбинированной интерфероно- и иммунотерапии восстановились относительное количество НГ ($p < 0,05$) и активно «работающих» НГ (%ФАН ($p < 0,05$)), поглотительные функции НГ (ФИ ($p < 0,05$)) при улучшении переваривающей способности НГ (%П, ИП).

У детей с вирусно-бактериальной коинфекцией при снижении дозы рИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами отмечалось восстановление уровней ИФН- α и ИФН- γ ($p_{1-2} > 0,05$) на фоне снижения частоты ОРВИ, репликации герпесвирусов (см. рис. 3Г).

Несмотря на позитивные клинико-иммунологические эффекты, мы не получили полного восстановления системы НГ и системы ИФН у детей с вирусно-вирусно-бактериальными коинфекциями и хроническим течением с частыми обострениями бактериального процесса в ЛОР-органах. В то же время при проведении исследований при вирусно-вирусных инфекциях у детей (повторные ОРВИ и ГВИ) и применении аналогичных подходов к ин-

Таблица 4. Комбинированная интерфероно- и иммунотерапия для иммунокомпрометированных детей пяти – восьми лет с вирусно-бактериальной коинфекцией

Цель терапии	Схема терапии
Коррекция и модуляция интерферонового статуса	Базисная системная терапия рИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами (Виферон) ректально: 1 000 000 МЕ, один суппозиторий один раз в день ежедневно – 20 дней - далее 500 000 МЕ, один суппозиторий один раз в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, один суппозиторий два раза в день – 20 дней - далее 150 000 МЕ, один суппозиторий один раз в день – 20 дней Локальная терапия рИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантом (Виферон в форме геля): смазывание носовых ходов и ротоглотки пять – семь раз в день в течение 2,5 месяца
Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов	Инозин пранобекс (Изопринозин): 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на три приема, три курса по десять дней с перерывом 14 дней
Коррекция гуморального иммунитета	Топические бактериальные лизаты для интраназального применения (ИРС 19): по две дозы два раза в день курсами по две недели с интервалом две недели, всего три курса, чередуя с курсами инозина пранобекса (Изопринозина)

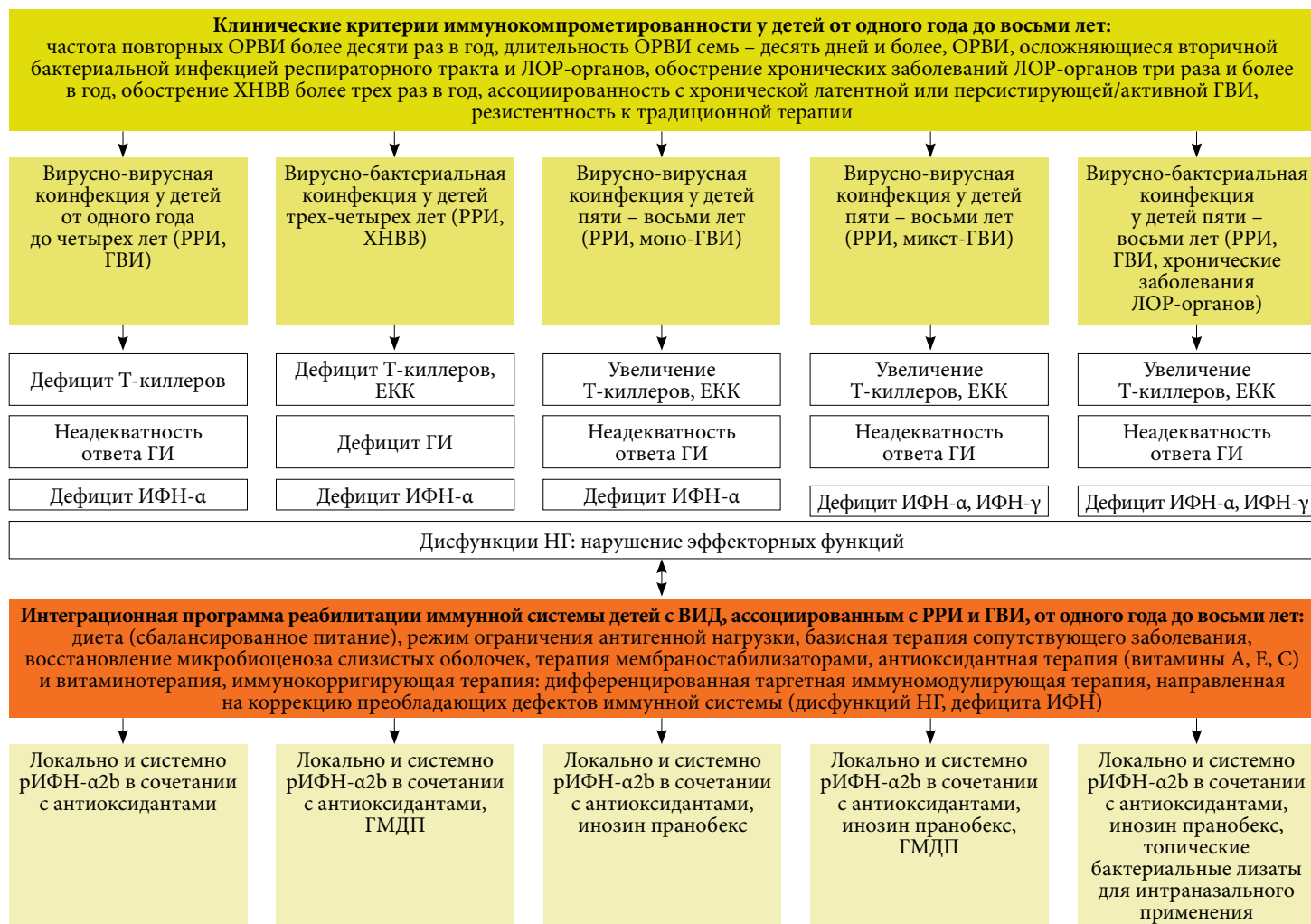


Рис. 5. Стратегия дифференцированного позитивного таргет-ориентированного подхода к интерферону- и иммунотерапии при ВИД, ассоциированном с рекуррентными респираторными и герпесвирусными инфекциями, у детей от одного года до восьми лет

терфероно- и иммунотерапии было показано более значимое восстановление функционирования НГ и системы ИФН на фоне сокращения частоты и длительности ОРВИ. Вероятно, именно наличие хронической патологии ЛОР-органов, обуславливающей чрезмерную и длительную бактериальную нагрузку у детей с повторными ОРВИ на фоне высокой репликативной активности герпесвирусов, не позволяет полностью реставрировать дефектное функционирование НГ и системы ИФН в рамках проводимого лечения.

Полученные данные обосновывают необходимость проведения для этой группы иммунокомпрометированных детей повторных курсов интерфероно- и/или иммунотерапии с использованием иммуностропных препаратов, направленных на коррекцию дефектного функционирования НГ и ИФН.

Резюмируя вышеизложенное, нами предложена стратегия дифференцированного таргет-ориентированного подхода к проведению интерфероно- и иммунотерапии и разработано пять ИПРИС для детей от одного года

до восьми лет с ВИД, ассоциированным с РРИ и ГВИ, учитывающих клинические и лабораторные иммунофенотипы ВИД и способствующих восстановлению адекватного функционирования ИС, достижению позитивных клинических эффектов (рис. 5).

При использовании в ИПРИС пролонгированной интерферонотерапии и/или иммунотерапии побочных эффектов, в том числе характерных для парентеральных интерферонов, не зарегистрировано ни во время проведения лечения, ни через год наблюдения в катамнезе.

Заключение

Важной составляющей для выявления иммунокомпрометированности у детей с РРИ и ГВИ, определения вариативных нарушений механизмов про- тивоинфекционной защиты в иммунопатогенезе различных по этиологии (вирусной, бактериальной и коинфекции) инфекционно-воспалительных заболеваний и выбора иммунотерапевтических подходов является создание алгоритма комплексной клинико-



анамнестической и лабораторной диагностики дефектного функционирования ИС (см. рис. 1).

ИПРИС для детей с ВИД, ассоциированным с РРИ и ГВИ, включающие иммунопатогенетически обоснованную дифференцированную позитивную таргет-ориентированную интерфероно- и иммунотерапию, продемонстрировали высокую клиническую эффективность в виде значимого (в три – семь раз) сокращения частоты ОРВИ, их длительности, снижения в два – четыре раза частоты обострений хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов, генитального тракта, герпесвирусной нагрузки и способствовали формированию стойко-

го протективного эффекта, что произошло на фоне нормализации функционирования ИС, эффекторной функции НГ, а также на фоне восстановления системы ИФН.

Разработанные для иммунокомпрометированных детей с РРИ и ГВИ разного возраста ИПРИС с включением дифференцированной позитивной таргет-ориентированной интерфероно- и иммунотерапии, учитывающей клинические и лабораторные иммунофенотипы ВИД, эффективны и безопасны, что позволяет рекомендовать их к использованию в практическом здравоохранении с целью оптимизации лечения детей с данной патологией (см. рис. 5). 🍌

Литература

1. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». Педиатрия. 2016; 95 (4): 209–215.
2. Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А. и др. Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях. РМЖ. Мать и дитя. 2024; 7 (2): 163–170.
3. Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Современное течение внебольничной пневмонии у детей. Международный научно-исследовательский журнал. 2024; 9 (147): 57.
4. Митропанова М.Н., Пономаренко Т.А., Чудилова Г.А. и др. Эффективность иммунокоррекции дисфункции иммунной системы при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у детей: проспективное нерандомизированное сравнительное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2026; 33 (1): 83–96.
5. López-Medrano F., Alfayate S., Carratalà J., et al. Executive summary. Diagnosis, treatment and prophylaxis of influenza virus infection. Consensus statement of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), the Spanish Association of Vaccinology (AEV), the Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Health Management (SEMPSPGS). Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.). 2023; 41 (2): 111–122.
6. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L., et al. Prevention of recurrent respiratory infections: inter-society consensus. Ital. J. Pediatr. 2021; 47 (1): 211.
7. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. Журнал инфектологии. 2019; 11 (4): 31–41.
8. Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Нестерова И.В. Моно- и комбинированная иммунотерапия иммунокомпрометированных детей с возвратными ко-инфекциями. Российский иммунологический журнал. 2019; 13 (22): 308–310.
9. Морозов С.Л. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (8): 7–9.
10. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014; 13 (4): 41–45.
11. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э. и др. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский совет. 2018; 17: 206–214.
12. Чурирова А.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 2: 33–43.
13. Нестерова И.В. Интегративные принципы адаптивной медицинской иммунологии в лечении вторичных иммунодефицитов: актуальность междисциплинарных взаимодействий. Адаптивная медицинская иммунология и вопросы общественного здоровья. 2025; 1 (1): 6–20.
14. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение. РМЖ. Мать и дитя. 2015; 14: 839.
15. Sočan M., Prosenc K., Mrzel M. Prevalence of co-infections in primary care patients with medically attended acute respiratory infection in the 2022/2023 season. Viruses. 2024; 16 (8): 1289.
16. Koenen M.H., de Groot R.C.A., de Steenhuisen Pters W.A.A., et al. Mycoplasma pneumoniae carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota. EBioMedicine. 2023; 98: 104868.
17. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы. Аллергология и иммунология. 2015; 1: 18–20.
18. Cardinale F., La Torre F., Tricarico L.G., et al. Why do some children get sick with recurrent respiratory infections? Curr. Pediatr. Rev. 2024; 20 (3): 203–215.
19. Свириева Е.Н., Корнеев К.В., Друцкая М.С., Купраш Д.В. Механизмы перестройки иммунного ответа при вирусно-бактериальных коинфекциях дыхательных путей. Биохимия. 2016; 81 (11): 1593–1603.
20. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (2): 72–77.
21. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (1): 9–21.
22. Шкарин В.В., Сергеева А.В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей. Детские инфекции. 2017; 1: 51–56.



23. Nguyen D.T., Louwen R., Elberse K., et al. Streptococcus pneumoniae enhances human respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo. PLoS One. 2015; 10 (5): e0127098.
24. Балмасова И.П., Маслова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
25. Краснов В.В. Иммунореабилитация детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Лечение и профилактика. 2015; 1 (13): 52–57.
26. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Спектр бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе. Медицинские новости. 2014; 4 (235): 45–48.
27. Квашнина Л.В., Матвиенко И.Н. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: возможна ли профилактика? Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (4): 591–603.

Differentiated Target-Oriented Approaches to Interferon and Immunotherapy Within the Framework of an Integration Program for Rehabilitation of the Immune System in Recurrent Respiratory and Herpesvirus Infections in Children

I.V. Nesterova, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Kovaleva, PhD, Prof.¹, G.A. Chudilova, PhD, Prof.¹, L.V. Lomtadze, PhD¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Recurrent respiratory infections (RRIs) in children are caused by a complex set of interrelated factors. Therefore, diagnosis should be based on a nosological approach, identifying the underlying disease as well as any associated illnesses and conditions. This approach reduces the likelihood of diagnostic errors and improves the effectiveness of treatment. Children's increased susceptibility to respiratory infections may be associated with an immature immune system. However, with persistent, prolonged exposure to endogenous and exogenous factors, secondary immunodeficiency (SID) may develop.

Objective – to develop and evaluate the clinical and immunological effect of the use of integrated programs for the rehabilitation of the immune system of children with secondary immunodeficiency associated with recurrent respiratory and herpesvirus infections.

Material and methods. We studied 307 children aged 1 to 8 years, including 247 children with RRIs and herpesvirus infections (HVI) and 60 generally healthy children in health groups I and II.

We used clinical, instrumental, and laboratory methods, including immunological (assessment of T-cell and humoral immunity, natural killer cells (NK-cells), neutrophil granulocytes (NG), and the interferon system).

Results. Clinical criteria for immunocompromise in children with RRIs have been proposed, allowing for the verification and laboratory confirmation of SID. Depending on the clinical manifestations of SID, variable immune system dysfunctions – laboratory immunophenotypes of SID – have been identified. According to the results of the studies conducted in children aged 1–4 years with viral-viral co-infection (RRIs, HVI), dysfunctions of the NG and a defective interferons (IFN) system (deficiency of IFN- α) were predominant. In girls aged 3–4 years with viral-bacterial co-infection (RRIs, frequent exacerbations of chronic nonspecific vulvovaginitis (CNVV)) a deficiency of cytotoxic T-lymphocytes, NK-cells, serum IFN- α , immunoglobulins (Ig) A, M and G, and impaired effector functions of NG were detected. In children aged 5–8 years with viral-viral co-infection (RRIs, mono- or mixed-HVI), there were disturbances in the cellular mechanisms of innate and adaptive immunity, inadequacy of humoral immunity and prevailing defects in the effector functions of NG, deficiency of IFN- α or deficiency of IFN- α and IFN- γ . In children aged 5–8 years with viral-viral-bacterial co-infection (RRI, HVI, frequent exacerbations of chronic diseases of the ear, nose and throat (ENT)), the following were observed: activation of cytotoxic effector mechanisms (T-killers, NK-cells), defects in the phagocytic and microbicidal functions of the NG, insufficient increase in the level of IgA, IgG, deficiency of serum IFN- α and IFN- γ . The developed integrated programs for the rehabilitation of the immune system (IPRIS) for children with SID associated with RRIs and HVI included differentiated use, taking into account the clinical picture and variants of the laboratory immunophenotype of SID, of interferon and immunotherapy using the following drugs: recombinant IFN- α 2b (rIFN- α 2b) in combination with antioxidants – Viferon, glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) – Licopid, inosine pranobex – Isoprinosine, topical bacterial lysates for intranasal use – IRS 19. IPRIS demonstrated high clinical efficacy in the form of a significant (3–7-fold) reduction in the frequency of acute respiratory viral infections, their duration, a 2–4-fold decrease in the frequency of exacerbations of chronic diseases of the respiratory tract, ENT organs, genital tract, herpesviral load, which occurred against the background of normalization of the functioning of cellular mechanisms of adaptive and innate immunity, humoral immunity, effector functions of NG, restoration of the interferon system and contributed to the formation of a lasting protective effect.

Conclusion. The five developed IPRIS for children with SID associated with RRIs and HVI, including immunopathogenetically substantiated differentiated interferon and immunotherapy, demonstrated high clinical and immunological efficacy, safety and protective effect, which allows them to be recommended for use in practical healthcare in order to optimize the treatment of children with this pathology.

Keywords: children, secondary immunodeficiency, recurrent respiratory infections, herpesvirus infections, immunotherapy