

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

12

ТОМ 18

2022



*Ambrosia  
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ  
И ИММУНОЛОГИЯ №1

Экспертное мнение  
о применении  
иммуномодуляторов  
в клинической практике

6

Интеграционная  
программа  
прегравидарной  
реабилитации  
иммунной системы  
женщин  
с инфекционно-  
воспалительными  
заболеваниями  
генитального тракта

20

Циклоферон  
в лечении пациентов  
с реактивацией  
герпес-вирусной  
инфекции  
на фоне COVID-19

64



umedp.ru

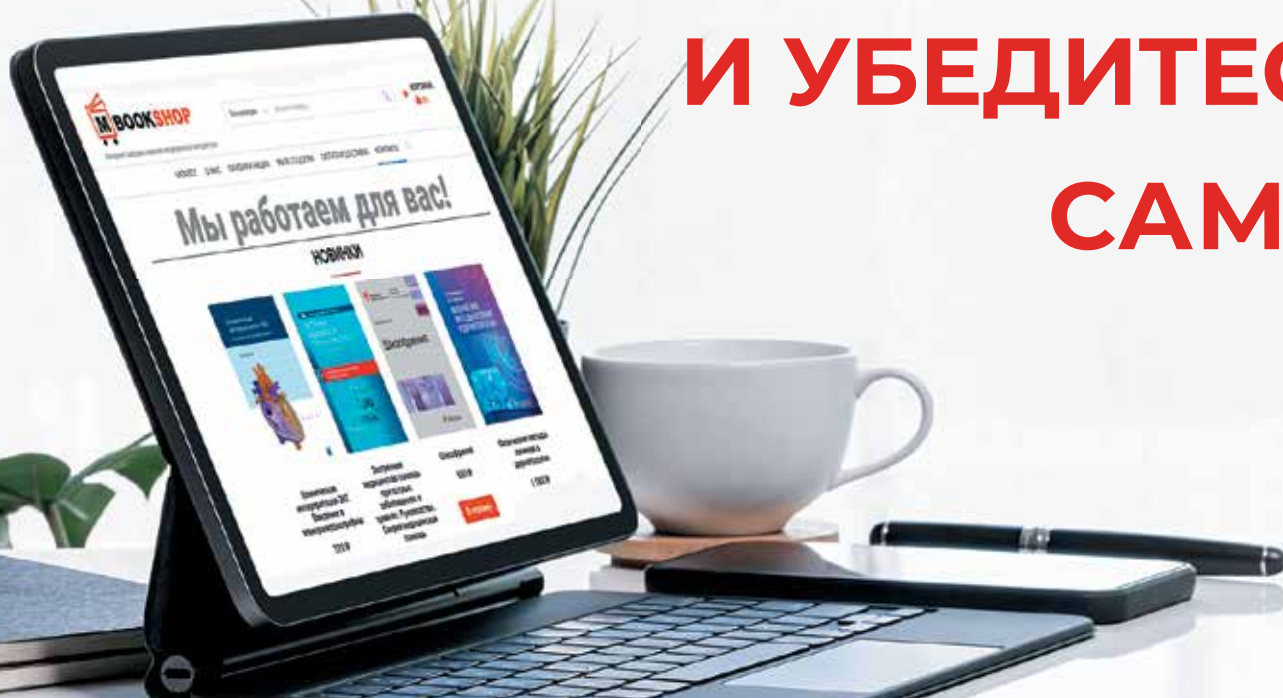
Свежие выпуски  
и архив журнала



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**



Эффективная фармакотерапия. 2022.  
Том 18. № 12.  
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления**  
**«Аллергология и иммунология»**  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта**  
**«Аллергология и иммунология»**  
А. ПЕРВЕЗЕНЦЕВА  
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.  
Volume 18. Issue 12.  
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor**  
**for 'Allergology and Immunology'**  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager**  
**'Allergology and Immunology'**  
A. PEREVEZENTSEVA  
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,  
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,  
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,  
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,  
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕШЧЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Экспертное мнение 6

## Клинические исследования

Т.П. МАРКОВА, Д.Г. ЧУВИРОВ  
Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями микоплазменной инфекцией 12

И.В. НЕСТЕРОВА, С.В. КОВАЛЕВА, Г.А. ЧУДИЛОВА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, С.Н. ПИКТУРНО, В.А. КРУТОВА, В.В. МАЛИНОВСКАЯ  
Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта 20

Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, Б. САНГИДОРЖ, А.С. РУСАНОВА  
Локальная иммунотерапия в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом 28

Ю.В. КУДРЕВИЧ, Е.К. КУЗНЕЦОВА, О.Р. ЗИГАНШИН, И.И. ДОЛГУШИН  
Оценка эффективности косметологических процедур с использованием методов математической статистики 32

И.В. НЕСТЕРОВА, Г.А. ЧУДИЛОВА, В.Н. ЧАПУРИНА, С.В. КОВАЛЕВА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, Ю.В. ТЕТЕРИН, Н.К. БАРОВА, В.А. ТАРАКАНОВ  
Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста 36

## Клиническая эффективность

Н.Б. МИГАЧЁВА  
Персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями: клинический опыт детского иммунолога 44

Н.В. ГАРСКОВА, Е.О. ХАЛТУРИНА, Т.П. МАРКОВА  
Программа реабилитации иммунной системы пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, ассоциированным с повторными острыми респираторными и хроническими герпес-вирусными инфекциями 52

Е.О. ХАЛТУРИНА, И.В. НЕСТЕРОВА, Т.П. МАРКОВА  
Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций 58

## Клиническая практика

Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.Г. ФЕДОСКОВА, А.С. РУСАНОВА, А.Л. КОВАЛЕНКО  
Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19 64

# Contents

## People. Events. Dates

Expert's Opinion

## Clinical Studies

T.P. MARKOVA, D.G. CHUVIROV  
Immunotherapy with Imunofan to the Treatment of Children with Recurrent Respiratory Disease and Mycoplasma Pneumoniae Infection

I.V. NESTEROVA, S.V. KOVALEVA, G.A. CHUDILOVA, L.V. LOMTATIDZE, S.N. PIKTURNO, V.A. KRUTOVA, V.V. MALINOVSKAYA  
Positive Effectiveness of the Integration Program of Pre-gravidar Rehabilitation of the Immune System of Women with Infectious and Inflammatory Diseases of the genital tract

N.S. TATAURSHCHIKOVA, B. SANGIDORJ, A.S. RUSANOVA  
Local Immunotherapy in Complex Treatment Among Patients, Suffering from Allergic Rhinitis

Yu.V. KUDREVICH, E.K. KUZNETSOVA, O.R. ZIGANSHIN, I.I. DOLGUSHIN  
Evaluation of the Efficiency of Cosmetological Procedures Using the Methods of Mathematical Statistics

I.V. NESTEROVA, G.A. CHUDILOVA, V.N. CHAPURINA, S.V. KOVALEVA, L.V. LOMTATIDZE, Yu.V. TETERIN, N.K. BAROVA, V.A. TARAKANOV  
The Target Immunocorrection of Two Negatively Transformed Subsets of Neutrophilic Granulocytes of Young Children with Acute Destructive Pneumonia

## Clinical Efficacy

N.B. MIGACHEVA  
Personalized Approach to the Management of Children with Recurrent Respiratory Infections: Clinical Experience of a Pediatric Immunologist

N.V. GARSKOVA, E.O. KHALTURINA, T.P. MARKOVA  
Immune System Rehabilitation Program for Patients with Year-round Allergic Rhinitis Associated with Recurrent Acute Respiratory and Chronic Herpesvirus Infections

E.O. KHALTURINA, I.V. NESTEROVA, T.P. MARKOVA  
An Optimized Program of Targeted Combined Interferono- and Immunotherapy in the Treatment of Atypical Chronic Active Herpesvirus Co-Infections

## Clinical Practice

N.S. TATAURSHCHIKOVA, O.I. LETYAYEVA, T.G. FEDOSKOVA, A.S. RUSANOVA, A.L. KOVALENKO  
Immunomodulatory Therapy in the Treatment of Patients with Reactivation of Herpes-Viral Infection on the Background of COVID-19

## Уважаемые читатели!

Перед вами уникальный номер журнала «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология».

В чем его уникальность? Прежде всего в теме номера. Мы обсуждаем иммуномодулирующую терапию. Уже несколько десятилетий профессиональное сообщество активно дискутирует о месте, целесообразности и эффективности иммуномодулирующей терапии. И конфликт мнений, который сопровождает всю историю применения класса иммуномодулирующих препаратов, представлен с разных позиций, от чрезмерного увлечения до полного отрицания. К большому счастью, за длительные годы использования эти препараты не стали панацеей от всех болезней. Вопросы различных экспертных сообществ, использующих данные исследований доказательной медицины, четко описывают современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактических и лечебных схемах при разных нозологиях. Вот основные из них.

- Нужно ли использовать иммуномодуляторы в клинической практике или система иммунитета «справится сама»?
- Что такое персонализированная иммуномодулирующая терапия и нужна ли она?
- Иммуномодулятор или иммуностимулятор?
- Когда использовать иммуномодулирующую терапию?
- Кто из врачей должен назначать иммуномодуляторы? Что относится к узким компетенциям клинического иммунолога и в рамках каких нозологий может разобраться врач другой специальности?
- Что входит в понятие фенотипа «иммунокомпрометируемый больной»?

В рамках этого номера представлены последние данные научных клинических исследований по эффективной фармакотерапии иммуномодулирующими препаратами различных групп. В публикациях обсуждаются результаты применения иммуномодуляторов от гинекологии до ЛОР-практики.

Абсолютно понятно, что невозможно сразу обсудить все стратегии эффективной иммуномодулирующей терапии, поэтому мы начинаем нашу дискуссию с мнений опинион-лидеров среди ведущих иммунологов России.

*Научный редактор журнала  
«Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология»  
профессор, д.м.н. Наталья Станиславовна Татаурицкова*



*Профессор, д.м.н. Н.С. Татаурицкова*



## Иммунотерапия – обоюдоострый меч

*НЕСТЕРОВА Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Кубанского государственного медицинского университета, профессор кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов.*



**К**линическая иммунология – одна из стремительно развивающихся дисциплин. Именно активнейшее развитие фундаментальной иммунологии, изучение иммунопатогенеза многих заболеваний, лечение которых и до настоящего времени иногда остается безуспешным, позволили начать разработку новых иммунотерапевтических стратегий в медицине.

Начиная с 80-х годов прошлого века в нашей стране выдающимися отечественными учеными были разработаны первые иммуномодулирующие лекарственные препараты: Тактивин (проф. В. Арион), Миелопид (акад. Р. Петров, проф. А. Михайлова), Лейкинферон (акад. В. Кузнецов), Ликопид (к.х.н. Т. Андропова), Виферон (проф. В. Малиновская), Имунофан (проф. В. Лебедев), Беталейкин (член-корр. РАН С. Кетлинский, член-корр. РАН А. Симбирцев), Полиоксидоний (акад. Р. Петров, акад. Р. Хаитов) и др. По количеству созданных иммуномодулирующих препаратов наша страна в эти годы опередила все страны мира.

Необходимо подчеркнуть, что в течение последних десятилетий возросло количество иммунокомпрометированных пациентов, причем как детей, так и взрослых. Это связано зачастую с негативным влиянием все возрастающих стресс-индуцирующих ситуаций, нестабильностью отношений в семье и в социальной сфере, что, в свою очередь, приводит к срыву адаптационных процессов и возникновению нарушений в трех важнейших взаимосвязанных системах организма: нервной, эндокринной и иммунной. Дополнительные негативные воздействия на иммунную систему оказывают различные неблагоприятные факторы, загрязняющие внешнюю среду, поллютанты, чрезвычайная химизация нашего быта, неправильное питание, частое бесконтрольное применение антибиотиков, появление антибиотикорезистентных штаммов бактерий и многое другое. Срыв адаптационных процессов ведет к возникновению дисрегуляторных процессов в иммунной системе и появлению стойких клинических проявлений иммунокомпрометированности, в первую очередь инфекционного генеза: рекуррентных респираторных инфекций, рецидивирующих или упорно-рецидивирующих хронических герпес-вирусных инфекций (ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ), атипичных хронических активных ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ герпес-вирусных инфекций), рецидивирующих папилломавирусных инфекций, в том числе высокого онкогенного риска, ВИЧ-инфекции, других проблемных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций.

Отсутствие ответа иммунокомпрометированного пациента на терапию, проводимую в рамках стандартных подходов, часто приводит к инвалидизации пациента, потере работоспособности, в конечном итоге – к потере работы и его социальной дезадаптации. Следует подчеркнуть важность применения у таких пациентов адекватной выявленным нарушениям в иммунной системе таргетной иммуномодулирующей терапии, то есть иммунотерапии направленного воздействия, что в рамках комплексного лечения должно позволить достичь позитивной клинико-иммунологической эффективности.

Активная таргетная моно- или комбинированная иммуномодулирующая терапия в клинической иммунологии – сложный лечебный процесс, направленный на восстановление нормального функционирования иммунной системы и достижение на этом фоне полноценной клинической ремиссии, вплоть до полного выздоровления иммунокомпрометированных пациентов с различными иммунозависимыми заболеваниями, протекающими на фоне дисрегуляторных процессов в иммунной системе или вторичных иммунодефицитов. При выборе иммуномодулирующих препаратов следует учитывать, что разные иммуномодулирующие препараты таргетного действия первоначально связываются с рецепторами, экспрессируемыми определенными клетками иммунной системы. Именно поэтому начинать лечение иммунокомпрометированного пациента следует со сбора полноценного иммунологического анамнеза.





## Экспертное мнение

за, клинического, лабораторного, инструментального исследований и проведения иммунодиагностических мероприятий.

По моему мнению, иммунотерапия – это обоюдоострый меч, который в руках квалифицированного специалиста работает на благо больного, а в руках не-

профессионала может принести непоправимый вред. Полагаю, что методами иммунотерапии в совершенстве должны владеть, во-первых, клинические иммунологи, во-вторых, оториноларингологи, неонатологи, педиатры, терапевты, инфекционисты, онкологи, хирурги,

пульмонологи и врачи иных специальностей, прошедшие специализацию по клинической иммунологии и получившие соответствующий сертификат специалиста с возможностью квалифицированно помогать пациентам в рамках своей основной специальности.

## Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы: от концептуальной дискуссии к рациональному выбору и применению

*КАЛЮЖИН Олег Витальевич, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)*

**П**репараты, повышающие эффективность противинфекционной защиты, являются объектами острой дискуссии практикующих врачей и ученых. Масла в огонь профессиональной полемики в этой сфере подливают блогеры, далекие по роду своей деятельности от медицины и фармакологии. Недавнее (10 марта 2022 г.) обращение к русскоязычному разделу Википедии убеждает, что материал, посвященный иммуностимуляторам, в этой общедоступной интернет-энциклопедии в значительной степени основан на публичных, эмоциональных и даже менторских негативных суждениях некоторых врачей, не являющихся специалистами в области клинической иммунологии или иммунофармакологии.

В то же время активная реклама иммуностимулирующих препаратов в средствах массовой информации зачастую подталкивает к необоснованному и/или избыточно широкому применению этих препаратов в клинической практике.

В таких условиях практикующему врачу сложно не только сделать рациональный выбор препарата для медикаментозной иммунокоррекции, но и принять принципиальное решение о ее целесообразности.

Оставляя за рамками этого сообщения таргетные иммунобиологические препараты, ниша которых в рутинной клинической практике активно расширяется, напомним, что параллельно стремительно накапливаются клинические и экспериментальные данные, подтверждающие концептуальную состоятельность профилактических, терапевтических и реабилитационных подходов, основанных на неспецифической иммунокоррекции.

Приведу лишь некоторые примеры в контексте предотвращения и комплексного лечения острых респираторных инфекций (ОРИ). Сегодня самым высоким уровнем достоверности доказательств эффективности в сезонной профилактике ОРИ обладают иммуностимуляторы бактериального происхождения, в частности бактериальные лизаты. Систематические обзоры с метаанализами не оставляют сомнений в действенности и безопасности этих средств, раннее продемонстрированных в целых сериях независимых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Высоки амплитуда и уровень доказательств клинической эффективности пидотимода, ключевым



механизмом действия которого является повышение на эпителиальных и дендритных клетках экспрессии рецепторов врожденного иммунитета к высококонсервативным молекулам (паттернам) бактерий. Такой механизм сближает этот синтетический низкомолекулярный препарат с бактериальными иммуностимуляторами и обуславливает сходство их клинических и иммунокорректирующих эффектов при использовании в профилактике ОРИ.

Упомянутые выше иммуностимуляторы, пришедшие к нам из западных стран, а также отечественный препарат глюкозаминилмурамилдипептид привлекают к себе внимание в рамках современной концепции тренирован-



## Экспертное мнение

ного иммунитета, которая объясняет стойкость и плейотропность их превентивного действия – важнейшие качества для сезонной профилактики различных по этиологии ОРВИ.

Не вызывает сомнений высокая терапевтическая и экстренная профилактическая эффективность средств на основе рекомбинантных интерферонов (ИФН) первого типа, которые по анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных препаратов относятся к подгруппе L03 «Иммуностимуляторы» (код L03AB), при различных, в том числе респираторных, вирусных инфекциях. Результаты российских РКИ назальных и ректальных форм ИФН-α2b у больных COVID-19 согласуются

с положительными данными зарубежных исследований инъекционных и ингаляционных форм ИФН первого типа и вселяют оптимизм, особенно в свете новых данных о высокой чувствительности омикрон-штамма SARS-CoV-2 к виростатическому действию этих цитокинов.

Пришествие нового коронавируса в нашу жизнь ставит новые задачи не только в разработке методов иммунопрофилактики/иммунотерапии COVID-19. Недавно охарактеризованы стойкие (более полугодя) иммунные сдвиги у лиц, перенесших COVID-19, в том числе легкие формы этого заболевания. В совокупности эти расстройства свидетельствуют о персистирующем воспалении, срыве иммунорегуляторных (про-

тивовоспалительных) механизмов, снижении эффективности противoinфекционной защиты и нарушениях репарации тканей. Это актуализирует поиск и внедрение в клиническую практику средств иммунореабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Прогресс научных исследований в указанных сферах вооружит практическое здравоохранение новыми средствами и подходами профилактики, лечения и реабилитации в условиях пандемии и за ее рамками. А четкое следование принципам доказательной медицины обеспечит рациональный выбор и эффективное применение неспецифических иммуностимуляторов/иммуномодуляторов на благо здоровья пациентов.

## А как обстоят дела у нас в России с иммунотерапией и иммулотропными препаратами?

*КОЗЛОВ Иван Генрихович, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов*



**Д**ля меня как для иммунолога и фармаколога ответ на вопрос, который поставлен в заголовке этого материала, был и остается наиболее тяжелым и болезненным в силу неоднозначности сложив-

шейся ситуации. Причем задают мне этот вопрос с завидной регулярностью и все чаще и чаще, потому что к моим коллегам-иммунологам с каждым годом присоединяется все больше врачей самых разных специальностей. Следует сразу оговориться, что все высказанные в этом материале суждения и выводы являются лишь частной оценкой автора и не связаны с официальной позицией редколлегии журнала. И еще, чтобы меня не обвинили в автоплагиате, я переадресую читателей, которые хотят узнать ответ на поставленный вопрос в более развернутом виде, к своим ранним публикациям.

Во-первых, давайте поговорим о терминологии. С термином «иммулотропный препарат» все более-менее ясно – это лекарство, меняю-

щее нашу иммунную систему. А вот с термином «иммуномодулятор» до сих пор происходит некая путаница. Она возникла исторически, когда была концепция, что иммунная система сама «решит», как реагировать на один и тот же препарат. Согласно этой концепции, если иммунитет ослаблен, он будет активироваться, а если он гиперактивирован, то ослабляться в сторону нормы. К сожалению авторов концепции, это противоречит основным парадигмам фармакологии. Поэтому сегодня термин «иммуномодулятор» применим не к одному препарату, а к группе, в которую входят препараты как угнетающие иммунную систему (иммуносупрессанты), так и активирующие ее (иммуностимуляторы).



## Экспертное мнение

Второе, что необходимо оценить, – это какие подгруппы иммуотропных препаратов существуют. Итак:

- первый сегмент – иммуносупрессанты;
- второй сегмент – вакцины – иммуностимуляторы для активной антиген-специфической терапии;
- третий сегмент – иммуномодуляторы для пассивной (заместительной) терапии: терапевтические моноклональные антитела, эффекторные цитокины, внутривенные иммуноглобулины человека, компоненты комплемента и др.;
- четвертый сегмент – иммуностимуляторы для активной антиген-неспецифической терапии, более известные в мире как адьюванты.

Первые три группы включают в основном зарубежные препараты, прошедшие международную регистрацию и соответствующие принципам доказательной медицины. Их рынок в России незначительно отличается от мирового, скорее в сторону уменьшенного назначения, а не его увеличения. Основная причина – дороговизна препаратов и недостаточные ресурсы отечественной страховой медицины.

Совсем другая ситуация наблюдается в России на рынке иммуностимуляторов для активной антиген-неспецифической терапии. В этом сегменте подавляющее большинство – препараты отечественного происхождения. В принципе данная ситуация хорошая, но в силу более мягких требований нашего регулятора для многих из этих препаратов собрана недостаточная доказательная база. Сразу оговорюсь, что «недостаточная доказательная база» не означает их неэффективность. Однако это создает дискомфорт у сознательного доктора, поскольку ответственность за успех или неуспех назначенной терапии ложится на плечи врача. Это становится его зоной риска. Отдельным «бонусом» является совпадение многих показаний для разных препаратов и отсутствие их сравнительных исследований: как выбрать?

Следующим спорным моментом в области фармакологии четвертого сегмента иммуотропных препаратов является главное показание для их назначения – вторичные иммунодефициты. Данный диагноз отсутствует в МКБ-10, и маловероятно его увидеть в МКБ-11.

Хотя клинически мы знаем этих пациентов и имеем опыт успешного их лечения с использованием препаратов четвертой группы. Подобное обстоятельство «размывает» целевого пациента и создает предпосылки для спекуляций и необоснованных назначений, ведущих к полипрагмазии. Действительно, фармакоэкономический анализ рынка России заставляет задуматься о гиперназначениях данных препаратов: на отечественном фармрынке они устойчиво занимают 3–5-е место по частоте назначений среди всех лекарственных препаратов.

В заключение хотелось бы вспомнить фразу знаменитого математика и философа Б.А.У. Рассела (1872–1970): «Недостаточно быть уверенным в своей правоте: необходимо, чтобы в ней были уверены и другие». Целью данного комментария являлось скорее призвать коллег задуматься в каждом случае при назначении иммуностимуляторов, но ни в коем случае не занимать полностью отрицающую позицию в отношении этой группы лекарств. Может быть, кто-то знает больше...

## К вопросу о применении иммуотропных препаратов

*ТУЗАНКИНА Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, генеральный секретарь Российского научного общества иммунологов, главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области*

**В** настоящее время в связи с известными событиями пандемического масштаба самой исследуемой областью медицины и связанных с ней областей знаний стала иммунология, которая, как известно, может обосновать не только механизмы развития патологии, но и применяемые терапевтические воздействия. Получено множество объективных данных, значительно обогативших современную науку и прак-

тику. И несмотря на то что и в эпоху «допандемической» медицинской практики широко применялись препараты иммуотропной направленности, не было упорядоченности и стандартизации их применения в практическом здравоохранении, особенно в первичном звене. Однако можно выделить некоторые важные моменты, на которые следует обратить внимание в настоящее время.





## Экспертное мнение

Наиважнейшие лекарственные препараты, содержащие иммуноглобулины человека, без которых невозможно лечение пациентов с иммунозависимой патологией, должны быть строго стандартизированы и соответствовать требованиям органов по надзору в сфере здравоохранения

### Принципы выбора иммунотропных препаратов

- ✓ Индивидуальный подход:
  - обоснование анамнестическое (учет факторов риска развития осложнений терапии);
  - обоснование клиническое (наличие объективных показаний для терапии);
  - обоснование лабораторно-диагностическое (наличие объективных показаний для терапии).
- ✓ Безопасность применения препарата: лучше отсутствие эффекта, чем развитие осложнений.
- ✓ Назначение минимальной терапевтической дозы, позволяющей достичь максимального терапевтического эффекта. Увеличение дозы может не только привести к развитию нежелательных осложнений, но и реализовать контртерапевтические состояния (например, вместо стимулирующего эффекта привести к развитию иммуносупрессии).
- ✓ Авторитет производителя: рекомендованное доверие качеству продукта, наличие функциональной системы контроля качества на производстве.

Так, например, при производстве наиважнейших лекарственных препаратов, содержащих иммуноглобулины человека, без которых невозможно лечение пациентов с иммунозависимой патологией, такой как иммунодефициты, аутоиммунные болезни, острые заболевания, протекающие с потерей белка, должен быть строжайший контроль соблюдения всех про-

цессов – от забора плазмы до производства коммерческих продуктов из плазмы человека. Они должны быть строго стандартизированы и соответствовать требованиям органов по надзору в сфере здравоохранения:

- распределение IgG-субклассов должно максимально соответствовать физиологическому;
- сопутствующие протеины (α2-макроглобулин, активатор прекалликреина) должны быть удалены как можно полнее;
- содержание гемагглютининов анти-A и анти-B должно быть менее 1:64;
- жидкие формы имеют преимущество перед лиофилизированными;
- переработке подлежит исключительно плазма, поставляемая центрами крови, имеющими государственную лицензию и инспектируемыми государственными органами;
- используют плазму только «высококвалифицированных» доноров;
- плазма перерабатывается только после того, как донор повторно был обследован в отношении вирусологических маркеров;
- вся донорская плазма проходит стадию lock-back с карантином плазмы не менее 60 дней. При обнаружении вирусной инфекции у донора уже после сдачи плазмы вся плазма, полученная от этого донора, подлежит утилизации;
- исключение доноров с риском (семейная болезнь Крейтцфельда – Якоба);
- исключение доноров, которые получали переливание крови;
- исключение доноров, которые провели более 3–6 месяцев в Англии или более 5–10 лет во Франции;
- исключение донаций от доноров с болезнью Крейтцфельда – Якоба из производственного пула до начала процесса фракционирования;
- если пул уже переработан в конечный продукт, отзыв серий конечного продукта.

Требования к прионной безопасности выше, чем к стерильности, это касается требований по суммарному снижению прионной нагрузки и стерильности автоклавированного продукта, что должно учитываться при определении необходимых стадий специфической очистки продукта во время производства препарата.

Приоритетным требованием к использованию препаратов иммунотропной направленности для лечения пациентов с различными иммунозависимыми болезнями должна быть физиологичность предполагаемого эффекта, включающая следующие возможные действия:

- модуляция функций при неуточненном дефекте;
  - в первую очередь возмещение и затем индуцирование недостающих функций иммунной системы;
  - восполнение резервных возможностей организма и отдельных его систем;
  - согласованность планируемого терапевтического эффекта с конституционными особенностями организма и иммунной системы; гармонизация жизнедеятельности – систем организма с окружающей средой.
- Следует отметить, что лучшим лечением является профилактика заболеваний, которая обеспечивается не препаратами иммунотропной направленности (если это не болезни, обусловленные наличием молекулярно-генетических дефектов), а другими воздействиями, направленными:
- на гармонизацию внутренней среды и окружающего мира;
  - положительный эмоциональный режим;
  - сбалансированное питание с учетом витаминно-микроэлементного профиля;
  - сбалансированный физический и эмоциональный режим;
  - своевременное выявление хронических болезней и предупреждение их обострений. 🌟

# 17

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)





# Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией

Т.П. Маркова, д.м.н., проф., Д.Г. Чувиров, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Петровна Маркова, logot12@list.ru

Для цитирования: Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.

В статье представлены современные данные об иммунодисрегуляции у детей с повторными респираторными заболеваниями (ОРЗ, назофарингиты, бронхиты) и инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*. При назначении Имунофана отмечается повышение числа Т-, ЕК-, ТЕК-клеток, ИРИ, показателей хемилюминесценции, уровней IgM, IgA в сыворотке, синтеза интерферона (ИФН)  $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Клинически отмечается снижение в 3,5 раза частоты ОРЗ, в 2,5 раза – обострений хронического назофарингита и бронхита ( $p < 0,05$ ), количества детей с увеличенными шейными и подчелюстными лимфатическими узлами. Через шесть месяцев ПЦР-анализ отрицательный, уровень IgG- и IgM-антител ниже, чем в группе, не получавшей Имунофан.

**Ключевые слова:** иммунодисрегуляция, Имунофан, *Mycoplasma pneumoniae*, Т-клетки, синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , IgM- и IgG-антитела

## Введение

М. Eaton в 1944 г. выделил инфекционный возбудитель, вызывающий пневмонию у хлопковых крыс. В 1962 г. R. Chanock и соавт. доказали, что данный агент не относится к бактериям и вирусам, а представляет семейство *Mycoplasmataceae*. С 1963 г. возбудитель стал называться *Mycoplasma pneumoniae*. Микоплазма широко распространена в природе, включая растения, организм животных и человека. *M. pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma* семейства *Mycoplasmataceae* класса *Mollicutes*. *M. pneumoniae* вызывает атипичные инфекции респираторного тракта. Сложность лечения данной инфекции связана с наличием у возбудителя приспособительных механизмов, отсутствием ригидной стенки, вызывающим полиморфизм клеток и недостаточную чувствительность при лечении, что способствует хронизации процесса. У детей и подростков возбудитель может вызывать воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (фарингиты, синуситы) и нижних дыхательных путей (пневмония). Инфекция передается воздушно-капельным путем, случаи

обострения чаще наблюдаются в осенне-зимний период в организованных коллективах (детские сады, школы, студенческие лагеря, дислокация военных). При микоплазменной пневмонии развиваются кашель с вязкой мокротой, симптомы обструкции, приходится проводить дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой, особенно при тяжелом течении пневмонии. Подтвердить диагноз рентгенологически не всегда возможно, пневмония может быть очаговой, сегментарной или с поражением интерстиция. Для установления диагноза проводят ПЦР-диагностику. При поражении нижних дыхательных путей для диагностики используют мокроту, бронхоальвеолярную жидкость, полученную при бронхоскопии. Если получить такой биологический материал невозможно, используют мазки и соскобы со слизистой задней стенки глотки. При отрицательном результате ПЦР-диагностики и наличии клинических симптомов рекомендовано определение специфических IgM- и IgG-антител (АТ) к *M. pneumoniae*, при этом IgM-АТ указывают на инфекцию или ее обострение [1].



Многие исследователи используют термин «респираторный микоплазмоз», чаще он наблюдается у детей старше 5 лет, подростков и взрослых до 40 лет. При острых респираторных заболеваниях диагностика инфекции встречается в 10–16%, а при нарастании заболеваемости – в 25–50% случаев [2]. Возможно развитие моноинфекции *M. pneumoniae* либо микст-инфекций, вирусно-бактериальных ассоциаций с вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) [3, 4]. Отсутствие у *M. pneumoniae* способности синтезировать липиды приводит к отсутствию защитной клеточной стенки, сохранению по типу паразита, в клетках – к устойчивости возбудителя к антибиотикам, включая  $\beta$ -лактамы. Формируются персистирующая инфекция и хронические заболевания респираторного тракта [5]. Чувствительность к инфекции может быть генетически детерминирована. У пациентов с иммунодефицитными состояниями персистирующая инфекция формируется чаще (онкология, ВИЧ-инфекция, синдром Дауна) [6]. Клинически инфекция верхних дыхательных путей проявляется в развитии симптомов риносинусита, назофарингита, ларингита, тонзиллита, трахеита [2, 6]. При развитии сухого «лающего» кашля необходимо проводить дифференциальный диагноз с бронхообструктивным синдромом, в ряде случаев – с бронхиальной астмой [13]. Тяжелое течение микоплазменной инфекции может сопровождаться формированием бронхита, пневмонии, бронхоэктатической болезни, фиброза легких. При наличии у пациента иммунодефицитных состояний возможно развитие аутоиммунных и других заболеваний: миокардита, менингоэнцефалита, артрита, нефрита, гепатита, иммунных цитопений, бронхиальной астмы, синдрома Стивенса – Джонсона [6, 7]. Основными препаратами в лечении микоплазменной инфекции являются антибиотики, макролиды. При отсутствии тяжелого течения и локализации в верхних дыхательных путях у пациентов можно использовать симптоматическую терапию (антисептики, противокашлевые препараты). При развитии бронхообструктивного синдрома назначают лечение по стандартам (Лазолван, Пульмикорт, Беродуал через небулайзер). Антибиотики назначают пациентам с возможностью развития осложнений, при тяжелом течении инфекции, пневмонии, больным с иммунодефицитными состояниями [8, 9].

Нас интересовали изменения в иммунной системе у пациентов с микоплазменной инфекцией. В последние годы интенсивно изучается проблема первичных иммунодефицитов (ПИД), изучаются их клинические маски, генетические маркеры. ПИД относят к тяжелым генетически детерминированным заболеваниям, при которых наблюдается нарушение иммунологических взаимодействий. Частота ПИД остается низкой: во Франции – один случай на 13 000, в Германии – один случай на 46 000 жителей. Особенно тяжело протека-

ют комбинированные формы ПИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН). Многие исследователи связывают низкую заболеваемость ПИД с дефектами методов диагностики [10]. В нашей стране проводится программа скрининга на ТКИН среди новорожденных детей, имеющая большое значение для выживания пациентов. В 2017 г. Международный союз иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies – IUIS) предложил переименовать ПИД в термин «врожденные ошибки иммунитета». В настоящее время выделено 450 нозологических синдромов, разбитых на группы с доказанными генетическими дефектами.

Остается неясным патогенез приобретенных иммунодефицитов. Взаимосвязи между приобретенным и врожденным иммунодефицитами могут реализовываться через развитие соматических мутаций, вызывающих дефект функции белков или выработку аутоантител к рецепторам. Механизмы иммунопатогенеза остаются неясными, для ПИД характерны тяжелые клинические проявления, торпидные к традиционной терапии. В клинике мы тем не менее встречаемся с нарушениями иммунологических показателей, которые поддаются коррекции с помощью иммуностропных препаратов. Эти нарушения можно расценивать как иммунодисрегуляцию.

*Цель исследования* – оценить эффективность препарата Имунофан в комплексном лечении микоплазменной инфекции у часто болеющих детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки и иммунодисрегуляцией.

*Задачи исследования:*

- 1) оценить клинико-иммунологические особенности при микоплазменной инфекции у часто болеющих детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки (ЧБД-ХЗ);
- 2) проанализировать эффективность Имунофана в комплексном лечении микоплазменной инфекции у ЧБД-ХЗ с иммунодисрегуляцией;
- 3) разработать рекомендации по применению Имунофана в комплексном лечении микоплазменной инфекции у ЧБД-ХЗ с иммунодисрегуляцией.

## Материал и методы

Нами выбран Имунофан – разрешенный в педиатрической практике иммуностропный препарат, содержащий синтетический гексапептид с молекулярной массой 836 Да, ближайшим аналогом его является тимопентин (Тимупох, Швейцария). Препарат стимулирует процессы созревания Т-лимфоцитов, кооперативные взаимодействия CD4<sup>+</sup>-клеток и клеток костного мозга, повышает активность ЕК-клеток и кислородзависимой системы бактерицидности нейтрофилов, активирует ранние этапы антителогенеза, синтез иммуноглобулинов М, G, А. Имунофан стимулирует нарушенную продукцию тимических гормонов, в том числе сывороточного тимического фактора, а также интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона (ИФН).



Исследование проведено на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Уточненные критерии включения ЧБД-ХЗ в исследование:

- дети с частыми респираторными инфекциями (6–16 раз в год) и подтвержденной инфекцией *M. pneumoniae*;
- наличие хронических заболеваний рото- и носоглотки (риносинусит, назофарингит) не менее одного года от установления диагноза (не менее четырех обострений за последние 12 месяцев) вне периода обострения на момент начала исследования;
- дети с иммунодисрегуляцией, снижением показателей иммунной системы;
- отсутствие противопоказаний к выбранным методам лечения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- дети с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов, аутоиммунные заболевания, активная и латентная форма туберкулеза);
- дети с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, диффузный атопический дерматит, аллергический ринит средней и тяжелой степени тяжести, поллиноз в период обострения, полипоз носа II–IV степени);
- дети с антенатальной герпесвирусной инфекцией и активной инфекцией цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр;
- индивидуальная непереносимость отобранных препаратов для лечения;
- дети, получавшие иммуномодулирующие препараты в течение шести предыдущих месяцев.

Всем ЧБД-ХЗ [12] проводили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови на начало исследования и через год; *M. pneumoniae* определяли методом ПЦР в мазке из носо- и ротоглотки («ДНК-технология», Россия); IgM- и IgG-АТ; общий IgE методом ИФА («Хема-Медика», Россия) до лечения, через четыре и шесть месяцев.

Обследовано 80 ЧБД-ХЗ, 55 из них получали в комплексном лечении Имунофан, 25 детей были отнесены к группе сравнения.

Имунофан получали 55 ЧБД-ХЗ (26 детей в возрасте пяти – семи лет; 18 детей 7,1–12 лет; 11 детей 12,1–15 лет; средний возраст  $9,8 \pm 2,7$  лет; 28 мальчиков и 27 девочек), инфицированных *M. pneumoniae*, включая:

- 30 ЧБД-ХЗ (общая группа, 16 мальчиков и 14 девочек, средний возраст  $9,9 \pm 2,6$  лет) – в виде инъекций 50 мкг внутримышечно 10 дней;
- 25 ЧБД-ХЗ (с изначально сниженным количеством Т-клеток, 12 мальчиков и 13 девочек, средний возраст  $9,8 \pm 2,7$  лет) – в виде суппозиторий 100 мкг ректально 10 дней (для снижения инвазивности лечения).

25 ЧБД-ХЗ (группа сравнения) с изначальным снижением Т-клеток (13 девочек и 12 мальчиков, 11 детей в возрасте пяти – семи лет; 10 детей 7,1–12 лет; четверо детей 12,1–15 лет; средний возраст  $9,9 \pm 2,6$  лет), инфицированные *M. pneumoniae*, получали традиционное лечение, включая спиромицин (Ровамицин) по показаниям, без назначения Имунофана. Группы были сходны по полу и возрасту. Клинико-иммунологическое обследование детей проводили после приема спиромицина до назначения Имунофана, через два-три дня после окончания курса, через четыре месяца от начала приема препарата. Группу сравнения обследовали до и после приема спиромицина и через четыре месяца. Все пациенты были проконсультированы ЛОР-врачом; у 20 из них диагностирован риносинусит; у большинства пациентов диагностированы частые обострения назофарингита. В каждой подгруппе у 15 пациентов был диагностирован поллиноз с сенсибилизацией к пыльце деревьев. У 15 из 80 пациентов диагностирован атопический дерматит (локальная форма), они проконсультированы дерматологом. Дети получали лечение по стандартам в период обострения (антигистаминные и антилейкотриеновые препараты; местная терапия при атопическом дерматите). Имунофан назначали вне периода обострения.

С эпидемиологическими целями обследованы ближайшие родственники инфицированных детей (родители, братья, сестры). У 8% родителей (мать – 6%, отец – 2% случаев), у 10% братьев и 6% сестер (дети посещали организованные коллективы) методом ПЦР-диагностики определено инфицирование *M. pneumoniae* с клиническими проявлениями на момент обследования (назофарингит, риносинусит, острый бронхит), что потребовало назначения антибиотика (спиромицина). Сестры и братья, посещающие организованные коллективы, могут быть причиной инфицирования и реинфицирования детей.

По показаниям детям делали рентгенографию гайморовых и лобных пазух. Передняя и задняя риноскопия проводилась ЛОР-врачом по показаниям.

Иммунологическое исследование проводили в начале наблюдения и через четыре месяца. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови исследовали по инструкции стандартным методом цитометрии с помощью моноклональных антител (МКАТ) фирмы Beckman-Coulter (США): относительное и абсолютное количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-, HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Использовали МКАТ с двойной меткой фирмы Becton-Dickinson (Simultest, США): CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-клетки. Пробы анализировали стандартным методом на проточном цитометре Epics PROFILE-II (Cultronic, США). Сывороточные иммуноглобулины (А, М, G) определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Интерфероновый статус определяли методом ИФА (АО «Вектор», Россия) по стандартной методике.





Исследование хемилюминесценции (спонтанная, индуцированная, индекс стимуляции) проводили на люминометре LKB-Wallac 1251 (Швеция) по инструкции.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Standart с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Использованы вариационный, одно- и многофакторный корреляционный виды статистического анализа с определением критериев достоверности по Стьюденту, интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию  $\chi^2$ , U-критерия Манна – Уитни, среднего геометрического титра антител.

## Результаты

В анализах крови не отмечено значимых отклонений количества лейкоцитов, палочкоядерных и нейтрофильных лейкоцитов. У 15 детей количество лейкоцитов составило  $8-10 \times 10^9/\text{л}$  за счет лимфоцитов или сегментоядерных нейтрофилов. У 20 детей были повышены СОЭ ( $12-16 \text{ мм/ч}$ ) и уровень эозинофилов в периферической крови до  $5-10\%$  ( $400-900 \text{ кл/мкл}$ ). После курса Имунофана в общей группе и у больных со снижением Т-клеток отмечалось достоверное повышение относительного количества лимфоцитов (в общей группе –  $31,2 \pm 1,7$  и  $38,5 \pm 1,2\%$ ; у пациентов со снижением Т-клеток –  $30 \pm 1,4\%$  и  $38,5 \pm 1,2\%$

соответственно) после курса Имунофана. Динамика остальных показателей не была значительной.

Со стороны биохимических показателей крови патологии не выявлено. В общем анализе мочи у 15 больных выявлена оксалатурия, у 10 больных – фосфатурия, дети наблюдались у нефролога.

В таблице 1 представлена динамика иммунологических показателей при приеме Имунофана в общей группе больных (30 детей), отдельно представлена группа (25 детей) со снижением CD3<sup>+</sup>- или CD4<sup>+</sup>-клеток на начало наблюдения, получавшая Имунофан в виде ректальных суппозиторий. Клинические проявления у пациентов были сходными, все дети получали антибиотик спиромицин в возрастных дозировках до назначения Имунофана. У четырех детей при приеме спиромицина наблюдали повышение температуры до  $38^\circ\text{C}$ , препарат был заменен на Вильпрафен в возрастных дозировках. В общей группе после курса Имунофана нужно отметить повышение относительного количества CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, ЕК-, ТЕК-клеток, показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, уровней IgM и IgA в сыворотке ( $p < 0,05$ ). В группе больных со снижением Т-клеток, получавших Имунофан менее инвазивным способом (в виде суппозиторий), динамика показателей была сходной. Через четыре месяца после курса показатели снижались ( $p < 0,05$ ). Назначение Имунофана приводит у ЧБД-ХЗ к по-

Таблица 1. Иммунологические показатели у ЧБД-ХЗ при назначении Имунофана в комплексном лечении

Показатель		Общая группа, n = 30			Снижение Т-клеток, n = 25		
		До курса	После курса	Через четыре месяца	До курса	После курса	Через четыре месяца
CD3 <sup>+</sup> -клетки	%	$60 \pm 2,2$	$70 \pm 1,6^*$	$62 \pm 1,1^*$	$56 \pm 2,3$	$71 \pm 1,3^*$	$62 \pm 1,2^*$
	$\times 10^9/\text{л}$	$1,46 \pm 0,24$	$1,56 \pm 0,33$	$1,47 \pm 0,19$	$1,21 \pm 0,32$	$1,57 \pm 0,31$	$1,31 \pm 0,21$
CD4 <sup>+</sup> -клетки	%	$32 \pm 1,9$	$36,1 \pm 1,8$	$33 \pm 1,1$	$25 \pm 1,1$	$35,7 \pm 2,4^*$	$26,2 \pm 0,9^*$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,73 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,06^*$	$0,52 \pm 0,08^*$
CD8 <sup>+</sup> -клетки	%	$25,4 \pm 1,3$	$26,2 \pm 1,1$	$24,4 \pm 1,1$	$25,8 \pm 1,6$	$26,8 \pm 1,7$	$25,1 \pm 1,2$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,7 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,09$
ИРИ		$1,3 \pm 0,3$	$1,45 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,6$	$1,05 \pm 0,15$	$1,64 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,19^*$
CD3 <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> -клетки	%	$9,3 \pm 1,2$	$19 \pm 1,4^*$	$10,3 \pm 0,9$	$9,5 \pm 1,3$	$18 \pm 1,2^*$	$9,2 \pm 0,8^*$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,18 \pm 0,07$	$0,39 \pm 0,06^*$	$0,21 \pm 0,08^*$	$0,21 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,05^*$	$0,2 \pm 0,04^*$
CD3 <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> -клетки	%	$4 \pm 0,8$	$9,2 \pm 1,1^*$	$5,1 \pm 0,9$	$2 \pm 0,7$	$8,8 \pm 1,1^*$	$3,2 \pm 0,6^*$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,06 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,04^*$	$0,7 \pm 0,03^*$	$0,03 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,04^*$	$0,03 \pm 0,01^*$
HLA <sup>+</sup> , DR <sup>+</sup> -клетки	%	$18 \pm 2,2$	$20 \pm 1,6$	$16 \pm 2,2$	$17 \pm 1,5$	$18 \pm 1,6$	$16 \pm 1,1$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,46 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,07$
CD19 <sup>+</sup> -клетки	%	$21 \pm 1,6$	$26 \pm 2,1$	$22,1 \pm 1,8$	$24 \pm 1,6$	$23 \pm 1,7$	$22 \pm 0,8$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,38 \pm 0,08$	$0,49 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,12$	$0,26 \pm 0,07$	$0,29 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,05$
Сывороточные Ig, мг/мл	IgM	$1,06 \pm 0,13$	$1,46 \pm 0,11^*$	$0,88 \pm 0,11^*$	$0,84 \pm 0,13$	$1,54 \pm 0,18^*$	$1 \pm 0,12^*$
	IgG	$10,6 \pm 1,6$	$13 \pm 1,2$	$11,2 \pm 1,3$	$9,2 \pm 1,5$	$12,3 \pm 1,4$	$10,5 \pm 0,7$
	IgA	$1,08 \pm 0,11$	$1,53 \pm 0,13^*$	$0,9 \pm 0,05^*$	$0,9 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,06^*$	$1 \pm 0,05^*$
Хемилюминесценция							
Спонтанная, мV/мин		$13,2 \pm 1,5$	$26 \pm 1,6^*$	$14 \pm 1,3^*$	$10,4 \pm 1,5$	$21,7 \pm 1,4^*$	$10,6 \pm 1,2^*$
Индуцированная, мV/мин		$206 \pm 22,2$	$284 \pm 25^*$	$214 \pm 18^*$	$183 \pm 16,1$	$246 \pm 14^*$	$158 \pm 21,1^*$
Индекс стимуляции		$56 \pm 2,2$	$65 \pm 3,4$	$60 \pm 4,1$	$52 \pm 2,3$	$64 \pm 2,6$	$56 \pm 3,5$

\*  $p < 0,05$  – больные со снижением CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-клеток на начало наблюдения.



вышению уровня сывороточного ИФН- $\alpha$ , а также спонтанного и индуцированного синтеза ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  клетками, через четыре месяца положительный эффект снизился. Повышение индуцированного синтеза ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  может быть связано с сохранением резервов клеток и значимо при борьбе с инфекциями. У трех пациентов мы не наблюдали значительного повышения синтеза ИФН. Курс Имунофана при необходимости можно повторить через четыре месяца после начала проявления инфекции. Средний геометрический титр IgM- и IgG-АТ к *M. pneumoniae* снижался после курса лечения ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ), но титр IgG-АТ сохранялся выше диагностического (норма 1:16 для *M. pneumoniae*). Через четыре месяца после курса лечения ПЦР-анализ был отрицательным (табл. 2).

Мы оценили эффективность лечения через шесть месяцев у пациентов, получавших Имунофан, и в группе сравнения (табл. 3). Все дети получали спиромицин. В группе с изначальным снижением Т-клеток и в общей группе достоверно снижается средний геометрический титр IgM- и IgG-АТ к *Mycoplasma pneumoniae*, отрицательные результаты ПЦР-анализа. Через шесть месяцев у 32% ЧБД-ХЗ в группе сравнения определяется положительная ПЦР, чего не наблюдали у получавших Имунофан. У получавших Имунофан в мазках из зева мы не зафиксировали более выраженного снижения высеваемости *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. У пациентов с эпизодами бронхита клинически наблюдали сухой кашель и проводили дифференциальный диагноз с аллергическими заболеваниями [13, 16]. У 15 (50%) больных общей группой и 15 (60%) пациентов в группе со снижением Т-клеток наблюдали повышение общего IgE с учетом возрастных нормативов в пределах 90–140 МЕ/мл. После курса Имунофана не отмечено аллергических реакций и повышения общего IgE. После проведенного лечения кашель не беспокоил, данных, свидетельствующих о развитии бронхиальной астмы, не обнаружено. В группе сравнения мы

не наблюдали достоверной динамики иммунологических показателей, поэтому данные не представлены в табл. 3. У 15 (60%) детей группы сравнения также был повышен общий IgE.

Со стороны клинических проявлений отмечено снижение частоты ОРЗ, бронхита и хронического назофарингита ( $p < 0,05$ ). Частота риносинусита в группах достоверно не отличалась. Отмечено снижение в 3,5 раза частоты ОРЗ, в 2,5 раза – обострений хронического назофарингита и бронхита ( $p < 0,05$ ), а также количества детей с увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). Размер лимфатических узлов (шейные и подчелюстные) уменьшился через шесть месяцев, у 20 ЧБД-ХЗ пальпировались единичные лимфатические узлы (0,5–0,6 см).

Иммуностропные препараты, созданные как лекарственные средства в 60-х годах XX века, могут действовать на клетки иммунной системы или выработку цитокинов. Необходимо выработать показания к их назначению на основании механизма действия. Действие Имунофана включает быструю фазу (от двух-трех часов до двух-трех суток) и продолжается до четырех месяцев (средняя и медленная фазы). В быструю фазу развивается детоксикационный эффект, активируется антиоксидантная система, повышаются продукция церулоплазмينا, лактоферрина, активность каталазы, перекисное окисление липидов, подавляются распад фосфолипидов, синтез арахидоновой кислоты, снижаются уровень холестерина и продукция медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени снижаются цитолиз, активность трансаминаз и уровень билирубина в крови.

В среднюю фазу (начинается через двое-трое суток, продолжается до 7–10 суток) повышаются фагоцитоз, гибель внутриклеточных бактерий и вирусов. В медленную фазу (начинается через 7–10 суток, продолжается до четырех месяцев) нормализуются показатели иммунной системы, повышается продукция специфических антител.

Таблица 2. Иммунологические показатели и специфические антитела у ЧБД-ХЗ, инфицированных *M. pneumoniae* и получавших Имунофан

Показатель	Общая группа, n = 30		
	До лечения Имунофаном	После курса Имунофана	Через четыре месяца после терапии Имунофаном
Средний геометрический титр антител против <i>M. pneumoniae</i>			
IgM-АТ	12	0**	0**
IgG-АТ	62	32**	24**
Результаты ПЦР-диагностики <i>M. pneumoniae</i>	Положительно	Н/д	Отрицательно
Интерферон, пкг/мл (n = 16)			
ИФН- $\alpha$ сывороточный	3 ± 0,3	6 ± 0,5*	4,5 ± 0,6*
Спонтанный синтез ИФН- $\alpha$ клетками	6 ± 0,9	10 ± 1,1*	5,5 ± 0,8*
Вирус-индуцированный синтез ИФН- $\alpha$	210 ± 8,6	336 ± 10,6*	230 ± 9,7*
Спонтанный синтез ИФН- $\gamma$ клетками	38 ± 9,5	60 ± 8,6*	34 ± 6,7*
Митоген-индуцированный синтез ИФН- $\gamma$	742 ± 11,8	1136 ± 17,4*	823 ± 12,1*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ; н/д – нет данных.

Таблица 3. Эффективность применения Имунофана в комплексном лечении ЧБД-ХЗ, инфицированных *M. pneumoniae*

Показатель	Получавшие спиромицин, n = 25	Получавшие спиромицин и Имунофан	
		Со снижением Т-клеток, n = 25	Общая группа, n = 30
Средний геометрический титр антител против <i>M. pneumoniae</i> через шесть месяцев			
IgM-АТ	6	0**	0
IgG-АТ	48	16**	16,6
ПЦР-диагностика <i>M. pneumoniae</i> через четыре месяца после лечения (зев)	Положит. 2/8	Отрицат.	Отрицат.
ПЦР-диагностика <i>M. pneumoniae</i> через шесть месяцев после лечения (зев)	Положит. 8/32	Отрицат.	Отрицат.
Лимфаденопатия через шесть месяцев (подчелюстные и шейные узлы)	20/84	10/42**	8/26,6
Частота ОРЗ (у одного больного в месяц)	0,7 ± 0,09	0,2 ± 0,02*	0,2 ± 0,03*
Обострения бронхита (у одного больного в месяц)	0,32 ± 0,08	0,12 ± 0,09*	0,08 ± 0,03*
Частота обострений назофарингита (у одного больного в месяц)	0,9 ± 0,08	0,3 ± 0,03*	0,2 ± 0,02*
Частота обострений риносинусита за шесть месяцев	6/24	3/12	4/13,3
Высевание ассоциаций <i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp.	6/24	4/16	5/16,6

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $\chi^2 > 3,8$  при  $p < 0,05$ ; 8/32 – количество больных / % больных.

ЧБД составляют 20–60% всех детей в регионах и относятся к группе диспансерного наблюдения. Клинически для них характерны частые респираторные инфекции, возникающие на фоне транзиторных изменений в иммунной системе. По классификации Института гигиены детей и подростков Министерства здравоохранения РФ ЧБД относят ко второй группе здоровья (дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть дети с риском развития у них хронического заболевания) [12]. По нашим данным, исследование иммунной системы у ЧБД с хроническими заболеваниями и микоплазменной инфекцией подтверждает изменения врожденного и адаптивного иммунитета (снижение относительного количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, ЕК-, ТЕК-клеток, показателей спонтанной и индуцированной хемилуминесценции, уровней IgM, IgA в сыворотке). Эти изменения являются транзиторными, можно отнести их к иммунодисрегуляции при запаздывании развития иммунной системы [12].

Результаты нашего исследования показывают, что при приеме Имунофана у ЧБД-ХЗ, инфицированных *M. pneumoniae*, отмечается повышение числа Т-, ЕК-, ТЕК-клеток, ИРИ, показателей хемилуминесценции, уровней IgM, IgA в сыворотке синтеза ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Положительный эффект Имунофана уменьшался через четыре месяца, по показаниям курс можно повторить. Положительная динамика указывает на наличие резервов и подтверждает наличие иммунодисрегуляции, а не иммунодефицита. Микоплазма вызывает активацию перекисного окисления липидов, повреждение и гибель эпителиоцитов, развитие процесса воспаления в легочной ткани.

Отмечается повышение В-клеток (CD20<sup>+</sup>) и сывороточного IgM [11].

После острого периода может формироваться персистирующая инфекция *M. pneumoniae*. Действительно, через четыре месяца у 2 (8%) пациентов, а через шесть месяцев уже у 8 (32%) пациентов группы сравнения ПЦР-анализ был положительный и появился риск обострения инфекции. У этих детей мы наблюдали обострения бронхита и назофарингита. У ЧБД-ХЗ, получавших Имунофан через шесть месяцев, ПЦР-анализ был отрицательный. Клинически уменьшается количество детей с лимфаденопатией, частота ОРЗ снижается в 3,5 раза, обострения рецидивирующего бронхита и хронического назофарингита – в 2,5 раза. С учетом возможности персистирующей инфекции у ЧБД-ХЗ предпочтительно назначение системных иммуностропных препаратов, к каковым относится Имунофан.

Для уменьшения реинфицирования необходимо обследовать ближайших родственников, особенно сестер и братьев, посещающих организованные коллективы. После перенесенной инфекции не формируется стойкого, протективного иммунитета. Инфекция нижних дыхательных путей может протекать как бронхит, пневмония [14, 15].

У 15 (50%) больных общей группы и 15 (60%) пациентов в группе со снижением Т-клеток наблюдали повышение общего IgE с учетом возрастных нормативов в пределах 90–140 МЕ/мл. У пациентов диагностирован поллиноз, но Имунофан не назначали в период обострения. При локальном atopическом дерматите усиление высыпаний отмечено при нарушении диеты (цитрусовые, шоколад, яйца). После курса Имунофана не отмечено усиления аллергических реакций и повышения общего IgE.



## Заключение

Профилактика рецидивов респираторного микоплазмоза и персистирующей инфекции имеет социальное значение для формирования здорового поколения. Данных о возможности применения Имунофана при микоплазменной инфекции в доступной литературе не найдено. За период наблюдений было отмечено уменьшение иммунодисрегуляции, снижение числа

эпизодов ОРЗ, назофарингита, бронхита. Побочных явлений, осложнений и аллергических реакций зафиксировано не было, поэтому применение Имунофана в педиатрии безопасно. У ЧБД-ХЗ группы сравнения с изначальным снижением Т-клеток и инфицированных *M. pneumoniae*, получавших спиромицин, достоверной динамики иммунологических показателей не отмечено. 🌸

## Литература

1. Рачина С.А., Бобылев А.А., Козлов Р.С. и др. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*: обзор литературы и результаты собственных исследований. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15 (1): 4–13.
2. Мубаракшина О.А., Дронова Ю.М. Современные подходы к лечению микоплазменных инфекций дыхательных путей. Фарматека. 2015; 14 (307): 28–33.
3. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2004; 24 (1): 171–181.
4. Principi N., Esposito S., Cavagna R., et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. J. Chemother. 2003; 15 (1): 53–59.
5. Медицинская микробиология: руководство. Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. М., 2003.
6. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань, 2001.
7. Nicolson G.L., Nasralla M.Y., Haier J., et al. Mycoplasmal infections in chronic illness: fibromyalgia and chronic fatigue syndromes, Gulf War illness, HIV-AIDS and rheumatoid arthritis. Med. Sent. 1999; 5 (4): 172–175.
8. Ноников В.Е., Воробьева М.Г. Атипичные пневмонии (микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез): диагностика и лечение. Справочник поликлинического врача. 2006; 10: 6–11.
9. Жаркова Л.П. Место рокситромицина в лечении инфекций дыхательных путей. Фарматека. 2013; 4: 33–39.
10. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Принт, 2018.
11. Ахапкина И.Г. Микоплазмозы и хламидиозы – современный взгляд. Consilium Medicum. 2011; 13 (4): 27–30.
12. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2014.
13. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are *Chlamydia* or *Mycoplasma* involved? *Pediatr. Drugs*. 2001; 3 (3): 159–168.
14. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 32 (9): 1281–1289.
15. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infection Diseases. 29rd: American Academy of Pediatrics. 2012. 1058 p.
16. Заплатников А.Л., Майкова И.Д., Леписева И.В. Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра. Медицинский совет. 2016; 1 (1): 157–161.

## Immunotherapy with Imunofan to the Treatment of Children with Recurrent Respiratory Disease and Mycoplasma Pneumoniae Infection

T.P. Markova, PhD, Prof., D.G. Chuvirov, PhD

Academy of Postgraduate Education, Moscow

Contact person: Tatyana P. Markova, logot12@list.ru

*The article present up-to-date on immunodysregulation in the children with recurrent respiratory diseases (acute respiratory infections, nazopharyngitis, bronchitis) and Mycoplasma infecton. in the treatment with imunofan and spiramycin. Imunofan – an activator of the production of IFN $\alpha$  u IFN $\gamma$ . Number of T-, NK-, TNK-cells, chemiluminescence indices, serum IgG, IgA were increased. After 6 monthers of observation number of acute respiratory infections, nazopharyngitis, bronchitis were decreased in 2.5–3.5 times. Number of patients with lymphadenopathy was decreased too. PCR-analysis was negative, serum IgG and IgM antibody to Mycoplasma pneumoniae were lower, than in the group without imunofan treatment.*

**Key words:** immunodysregulation, Imunofan, recurrent respiratory diseases, *Mycoplasma pneumoniae*, T-cells, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IgM u IgG antibodies



# ИМУНОФАН

## СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

Восстанавливает нарушенные показатели  
клеточного и гуморального иммунитета

Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов

Восстанавливает баланс  
окислительно-восстановительных реакций организма

Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,  
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81    🌐 [www.imunofan.ru](http://www.imunofan.ru)





<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>3</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи

## Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, С.В. Ковалева, к.м.н.<sup>1</sup>, Г.А. Чудилова, д.б.н.<sup>1</sup>, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.<sup>1</sup>, С.Н. Пиктурно<sup>1</sup>, В.А. Крутова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, В.В. Малиновская, д.б.н., проф.<sup>3</sup>

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

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Позитивная эффективность интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 20–27.

**Введение.** Недостаточная эффективность и кратковременность положительного эффекта традиционных методов лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) генитального тракта являются клинико-диагностическими маркерами нарушений функционирования иммунной системы. Это указывает на необходимость создания новых терапевтических стратегий восстановления иммунной системы с включением интерфероно- и иммунотерапии, которые могут повысить эффективность лечения.

**Материал и методы.** В исследование были включены 44 женщины с ХИВЗ генитального тракта 20–33 лет, впервые планирующие беременность. Проведены клинические и иммунологические исследования.

**Результаты.** Выявлена дисрегуляция основных механизмов противoinфекционной иммунной защиты: непропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических Т-лимфоцитов, неадекватный ответ гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, дисбаланс цитокинов, обусловленный преимущественным повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  на фоне дефицита ИФН- $\gamma$  и увеличением противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, трансформация фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов (НГ), связанная с дефектами фагоцитарной и бактерицидной активности. Для иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта разработана интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС), включающая традиционную терапию и комбинированную интерферонотерапию и иммунотерапию: для восстановления системы интерферонов (ИФН) – системное применение рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$  в сочетании с антиоксидантами (Виферон) – начальная доза 2 млн МЕ/сут с постепенным снижением дозы каждые 10–14 дней два месяца; для модуляции преобладающих нарушений функций НГ – глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) 4 мг/сут в течение 10 дней, затем по 2 мг/сут два раза в неделю в течение одного месяца. Продемонстрирована положительная клиническая и иммунологическая эффективность разработанной ИППРИС, превосходящая эффекты традиционной терапии: снижение частоты обострений ХИВЗ генитального тракта, улучшение репродуктивного потенциала – у 77% женщин беременность наступила в более ранние сроки (в течение трех месяцев) после ИППРИС, частота естественного самопроизвольного прерывания беременности снизилась на 29,8% на фоне значительного регресса дисрегуляторных нарушений в иммунной системе.

**Заключение.** ИППРИС продемонстрировала очень хорошую клиническую и иммунологическую эффективность у женщин с ХИВЗ генитального тракта.

**Ключевые слова:** хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, иммунокомпрометированность, прегравидарная подготовка, интерферонотерапия, иммунотерапия



## Введение

Проблема хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) генитального тракта у женщин сохраняет свою актуальность ввиду их распространенности, возникновения в молодом репродуктивном возрасте, полимикробной этиологии, высокой частоты рецидивирования, вялотекущего и затяжного течения, что приводит к нарушению репродуктивных функций [1–3]. Важная роль в патогенезе ХИВЗ генитального тракта принадлежит иммунной системе (ИС), от полноценности работы которой зависят особенности течения и исход самого заболевания, а также возникновение и благоприятное течение беременности или развитие бесплодия и репродуктивных потерь [4]. Показано, что у женщин с ХИВЗ генитального тракта возникает вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся недостаточной эффективностью гуморального и клеточного иммунитета, снижением активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновым дисбалансом [5–8]. У части женщин с ХИВЗ генитального тракта срыв компенсаторных возможностей ИС неизбежно сопровождается развитием иммунокомпрометированности, что ведет к нарушению элиминации и трансформации этиопатогенов, дисбалансу микрофлоры, приводящим к метаболическому нарушению и поддержанию воспалительного процесса в генитальном тракте, что и определяет часто рецидивирующее и/или вялотекущее течение, а также неэффективность стандартной терапии с развитием антибиотикорезистентности и преобладанием в качестве возбудителей условно-патогенных микроорганизмов и ко-инфицирования [9–12]. Кроме того, среди иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта часто формируются гнойно-воспалительные осложнения, что требует хирургического лечения с потерей репродуктивной функции [9, 12].

Недостаточная эффективность и кратковременность действия традиционных методов терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза с применением этиотропных и химиотерапевтических препаратов обусловлены не только возникновением резистентности возбудителей к применяемым антибактериальным и противовирусным препаратам, рядом побочных эффектов проводимой терапии (аллергические реакции, дисбактериоз слизистых урогенитального тракта и кишечника, иммуносупрессивное действие и др.), но и отсутствием позитивного воздействия данной терапии на ИС [13, 14]. Между тем использование иммунотропной терапии при ХИВЗ генитального тракта позволяет существенно стабилизировать и устранить проявления иммунных нарушений как в острый период, так и на этапе реабилитации и в целом предупредить рецидивирование воспалительного процесса [15, 16]. Сохранение же воспалительных реакций при хроническом процессе генитальной сферы в стадии клинической ремиссии во многом определяет дальнейший характер развития заболевания и оказывает большое влияние на процессы гестации [4, 17, 18].

Таким образом, применение только этиотропной терапии не всегда может привести к достижению ожидаемого позитивного эффекта, а для успешной терапии больных с ХИВЗ генитального тракта необходимо комплексное

этиопатогенетическое лечение, включающее иммунотерапию. Все вышеизложенное определяет значимость исследований, посвященных углубленному изучению иммунопатогенеза ХИВЗ генитального тракта у женщин репродуктивного возраста и выявлению дисфункций ИС в стадии клинической ремиссии, что послужит основанием для определения тактики патогенетически обоснованной иммунотерапии на этапе прегравидарной подготовки.

*Цель исследования* – разработка и оценка клинико-иммунологической эффективности интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС) иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта, впервые планирующих беременность.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 44 женщины репродуктивного возраста от 20 до 33 лет с ХИВЗ генитального тракта вне периода обострения (первая группа до лечения).

Для оценки клинико-иммунологической эффективности лечения на этапе прегравидарной подготовки пациентки были разделены на клинические группы в соответствии с терапевтической тактикой.

Первая группа ТТ-ИТ – 22 женщины с ХИВЗ генитального тракта, получавшие ИППРИС, включающую традиционную терапию (ТТ) и иммунотерапию (ИТ).

Первая группа ТТ – 22 женщины с ХИВЗ генитального тракта, получавшие прегравидарную ТТ.

Группу сравнения составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью контрацепции (установка внутриматочной спирали).

С помощью метода проточной цитофлуориметрии (FC500, Beckman Coulter, США) с соответствующими моноклональными антителами (Beckman Coulter International S.A., Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов ( $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD19^+$ ), естественных киллерных клеток  $CD3^+CD16^+CD56^+$  периферической крови (ПК); рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ):  $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ ; определено относительное количество нейтрофильных гранулоцитов (НГ) ПК, одномоментно несущих мембранные  $CD16$ ,  $CD32$ ,  $CD11b$ , с оценкой плотности экспрессии изучаемых рецепторов (MFI). Фагоцитарную и микробицидную функции НГ тестировали с помощью определения количества активно фагоцитирующих *Staphylococcus aureus* НГ (%ФАН), захвата (фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ), оценки переваривающей активности (процент переваривания – %П, индекс переваривания – ИП). НАДФ-оксидазную активность НГ определяли по показателям NBT-теста спонтанного (сп) и стимулированного (ст) (*St. aureus*); при этом учитывали процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ). С помощью метода иммуоферментного анализа (ИФА) определяли уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, цитокинов

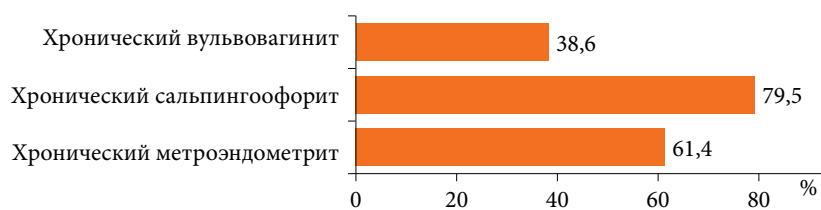
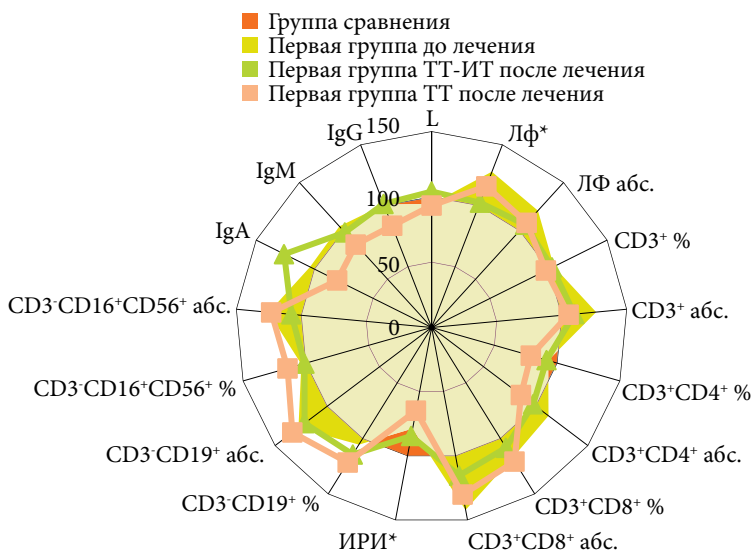
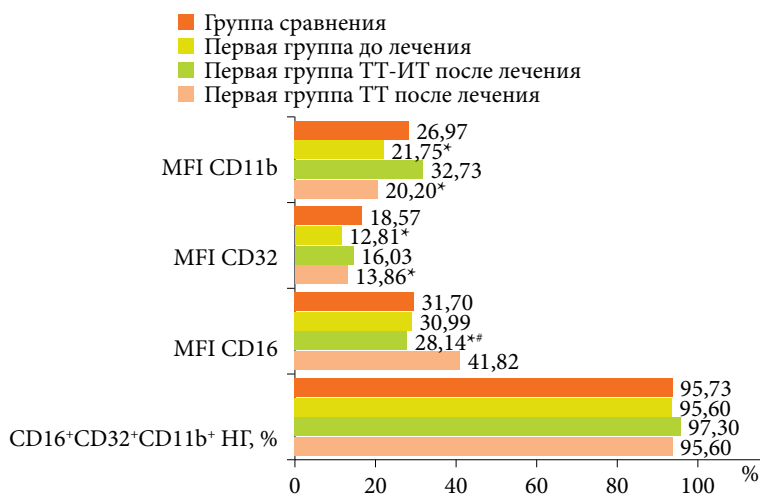


Рис. 1. Структура хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у женщин, впервые планирующих беременность



\* Статистически значимые различия первой группы до лечения по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Эффекты интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы на клеточный и гуморальный иммунитет женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (в процентах от группы сравнения)



\* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ );

# статистически значимые различия между первой группой ТТ-ИТ и первой группой ТТ после лечения ( $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Ремоделирование трансформации фенотипа субпопуляции CD16+CD32+CD11b+ НГ на фоне прегравидарной реабилитации при генитальной патологии у женщин репродуктивного возраста

интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ-1RA, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Exel 2016 и StatPlus 2010. Использовали непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Ме (Q1; Q3). Статистически значимые различия определяли при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В структуре ХИВЗ генитального тракта у женщин (первая группа до лечения) по частоте встречаемости преобладал хронический сальпингоофорит – у 35 (79,5%) женщин, на втором месте стоял хронический метроэндометрит – у 27 (61,4%) женщин, и реже был представлен хронический вульвовагинит – у 17 (38,6%) женщин (рис. 1). Необходимо отметить, что хронический вульвовагинит изолированно не встречался в данной группе пациенток, а только в сочетании с хроническим сальпингоофоритом и хроническим метроэндометритом. Клинически ХИВЗ генитального тракта характеризовались возникновением частых обострений и/или вялотекущим течением, что свидетельствует о недостаточном эффекте проводимых лечебных мероприятий (рис. 1).

В исследование были включены женщины вне периода обострения ХИВЗ генитального тракта, впервые планирующие беременность, с уже проведенным ранее в рамках прегравидарной подготовки курсом противовоспалительной и антибактериальной терапии.

У женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа до лечения) нами была выявлена дисрегуляция основных механизмов противоинфекционной иммунной защиты: диспропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических CD3+CD8+ лимфоцитов, неадекватность ответа гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, цитокиновый дисбаланс вследствие преобладающего возрастания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  на фоне дефицита ИФН- $\gamma$  и увеличения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, негативная трансформация фенотипа НГ, ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробцидной активности (рис. 2–6). Выявленные нарушения функционирования ИС создают предпосылки для поддержания вялотекущего воспалительного процесса в генитальном тракте при кажущемся клиническом улучшении и повышают вероятность частых обострений ХИВЗ под влиянием различных негативных триггерных факторов. Прегравидарная подготовка начиналась не менее чем за три месяца до планируемой беременности. Традиционная терапия состояла из дотации витаминов и микроэлементов (фолаты, йод, полиненасыщенные жирные кислоты, поливитамино-минеральные комплексы), коррекции вагинального микробиоценоза, дисбиотических нарушений слизистой ротоглотки и кишечника. Данные подходы отражены в клиническом протоколе, разработанном Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины [19].



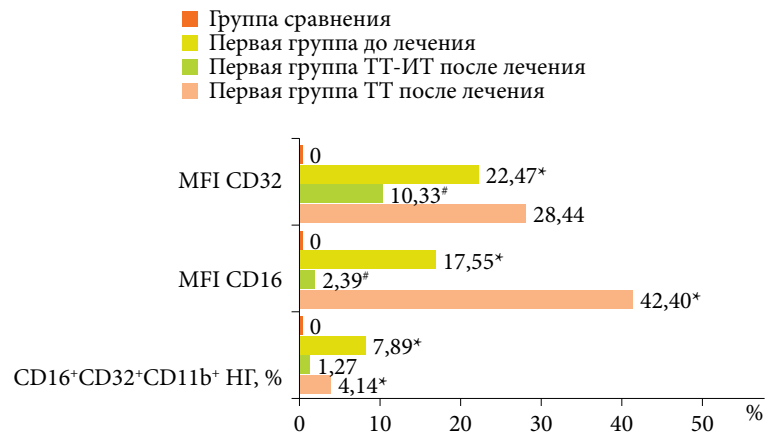


С целью коррекции дефектного функционирования ИС с доминирующими дефектами НГ и системы интерферонов (дефицит ИФН- $\gamma$ ), а также для сохранения репродуктивного потенциала иммунокомпрометированных женщин с хронической генитальной патологией и снижения инфекционного риска, влияющего на возникновение, течение и исход беременности, разработана и проведена ИППРИС женщин с данными патологиями, которая в дополнение к традиционной терапии включала в себя комбинированную интерфероно- и иммунотерапию, в том числе для коррекции ИФН-статуса системную терапию рекомбинантным интерфероном  $\alpha 2b$  (рИФН- $\alpha 2b$ ) в сочетании с антиоксидантами (Виферон) со снижением терапевтической дозы «шаг за шагом» каждые 10–14 дней два месяца и для модулирования функций НГ – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП, Ликолипид) – 10-дневный ежедневный курс 4 мг/сут, далее со снижением дозы до 2 мг/сут два дня в неделю в течение четырех недель (таблица).

Положительные эффекты влияния ИППРИС на параметры клеточного и гуморального иммунитета женщин с ХИВ3 генитального тракта (первая группа ТТ-ИТ) более выражены по сравнению с эффектами традиционной терапии (первая группа ТТ). Так, после проведения ИППРИС снизилось до значений группы сравнения ранее повышенное относительное количество лимфоцитов, абсолютное количество  $CD3^+$  Т-лимфоцитов,  $CD3^+CD4^+$  Т-лимфоцитов,  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитов, что положительно сказалось на балансе клеток с хелперной и цитотоксической активностью, ИРИ вырос ( $p < 0,05$ ), но не достиг значений группы сравнения. Содержание  $CD3^+CD19^+$  В-лимфоцитов,  $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов, незначительно повышенное до лечения по абсолютным значениям, существенно не изменилось после проведенного лечения, оставаясь в пределах значений группы сравнения. Настораживающая до лечения неадекватность ответа гуморального иммунитета на имеющийся хронический воспалительный процесс органов малого таза – отсутствие повышения уровня сывороточных IgA, IgM, IgG – к окончанию лечения сгладилась. Определялось значимое повышение уровня сывороточного IgA как по отношению к началу лечения – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), так и к группе сравнения – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), который обеспечивает защиту от проникновения патогенов, в первую очередь через слизистые оболочки. В то же время поддержание IgM, IgG в пределах показателей условно-здоровых женщин в период продолжительной ремиссии ХИВ3 генитального тракта отражает отсутствие напряженности гуморального иммунитета (рис. 2).

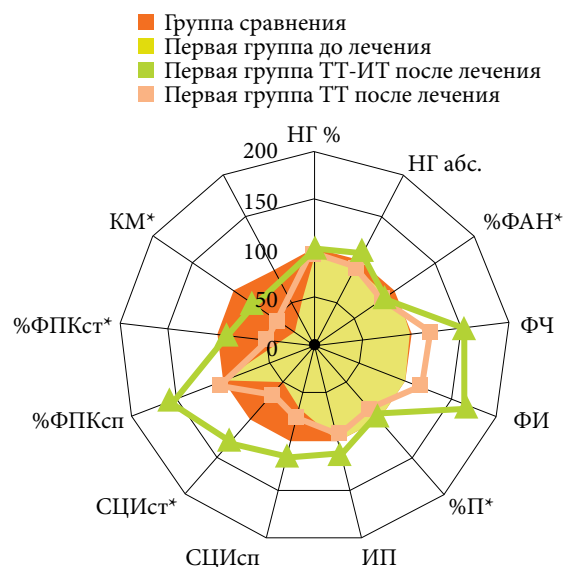
В сравнении с эффектами ИППРИС с включением интерфероно- и иммунотерапии только традиционная терапия не способствовала восстановлению количества  $CD3^+CD4^+$  Т-лимфоцитов, и их относительное содержание статистически значимо снижалось после лечения при тенденции к снижению абсолютного содержания. При этом абсолютное количество  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитов оставалось повышенным после проведенного лечения ( $p < 0,05$ ). Данные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов усугубили дисбаланс между

$CD3^+CD4^+$  Т-лимфоцитами и  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитами по отношению к показателям до лечения ( $p > 0,05$ ) и привели к еще большему статистически значимому снижению ИРИ по отношению к таковому у условно здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Количество  $CD3^+CD19^+$  В-лимфоцитов не менялось как в сравнении с началом лечения, так и с сопоставимой группой, но при этом выявлено снижение IgA в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ), что является критерием риска рецидива хронического воспалительного процесса в генитальном тракте (рис. 2).



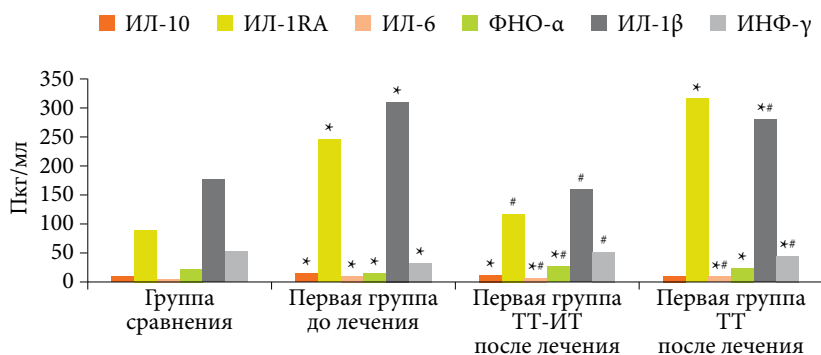
\* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ); # статистически значимые различия между первой группой ТТ-ИТ и первой группой ТТ после лечения ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4. Ремоделирование трансформации фенотипа субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^+$  НГ на фоне прегравидарной реабилитации при генитальной патологии у женщин репродуктивного возраста



\* Статистически значимые различия первой группы до лечения по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Рис. 5. Эффекты интеграционной программы прегравидарной реабилитации иммунной системы на фагоцитарную и микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (в процентах от группы сравнения)



\* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ );  
# статистически значимые различия между первой группой TT-ИТ и первой группой TT после лечения ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 6.** Влияние программы прегравидарной иммунотерапии на содержание цитокинов периферической крови при генитальной патологии (вторая группа) у женщин репродуктивного возраста

Исследование функциональной активности НГ показало, что при ХИВЗ генитального тракта у женщин репродуктивного возраста имеют место дисфункции НГ – негативная трансформация фенотипа функционально значимых субпопуляций НГ ( $CD16^+CD32^+CD11b^+$  и  $CD16^+CD32^+CD11b^-$ ), ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробицидной активности, что обосновывает целесообразность проведения таргетной иммунотерапии в комплексном лечении.

Показано наличие позитивных иммуностропных эффектов ИППРИС в отношении рецепторной функции НГ иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа TT-ИТ). Так, в субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^+$  НГ ПК наблюдалось увеличение MFI CD32 (в 1,3 раза) и MFI CD11b (в 1,6 раза) до значений группы сравнения и незначительное уменьшение MFI CD16 ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). У женщин первой группы TT, не получавших иммунотерапию, на фоне не меняющегося количества  $CD16^+CD32^+CD11b^+$  НГ ( $p > 0,05$ ) MFI CD32 и MFI CD11b были ниже значений группы сравнения ( $p < 0,05$ ), тогда как MFI CD16 не отличался от показателя группы сравнения, но был достоверно выше данных первой группы TT-ИТ и группы до лечения (рис. 3).

После курса ИППРИС (первая группа TT-ИТ) обнаружено резкое уменьшение (в 6,8 раза) содержания в ПК патологической субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^-$  НГ, характеризующейся отсутствием экспрессии CD11b, со снижением

в таковой MFI CD16 (в 7 раз) и MFI CD32 (в 2,2 раза) в сравнении с показателями до лечения (рис. 4). После традиционной прегравидарной терапии (первая группа TT) относительное и абсолютное количество  $CD16^+CD32^+CD11b^-$  НГ в ПК уменьшилось, при этом произошло переоснащение поверхностной мембраны клеток: увеличение MFI CD16 (в 2,4 раза) и MFI CD32 (в 1,3 раза) (рис. 4). По нашему мнению, наблюдаемая реаранжировка рецепторов НГ патологической субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^-$  НГ с усилением экипировки поверхностной мембраны НГ является неблагоприятным фактором.

Одновременно с ремоделированием трансформированного фенотипа НГ результатом проведения ИППРИС у женщин с ХИВЗ генитального тракта (первая группа TT-ИТ) явилось повышение процентного содержания активно фагоцитирующих НГ ( $p > 0,05$ ) с увеличением их поглотительной способности: ФЧ – в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ), ФИ – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями до лечения и группой сравнения ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ). Киллинговая активность НГ достоверно повысилась, достигнув значений группы сравнения (%П). Выявлено повышение активности кислородзависимых механизмов киллинга (НАДФ-оксидаз) в спонтанном NBT-тесте (СЦИсп,  $p > 0,05$ ; %ФПКсп,  $p < 0,05$ ), а также восстановление активности НАДФ-оксидаз при индукции бактериальным антигеном (СЦИст, %ФПКст) и, соответственно, резервных микробицидных возможностей (КМ). В целом после иммунотерапии в данной группе наблюдалась реставрация дефектного функционирования НГ с достижением баланса между процессами поглощения и микробицидной активности (рис. 5).

Эффект влияния только традиционной терапии без иммунотерапии не способствовал восстановлению нарушенного функционирования НГ. Так, процент активно фагоцитирующих клеток (%ФАН) имел тенденцию к повышению, но оставался ниже значений группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Сохранялась повышенная способность НГ к захвату антигена (ФЧ,  $p > 0,05$ ; ФИ,  $p > 0,05$ ). Переваривающая активность незначительно повышалась, но была, как и до лечения, ниже нормы (%П,  $p < 0,05$ ). По-прежнему был нарушен ответ НАДФ-оксидаз на антигенную нагрузку – %ФПКст в 1,6 раза повысился относительно значений до лечения ( $p < 0,05$ ), но не нормализовался ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось отсутствием полного восстановления сниженной до лечения способности к активации резервных возможностей – КМ ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

**Интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта с включением комбинированной интерфероно- и иммунотерапии**

Цель применения препарата	Схема терапии
Коррекция и модуляция ИФН-статуса	Системная терапия рИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами (Виферон): 1 млн МЕ одна свеча два раза в день – 10 дней; далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день, три дня в неделю через 48–72 часа – две недели; далее 1 млн МЕ одна свеча один раз в день, три дня в неделю через 48–72 часа – две недели; далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день, два дня в неделю через 72 часа – 2 недели. Курс – два месяца
Направленная коррекция нарушений НГ	ГМДП (Ликопид) 1 мг по две таблетки два раза в день (4 мг/сут) сублингвально за 20–30 минут до еды ежедневно – 10 дней, далее по одной таблетке два раза в день (2 мг/сут) два дня в неделю (понедельник, четверг) – один месяц. Курс – 1,5 месяца



Таким образом, при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин в отношении системы НГ предложенная ИППРИС демонстрирует наибольшую эффективность. Так, выявлена позитивная реорганизация мембранной экспрессии трансформированных мажорной субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^+$  НГ и в значительной степени уменьшение аномальной субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^-$  НГ с минимизацией ее оснащенности. Одновременно устранился существующий дисбаланс между процессами поглощения и микробицидной активностью НГ и восстановились резервные возможности НГ. Использование только традиционной терапии привело лишь к незначительному уменьшению количества патологической минорной субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^-$  НГ с увеличением плотности экспрессии поверхностных мембранных рецепторов и отсутствию позитивного ремоделирования мажорной субпопуляции  $CD16^+CD32^+CD11b^+$  НГ, что не способствует устранению дисфункции НГ и сопровождается диссоциацией процессов поглощения и переваривания, истощением резервного потенциала НГ к реализации микробицидной активности кислородзависимых механизмов.

Наблюдаемый дисбаланс в цитокиновом статусе иммунокомпрометированных женщин репродуктивного возраста с ХИВЗ генитального тракта создает неблагоприятный фон для инициации и дальнейшего развития беременности и обуславливает целесообразность прегравидарной иммунотерапии.

Проведение ИППРИС с включением интерфероно- и иммунотерапии свидетельствует о выраженных позитивных эффектах влияния на цитокиновый профиль при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин (рис. 6).

В первой группе ТТ-ИТ женщин с ХИВЗ генитального тракта после проведенной комплексной традиционной терапии и иммунотерапии выявлено существенное снижение ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  – в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, при этом только ИЛ-1 $\beta$  достиг показателей условно-здоровых женщин. Уровень ФНО- $\alpha$  увеличился в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), незначительно превысив значения группы сравнения. Сниженный до лечения регуляторный цитокин ИФН- $\gamma$  восстановился до значений группы сравнения. Одновременно наблюдались значимое снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-1RA ( $p < 0,05$ ) и тенденция к снижению ИЛ-10 (рис. 6). При традиционном лечении женщин с генитальной инфекционно-воспалительной патологией (первая группа ТТ) уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  имел лишь тенденцию к снижению и оставался выше значений группы сравнения (в 14 раз ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ )) на фоне восстановления сниженного до лечения уровня ФНО- $\alpha$ . Уровень ИФН- $\gamma$  увеличивался, но не достиг уровня условно-здоровых женщин. Из противовоспалительных цитокинов произошло значимое увеличение ИЛ-1RA по сравнению с началом лечения ( $p < 0,05$ ) и группой сравнения ( $p < 0,05$ ), а уровень ИЛ-10 нормализовался.

Исследованиями показано, что только при включении дополнительно к традиционной терапии интерфероно-

и иммунотерапии имело место снижение повышенного до лечения содержания ИЛ-1 $\beta$  и, в противовес этому, повышение его рецепторного антагониста (ИЛ-1RA) при ХИВЗ генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин. В отношении других цитокинов было установлено существенное снижение содержания провоспалительного ИЛ-6, а также противовоспалительного ИЛ-10, восстановление уровня ИФН- $\gamma$ . Между тем традиционная прегравидарная подготовка иммунокомпрометированных женщин с ХИВЗ генитального тракта без использования иммуномодулирующей терапии не позволила устранить дисбаланс в системе сывороточных цитокинов, а по ряду цитокинов отмечалась диагностически неблагоприятная динамика, о чем свидетельствовал и дальнейший рост определяемых цитокинов ИЛ-1RA и ФНО- $\alpha$  и отсутствие восстановления дефицита ИФН- $\gamma$ . Наряду с этим ИППРИС, проведенная иммунокомпрометированным женщинам с ХИВЗ генитального тракта, способствовала достижению позитивных клинических эффектов. По сравнению с традиционной прегравидарной подготовкой ее сочетание с интерфероно- и иммунотерапией незначительно ( $p > 0,05$ ) увеличило частоту случаев наступившей беременности: первая группа ТТ – 84,2%; первая группа ТТ-ИТ – 86,7%. Однако беременность наступала в более ранние сроки – в течение трех месяцев после проведения ИППРИС у 77% женщин с генитальной патологией (ГП). Тогда как у женщин с ГП, получавших традиционную терапию, частота наступления беременности через три месяца составила 56,3% (рис. 7). ИППРИС в группе пациенток с ХИВЗ репродуктивного тракта способствовала значительному сокращению частоты прерывания беременности (самопроизвольный аборт) при ее наступлении – на 29,8% по сравнению с прегравидарной традиционной терапией, увеличивая тем самым процент успешного родоразрешения – 92,3% (рис. 8).

- Частота наступления беременности в течение трех месяцев после ТТ
- Частота наступления беременности в течение шести месяцев после ТТ
- Частота наступления беременности в течение трех месяцев после ТТ + ИТ
- Частота наступления беременности в течение шести месяцев после ТТ + ИТ

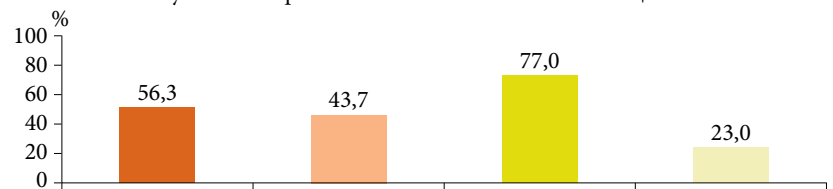


Рис. 7. Сроки наступления беременности у женщин с генитальными инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне прегравидарной подготовки

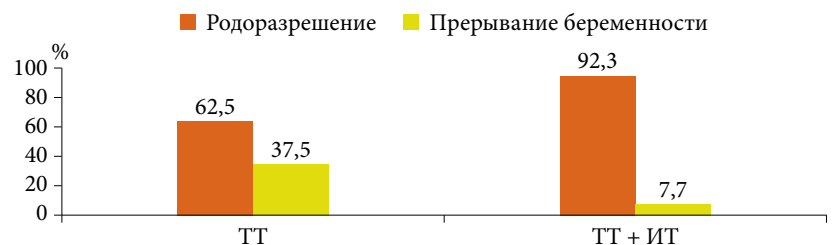


Рис. 8. Частота прерывания беременности и родоразрешения у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта



Позитивные изменения в ИС при ХИВЗ генитального тракта сопровождались положительными клиническими эффектами в виде нормализации клинического статуса: увеличения длительности «истинной» клинической ремиссии, когда видимый клинический эффект в виде ремиссии ХИВЗ генитального тракта сопровождается восстановлением противоинфекционных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, длительности безрецидивного периода, восстановления репродуктивных функций.

При сравнении результатов проведения прегравидарной подготовки иммунокомпрометированным женщинам с ХИВЗ генитального тракта получены более выраженные позитивные клинико-иммунологические результаты у женщин, которые получали ИППРИС, включающую традиционную терапию и таргетную интерфероно- и иммунотерапию (рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$  в сочетании с антиоксидантами и ГМДП).

## Заключение

Таким образом, анализ данных современной научной литературы и результатов собственных исследований позволяет сделать заключение о необходимости своевременного выявления женщин с ХИВЗ генитального тракта, имеющих клинико-иммунологические критерии иммунокомпрометированности: часто рецидивирующие и/или вялотекущие обострения ХИВЗ генитального тракта, торпидные к традиционной терапии, дисфункции иммунной системы в виде дисрегуляции основных механизмов противоинфекционной иммунной защиты: диспропорциональность субпопуляций Т-клеток с преобладанием цитотоксических CD3+CD8+-лимфоцитов, неадекватность ответа гуморального иммунитета на хронический инфекционный процесс, цитокиновый дисбаланс за счет

преобладающего возрастания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  на фоне дефицита ИФН- $\gamma$  и увеличения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, трансформация фенотипа НГ, ассоциированная с дефектами фагоцитарной и микробицидной активности. Проведение разработанной иммунопатогенетически обоснованной ИППРИС с использованием таргетной интерферонотерапии рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$  в сочетании с антиоксидантами (Виферон) и иммунотерапией ГМДП (Ликопид) позволило получить позитивные иммунологические эффекты – восстановление баланса Т-клеток с хелперной и цитотоксической активностью, гуморального иммунитета за счет прироста IgA, реставрацию нормального функционирования НГ, ликвидацию цитокинового дисбаланса и нормализацию уровня ИФН- $\gamma$ , что важно для коррекции выявленных нарушений в ИС и системе ИФН при ХИВЗ генитального тракта и демонстрирует преимущества иммуноориентированной терапии относительно традиционной терапии в прегравидарной подготовке. На фоне регрессии дисрегуляторных нарушений в ИС ИППРИС способствовала сокращению частоты обострений ХИВЗ генитального тракта и улучшению репродуктивного потенциала женщин: беременность наступала в более ранние сроки (в течение трех месяцев) после проведения ИППРИС у 77% женщин, на 29,8% снизилась частота естественного спонтанного прерывания беременности. С учетом полученных клинико-иммунологических эффектов ИППРИС с включением таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии наиболее оптимальное начало ее проведения – не менее чем за три, а при необходимости за шесть и более месяцев до планируемого зачатия с продолжением таргетной интерфероно- и иммунотерапии на фоне мониторинга ИС и до полного восстановления нарушений в ИС. 🌟

## Литература

1. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2013; 21 (1): 31–38.
2. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1): 46–50.
3. Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., Peipert J.F. Sexually transmitted diseases and infertility. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 216 (1): 1–9.
4. Обухова О.О., Трунов А.Н. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 6: 83.
5. Соловьев А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 43–52.
6. Brazdova A., Senechal H., Peltre G., Poncet P. Immune aspects of female infertility. Int. J. Fertil. Steril. 2016; 10 (1): 1–10.
7. Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. и др. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24 (6): 65–70.
8. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., et al. The effectiveness of the combined interferon and immunomodulatory therapy in chronic infectious-inflammatory diseases of the genital tract in women. Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies. Filodiritto International Proceedings. 2016: 259–264.
9. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019; 21 (3): 30–34.
10. Кутилин Д.С. Метагеномный анализ для идентификации возбудителей нетипичных инфекций урогенитального тракта. Инфекция и иммунитет. 2021; 11 (6): 1108–1122.



11. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92 (6): 441–446.
12. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224 (3): 251–257.
13. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (6): 68–73.
14. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ. *Медицинский совет.* 2018; 13: 136–140.
15. Уракова Н.А., Ипатов Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018; 1 (2): 120–123.
16. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Медицинский совет.* 2016; 4: 130–136.
17. Тапильская Н.И., Шахова М.А. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. *Лечащий врач.* 2018; 2: 82–87.
18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Современный взгляд на прегравидарную подготовку у пациенток после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21 (1): 5–10.
19. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: StatusPraesens, 2016.

### Positive Effectiveness of the Integration Program of Pre-gravidar Rehabilitation of the Immune System of Women with Infectious and Inflammatory Diseases of the genital tract

I.V. Nesterova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, S.V. Kovaleva, PhD<sup>1</sup>, G.A. Chudilova, PhD<sup>1</sup>, L.V. Lomtadze, PhD<sup>1</sup>, S.N. Pikturno<sup>1</sup>, V.A. Krutova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.V. Malinovskaya, PhD, Prof.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup> National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamalei

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

**Introduction.** Insufficient effectiveness and short duration of positive efficacy of the traditional therapies of chronic infectious and inflammatory diseases (CIID) of the genital tract (GT) are clinical diagnostic markers of immune system functioning disorders. This indicates the need to create a new therapeutic strategies of rehabilitation of immune system with the inclusion of interferon- and immunotherapy that can improve the effectiveness of treatment.

**Material and methods.** In the study were included 44 women with CIID of GT, 20–33-year-old, planning pregnancy for the first time. Clinical and immunological investigations were performed.

**Results.** Dysregulation of the main mechanisms of anti-infectious immune protection was revealed: disproportionality of T-cell subpopulations with a predominance of cytotoxic T-lymphocytes, inadequate response of humoral immunity to the chronic infectious process, cytokine imbalance due with the predominant increase in pro-inflammatory IL6, IL1 $\beta$  cytokines against the background of IFN $\gamma$  deficiency and an increase in anti-inflammatory IL10, IL-1RA cytokines, transformation of the phenotype of the subsets of neutrophil granulocytes (NG), associated with defects in phagocytic and microbicidal activities. For immunocompromised women with CIID of the GT the integration program of pregravid rehabilitation of the immune system (IPPRIS) has been developed, including traditional therapy and combined interferon and immunotherapy: to restore the IFN system – systemic use of recombinant IFN $\alpha$ 2b in combination with antioxidants (viferon) – an initial dose of 2 million IU/day with a gradual dose reduction every 10-14 days 2 months; to modulate the prevailing disorders of NG functions – glucosaminylmuramyl dipeptide (lycopid) 4 mg/day for 10 days, then 2 mg/day 2 times a week for 1 month. The positive clinical and immunological efficacy of the developed IPPRIS was demonstrated, exceeding the effects of traditional therapy: a decrease in the frequency of exacerbations of the CIID of the GT, an improvement in reproductive potential – in 77% of women pregnancy occurred earlier (within 3 months) after IPPRIS, the frequency of natural spontaneous termination of pregnancy decreased by 29,8% against the background of significant regression of dysregulatory disorders in the immune system.

**Conclusion.** The created program of IPPRIS have demonstrated very good clinical and immunological effectiveness in women with CIID of the GT.

**Key words:** chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract, immunocompromised, pregravidar preparation, interferon therapy, immunotherapy



# Локальная иммунотерапия в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф., Б. Сангидорж, А.С. Русанова

Адрес для переписки: Анна Сергеевна Русанова, rusanova\_as@pfur.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Сангидорж Б., Русанова А.С. Локальная иммунотерапия в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 28–31.

*Локальная иммунотерапия является хорошо изученным методом и характеризуется высокой эффективностью. В данном исследовании мы оценили клиническую эффективность локальной иммунотерапии гелем интерферона  $\alpha 2b$  (ИНФ- $\alpha 2b$ ) в комплексе с антиоксидантами у пациентов с сезонным вирус-ассоциированным аллергическим ринитом (АР). Были изучены результаты наблюдения 53 пациентов с вирус-ассоциированным сезонным АР (причинно-значимый аллерген – пыльца полыни). Пациенты основной группы ( $n = 28$ ) получали два курса терапии в год гелем ИНФ- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами: первый – перед сезоном палинации (в осенне-зимний период) и второй – непосредственно в период палинации вместе с базовой противовоспалительной терапией. В терапию контрольной группы ( $n = 25$ ) гель ИНФ- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами не включали.*

*По результатам исследования в основной группе отмечались уменьшение риноконъюнктивальных симптомов и снижение потребности в фармаконагрузке. В контрольной группе отмечалась тенденция к сохранению или увеличению объема базисной терапии по сравнению с предыдущим периодом палинации.*

*Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия с использованием топического иммуномодулятора геля ИНФ- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами у пациентов с вирус-ассоциированным сезонным АР снижает выраженность клинических симптомов сочетанной патологии, потребность в базовой фармаконагрузке и улучшает качество жизни пациента.*

**Ключевые слова:** локальная иммунотерапия, вирус-ассоциированный аллергический ринит, гель ИНФ- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами

## Введение

Использование иммуномодуляторов локально, в данном случае на слизистой оболочке носа, является хорошо изученным методом и характеризуется высокой клинической эффективностью [1–4]. Местная иммуномодулирующая терапия имеет ряд преимуществ перед системной. Для локальной иммунотерапии характерны высокая скорость наступления терапевтического эффекта, минимальное число побочных эффектов, эрадикационное воздействие на патогены слизистой оболочки носа, более высокая приверженность пациентов к лечению.

Для локальной иммунотерапии используется множество препаратов интерферона (ИНФ). Доказано, что местные формы препаратов ИНФ эффективны в формировании противоифекционной защиты в раз-

личных отделах респираторного тракта. К наиболее изученным и часто используемым относится гель ИНФ- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами – препарат, созданный на основе рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами, в состав которого входят  $\alpha$ -токоферол, метионин, бензойная и лимонная кислоты. Гелевая консистенция позволяет обеспечить пролонгированное действие активных компонентов препарата, защищая от вторичного инфицирования, а антиоксидантные компоненты повышают противовирусную активность ИНФ- $\alpha 2b$  в 10–14 раз. Активация местного иммуномодулирующего действия способствует повышению синтеза секреторного IgA с реализацией последующих антибактериальных и противовирусных эффектов [5, 6].



Опыт длительного использования препарата отражен в работах И.В. Нестеровой и соавт. [5, 6]. Многолетнее применение геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами сокращает длительность инфекционно-воспалительного процесса, нормализует функции эндогенного ИНФ, способствует нормализации показателей местного иммунитета слизистых оболочек. ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами нашел широкое применение в терапии при лечении острых респираторных инфекций, вирус-ассоциированных пневмоний, герпесвирусной инфекции и др. [7].

Множество исследований свидетельствуют об эффективности препарата в отношении элиминации этиологически значимых вирусов из носоглотки. В рамках комплексной терапии применение геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами также снижает выраженность катаральных симптомов (ринит, кашель, гиперемия зева) и симптомов интоксикации (в том числе гипертермии) [8].

Опыт использования геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами у детей раннего возраста при острой респираторной инфекции по двухразовой схеме показал снижение вирусной обсемененности носовых ходов, блокировал репликацию вируса, препятствовал адгезии респираторных вирусов.

Проблема иммунокомпрометированности у пациентов с аллергией становится все актуальнее с каждым годом. Данная тенденция обусловлена сочетанием аллергического заболевания и хронической герпесвирусной патологии. Герпесвирусы, в частности вирус простого герпеса и цитомегаловирус (ЦМВ), тропные к слизистым оболочкам дыхательных путей, напрямую связаны с измененным атопическим статусом и представляют серьезную угрозу мукозальному иммунитету пациента с аллергическим ринитом (АР) [10–13]. Такая коморбидная патология характеризуется сложными патофизиологическими изменениями, которые способствуют усилению как аллергического, так и хронического инфекционного процесса [9]. Сочетанная патология обуславливает формирование тяжелого воспалительного каскада на слизистых. Для иммунокомпрометированных пациентов с АР характерны более выраженные воспалительные изменения на слизистых, чем у пациентов с АР без герпетической инфекции. Наличие герпесвирусной инфекции у пациента с АР приводит к более тяжелому и затяжному течению основного заболевания, устойчивости к традиционным схемам лечения и неблагоприятному прогнозу для пациента.

Герпесвирусная инфекция участвует в механизмах иммуносупрессии [5, 6, 11] за счет внутриклеточной гиперпродукции интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Эти механизмы, с одной стороны, обеспечивают защиту вирусу от апоптоза, а с другой – создают основу для аллергического воспалительного процесса. Даже при латентном течении герпесвирусной инфекции прослеживается связь между высокими титрами специфических антител к герпесвирусу и наличием аллергии [9, 12, 14].

Вирус-ассоциированный АР (ВААР) является одним из наиболее сложных фенотипов АР, требующих включения иммунотерапии в алгоритм ведения этих боль-

ных. Персональный опыт использования иммуномодулирующей локальной терапии [4, 9] позволяет говорить о высокой эффективности данного метода у пациентов с ВААР. Дальнейшие исследования в направлении расширения спектра иммуномодуляторов для локальной иммунотерапии, имеющих показания для использования у пациентов с ВААР, будут способствовать широкому использованию этих препаратов [1, 2, 9].

*Цель исследования* – оценка клинической эффективности иммуномодулирующей терапии с локальным использованием геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами у пациентов с сезонным ВААР.

### Материал и методы

Изучали клиническую эффективность геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами у 53 пациентов. В основную группу вошли 28 человек с сезонным ВААР с аллергией к пыльце полыни. Контрольную группу составили 25 пациентов с сезонным ВААР и аллергией к пыльце полыни. У всех пациентов был подтвержден диагноз АР, который сопровождался клиническими проявлениями инфекционного синдрома, наличием герпесвирусной инфекции (ЦМВ, вирус простого герпеса первого и второго типов), то есть ВААР. Возраст пациентов (мужчины и женщины) составил от 18 до 55 лет, длительность ВААР – от трех до 10 лет. Пациенты основной группы получали два курса геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами: перед сезоном палинации (в осенне-зимний период) и непосредственно в период палинации вместе с базовой противовоспалительной терапией. Гель наносили тонким слоем на слизистую оболочку преддверия носа два раза в сутки на протяжении 15 дней. Пациенты контрольной группы топический иммуномодулятор не получали. В период палинации все пациенты соблюдали элиминационную диету, использовали барьерные средства, принимали системную терапию  $H_1$ -антигистаминными препаратами, активными метаболитами второго поколения, топическими глюкокортикостероидными препаратами и деконгестантами по потребности.

Эффективность проведенной локальной иммунотерапии гелем ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами у лиц с ВААР оценивали на основании анализа клинической картины, результатов клинических опросников, в том числе T5SS и опросника RQLQ. Клиническую эффективность проведенного лечения в основной группе оценивали с помощью учета вышеописанных критериев спустя три месяца после сезона палинации, сравнивая их с показателями контрольной группы. В течение всего периода пациенты заполняли дневники самонаблюдения и опросники, регистрировали клинические симптомы сезонного АР. Учитывалась потребность в антигистаминных препаратах, деконгестантах, кромолах. Изменение качества жизни пациентов оценивали по опроснику RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Question) [15]. Общий индекс рассчитывали как среднее значение показателей по всем сферам. При этом принимали, что наименьшее значение индекса соответствует лучшему состоянию пациента, и наоборот. Максимальное количество баллов – 84.



При статистической обработке результатов обследования рассчитывали: среднее значение (M), ошибку средней (m), достигнутый уровень значимости (p). Для межгруппового сравнения показателей использовали параметрические и непараметрические методы. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Анализ данных проводили при помощи пакета программ SPSS 14.0 (SPSS Lab., США).

## Результаты и обсуждение

До лечения в периоды палинации пациенты отмечали наличие таких симптомов, как ринорея, заложенность носа, чихание, слезотечение, зуд глаз и носа. Эпизоды не связанных с аллергией простудных заболеваний

в основной группе и группе сравнения составляли до двух-трех раз в три месяца, что составляет от шести до девяти эпизодов в год. Степень выраженности клинических симптомов риноконъюнктивита не различалась между группами наблюдения и соответствовала тяжести проявлений сезонного АР и степени сенсibilизации у пациентов с ВААР.

Анализ показал, что при локальной иммунотерапии объем базовой противовоспалительной фармако-нагрузки был достоверно ниже в основной группе (рис. 1). Такие же отличия были отмечены в отношении выраженности риноконъюнктивальных симптомов (рис. 2). Максимальные отличия в наблюдаемых группах отмечены по клиническим признакам заложенности носа и ринореи, что свидетельствует о реализации дополнительного противовоспалительного эффекта геля ИНФ- $\alpha$ 2b у пациентов с АР и позволяет рекомендовать его использование в комплексной терапии пациентов с ВААР.

Ведущими факторами, влияющими на качество жизни пациентов наблюдаемых групп, были профессиональная активность, выраженность риноконъюнктивальной симптоматики, качество сна, активность, раздражительность (рис. 3). У пациентов основной группы, получивших гель ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами в период палинации, эти факторы достоверно меньше влияли на качество жизни пациентов, нежели у пациентов контрольной группы.

Таким образом, результаты исследования применения геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами у пациентов с ВААР свидетельствуют о том, что комбинированная терапия способствует ослаблению выраженности характера локального воспаления, что, в свою очередь, приводит к снижению активности обострения в период палинации. Значительное уменьшение риноконъюнктивальных симптомов, в первую очередь заложенности носа, свидетельствует о влиянии на воспаление, вызванное медиаторами замедленной фазы аллергического воспалительного процесса.

Использование локальной иммунотерапии меняет тяжесть клинической картины АР в моменты обострения, позволяет снизить фармаконагрузку базовыми лекарственными средствами.

## Заключение

Топическая терапия иммуномодулирующим препаратом гелем ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами является патогенетическим методом в лечении ВААР. Использование геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами является патогенетически обоснованной, экономически выгодной и удобной для пациента терапией. Полученные данные свидетельствуют о том, что добавление в схему терапии пациентов с ВААР геля ИНФ- $\alpha$ 2b в комплексе с антиоксидантами в топической форме позволяет контролировать воспалительный каскад при АР, способствовать нормализации течения коморбидной патологии, снизить потребность в базовой симптоматической терапии АР и существенно улучшить качество жизни больного. 🍯

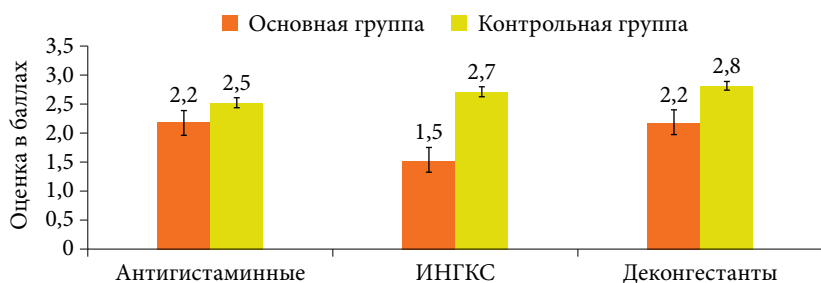
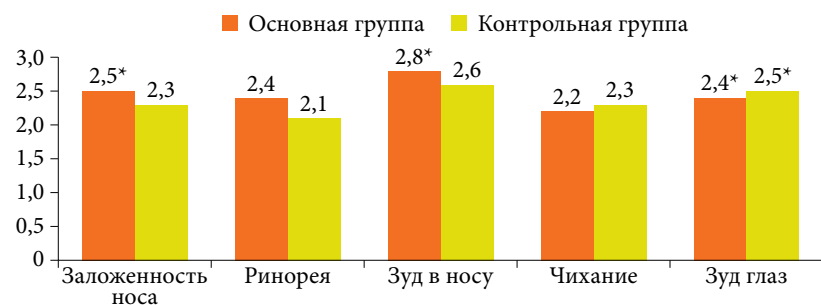
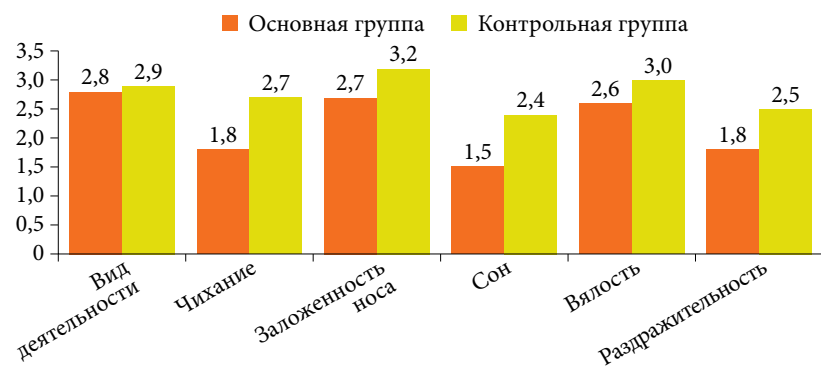


Рис. 1. Фармаконагрузка в период палинации на фоне лечения в группах наблюдения (основная группа n = 28, контрольная группа n = 25)



\* p < 0,05 – статистическая значимость различий между основной и контрольной группами сравнения.

Рис. 2. Выраженность клинических симптомов у пациентов групп сравнения на фоне лечения



\* p < 0,05 – статистическая значимость различий между основной и контрольной группами сравнения.

Рис. 3. Показатели активности, достоверно влияющие на качество жизни пациентов наблюдаемых групп





## Литература

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Богомильский М.Р. и др. Топическая цитокиноterapia в оториноларингологии. Методические рекомендации для врачей. М., 2007.
2. Аэрозольная терапия заболеваний дыхательных путей. Рекомендации для врачей. Под ред. М.Г. Романцова. СПб., 2007.
3. Арефьева Н.А. Применение раствора циклоферона 12,5% в профилактике обострений хронического тонзиллита и рецидивирующего синусита. СПб.: Полисан, 2007.
4. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. Фарматека. Дерматология/Аллергология. 2018; s1: 12–15.
5. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферона в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93 (2): 62–67.
6. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2013; 1 (27): 26–32.
7. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный ответ. Эффективная фармакотерапия. 2018; 14: 14–21.
8. Кешишян Е.С., Зенина О.М., Кушнарева М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях. Эффективная фармакотерапия. 2013; 50: 50–54.
9. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М., 2012.
10. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. РМЖ. 2016; 12: 800–803.
11. Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. Лечащий врач. 2015; 6: 37–40.
12. Татаурщикова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г. Иммунокомпрометированный больной. Практические рекомендации. СПб., 2009.
13. Igde M., Igde F.B., Yazici Z. Herpes simplex type 1 infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2009; 8 (3): 149–154.
14. Sergerie Y., Rivest S., Boivin G. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta play a critical role in the resistance against lethal herpes simplex virus encephalitis. J. Infect. Dis. 2007; 196 (6): 853–860.
15. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2 Pt. 1): 364–369.

### Local Immunotherapy in Complex Treatment Among Patients, Suffering from Allergic Rhinitis

N.S. Tataurshchikova, PhD, Prof., B. Sangidorj, A.S. Rusanova

People Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Anna S. Rusanova, rusanova\_as@pfur.ru

*Local immunotherapy is a well-studied method characterized by high efficiency. In this study, we evaluated the clinical efficacy of local immunotherapy with INF- $\alpha$ 2b in a complex with antioxidants gel in patients with seasonal virus-associated allergic rhinitis (AR). The results of 53 patients with virus-associated seasonal AR (causally significant allergen – wormwood pollen) were studied. Patients of the main group (n = 28) received 2 courses of therapy with INF- $\alpha$ 2b in a complex with antioxidants gel per year: in the autumn-winter period before the palination season and directly during the palination period together with basic anti-inflammatory therapy. The control group (n = 25) did not receive INF- $\alpha$ 2b in a complex with antioxidants gel.*

*According to the results of the study, there was a tendency in the control group to maintain or increase the volume of basic therapy compared with the previous period of palination.*

*The results obtained indicate that combination therapy using INF- $\alpha$ 2b in a complex with antioxidants gel in patients with virus-associated seasonal AR contributes to the normalization of the course of comorbid pathology, reduces pharmacovigilance and improves the quality of life of the patient.*

**Key words:** local immunotherapy, virus associated allergic rhinitis, INF- $\alpha$ 2b in a complex with antioxidants gel



<sup>1</sup> Южно-Уральский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Челябинск

<sup>2</sup> Оренбургский  
государственный  
медицинский  
университет

# Оценка эффективности косметологических процедур с использованием методов математической статистики

Ю.В. Кудревич, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.К. Кузнецова, к.м.н.<sup>2</sup>, О.Р. Зиганшин, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
И.И. Долгушин, д.м.н., проф., акад. РАН<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Кудревич, cyton@mail.ru

Для цитирования: Кудревич Ю.В., Кузнецова Е.К., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И. Оценка эффективности косметологических процедур с использованием методов математической статистики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 32–35.

*В научных исследованиях математическая статистика имеет большое значение. С помощью статистической обработки полученного материала исследователь может сделать обоснованные заключения. Особенно важно использование статистических методов при сравнительных исследованиях. В статье представлено сравнительное исследование эффективности и безопасности методов, применяемых в косметологической практике, на основе статистической обработки полученных данных. Пациентки получали процедуру биоревитализации, инъекций препарата экстракта плаценты, фракционного фототермолиза. Исследовали изменения показателей качества кожи после различных методов воздействия и определяли наиболее эффективный метод омоложения кожных покровов.*

**Ключевые слова:** биоревитализация, препарат экстракта плаценты, фракционный фототермолиз, статистическая обработка

## Введение

Применение методов математической статистики в обработке результатов научного исследования позволяет серьезно обосновать и проанализировать полученные результаты исследований, сделать достоверные и правильные научные и практические выводы. Начиная статистический анализ, необходимо определить нормальность распределения полученных данных для выбора параметрических или непараметрических методов статистического анализа. Для этого используется критерий Колмогорова – Смирнова с коррекцией значимости Лилефорса [1]. При анализе и оценке различий одновременно между тремя, четырьмя и более выборками используют обобщенный H-критерий Краскела – Уоллиса, позволяющий подтвердить или опровергнуть гипотезу о том, что различия по уровню какого-либо критерия изменяются при переходе от группы к группе и не являются случайными. Критерий Краскела – Уоллиса является обобщением U-критерия Манна – Уитни,

который используется для оценки различий между двумя небольшими выборками по уровню количественно измеряемого признака [2, 3]. Для контроля групповой вероятности ошибки используется поправка Бонферрони [4].

Для сравнения показателей в малых выборках также используют точный критерий Фишера, позволяющий понять, имеют ли статистическую значимость изменения исследуемого показателя, характеризующие частоту определяемого признака. Наиболее предпочтительным является двусторонний критерий Фишера, позволяющий учитывать изменения в большую и меньшую сторону относительно контрольной группы [3]. В качестве непараметрического метода для выяснения статистической значимости различий какого-либо признака в двух группах используется вычисление  $\chi^2$  Пирсона, который так же, как и точный критерий Фишера, используется для анализа таблиц сопряженности, где указаны сведения о частоте исходов



при исследовании. Если в таблицах сопряженности ожидаемые значения хотя бы в одной из ячеек принимают значение меньше 10, то в этом случае предпочтительнее использовать точный критерий Фишера [2, 3, 5].

Для сравнения двух связанных выборок по значению какого-либо признака, который меняется в ту или иную сторону относительно контроля, используется непараметрический критерий Уилкоксона. Научные медицинские исследования являются классической ситуацией, где используется Т-критерий Уилкоксона для сравнения изменений показателя «до – после» [6]. Для расчетов описанных статистических параметров существует множество компьютерных программ, позволяющих произвести быстрый расчет. Наиболее известная программа, занимающая ведущее положение среди программ, предназначенных для этих целей, – SPSS Statistics (StatSoft Inc, США) [5]. Цель работы – с помощью описанных статистических показателей определить эффективность различных методов, используемых в косметологической практике для улучшения качества кожи и ее омоложения, а также установить наиболее эффективный из них.

### Материал и методы

В исследовании принимали участие 60 здоровых женщин, средний возраст – 52 года. Все пациентки были разделены на три группы. Пациентке первой группы «Лазер» проводили однократно процедуру фракционного фототермолиза кожи лица и правой заушной области в проекции сосцевидного отростка эрбиевым лазером (Er:YAG) (длина волны – 2940 нм, флюенс – 96 Дж/см<sup>2</sup>), пациенткам второй группы «Лазер + плацента» – курс инъекций препарата экстракта плаценты по биологически активным точкам в мышцы лица один раз в пять дней, всего пять процедур, сразу после курса кожу лица (те же зоны) подвергали воздействию эрбиевого лазера, пациенткам третьей группы «Лазер + ревитализация» проводили комбинированную терапию, состоящую в одновременной обработке указанных зон лазером и биоревитализантом. До процедуры и через месяц после процедуры с кожи правой заушной области методом punch-биопсии забирали фрагмент кожи диаметром 3 мм для гистологического исследования. Все процедуры проводили под аппликационной анестезией. При исследовании кожи использовали гистологические и иммуногистохимические методы с определением следующих показателей: ламинин в эпидермисе и дерме, филаггрин в эпидермисе, коллаген первого и третьего типов в дерме, гиалуронидаза в эпидермисе и дерме, каспаза-8 в дерме, факторы роста в эпидермисе и дерме: эпидермальный (EGF), фибробластный (FGF), трансформирующий (TGF), тромбоцитарный (PDGF), инсулиноподобный (IGF), сосудистый (VEGF), а также некоторые показатели иммунитета кожи – интерлейкин (ИЛ) 1а,

ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-20. Для статистической обработки полученных данных использовали программу SPSS Statistics 23.0.

### Результаты и обсуждение

При анализе полученного материала первоначально проверили нормальность распределения всех трех выборок с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса (табл. 1). Распределение выборок оказалось несимметричным, поэтому для расчетов использовали непараметрические методы.

Таблица 1. Значение критерия Колмогорова – Смирнова для различных групп

Показатель кожи	Лазер	Лазер + плацента	Лазер + ревитализация
ИЛ-1а в эпидермисе	0,0476	0,2006	0,1266
ИЛ-1а в дерме	0,2006	0,2006	0,2006
Ламинин в эпидермисе	0,2006	0,2006	0,2006
Ламинин в дерме	0,2006	0,2006	0,1486
ИЛ-10 в эпидермисе	0,1046	0,2006	0,2006
ИЛ-10 в дерме	0,2006	0,2006	0,0246
ИЛ-20 в дерме	0,2006	0,2006	0,1386
IGF в эпидермисе	0,1386	0,0836	0,0776
IGF в дерме	0,0386	0,2006	0,2006
Филаггрин в эпидермисе	0,2006	0,2006	0,2006
FGF в дерме	0,1626	0,2006	0,2006
EGF в эпидермисе	0,1566	0,2006	0,2006
EGF в дерме	0,2006	0,2006	0,0376
Коллаген первого типа в дерме	0,0216	0,086а	0,072а
Коллаген третьего типа в дерме	0,0036	0,0156	0,1776
VEGF в дерме	0,0496	0,2006	0,0006
Гиалуронидаза в эпидермисе	0,2006	0,2006	0,0156
Гиалуронидаза в дерме	0,2006	0,2006	0,121
ИЛ-8 в дерме	0,1326	0,2006	0,1206
PDGF в дерме	0,0506	0,2006	0,1486
ИЛ-6 в дерме	0,2006	0,1476	0,200
TGF в эпидермисе	0,2006	0,0016	0,2006
TGF в дерме	0,2006	0,1056	0,2006
ИЛ-4 в дерме	0,2006	0,2006	0,2006
Каспаза-8 в дерме	0,1466	0,1006	0,2006

Примечание. а – проверяемое распределение является нормальным, б – коррекция значимости Лильефорса.



**Таблица 2. Расчет критерия Краскела – Уоллиса для трех выборок**

Показатель кожи	Асимптоматическая значимость
Н-критерий	
ИЛ-1а в эпидермисе	0,022
ИЛ-10 в эпидермисе	0,014
ИЛ-20 в дерме	0,051
IGF в эпидермисе	0,006
IGF в дерме	0,007
Филаггрин в эпидермисе	0,023
EGF в эпидермисе	0,000
Коллаген первого типа в дерме	0,000
Коллаген третьего типа в дерме	0,000
Гиалуронидаза в эпидермисе	0,005
Гиалуронидаза в дерме	0,043
ИЛ-8 в дерме	0,000
PDGF в дерме	0,000
ИЛ-6 в дерме	0,000
TGF в эпидермисе	0,013
TGF в дерме	0,001

**Таблица 3. Гистологические показатели кожи, изменения которых являются статистически значимыми с учетом поправки Бонферрони**

Показатель кожи	Асимптоматическая значимость Н-критерия
ИЛ-10 в эпидермисе	0,014
IGF в эпидермисе	0,006
IGF в дерме	0,007
EGF в эпидермисе	0,000
Коллаген первого типа в дерме	0,000
Коллаген третьего типа в дерме	0,000
Гиалуронидаза в эпидермисе	0,005
ИЛ-8 в дерме	0,000
PDGF в дерме	0,000
ИЛ-6 в дерме	0,000
TGF в эпидермисе	0,013
TGF в дерме	0,001

При вычислении критерия Краскела – Уоллиса нами было выявлено, что только часть гистологических показателей, у которых двусторонняя значимость была меньше 0,05, соответствовала этому критерию. Результаты вычисления критерия Краскела – Уоллиса представлены в табл. 2.

С учетом поправки Бонферрони, которая равна 0,017 (0,05 : 3, где 0,05 – уровень значимости  $p$ , 3 – количество выборок в исследовании), остается еще меньше показателей кожи, изменения которых являются статистически значимыми (табл. 3).

При расчете коэффициента Манна – Уитни по группам мы определили, что сравнение двух групп – «Лазер» и «Лазер + плацента» – показало статистически значимые различия по следующим показателям: ламинин в дерме, гиалуронидаза в эпидермисе (табл. 4).

При сравнении групп «Лазер» и «Лазер + ревитализация» статистически значимые различия ( $p < 0,017$ ) были у таких гистологических показателей, как IGF в дерме, филаггрин в эпидермисе, EGF в эпидермисе, коллаген третьего типа в дерме, гиалуронидаза в эпидермисе, ИЛ-6, ИЛ-8 в дерме, PDGF в дерме, TGF в дерме (табл. 5).

### Обсуждение

При сравнении групп «Лазер» и «Лазер + ревитализация» мы обнаружили большее количество гистологических показателей, изменения которых различаются в этих двух группах. В группе «Лазер + ревитализация» после процедуры оказалось больше IGF, филаггрина, коллагена третьего типа, гиалуронидазы, ИЛ-8, PDGF, ИЛ-6. Это свидетельствует о том, что процессы регенерации, уплотнения, увлажнения кожи, регуляции регенераторных изменений идут более активно при комбинированном воздействии по сравнению с процедурой фракционного фототермолиза, хотя реакция воспаления более выражена при комбинированном воздействии из-за альтерации в комплексе с поступлением в кожу гиалуроново́й кислоты.

При сравнении эффектов лазера и комбинированного лазерного воздействия после курса внутримышечных инъекций препарата экстракта плаценты (группы «Лазер» и «Лазер + плацента») обнаружено, что достоверных различий было меньше, чем при комбинированной терапии ревитализантом и лазером, хотя количество ламинина при комбинированном воздействии было значительно больше, что свидетельствует о большей эффективности фракционного фототермолиза после курса препарата экстракта плаценты с целью укрепления дермо-эпидермального соединения.

### Выводы

Наиболее эффективным методом, направленным на уплотнение кожи, стимуляцию ее регенеративных процессов, увеличение увлажненности, тону́са



Таблица 4. Критерий Манна – Уитни при сравнении групп «Лазер» и «Лазер + плацента»

Показатель кожи	Лазер, Ме	Лазер + плацента, Ме	Асимптоматическая значимость U-критерия
Ламинин в дерме	1,58	2,02	0,013
Гиалуронидаза в эпидермисе	0,76	0,35	0,001

Примечание. Ме – медиана.

Таблица 5. Критерий Манна – Уитни при сравнении групп «Лазер» и «Лазер + ревитализация»

Показатель кожи	Лазер, Ме	Лазер + ревитализация, Ме	Асимптоматическая значимость U-критерия
IGF в дерме	1,58	1,63	0,006
Филаггрин в эпидермисе	4,73	6,96	0,015
EGF в эпидермисе	24,26	22,1	0,000
Коллаген третьего типа в дерме	32,3	34,6	0,011
Гиалуронидаза в эпидермисе	25,8	35,2	0,001
ИЛ-8 в дерме	0,76	1,32	0,000
PDGF в дерме	0,81	1,31	0,000
ИЛ-6 в дерме	0,43	0,45	0,000
TGF в эпидермисе	37,7	29,89	0,002
TGF в дерме	4,42	2,52	0,003

Примечание. Ме – медиана.

и улучшения качества в целом, является комбинированная терапия ревитализантом и абляционным лазером. Такое комбинированное воздействие вызывает более выраженную реакцию иммунной си-

стемы, так как происходят и альтерация клеток эпидермиса, и введение в организм чужеродного вещества, но при этом и регуляция реакции также более выражена. 🌸

## Литература

1. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Модели распределений статистик непараметрических критериев согласия при проверке сложных гипотез с использованием оценок максимального правдоподобия. Измерительная техника. 2009; 6: 3–11.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медиосфера, 1973.
3. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006.
4. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988; 75 (4): 800–802.
5. Наследов А.Д. SPSS19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011.
6. Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика. М.: П-центр, 2003.

## Evaluation of the Efficiency of Cosmetological Procedures Using the Methods of Mathematical Statistics

Yu. V. Kudrevich, PhD<sup>1</sup>, E. K. Kuznetsova, PhD<sup>2</sup>, O. R. Ziganshin, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I. I. Dolgushin, PhD, Prof., Academician of the RAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk,

<sup>2</sup> Orenburg State Medical University

Contact person: Yulia V. Kudrevich, cyton@mail.ru

*In scientific research, mathematical statistics is of great importance. With the help of statistical processing of the received material, the researcher can make reasonable conclusions. The use of statistical methods in comparative studies is especially important. The article presents a comparative study of the effectiveness and safety of methods used in cosmetology practice, based on statistical processing of the data obtained. Patients received a biorevitalization procedure, injections of the placenta extract preparation, fractional photothermolysis. Changes in skin quality indicators were compared after various methods of exposure and the most effective method of skin rejuvenation was determined.*

**Key words:** biorevitalization, placenta extract preparation, fractional photothermolysis, statistical processing



<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Краснодар

<sup>2</sup> Российский  
университет  
дружбы народов,  
Москва

## Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Г.А. Чудилова, д.б.н.<sup>1</sup>, В.Н. Чапурина<sup>1</sup>,  
С.В. Ковалева, к.м.н.<sup>1</sup>, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.<sup>1</sup>, Ю.В. Тетерин<sup>1</sup>,  
Н.К. Барова, к.м.н.<sup>1</sup>, В.А. Тараканов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 36–43.

**Введение.** Острая деструктивная пневмония (ОДП) – тяжелое гнойно-воспалительное заболевание, связанное с дефектами иммунной системы, в частности нейтрофильных гранулоцитов (НГ). В лечении ОДП необходимо сочетать различные хирургические и терапевтические тактики, направленные на ликвидацию возбудителя, дезинтоксикацию организма и регуляцию иммунного ответа.

**Цель** – разработать программу иммуномодулирующей терапии в лечении иммунокомпрометированных детей с острой деструктивной пневмонией с последующей оценкой ее клинико-иммунологической эффективности.

**Материал и методы.** Группа исследования – 10 иммунокомпрометированных детей двух – четырех лет с ОДП. Группа сравнения – 16 условно-здоровых детей двух – четырех лет. Проведена оценка содержания субпопуляций НГ CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и фенотипа по плотности экспрессии рецепторов (MFI) (FC 500 Beckman Coulter, США), фагоцитарной и НАДФ-оксидазной микробицидной функции до и после комплексного лечения, включающего хирургическое пособие и терапевтическую тактику с использованием Иммунофана (гексапептид (ГП) – аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин).

**Результаты.** Выявлены изменения содержания и трансформация фенотипа субпопуляций НГ, ассоциируемые с нарушениями эффекторных свойств НГ. С учетом клинико-иммунологических особенностей ОДП разработана программа таргетной иммуномодулирующей терапии для детей с ОДП с включением ГП 45 мг/мл 1 мл в/м ежедневно пять дней подряд, далее через день, на курс восемь инъекций в стандарты послеоперационного лечения. Показана клинико-иммунологическая эффективность разработанной программы: отсутствие послеоперационных осложнений, быстрая регрессия симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, сокращение объема антибиотикотерапии на фоне восстановления адекватного функционирования НГ, связанного с реорганизацией негативно трансформированных субпопуляций НГ.

**Заключение.** Позитивные клинико-иммунологические эффекты разработанной программы таргетной иммуномодулирующей терапии с включением ГП определяют целесообразность ее использования в послеоперационном периоде у иммунокомпрометированных детей раннего возраста с ОДП, что способствует уменьшению продолжительности курсов приема антибактериальных препаратов, сокращению дней пребывания пациента в стационаре и длительности реабилитационного периода.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты, дисфункции, острая деструктивная пневмония, гексапептид, иммуномодулирующая терапия, дети



## Введение

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) остаются одной из первостепенных и серьезных проблем здравоохранения, так как количество пациентов с ГВЗ не имеет тенденции к снижению как среди взрослого, так и среди детского населения и составляет 35–40% случаев среди всех хирургических заболеваний [1, 2]. На долю различных форм острой деструктивной пневмонии (ОДП) приходится от 10 до 15% от общего количества пневмоний у детей [3, 4]. Чаще всего ОДП встречается в раннем детском возрасте (1–3 года – 47,48%) и характеризуется высоким процентом летальных случаев (от 2 до 13%) или переходом в хронические формы (от 5 до 30%) [3]. Формы ОДП и клинические варианты течения болезни находятся в непосредственной зависимости от вида возбудителя, возраста пациента, иммунологической реактивности организма, что и объясняет высокую тенденцию развития ОДП в раннем детском возрасте, для которого характерны изменения в иммунном ответе, связанные с незрелостью иммунной системы (ИС) [5]. В настоящее время все чаще в практическом здравоохранении фиксируются заболевания с измененным клиническим течением, возрастает число заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, не отвечающих на стандартизированную терапию, что обусловлено дисбалансом функционирования ИС и в первую очередь дисфункциями нейтрофильных гранулоцитов (НГ) [6].

Нейтрофильные гранулоциты инициируют противобактериальную, противовирусную и противогрибковую защиту, запуская каскад реакций для реализации полноценного иммунного ответа организма. НГ – уникальная популяция многофункциональных клеток, которая осуществляет разнообразные функции: фагоцитоз, дегрануляцию, продукцию активных форм кислорода (АФК), образование внеклеточных нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей, регуляцию клеток адаптивного иммунитета. Благодаря мощному рецепторному аппарату НГ моментально отвечают на малейшие изменения в их микроокружении перестройкой фенотипа и, как следствие, модификацией функциональной активности. Такая пластичность НГ позволяет регулировать и предопределять дальнейшее течение и исход бактериального воспалительного процесса. Разнообразные фенотипические профили субпопуляций НГ способствуют проявлению различных функциональных возможностей НГ: от состояния «полной неотвечаемости» при блокаде ответа на антиген, характеризующегося неспособностью осуществлять полноценную противомикробную защиту, до гиперактивации НГ с повреждающим действием на клетки, ткани и органы, с развитием иммуногормонального и системного воспаления [7–10]. Основой иммунопатогенеза ГВЗ, не отвечающих на стандартизированные терапевтические тактики, является неполноценное функционирование НГ

в реализации иммунного ответа. Известны различные изолированные или комбинированные дефекты НГ, обусловленные нарушениями рецепторного аппарата НГ, микробицидной и фагоцитарной активности НГ [8, 11].

У детей с дисфункциями НГ, как правило, отмечаются критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности: частые, до 10–15 раз в год, острые респираторно-вирусные инфекции, осложняющиеся присоединением бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов; латентные и рецидивирующие моно- или микст-герпесвирусные инфекции с частыми обострениями хронических очагов инфекций, развитием тяжелых острых и рецидивирующих бактериальных инфекций различных органов и систем. В лечении таких пациентов используются частые (6–8 раз в год) и продолжительные курсы препаратов антибактериальной направленности как перорально, так и парентерально [6]. При ГВЗ на фоне имеющихся дефектов функционирования ИС, в частности дисфункций НГ и влияний хирургических вмешательств, агрессивное воздействие антибактериальных препаратов приводит к еще большему снижению защитных функциональных возможностей организма.

Ведутся активные научные исследования, целью которых являются поиск причин и исследование механизмов развития различных дисфункций НГ в иммунопатогенезе нетипично протекающих ГВЗ. Установлено дифференциально-диагностическое значение определения CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>- субпопуляций НГ при неонатальном сепсисе и врожденной пневмонии, выявлена взаимосвязь количества и фенотипической оснащенности этих субпопуляций у детей с ГВЗ мягких тканей и с острыми перитонитами различного течения, ассоциированными с несостоятельностью эффекторных и микробицидных функциональных механизмов НГ [13, 14].

Согласно литературным данным, использование в лечении ГВЗ иммунотропных препаратов (Ронколейкин, Бестим, Галавит, Полиоксидоний, Липоксид и др.) оказывает позитивный клинический эффект и улучшает исход заболеваний, но наибольшее количество исследований, посвященных проведению иммунотерапии при ГВЗ, проведено у взрослых пациентов и, как правило, направлено на изучение коррекции дефектов функционирования адаптивного звена ИС [15–18]. В связи с этим остается актуальной задачей поиск иммунотропных препаратов, целенаправленно модулирующих дисфункции НГ, с целью восстановления полноценной противобактериальной защиты.

Гексапептид (ГП) – аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин – является синтетическим аналогом активного центра гомона тимуса тимопозитина, который обладает всеми биологическими свойствами нативного гормона тимуса, и дейст-



вующим веществом лекарственного препарата Имунофан [19, 20]. Препарат получил широкое применение в лечении различных иммунозависимых заболеваний. ГП отличается способностью проявлять дезинтоксикационные, гепатопротекторные, антиоксидантные и иммунорегуляторные свойства – индуцирует раннюю дифференцировку Т-лимфоцитов, а также может усиливать эффективность антибактериальной терапии и ингибировать множественную лекарственную устойчивость, что является перспективным для его использования в коррекции дефектов функционирования НГ детей с нетипично протекающими ОДП для улучшения эффективности послеоперационного лечения [20, 21].

**Цель работы** – разработать программу иммуномодулирующей терапии в лечении иммунокомпрометированных детей с острой деструктивной пневмонией с последующей оценкой ее клинико-иммунологической эффективности.

## Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное контролируемое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением находились 10 детей двух – четырех лет (шесть мальчиков, четыре девочки) с диагнозом «острая деструктивная пневмония» (группа исследования), поступивших на стационарное лечение в хирургическое отделение № 1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края. У всех детей собран анамнез для выявления клинических признаков иммунокомпрометированности по программе «Иммунологический анамнез», разработанной И.В. Нестеровой (1992). В послеоперационном лечении детей, вошедших в группу исследования, использовали стандартные терапевтические подходы (антибактериальная, инфузионная и дезинтоксикационная терапия), а также дополнительно применяли разработанную нами программу иммуномодулирующей терапии, включающую ГП. Контрольную группу сравнения составили 16 условно-здоровых детей (восемь мальчиков, восемь девочек), сопоставимых по возрасту.

Иммунологическое исследование периферической крови (ПК) пациентов осуществляли после дренирования плевральной полости и при выписке, после курса комбинированной терапии. Методом проточной цитометрии (FC 500 Beckman Coulter, США) определяли количество (в %) НГ субпопуляций CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и их фенотип по интенсивности экспрессии (MFI) изучаемых рецепторов. Используются конъюгаты моноклональных антител: CD64 – FITC, CD32 – PE, CD16 – ECD, CD11b – PE, CD11b – PC5 (Beckman Coulter International S.A., Франция). Изучали фагоцитарную активность НГ с оценкой завершенности фагоцитоза с *Staphylococcus aureus* (штамм 209) по показателям: количество активно фагоцитирующих НГ (процент функциональной активности

нейтрофилов (%ФАН)); процессы захвата (фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ)); переваривающая активность (процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП)); НАДФ-оксидазная активность – по показателям NBT-теста, спонтанного и стимулированного (*S. aureus*), учитывая процент формазан-позитивных НГ (ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ); по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ) [22].

Исследования проводили с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). У всех родителей участвующих в исследовании детей было получено информированное согласие на сбор и обработку анамнестических данных, забор ПК, проведение лабораторных исследований и использование иммуномодулирующих лекарственных препаратов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ StatPlus (версия 17.0 для Windows, StatSoft Inc, США). В ходе анализа полученных данных оценивали правильность распределения выборки. Использовали методы непараметрической статистики: результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для установления значимости различий между количественными показателями независимых групп (исследуемые группы, группа сравнения) использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия определяли статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

По данным анамнеза, у 100% пациентов, вошедших в группу исследования, выявлялись критериальные признаки иммунокомпрометированности. Дети страдали острыми респираторными вирусными инфекциями длительностью более двух недель от 10 раз в год с частыми осложнениями и присоединением острой или обострением хронической бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов. У 80% пациентов отмечалось наличие персистирующей герпесвирусной инфекции первого и второго типа лабиальной локализации. При этом у всех детей выявлено снижение чувствительности к проводимой стандартной антибактериальной терапии.

При проведении иммунологического исследования у детей с ОДП на фоне незначительного лейкоцитоза ( $13,075 (11,1; 16,55) \times 10^9/\text{л}$  против  $7,25 (6,67; 8,25) \times 10^9/\text{л}$  в группе сравнения ( $p < 0,05$ )) наблюдалось увеличение количества НГ до  $70,5 (67,0; 74,0)\%$  против  $41,0 (37,0; 47,0)\%$  в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) на фоне повышения доли палочкоядерных форм НГ –  $12,5 (7,75; 17,5)\%$ , что свидетельствует о вовлечении в воспалительный процесс незрелых НГ (рис. 1).

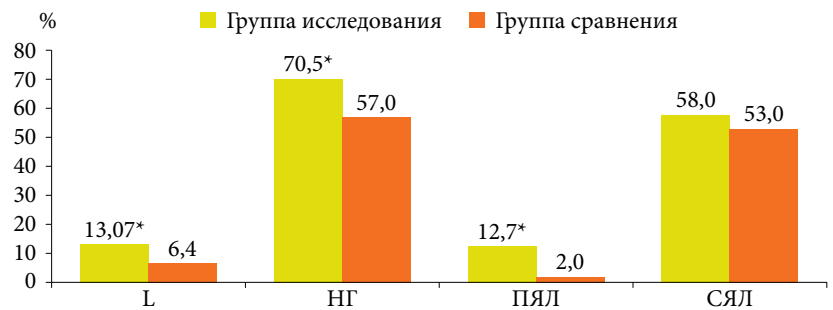




При проведении иммунофенотипирования НГ условно-здоровых детей двух – четырех лет определены две функционально значимые субпопуляции: мажорная CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, содержание которой составило 96,01 (95,58; 97,60)%, и минорная CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>, на которую приходится 1,75 (1,40; 1,93)% циркулирующих НГ. Субпопуляция CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> имела уровень экспрессии CD16 – 132,5 (119,5; 144,50), CD32 – 5,06 (4,34; 6,18), CD11b – 22,4 (22,18; 25,75) (рис. 2). Субпопуляция CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> имела более низкую MFI CD16 – 91,55 (82,18; 106,48) и не отличалась по уровню экспрессии CD32 – 6,51 (5,02; 8,92) и CD11b – 19,8 (13,40; 26,93) от мажорной субпопуляции, но была дополнительно хорошо оснащена CD64-рецептором (MFI CD64 – 9,35 (9,24; 9,57)) (рис. 3). При изучении показателей ПК детей с ОДП установлено снижение содержания мажорной субпопуляции НГ в 1,7 раза (до 55,77 (35,24; 74,83),  $p < 0,05$ ) относительно показателей группы сравнения. При этом отмечалось уменьшение плотности экспрессии CD16 (112,25 (86,15; 115,75),  $p < 0,05$ ) и CD11b (15,2 (14,7; 15,55),  $p < 0,05$ ) с неизменным MFI CD32 ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

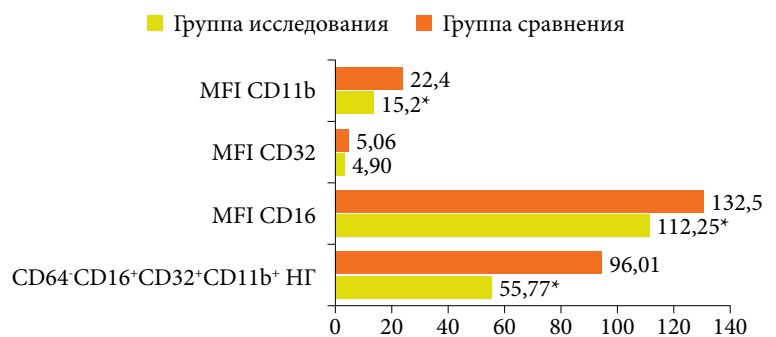
Содержание минорной субпопуляции CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> НГ увеличилось в 30 раз (до 52,6 (41,78; 54,99)) против 1,75 (1,40; 1,93) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В данной субпопуляции в группе исследования зарегистрирован сниженный в три раза уровень экспрессии CD64 (3,1 (2,94; 3,43)) по сравнению с показателями условно-здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Напротив, MFI CD11b статистически значимо увеличивался до 31,2 (27,3; 35,2) против 19,8 (13,40; 26,93) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), в отношении уровня экспрессии рецепторов CD16 и CD32 выявлена тенденция к увеличению ( $p_{1,2} > 0,05$ ) (рис. 3).

Изменения соотношения содержания функционально значимых субпопуляций и негативная трансформация их фенотипа отразились на способности НГ полноценно осуществлять эффекторные функции. Так, при оценке фагоцитарной функции НГ при ОДП выявлено неадекватное повышение активно фагоцитирующих НГ (%ФАН 60,0 (47,0; 67,0)% против 55,3 (54,0; 57,0)%,  $p < 0,05$ ) у условно-здоровых детей. При этом были снижены показатели поглотительной способности НГ: ФЧ – 2,9 (2,7; 3,3) против 4,1 (3,7; 5,7),  $p < 0,05$ ; ФИ – 1,8 (1,3; 1,9) против 2,5 (1,8; 3,3) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Также выявлено снижение процессов переваривания: %П – 46,9 (40,7; 49,9)% против 61,62 (57,9; 62,9)% и ИП – 0,8 (0,3; 1,03) против 1,57 (1,37; 1,88) в группе сравнения ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). В то же время в группе с ОДП отмечалось значительное увеличение спонтанной (%ФПКсп – 6,0 (4,5; 14,0)% против 3,5 (3,0; 4,0)% у условно-здоровых детей, СЦИсп – 0,15 (0,1; 0,3) относительно 0,07 (0,01; 0,08) у группы сравнения ( $p_1 > 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ) и индуцированной активности НАДФ-оксидаз (%ФПКст – 19,5 (5,0; 36,8)%



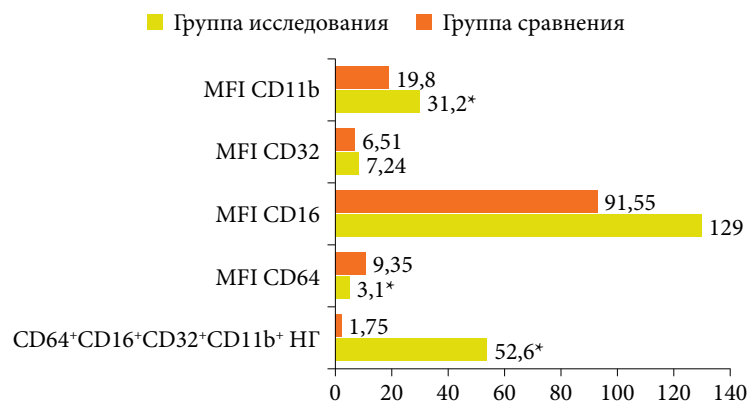
\* Различия показателей по сравнению с условно-здоровыми детьми (группа сравнения),  $p < 0,05$ .

Рис. 1. Содержание общего числа лейкоцитов и количества НГ периферической крови у детей с ОДП



\* Различия показателей по сравнению с условно-здоровыми детьми (группа сравнения),  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Содержание и фенотипические особенности субпопуляции CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> у детей двух – четырех лет с ОДП



\* Различия показателей по сравнению с условно-здоровыми детьми (группа сравнения),  $p < 0,05$ .

Рис. 3. Содержание и фенотипические особенности субпопуляции CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> у детей двух – четырех лет с ОДП

против 4,5 (4,0; 7,0)%) у условно-здоровых детей (СЦИст – 0,6 (0,16; 1,1)) относительно 0,17 (0,1; 0,2) у группы сравнения ( $p_{1,2} > 0,05$ ) с сохранением резервного микробицидного потенциала, о чем свидетельствует КМ – 2,1 (2,0; 3,8) (рис. 4).

На основе данных, полученных при сборе анамнеза, и особенностей выявленных дефектов функционирования системы НГ разработана программа таргетной иммуномодулирующей терапии для детей с нетипично протекающей острой деструктивной пневмонией



в возрасте от двух до четырех лет, органично включенная в комплексную послеоперационную терапию (рис. 5).

При клиническом анализе использования иммуномодулирующей терапии с включением ГП в комплексном лечении детей двух – четырех лет с нетипично протекающей ОДП были определены положительные эффекты. Так, при поступлении у пациентов преобладали синдромы дыхательной и сердечной недостаточности, а также интоксикационный синдром. В группе исследования

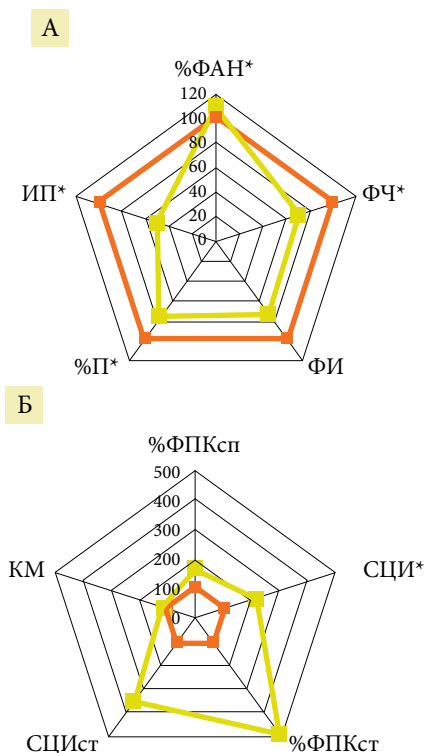
нормализация температурной реакции и отсутствие симптомов интоксикации фиксировались к шестым (пятым; седьмым) суткам пребывания в стационаре. Регрессия симптомов дыхательной недостаточности наблюдалась на пятый (четвертый; шестой) день послеоперационного периода, при этом купирование плеврального выпота наблюдалось на восьмые (седьмые; девятые) сутки послеоперационного периода. Наличие послеоперационных осложнений у детей группы исследования не зафиксировано.

Клиническая эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии сопровождалась позитивными изменениями иммунологических показателей, характеризующих восстановление эффекторных функций системы НГ. Так, отмечалось увеличение уровня НГ мажорной субпопуляции CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> до 88,9 (87,2; 90,5)% против 55,77 (35,24; 74,83)%, выявляемых до лечения ( $p < 0,05$ ). Также отмечались увеличение плотности экспрессии CD16 и CD11b ( $p_{1,2} < 0,05$ ) и тенденция к увеличению MFI CD32 ( $p > 0,05$ ). При этом было зафиксировано значительное снижение (в 40 раз) минорной CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-субпопуляции НГ до уровня значений условно-здоровых детей на фоне трансформации фенотипа: выявлено увеличение уровня экспрессии CD64 в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) и CD32 – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), снижение MFI CD11b в 1,3 раза в сравнении с показателями до лечения ( $p > 0,05$ ) с неизменным MFI CD16 (табл. 1).

Однако не все исследуемые показатели (уровень мажорной субпопуляции и уровень экспрессии CD64 в минорной субпопуляции) восстановились до показателей группы сравнения. Возможно, глубина дефектов функционирования системы НГ у иммунокомпromетированных пациентов требует более длительного курса иммуномодулирующей терапии для полноценного восстановления функционирования ИС.

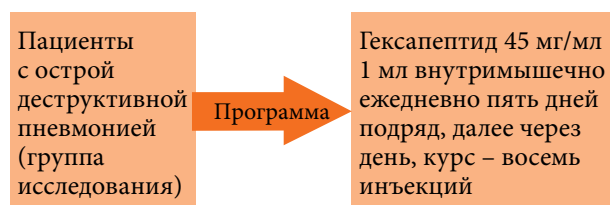
Анализ показателей фагоцитарной и микробицидной активности НГ выявил: повышение переваривающей активности %П – 55,4 (50,9; 55,7)% против 46,9 (40,7; 49,9)% до лечения; усиление процессов захвата ФЧ – 3,5 (3,4; 3,7) против 2,9 (2,7; 3,3) до лечения ( $p < 0,05$ ); ФИ – 2,1 (1,7; 2,3) против 1,8 (1,3; 1,9) ( $p > 0,05$ ) до лечения при неизменяющемся количестве активно фагоцитирующих НГ (%ФАН – 64,0 (61,0; 67,0)% против 60,0 (47,0; 67,0)% до лечения,  $p > 0,05$ ). При этом восстанавливался баланс НАДФ-оксидаз, регистрируемый в спонтанном NBT-тесте, отмечалось снижение %ФПКсп (3,0 (2,0; 4,0)%,  $p < 0,05$ ) и СЦИсп (0,11 (0,08; 0,130),  $p < 0,05$ ) до уровня условно-здоровых детей. В стимулированном NBT-тесте наблюдалась тенденция к снижению показателей %ФПКст (11,5 (8,8; 14,2)%,  $p > 0,05$ ) и СЦИст (0,34 (0,25; 0,42),  $p > 0,05$ ), регистрируемых до лечения, с сохранением резервного микробицидного потенциала КМ – 4,7 (4,05; 5,3).

■ Группа исследования    ■ Группа сравнения



\* Различия показателей по сравнению с условно-здоровыми детьми (группа сравнения),  $p < 0,05$ .

**Рис. 4. Фагоцитарная (А) и микробицидная НАДФ-зависимая (Б) активность нейтрофильных гранулоцитов детей с острой деструктивной пневмонией двух – четырех лет**



**Рис. 5. Программа иммуномодулирующей терапии с применением гексапептида в лечении детей с нетипично протекающими острыми деструктивными пневмониями**

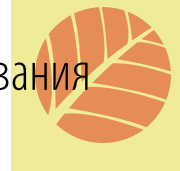


Табл. 1. Особенности трансформации фенотипа субпопуляций CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов детей с острой деструктивной пневмонией до и после курса иммуномодулирующей терапии (Me (Q1; Q3))

	Группа сравнения	Группа исследования до лечения	Группа исследования после лечения
<b>CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> НГ</b>			
НГ, %	96,0 (95,6; 97,6)	55,77* (35,2; 74,8)	88,9*^ (87,2; 90,5)
MFI CD16	132,5 (119,5; 144,5)	112,25* (86,1; 115,7)	151,0^ (141,0; 177,0)
MFI CD32	5,1 (4,3; 6,2)	4,9 (3,7; 6,2)	6,8 (5,9; 7,2)
MFI CD11b	22,4 (22,2; 25,7)	15,2* (14,7; 15,5)	20,7 (14,9; 29,7)
<b>CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> НГ</b>			
НГ, %	1,8 (1,4; 1,9)	52,6* (41,8; 54,9)	1,3^ (0,9; 2,7)
MFI CD64	9,35 (9,2; 9,6)	3,1* (2,94; 3,43)	7,2*^ (5,2; 7,7)
MFI CD16	91,55 (82,2; 106,5)	129 (83,5; 131,0)	117 (74,7; 140,0)
MFI CD32	6,51 (5,1; 8,9)	7,2 (5,63; 7,7)	10,3^ (7,9; 15,1)
MFI CD11b	19,8 (13,4; 26,9)	31,2* (27,3; 35,2)	23,9 (22,9; 33,8)

\* Значимость отличий показателей от значений группы сравнения,  $p < 0,05$ .

^ Значимость отличий показателей группы исследования до лечения от показателей после лечения,  $p < 0,05$ .

Таким образом, получены позитивные клинико-иммунологические эффекты, демонстрирующие целесообразность использования иммуномодулирующей таргетной терапии с включением ГП в комплексном лечении детей с ОДП.

### Обсуждение

Позитивные эффекты ГП обусловлены особенностями связывания ГП с разными мембранными рецепторами НГ, что приводит к активации различных механизмов передачи сигнала, в результате которого наблюдаются перестройка негативно трансформированного фенотипа функционально значимых субпопуляций НГ при ОДП и восстановление эффекторных функций НГ.

В частности, доказано векторное действие ГП на клетки ИС, в том числе на НГ, через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) нейронального типа [23, 24]. Показано модулирование функциональной активности НГ при воздействии на nAChRs НГ в условиях эксперимента *in vivo* на мышах [25]. Кроме того, ГП (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) как синтетический аналог активного центра гормона тимопоэтина может аналогично пентапептиду (аргинил-лизил-аспартил-валил-тирозил) гормона тимуса тимопоэтина – тимопентина (TP5) напрямую связываться с молекулами ГКГС второго типа HLA-DR. Возможность такого связывания показана в экспериментальных исследованиях меченого TP5 (продемонстрировано прямое связывание флуоресцентно меченого TP5 с HLA-DR) и подтверждена ингибированием меченым TP5 [26]. Молекулярный анализ дополнил это открытие об изменении сайта связывания в бороздке HLA-DR с валином (Val), который играет роль якоря первого типа, необходимого для связывания TP5 с HLA-DR [26]. Приведенные данные доказывают возможность таргетного иммуномодулирующего воздействия ГП на негативно трансформированные

субпопуляции НГ и дефектные эффекторные функции НГ при нетипично протекающих ОДП.

Таким образом, нами показано, что ГП демонстрирует мягкие иммуномодулирующие эффекты, восстанавливая эффекторную фагоцитарную функцию НГ и позитивно изменяя количество и фенотип функционально значимых субпопуляций. Подтвержденные иммунорегуляторные и дезинтоксикационные эффекты препарата Имунофан определяют целесообразность его использования у иммунокомпрометированных детей с ОДП, не отвечающих на стандартную терапию.

### Заключение

Накопленный опыт и новые диагностические технологии позволяют детально изучать механизмы возникновения дефектов функционирования НГ при различных нетипично протекающих заболеваниях. Многие внутренние и внешние факторы способствуют возникновению дисфункций НГ, приводящих к повышенной заболеваемости и распространенности тяжелых ГВЗ как у взрослых лиц, так и у детей. ОДП – одно из наиболее тяжелых ГВЗ детского возраста, в лечении которого необходимо сочетать различные терапевтические тактики, направленные на ликвидацию возбудителя, дезинтоксикацию организма, восстановление гомеостаза и в том числе целенаправленную регуляцию иммунного ответа.

С нашей точки зрения, определение негативных трансформаций содержания и фенотипов CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>- и CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>- субпопуляций НГ при различных нетипично протекающих ГВЗ представляет собой новый диагностический метод для определения полноценного или дефектного участия НГ в воспалительном процессе. При этом необходим подбор иммуномодулирующей терапии направленного действия с целью переориентации негативно трансформированных фенотипов различных субпопуляций НГ, которая могла бы быть



включена в комплексное послеоперационное лечение ГВЗ.

Разработанная программа таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении детей с нетипично протекающей ОДП проявила свою высокую клинико-иммунологическую эффективность. Использование ГП в послеоперационном лечении позволило реорганизовать негативные трансформации НГ с восстановлением их функциональной активности. Восстановление функциональной активности и эффекторных функций НГ привело к позитивным клиническим эффектам: раннее купирование интоксикационного синдрома, более ранняя регрессия симптомов дыхательной недостаточности и отсутствие послеопера-

ционных осложнений. Такая динамика способствует сокращению дней пребывания пациента на стационарном лечении, уменьшению продолжительности курсов приема антибактериальных препаратов и сокращению длительности реабилитационного периода.

В связи с вышесказанным включение ГП, являющегося активной субстанцией препарата Имунофан, в послеоперационное лечение детей раннего возраста с ОДП на фоне дисфункций НГ клинически и иммунологически обосновано. 🍌

## Финансирование

*Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.*

## Литература

1. Алексеев А.А., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. и др. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии): практическое руководство. СПб.: СпецЛит, 2020.
2. Новосельцева Т.Д., Бакулина Л.С., Корчагина С.А., Калашникова А.П. Проблема гнойной инфекции в оториноларингологии на современном этапе. Многопрофильный стационар. 2020; 7 (1): 106–108.
3. Белобородова Н.В., Тараканов В.А., Барова Н.К. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (2): 66–71.
4. Вечеркин В.А., Тома Д.А., Птицын В.А., Коряшкин П.В. Деструктивные пневмонии у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019; 9 (4): 108–115.
5. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Абатурова Н.И., Бабич В.Л. Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы. Современная педиатрия. 2016; 3 (75): 74–84.
6. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Малиновская В.В. Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта. Под ред. А.С. Симбирцева, Г.В. Лавренова. СПб.: Диалог, 2018.
7. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (1): 7–18.
8. Malech H.L., De Leo F.R., Quinn M.T. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. Methods Mol. Biol. 2020; 2087: 3–10.
9. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., et al. Update on neutrophil function in severe inflammation. Frontiers in Immunology. 2018; 9: 2171.
10. Silvestre-Roig C., Fridlender Z. G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease. Trends in Immunology. 2019; 40 (7): 565–583.
11. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В. и др. Взаимосвязь фенотипа и метаболизма нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода. Инфекция и иммунитет. 2017; 7 (3): 259–270.
12. De Oliveira-Junior E.B., Bustamante J., Newburger P.E., Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. Immunology. 2011; 73 (5): 420–427.
13. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Митропанова М.Н. и др. Экспериментальное переориентирование фенотипа функционально значимых субпопуляций и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов детей с гнойно-воспалительными заболеваниями под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида в системе in vitro. Медицинская иммунология. 2021; 23 (1): 49–62.
14. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В. и др. Ремоделирование фенотипа субпопуляций CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов при врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17) 1: 48–53.
15. Останин А.А., Черных Е.Р. Цитокинотерапия Ронколейкином® в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций: пособие для врачей. СПб.: Альтер Эго, 2009.
16. Бурков И.В., Царегородцев А.Д., Коренькова С.И. Эффективность препарата галавит при внутримышечном введении у детей старше 6 лет с гнойными хирургическими заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008; 53 (4): 78–83.
17. Примбеков С.Ш. Опыт лечения хирургической инфекции с использованием полиоксидония. Медицина и экология. 2012; 2 (63): 10–15.



18. Минаев С.В., Моторина Р.А., Тимофеев С.В. Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009; 54 (5): 93–98.
19. Lebedev V.V., Novikov S.A. Hydrophilic hexapeptide imunofan as a hyperactive regulator of transport proteins for multiple drug resistance. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006; 142 (6): 693–695.
20. Bobrysheva I.V. Immunomodulator Imunofan affects cell profile of morphofunctional zones of rat thymus and delays its age-related involution. Bulletin of Russian State Medical University. 2016; 3: 34–38.
21. Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В. и др. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей. Медицинская иммунология. 2020; 22 (4): 741–750.
22. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. Краснодар, 2017.
23. Venkatasubramanian K., Audhya T., Goldstein G. Binding of thymopoietin to the acetylcholine receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986; 83 (10): 3171–3174.
24. Mulcahy M.J., Lester H.A. Granulocytes as models for human protein maker identification following nicotine exposure. J. Neurochem. 2017; 142 (2): 151–161.
25. Serov D., Tikhonova I., Safronova V., Astashev M. Calcium activity in response to nAChR ligands in murine bone marrow granulocytes with different Gr-1 expression. Cell Biol. Int. 2021; 45 (7): 1533–1545.
26. Liu Z., Zheng X., Wang J., Wang E. Molecular analysis of thymopentin binding to HLA-DR molecules. PLoS One. 2007; 2 (12): e1348.

### The Target Immunocorrection of Two Negatively Transformed Subsets of Neutrophilic Granulocytes of Young Children with Acute Destructive Pneumonia

I.V. Nesterova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, G.A. Chudilova, PhD<sup>1</sup>, V.N. Chapurina<sup>1</sup>, S.V. Kovaleva, PhD<sup>1</sup>, L.V. Lomtatidze, PhD<sup>1</sup>, Yu.V. Teterin<sup>1</sup>, N.K. Barova, PhD<sup>1</sup>, V.A. Tarakanov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

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

**Introduction.** Acute destructive pneumonia (ADP) is a severe purulent-inflammatory disease of early childhood associated with defects in the immune system, in particular of neutrophil granulocytes (NG). In the treatment of ADP, it is necessary to combine various surgical and therapeutic tactics aimed at eliminating the pathogen, detoxifying the body and regulating the immune response.

**Aim** – to develop a program of immunomodulatory therapy in the treatment of immunocompromised children with acute destructive pneumonia, with subsequent evaluation of its clinical and immunological effectiveness.

**Material and methods.** The study group including of 10 immunocompromised children 2–4 years old with ADP. The comparison group – 16 conditionally healthy children 2–4 years old. The content of CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> and CD64<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD32<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> NG subsets and phenotype by receptor expression density (MFI) (FC 500 "Beckman Coulter", USA), phagocytic and NADHP-oxidase microbicidal function before and after complex treatment, including surgical and therapeutic treatment and immunotherapy by Imunofan (Hexapeptide – arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine; HP).

**Results.** The defects of NG functioning were revealed: changes in the content and transformation of the phenotype of functionally significant NG subsets associated with violations of the effector and microbicidal properties of NG. Taking into account the clinical and immunological features of ADP, the program of targeted immunomodulatory therapy has been developed for children with ADP: HP 45 mg/ml 1 ml/m daily for 5 consecutive days, then every second day, for a course during – 8 injections. This program was included in the postoperative treatment. The clinical and immunological efficacy of the developed program was shown: there was no postoperative complications, rapid regression of symptoms of intoxication and respiratory failure, a reduction in the volume of antibiotic therapy against the background of the restoration of adequate functioning of NG, associated with reorganization of negatively transformed functionally significant subpopulations of NG.

**Conclusion.** The positive clinical and immunological effects of the developed program of targeted immunomodulatory therapy with the inclusion of HP determines the expediency of its use in immunocompromised young children with ADP in the postoperative period, which contributes to reducing the duration of courses of taking antibacterial drugs, reducing the days of the patient's inpatient treatment and the duration of the rehabilitation period.

**Key words:** neutrophilic granulocytes, dysfunction, acute destructive pneumonia, hexapeptide, immunomodulatory therapy, children



# Персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями: клинический опыт детского иммунолога

Н.Б. Мигачёва, д.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачёва, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачёва Н.Б. Персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями: клинический опыт детского иммунолога. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 44–50.

*Проблема рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ) у детей является актуальным вопросом для обсуждения в отечественной и международной медицинской литературе, преимущественно с позиций определения частоты их эпизодов и необходимости использования противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Тактика ведения таких пациентов требует персонализированного подхода как в диагностике, так и в лечении. Особую категорию составляют дети с персистирующими герпесвирусными инфекциями, при которых назначение противовирусных препаратов с иммуномодулирующими свойствами является обоснованным и целесообразным. В статье представлены данные международных и отечественных исследований по применению инозина пранобекса в программах лечения детей с РРИ, а также собственный опыт использования препарата Гроприносин®-Рихтер в практике детского иммунолога.*

**Ключевые слова:** дети, рецидивирующие респираторные инфекции, персистирующие вирусные инфекции, иммунотерапия, инозин пранобекс, Гроприносин®-Рихтер

## Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее часто встречающимися инфекционными заболеваниями на территории Российской Федерации и самой частой причиной обращений за медицинской помощью в амбулаторной педиатрии. При этом ежегодное количество ОРИ у каждого ребенка зависит от множества факторов: возраста, климатических, экологических, социально-экономических условий, посещения ребенком орга-

низованного детского коллектива, особенностей его питания, наконец, наличия у него различных сопутствующих заболеваний и фоновых состояний [1]. В среднем количество ОРИ составляет от трех до пяти эпизодов в год и достоверно выше в группах детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников. В то же время часть детей (по зарубежным данным – 10–15%, по российским – до 40%) болеют респираторными инфекциями значительно чаще и тяжелее, чем их сверстники [2, 3].



Таких детей в России традиционно принято выделять в особую группу диспансерного наблюдения – группу часто и длительно болеющих (ЧБД) и рассматривать их как угрожаемых по формированию хронических бронхолегочных заболеваний. В международной медицинской практике отсутствует понятие ЧБД, однако проблема рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ) у детей актуальна во всем мире, особенно на фоне продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Эти пациенты наблюдаются специалистами различного профиля (педиатры, инфекционисты, оториноларингологи, пульмонологи, аллергологи-иммунологи) и часто получают большое количество необоснованных диагностических манипуляций и лекарственных назначений. При этом до настоящего времени в научной медицинской литературе ведется активная дискуссия не только в отношении определения понятия РРИ и их допустимой частоты у детей разного возраста, но и по поводу показаний и объемов требуемого диагностического и терапевтического вмешательства.

### **Клиническая характеристика детей с рецидивирующими респираторными инфекциями**

Большинство исследователей, изучающих проблему РРИ у детей, склонны считать пограничным значением восемь эпизодов в год для детей младше трех лет и шесть эпизодов в год для детей более старшего возраста при отсутствии у них каких-либо очевидных патологических состояний, лежащих в основе частых ОРИ. В первую очередь речь идет о первичных иммунодефицитах и генетических заболеваниях (муковисцидоз, первичная цилиарная дисфункция, аутовоспалительные синдромы и пр.), для которых помимо высокой частоты характерны тяжелое течение инфекционных заболеваний, высокая вероятность развития осложнений и практически неизбежная потребность в назначении антибактериальной терапии. Сигналами тревоги («красными флагами») в подобных ситуациях являются такие критерии, как ранний дебют (как правило, на первом году жизни), вовлечение в патологический процесс различных систем организма, необычные (часто условно-патогенные) возбудители инфекционных заболеваний, отставание в физическом развитии и тяжелое, иногда генерализованное, течение инфекционного процесса. Такие дети, безусловно, нуждаются в проведении генетического и иммунологического обследования для уточнения диагноза и последующем наблюдении и лечении у специалистов [5, 6].

Кроме того, многочисленные исследования подтверждают, что наличие у ребенка хронических заболеваний ЛОР-органов (хронического тонзиллита, аденоидита, риносинусита), респираторной аллергии (аллергического ринита, бронхиальной

астмы), персистирующей инфекции (герпесвирусной инфекции, инфицирования микобактериями туберкулеза), нарушений питания значительно повышает чувствительность ребенка к инфекционным заболеваниям и может стать причиной РРИ [3, 5–7]. Эти дети, как правило, не имеют серьезных дефектов функционирования иммунной системы и требуют проведения обследования, направленного не на изучение иммунного статуса, а на выявление индивидуальных причин высокой заболеваемости в соответствии с клиническими проявлениями (консультация оториноларинголога, аллерготестирование, обследование на наличие персистирующих инфекций и паразитарных инвазий, исследование нутритивного статуса). В этом случае дифференцированный подход к ведению таких пациентов, основанный на индивидуальном лечении ребенка в соответствии с выявленной патологией (базисная противоаллергическая терапия, консервативное лечение у оториноларинголога, лечение специфической инфекции, коррекция нутритивного статуса и т.д.), дает возможность добиться длительного клинического эффекта и избежать излишнего назначения антибактериальных препаратов. По сути это представляет собой персонифицированный алгоритм ведения детей с РРИ, основанный на концепции современной 4П-медицины.

Особое место в группе детей с РРИ занимают пациенты с персистирующими инфекциями, в первую очередь герпесвирусными, роль которых в формировании хронических и рецидивирующих воспалительных заболеваний респираторного тракта в настоящее время активно обсуждается. Так, по данным многочисленных исследований, от 40 до 100% детей с РРИ инфицированы вирусами простого герпеса (ВПГ), герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), цитомегаловирусами (ЦМВ) и вирусами Эпштейна – Барр (ВЭБ), причем почти в половине случаев имеют место признаки активной инфекции [7, 8]. Показано, что в группе детей с хроническим аденоидитом и аденотонзиллитом инфицирование герпесвирусами (ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6) выявлялось в 65% случаев, причем у инфицированных пациентов чаще выявляли гипертрофию глоточной миндалины, рекуррентные респираторные инфекции, увеличение шейной группы лимфоузлов, рецидивирующие отиты и неудовлетворенность результатами консервативного лечения [9]. В контексте обсуждаемого вопроса очевидно, что герпесвирусы могут оказывать негативное воздействие на течение респираторных заболеваний у детей различными способами: подавляя реализацию системного иммунного ответа ребенка (показано снижение у инфицированных детей уровней сывороточного IgA, альфа- и гамма-интерферонов), а также нарушая систему мукозального иммунитета и местные защитные функции, включая изменение микробиома слизистых оболочек [10].



Полученные данные подтверждают необходимость обследования детей с РРИ и хроническими заболеваниями ЛОР-органов на предмет выявления инфицирования герпесвирусами и, в случае подтверждения активного течения персистирующих вирусных инфекций, включения в комплекс лечения пациентов курсов эффективной этиотропной терапии.

## **Иммунологические особенности детей с РРИ и роль иммунотерапии в программах их лечения и реабилитации**

Как уже было отмечено ранее, в подавляющем большинстве случаев дети с РРИ не имеют иммунодефицитных состояний, по-видимому, речь в этом случае идет о временном дисбалансе регуляторных факторов иммунитета и транзиторной функциональной нестабильности иммунной системы, определяющей повышенную восприимчивость к инфекциям. В то же время доказано, что частые ОРВИ, особенно тяжело протекающие, следующие одна за другой, оказывают на организм ребенка дополнительное негативное воздействие, способствуя снижению его функциональной иммунологической резистентности [3, 6, 10]. Такие признаки иммунного дисбаланса выявляются при проведении иммунологического обследования детей с РРИ в виде снижения количества и функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов, НК-клеток, изменения синтеза цитокинов с преобладанием продукции провоспалительных медиаторов, нарушения показателей антимикробной резистентности, транзитного дефицита сывороточных IgG и IgA. Кроме того, при частых ОРВИ формируются нарушения в системе местного иммунитета, в частности снижение содержания секреторного IgA и способности к выработке интерферона, что приводит к снижению эффективности мукозального иммунитета, персистенции микроорганизмов в дыхательных путях и способствует развитию хронического воспаления [10–12].

В связи с этим применение противовирусных препаратов с иммуноотропной активностью в группе детей с РРИ, особенно протекающими на фоне персистирующих герпесвирусных инфекций, является целесообразным и дает возможность снизить частоту и тяжесть респираторных заболеваний, уменьшить вероятность развития возможных осложнений и возникновения потребности в антибактериальной терапии [11]. Однако применение любого лекарственного средства в педиатрической практике предполагает ориентацию на его высокую эффективность, подтвержденную с позиций современной доказательной медицины, и безопасность, выявленную в ходе клинических исследований. Наиболее обоснованным выбором в данном случае может являться использование препарата Гроприносин® (инозин пранобекс компании

«Гедеон Рихтер»), обладающего прямой противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами [13].

Противовирусное действие инозина пранобекса обусловлено нарушением синтеза вирусной РНК, что определяет широкий спектр действия препарата: грипп, парагрипп, риновирусная, аденовирусная инфекции и другие ОРВИ, герпесвирусные инфекции, корь, папилломавирусная инфекция, контактный моллюск и т.д. [14]. Кроме того, дополнительный противовирусный эффект препарата Гроприносин® связан с его активностью в усилении специфического и неспецифического противовирусного иммунитета. Иммуномодулирующий эффект инозина пранобекса подтвержден в ходе многочисленных исследований и заключается в активации механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета: повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и НК-клеток, усиление их дифференцировки и пролиферации, продукции эндогенного интерферона и антителообразования. Показаны также изменение секреции про- и противовоспалительных цитокинов лимфоцитами под действием инозина пранобекса, активация системы комплемента, усиление хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов и их фагоцитирующей активности [15, 16]. Важно, что препарат позволяет корректировать функциональную активность именно тех звеньев иммунного ответа, которые имеют отклонения у детей с РРИ, особенно с персистирующими вирусными инфекциями. В исследованиях была доказана высокая безопасность инозина пранобекса: отсутствие антигенности, иммуномодулирующее действие с обеспечением адекватного физиологического иммунного ответа без гиперстимуляции даже при повторных и длительных курсах [10].

Клиническая эффективность и безопасность инозина пранобекса были продемонстрированы в исследованиях пациентов разного возраста с различными патологическими состояниями. В ходе недавнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у взрослых пациентов с клиническими проявлениями ОРВИ, включая лабораторно подтвержденные инфекции, вызванные вирусами гриппа А и В, парагриппа первого и третьего типов, аденовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, было выявлено статистически значимое сокращение продолжительности заболевания у пациентов младше 50 лет с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения [17].

Большой положительный опыт накоплен и при использовании препарата Гроприносин® для лечения гриппа и других ОРВИ в педиатрической практике, в том числе у детей с РРИ [18–20]. Показаны облегчение тяжести течения ОРВИ в этой группе детей, сокращение их продолжительности, уменьшение частоты эпизодов. Более того, уникальное





сочетание прямой противовирусной и иммуномодулирующей активностей препарата обеспечивает его высокую эффективность в лечении острых инфекций, вызванных различными герпесвирусами (инфекционный мононуклеоз, лабиальный герпес, ветряная оспа), и хронических персистирующих вирусных инфекций, включая рецидивирующий лабиальный и генитальный герпес, папилломавирусную инфекцию, контагиозный моллюск [14, 21–23]. Во всех проанализированных исследованиях были также продемонстрированы хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных нежелательных явлений при его применении, в том числе детской формы (сиропа).

С учетом сохранения эпидемической ситуации, связанной с новой коронавирусной инфекцией, большой научный и практический интерес представляет потенциальная эффективность инозина пранобекса в лечении COVID-19. К настоящему времени получен первый опыт его использования для раннего лечения лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции у пожилых пациентов в нескольких домах престарелых в Чехии [24]. В учреждениях, где применяли инозин пранобекс в течение периода эпидемии, коэффициент летальности оказался достоверно ниже, чем в учреждениях, где этот препарат не использовали (18% и 7,5% соответственно, отношение шансов 2,8). Полученные результаты, безусловно, заслуживают внимания и требуют проведения более масштабных клинических исследований, в том числе в детской популяции [25]. Анализ предшествующих исследований демонстрирует дополнительные преимущества использования инозина пранобекса в группе детей с РПИ с точки зрения потенциальной защиты от новой коронавирусной инфекции.

### Клинический случай

Мальчик, 4,5 лет. Мама обратилась в детский консультативно-диагностический центр г. Самары в сентябре 2021 г. на прием к детскому иммунологу с жалобами на частые «простудные» заболевания. Из анамнеза: ребенок от первой благополучно протекавшей беременности. Наследственный анамнез отягощен (у мамы хронический тонзиллит, в детстве часто болела «простудными» заболеваниями, у папы – поллиноз). Грудное вскармливание до 4 месяцев, график вакцинации неполный, смещен на возраст после 12 месяцев. На первом году два раза перенес ОРВИ, осложненные острым катаральным отитом, один раз получал антибиотик. После первого года жизни болел три-четыре раза в год, легко, без осложнений, преимущественно в виде ринофарингита, после двух лет – с симптомами аденоидита. В два с половиной года (осенью) начал посещать детский сад, после чего стал ежемесячно болеть респираторными инфекциями. Перенес несколько эпизодов ОРВИ, аденоидита, отита, ларин-

готрахеита, стоматита. Дважды отмечались проявления лабиального герпеса, которые купировались в течение пяти – семи дней на фоне использования топических противовирусных препаратов. В течение последнего года три раза получал курсы системной антибактериальной терапии. Ребенок отнесен в группу часто болеющих детей, наблюдается оториноларингологом с диагнозом «хронический аденоидит», при каждом эпизоде острой респираторной инфекции получает лечение противовирусными и топическими антибактериальными препаратами. Кроме того, по рекомендации педиатра были проведены несколько курсов иммунотерапии индукторами интерферона и бактериальными лизатами. В связи с отсутствием эффекта от лечения родители обратились за консультацией к детскому иммунологу для дополнительного обследования и лечения.

При осмотре: состояние и самочувствие ребенка удовлетворительные, правильного телосложения, вес 18 кг, рост 109 см, температура тела 36,7 °С. Кожа сероватого цвета, сухая, с признаками фолликулярного кератоза, видимые слизистые бледно-розовые, умеренной влажности. Носовое дыхание несколько затруднено, выделения скудные, слизистого характера, в зеве – застойная гиперемия, увеличение и отек небных миндалин, на слизистой оболочке нижней губы – афта с серым налетом диаметром до 0,5 см. Пальпируются подчелюстные, шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы до 1 см в диаметре, подвижные, безболезненные. На коже передней поверхности грудной клетки и внутренней поверхности левого плеча обнаружены две крупные папилломы до 6 мм в диаметре (мама пояснила, что папилломы появились более года назад, медленно увеличиваются в размере, но опасений у родителей не вызывают, в связи с чем ранее не являлись предметом обращения к врачу). Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 107 в минуту, дыхание везикулярное, частота – 28 в минуту. Живот несколько вздут, безболезненный, физиологические отправления в норме.

В результате анализа общеклинических исследований (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования, УЗИ органов брюшной полости) по амбулаторной карте ребенка был выявлен лимфоцитоз до 68–72% и периодическое снижение уровня гемоглобина до 102–104 г/л.

С учетом жалоб на частые ОРВИ, данных анамнеза (преимущественно нетяжелое течение ОРВИ, рецидивирующий стоматит, лабиальный герпес, наличие хронического аденоидита, кожных папиллом, отсутствие осложнений и тяжелых генерализованных бактериальных инфекций), лабораторных показателей (анемия, лимфоцитоз) был выставлен диагноз: «Рецидивирующие респираторные инфекции. Хронический аденоидит. Хроническая ассо-



цированная герпетическая и папилломавирусная инфекция. Железодефицитная анемия. Вторичное иммунодефицитное состояние».

Поскольку необходимость в проведении иммунотерапии у данного пациента не вызывала сомнения, а неэффективность предыдущих курсов лечения, вероятно, была связана с недооценкой роли персистирующей вирусной инфекции, в качестве основного препарата для коррекции был выбран инозин пранобекс (сироп Гроприносин®-Рихтер), назначенный в дозе 6 мл три раза в день после еды в течение 10 дней. Кроме того, дополнительно предложена программа реабилитационных мероприятий (рациональное питание, закаливание, элиминационно-ирригационная терапия, курс консервативного лечения у оториноларинголога, использование витаминно-минерального комплекса и препаратов железа), а также рекомендована консультация дерматовенеролога для выбора метода удаления папиллом. Родителям было рекомендовано проведение дополнительного обследования: уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), комплекс иммуноферментных и ПЦР-исследований на персистирующие вирусные инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса шестого типа) с последующей повторной консультацией аллерголога-иммунолога.

Результаты исследования подтвердили наличие у ребенка персистирующей герпесвирусной инфекции (высокие титры IgG к ВПГ и ЦМВ) на фоне незначительно сниженного уровня сывороточного IgA (0,4 г/л), поэтому с учетом противовирусного и иммуномодулирующего эффекта сиропа Гроприносин®-Рихтер было принято решение продолжить его прием до одного месяца в поддерживающей дозе 10 мл/сут. На контрольном приеме у педиатра через три месяца у ребенка отмечена выраженная положитель-

ная динамика: на фоне продолжения посещения детского сада мальчик всего один раз болел ОРВИ в легкой форме, без обострений аденоидита, стоматита и лабиального герпеса, не наблюдалось рецидива папиллом после их удаления методом криодеструкции, лабораторные гематологические показатели приблизились к возрастной норме. Прием сиропа Гроприносин®-Рихтер не вызвал у ребенка развития каких-либо нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжено.

## Заключение

Таким образом, включение противовирусных препаратов с иммуностропной активностью в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий для пациентов с РРИ, безусловно, является целесообразным, поскольку у детей, имеющих возрастные особенности иммунного реагирования, именно иммунотерапия часто определяет исход воспалительного процесса: выздоровление или хронизация, ремиссия или рецидив. Однако общий курс лечения должен включать в себя широкий комплекс мер по выяснению и устранению индивидуальных причин высокой частоты ОРИ и повышению общей резистентности детского организма, а выбор конкретного препарата должен определяться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Анализ результатов международных и отечественных исследований, а также богатый личный опыт наблюдения за детьми с РРИ, особенно протекающими на фоне персистирующих вирусных инфекций (герпесвирусы, папилломавирусы, контактный моллюск и пр.), подтверждают высокую эффективность использования в программах лечения и реабилитации сиропа Гроприносин®-Рихтер – препарата с широким спектром противовирусного и иммуномодулирующего действия. 🍌

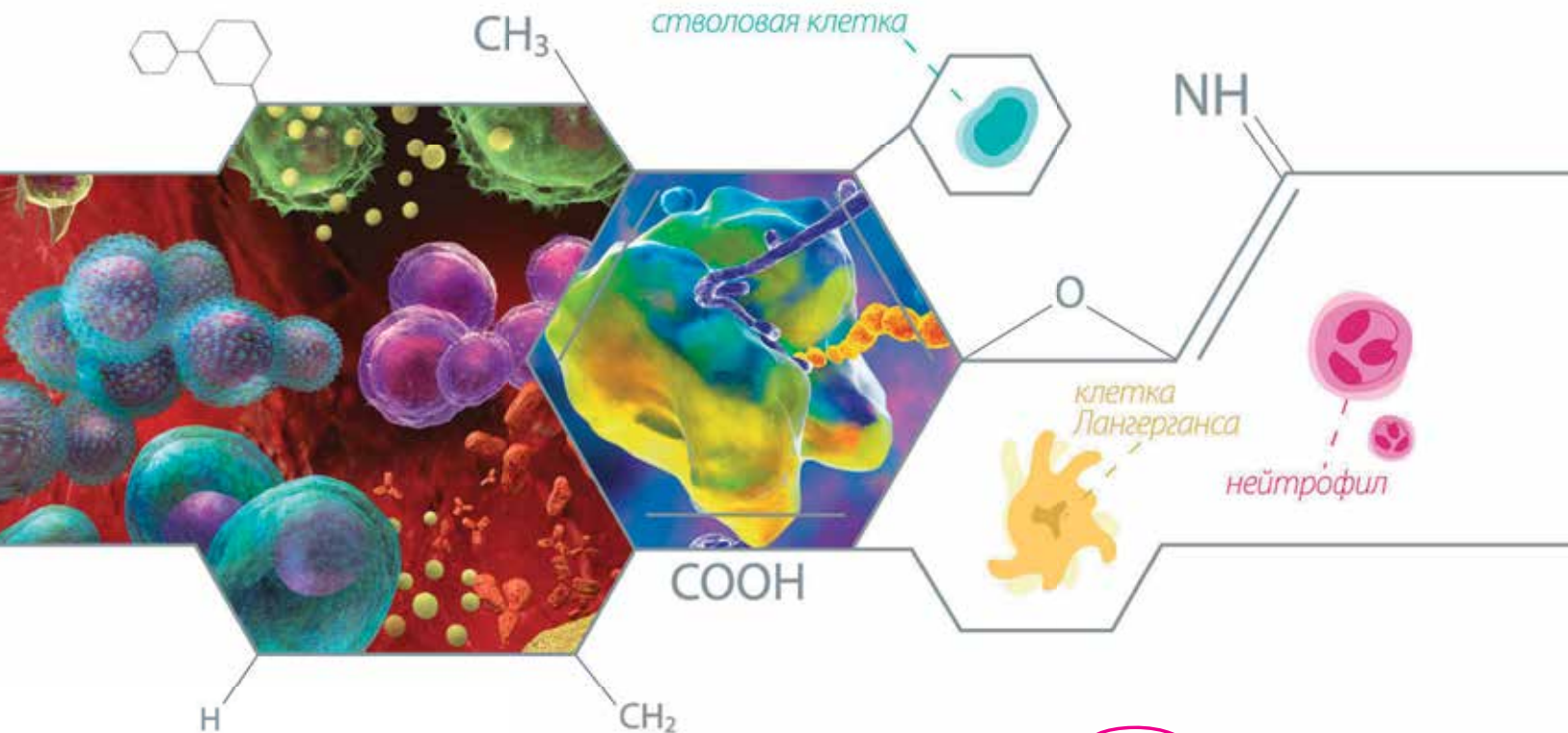
## Литература

1. Морозов С.Л. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (8): 7–9.
2. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Królak-Olejek B. Recurrent respiratory tract infections in children. Pol. Merkur. Lekarski. 2020; 49 (286): 260–266.
3. Чупак Э.Л., Арутюнян К.А., Манукян А.М. Особенности детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Амурский медицинский журнал. 2021; 1 (31): 58–61.
4. Cohen R., Just J., Koskas M., et al. Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat? Arch. Pediatr. 2005; 12 (2): 183–190.
5. Cuppari C., Colavita L., Del Giudice M.M., et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. Pediatr. Allergy Immunol. 2020; 31 (Suppl 24): 19–21.
6. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник юга России. 2018; 9 (3): 37–43.
7. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: дифференцированный подход к тактике ведения. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (4): 99–105.
8. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Детские инфекции. 2018; 17 (2): 17–21.

# ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30, СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 150 МЛ

**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!\***



Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью для комплексной терапии вирусных инфекций у взрослых и детей\*

- Создает препятствие для размножения вирусов\*
- Активирует противовирусный иммунитет\*

**БЕЗ**  
АРОМАТИЗАТОРОВ,  
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА

**НОВАЯ  
УПАКОВКА**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

**ПОДРОБНЕЕ О СИРОПЕ ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР >**

ТАБЛЕТКИ РУ П N005951/01, СИРОП РУ ЛП N005233-13.11.20,  
\*ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГРОПРИНОСИН®,  
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ  
ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО  
МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.





9. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63 (5): 162–166.
10. Исаков В.А., Исаков Д.В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Пульмонология*. 2014; 4: 118–124.
11. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012; 1: 10–13.
12. Дьякова С.Э. Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. *Практика педиатра*. 2016; 5: 10–13.
13. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2004; 46: 33–36.
14. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv. Ther.* 2019; 36 (8): 1878–1905.
15. Lasek W., Janyst M., Wolny R., et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015; 65 (2): 171–180.
16. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur. J. Immunol.* 2020; 50 (1): 130–137.
17. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16 (1): 648.
18. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2017; 4: 52–55.
19. Акулич Н.Ф., Кривенко Н.А., Хныков А.М. и др. Опыт применения Гроприносина при лечении социально значимых вирусных инфекций. *Медицинские новости*. 2009; 6: 51–53.
20. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 26 (4): 36–40.
21. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- $\alpha$ . *Acta Pol. Pharm.* 2016; 73 (3): 637–644.
22. You Y., Wang L., Li Y., et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J. Dermatol.* 2015; 42 (6): 596–601.
23. Kovachev S.M. A review on inosine pranobex immunotherapy for cervical HPV-positive patients. *Infect. Drug Resist.* 2021; 14: 2039–2049.
24. Beran J., Špajdel M., Katzerová V., et al. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens*. 2020; 9 (12): 1055.
25. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course. *Viruses*. 2021; 13 (11): 2246.

## Personalized Approach to the Management of Children with Recurrent Respiratory Infections: Clinical Experience of a Pediatric Immunologist

N.B. Migacheva, PhD

*Samara State Medical University*

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

*The problem of recurrent respiratory infections (RRI) in children is an urgent question for discussion in the domestic and international medical literature, mainly from the standpoint of determining the frequency of their episodes and the need to use antiviral and immunotropic drugs. The tactics of managing such patients require the personalized approach both in diagnosis and treatment. A special category consists of children with persistent herpesvirus infections, in which the appointment of antiviral drugs with immunomodulatory properties is justified and appropriate. The article presents data from international and domestic studies on the use of inosine pranobex in treatment programs for children with recurrent respiratory infections, as well as their own experience of using Goprinolin® by Gideon Richter Company in the practice of a pediatric immunologist.*

**Key words:** children, recurrent respiratory infections, persistent viral infections, immunotherapy, inosine pranobex, Goprinolin®

**36 АК. ЧАСОВ**

**ИММУНО-  
КОМПРОМЕТИРОВАННЫЙ  
ПАЦИЕНТ В ПРАКТИКЕ  
КЛИНИЦИСТА**



TELEGRAM КАНАЛ



ГРУППА В КОНТАКТЕ



**+7 (906) 660-99-12**

✉ [medcme.adaptology@rudn.ru](mailto:medcme.adaptology@rudn.ru)



Руководитель программы:

зав. кафедрой, проф., д.м.н.

**Татаурщикова Наталья  
Станиславовна**

## О программе

Под термином «иммунокомпрометированный пациент» подразумевают взрослых и детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), возникающим из-за транзиторных, плохо корригируемых отклонений в системе иммунитета, прежде всего в системе мукозального иммунитета, и способствующих хронизации респираторной и другой воспалительной патологии.

## Содержание программы

- Классификация иммуномодуляторов
- Принципы использования иммуномодулирующей терапии в группе пациентов с рекуррентными ОРИ
- Показания и противопоказания для иммуномодулирующей терапии у пациента с рекуррентными ОРИ. Особенности применения у пациентов с коморбидной патологией и в разных возрастных группах
- Клинико-иммунологическая и прогностическая эффективность использования иммуномодулирующей терапии у пациентов с рекуррентными ОРИ

**СТОИМОСТЬ**

**9000 руб.**

Обучение проводится в очной форме (с применением ДОТ)



<sup>1</sup> Академия  
постдипломного  
образования,  
Москва

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Клинико-  
диагностический  
центр МЕДСИ  
на Белорусской,  
Медицинская  
академия группы  
компаний МЕДСИ,  
Москва

# Программа реабилитации иммунной системы пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, ассоциированным с повторными острыми респираторными и хроническими герпесвирусными инфекциями

Н.В. Гарскова<sup>1, 3</sup>, Е.О. Халтурина, к.м.н.<sup>2, 3</sup>, Т.П. Маркова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Наталья Викторовна Гарскова, garskova@bk.ru

Для цитирования: Гарскова Н.В., Халтурина Е.О., Маркова Т.П. Программа реабилитации иммунной системы пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, ассоциированным с повторными острыми респираторными и хроническими герпесвирусными инфекциями. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 52–57.

*В настоящее время аллергический ринит (АР) является одним из наиболее часто выявляемых аллергических заболеваний с ежегодным ростом количества больных, утяжелением течения, снижением медикаментозного контроля. Аллергический ринит – IgE-зависимое хроническое воспаление слизистой оболочки носа, возникающее в ответ на контакт с аллергеном на фоне нарушения баланса Т-хелперов первого и второго типов, активации Th2-зависимого иммунного ответа, снижения активности Т-регуляторных клеток, изменения цитокинового профиля, снижения продукции интерферонов (ИФН) первого и второго типов, секреторного IgA с последующим нарушением в работе мукозального иммунитета слизистых респираторного тракта. Все эти факторы приводят к повышенному риску частых респираторных заболеваний и обострений хронических герпесвирусных инфекций (ХГВИ), в связи с чем сохраняется актуальность разработки комплексной программы лечения таких больных, что и стало целью нашего исследования.*

*В группу наблюдения отобраны 32 пациента в возрасте 18–60 лет, девять мужчин и 23 женщины, с различными фенотипами АР, повторными острыми респираторно-вирусными заболеваниями (ОРВИ) и ХГВИ. В ходе комплексного аллергологического и иммунологического обследования выявлены нарушения в иммунной системе и системе ИФН. Разработана программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии. В дополнение к стандартной базисной терапии АР (антигистаминные препараты второго поколения и топические глюкокортикостероиды интраназально) пациенты получали локальную и системную интерферонотерапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$  в комплексе с антиоксидантами (гель для локальной и суппозитории для системной терапии ИФН) и иммуномодулирующую терапию глюкозаминилмурамилдипептидом, действие которой было направлено на нормализацию регуляторного дисбаланса иммунной системы. Разработанная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии имела подтвержденную позитивную клиническую эффективность.*

**Ключевые слова:** аллергический ринит, повторные ОРВИ, хронические герпесвирусные инфекции, интерферон  $\alpha 2b$ , глюкозаминилмурамилдипептид



## Введение

Аллергический ринит (АР) не является жизнеугрожающей патологией, но в то же время имеет огромное социальное значение, связанное с его высокой распространенностью среди населения различных стран мира – от 35 до 55%. АР ухудшает качество жизни пациентов, нарушает их привычную активность, качество сна, требует ежегодно больших экономических затрат в системе здравоохранения во всем мире [1]. Кроме того, регистрируются ежегодный рост заболеваемости АР, утяжеление его течения, отмечено значительное расширение спектра сенсibilизации. Подтверждена тесная связь с развитием других аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, наблюдается частое присоединение инфекционных осложнений со стороны ЛОР-органов (хронические риносинуситы, евстахииты, отиты и др.) [2–5].

В физиологических условиях благодаря тесному взаимодействию неспецифических и специфических механизмов иммунной защиты обеспечивается поддержание мукозального иммунитета. У пациентов с АР развивается неспецифическая тканевая гиперреактивность вследствие сосудистых и рефлекторных нарушений, снижения чувствительности рецепторов к различным триггерам и медиаторам, изменениям тканевой микроциркуляции. При этом на фоне развития преимущественного Th2-иммунного ответа происходит повышение продукции различных противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-10), что впоследствии приводит к индукции синтеза антител-реагинов класса IgE и гиперпродукции IgE, привлечению эозинофилов в зону аллергического воспаления, снижению количества T-регуляторных клеток. На этом фоне нарушаются индуцированная продукция интерферона (ИФН) первого и второго типов, выработка секреторного IgA, что приводит к снижению противовирусной иммунной защиты организма [2, 6, 7].

Благодаря современной классификации АР, основанной на выделении его различных фенотипов и эндотипов с учетом временных паттернов, тяжести и длительности заболевания, преобладающих симптомов, возможности контроля заболевания, а также выявления пускового фактора и определения наличия коморбидной патологии стало возможным применение персонализированного подхода к лечению АР [6, 8, 9].

В диагностике АР ведущую роль играет сбор анамнеза с установлением фенотипа/эндотипа ринита, оценкой тяжести течения заболевания, использованием анкет и шкал. Лабораторное исследование включает цитологическое исследование назального секрета, определение уровня общего IgE, уровня эозинофилов периферической крови и назального секрета, уточнение уровня причинно-значимых специфических IgE-антител, проведение кожных скарификационных тестов. В основе прецизионной терапии с учетом гетерогенности фенотипов АР лежит необходимость индивидуального подхода к разработке плана лечения на основе доминирующего симптома, наличия сопутствующих заболеваний, эндотипа воспаления. Алгоритм терапии зависит от тяжести симптомов [2, 3, 8, 9]. Лечение АР требует назначения антигистаминных препаратов второго поколения,

топических глюкокортикостероидов (ГКС), также применяются препараты кромоглициевой кислоты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные деконгестанты. При тяжелом неконтролируемом течении АР рекомендовано проведение биологической терапии моноклональными антителами. При достижении ремиссии заболевания необходимо рассмотреть возможность проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Антигистаминные препараты второго поколения могут применяться как для системного, так и для топического лечения, возможно применение ингаляционных форм комбинированных препаратов H<sub>1</sub>-блокаторов и топических ГКС [2, 4, 6]. Особенности патогенеза АР способствуют более быстрому проникновению патогена и снижению эффективности проводимой противoinфекционной терапии. Также известно, что респираторные вирусы обладают тропностью к клеткам слизистых оболочек респираторного тракта, что у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) приводит к усугублению уже имеющихся нарушений мукозального иммунитета, снижению функции цилиарного эпителия, нарушению естественного дренажа слизи из околоносовых пазух носа и увеличению количества обострений АР [10, 11]. Наряду с этим ускоряется дифференцировка В-клеток в плазматические IgE-продуцирующие клетки, это приводит к дальнейшему обострению аллергического ринита, прогрессированию нарушений в иммунной системе, в том числе функционирования нейтрофильных гранулоцитов, фагоцитоза [7, 10–13]. Установлено, что сами вирусы способны оказывать негативное воздействие на иммунную систему, обладают способностью ускользать от внимания иммунной системы посредством возможности смены иммунодоминантных мишеней в вирусных белках, смены антигена, а также повреждать и приводить к истощению системы ИФН. Благодаря этому некоторые вирусы способны к длительной персистенции в организме [14, 15]. Герпесвирусы, блокируя активацию Toll-подобных рецепторов (TLR3), приводят к нарушению продукции ИФН-α, ИФН-γ. С учетом уже имеющихся нарушений в работе иммунной системы под ингибирующим действием персистирующих вирусных инфекций прогрессирует нарушение неспецифической и специфической иммунной защиты [3, 12–14]. Вследствие выявления комбинированных нарушений в работе системы ИФН и иммунной системы у пациентов с КАР, страдающих повторными острыми респираторно-вирусными заболеваниями (ОРВИ), частыми обострениями герпесвирусных инфекций, становится очевидной необходимость разработки программ комплексного лечения таких пациентов с иммунопатогенетически обоснованной ИФН- и иммунотерапией, что, с нашей точки зрения, является весьма актуальной проблемой.

*Цель исследования* – на базе проведения клинко-иммунологического исследования разработать и оценить клиническую эффективность программы комплексного лечения, включающего иммунопатогенетически обоснованную интерфероно- и иммунотерапию, для пациентов с КАР и коморбидными заболеваниями: повторные ОРВИ и хронические герпесвирусные инфекции.



## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 18 до 60 лет, из них девять мужчин и 23 женщины, страдающие КАР, часто повторяющимися ОРВИ и хроническими герпесвирусными инфекциями (ХГВИ). Проведено клиничко-anamnestическое исследование: выполнены анализ амбулаторных карт, сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование. При лабораторном аллергологическом исследовании методом иммуноферментного анализа уточнили уровень сывороточного общего IgE, методами ELISA или Immuposar – спектр специфических причинно-значимых аллергенов, уровень эозинофильного катионного белка. Для детекции вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вируса простого герпеса первого типа (ВПГ1), ВПГ второго типа (ВПГ2), вируса герпеса человека шестого типа (ВГЧ6), цитомегаловируса (ЦМВ) использованы методы серодиагностики – иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции в реальном времени для диагностики герпесвирусных инфекций в различных биоматериалах (кровь, соскоб с миндалин, слюна и т.д.). Для оценки особенностей функционирования иммунной системы методом проточной цитометрии исследовали: CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки (ЕКК) CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, количество нейтрофилов, выполнено исследование ИФН-статуса с оценкой индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ. Оценивали клинические критерии, характеризующие особенности вирусных инфекций: количество повторных ОРВИ в год, количество обострений ВПГ1- и ВПГ2-ин-

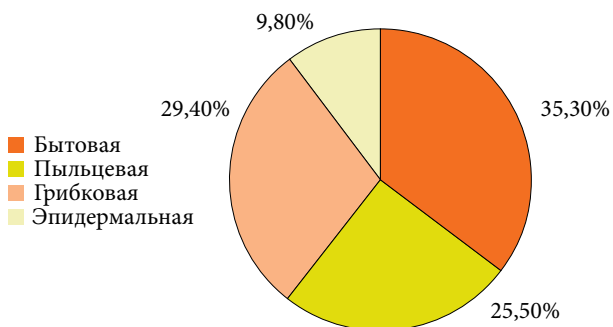


Рис. 1. Структура сенсibilизации у лиц с КАР

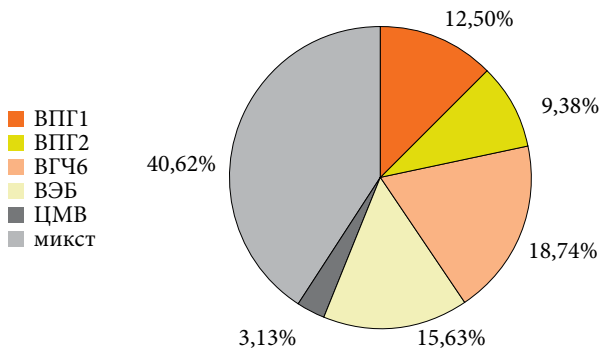


Рис. 2. Частота встречаемости различной моно- и микст-ХГВИ у пациентов с КАР

фекций в год, особенности репликативной активности ВЭБ, ВГЧ6, ЦМВ. Оценку выраженности симптомов КАР проводили по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Ранее все пациенты с КАР получали стандартную противоаллергическую терапию системными антигистаминными препаратами второго поколения, топическими ГКС, при этом полного контроля с достижением клинической эффективности достичь не удавалось, а проведение АСИТ было невозможным из-за частых повторных ОРВИ и/или обострений ХГВИ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ StatPlus (версия 17.0 для Windows). В ходе анализа полученных данных оценивали правильность распределения выборки. Использовали методы непараметрической статистики: результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для установления значимости различий между количественными показателями независимых групп (исследуемые группы, группа сравнения) использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия определяли статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что в 81,25% случаев у наблюдаемых пациентов преобладал фенотип КАР, при этом лишь в 18,75% КАР сочетался с сезонным АР. Выполнен анализ тяжести АР по 10-балльной ВАШ с оценкой таких симптомов, как заложенность носа, зуд в носу, насморк, чихание, ринорея и т.д. Оценка по ВАШ составила 4,0 (4,0; 6,5). Длительность заболевания КАР составляла более трех лет. У всех пациентов группы наблюдения подтверждена сенсibilизация к бытовому, и/или грибковому, и/или эпидермальным аллергенам методами ELISA, Immuposar. В структуре установленной сенсibilизации бытовая группа аллергенов составила 35,3%, грибковая – 29,4%, пыльцевая – 25,5%, к эпидермальным аллергенам – 9,8% (рис. 1).

У 37,5% пациентов группы исследования имела место упорно рецидивирующая ХГВИ, вызываемая ВПГ1 и/или ВПГ2, 25% пациентов страдали упорно рецидивирующими ХГВИ, вызванными ВПГ1 и/или ВПГ2, в сочетании с повторными ОРВИ, у 37,5% пациентов наблюдались повторные ОРВИ, ассоциированные с ВЭБ и ВГЧ6 в стадии репликативной активности. Частота эпизодов обострения упорно рецидивирующих ХГВИ, вызываемых ВПГ1 и/или ВПГ2, составляла 14,5 (Q1 9,75; Q3 19,25) раз в год, частота повторных ОРВИ – 8,0 (Q1 6,00; Q3 10,00) в год.

Частота встречаемости различных герпесвирусных инфекций у пациентов с КАР была следующей: ВПГ1 встречался в 12,5% случаев, ВПГ2 – в 9,38%, ВГЧ6 – в 18,74%, ВЭБ – в 15,68%, ЦМВ – в 3,13%, при этом лидирующую позицию занимали микст-ХГВИ, достигая 40,62% (рис. 2). В структуре микст-герпесвирусных инфекций у пациентов с КАР в 33,3% случаев обнаружена ВЭБ-инфекция, в 30,3% – ВПГ1, 18,2% – ВПГ2, в 15,2% – ВГЧ6, в 3,0% – ЦМВ (рис. 3).

Исследование состояния интерферонового статуса у пациентов с КАР и различными вирусными инфекциями выявило нарушение индуцированной продукции ИФН-α





второй-третьей степени у 57,88% пациентов в числе моно- и комбинированных иммунодефицитов (ИД). В 57,9% случаев выявлена относительная нейтропения, количество нейтрофильных гранулоцитов было снижено до 40,75 (Q1 37,22; Q3 42,67), у 42,09% пациентов выявлено снижение относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> до 15,10 (Q1 14,20; Q3 16,30), дефицит ЕКК CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> – 0,099 (Q1 0,068; Q3 0,127) в 21,04% случаев, в числе моно- и комбинированных нарушений. Моно-ИД выявлены у 47,39% пациентов, при этом нейтропения имели место в 31,6% случаев, а нарушение индуцированной продукции ИФН-α – в 15,79% случаев от общего числа нарушений иммунной системы.

Комбинированные ИД выявлены у 51,62% пациентов, при этом были систематизированы разные комбинации нарушений иммунной системы:

- дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов + дефицит индуцированной продукции ИФН-α имели место у 15,79% пациентов;
- нейтропения + дефицит индуцированной продукции ИФН-α – у 10,52% пациентов;
- нейтропения + дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов + дефицит ЕКК + дефицит ИФН-α – у 10,52% пациентов;
- дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов + дефицит ЕКК + дефицит ИФН-α – у 5,26% пациентов;
- дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов + дефицит ЕКК – у 5,26% пациентов;
- дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов + нейтропения – у 5,26% пациентов.

Все пациенты, страдающие КАР, повторными ОРВИ и ХГВИ, до включения в группу исследования были консультированы отоларингологом и инфекционистом, прошли комплексное оториноларингологическое обследование, включающее риноскопию, исследование соскоба со слизистых носа и зева на бактериальную флору, при необходимости им была проведена санация очагов хронической бактериальной инфекции ЛОР-органов. Во время лечения упорно рецидивирующих хронических герпесвирусных инфекций пациенты получали короткие и пролонгированные курсы синтетических противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир или фамцикловир) в соответствии со стандартами лечения. Однако проведенная терапия не способствовала снижению частоты повторных ОРВИ и обострений упорно рецидивирующих хронических герпесвирусных инфекций, при этом не было достигнуто и позитивной клинической эффективности в лечении КАР.

С учетом сохраняющихся симптомов КАР у пациентов группы исследования, получавших классическую противоаллергическую терапию, которые часто усугублялись на фоне повторных эпизодов ОРВИ и обострений ХГВИ, с учетом выявленных при проведении иммунологического исследования дефектов функционирования основных механизмов противовирусной защиты нами разработана комплексная программа комбинированной локальной и системной интерфероно- и иммунотерапии с целью достижения лучшего контроля за течением КАР, снижения частоты повторных ОРВИ и рецидивирующих обострений ХГВИ. Всем пациентам было продолжено проведение

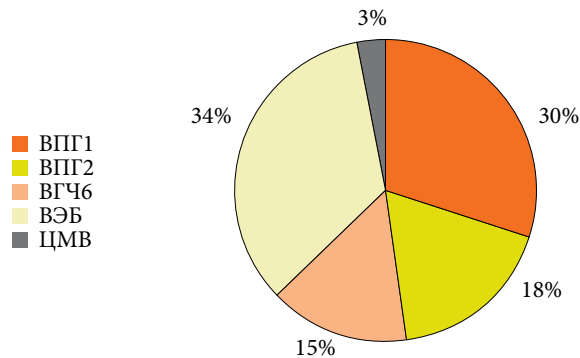


Рис. 3. Структура микст-ХГВИ у пациентов с КАР

стандартной терапии КАР с использованием антигистаминных препаратов и топических ГКС, при этом во время проведения программы интерфероно- и иммунотерапии коррекцию противоаллергической терапии КАР не проводили. При обострении ВПГ1 или ВПГ2 назначали короткий курс синтетических противовирусных препаратов (валацикловир) 1000 мг в сутки в течение 10 дней.

Разработанная программа интерфероно- и иммунотерапии включала: с целью коррекции интерферонового статуса пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рекомбинантным ИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами и иммунотерапию глюкозаминилмурамилдипептидом (ГМДП), действие которого было направлено на восстановление уровня нейтрофильных гранулоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКК. Рекомбинантный ИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами назначался в дозе 3 млн МЕ ежедневно в течение одного месяца, далее дозы препарата градуированно снижали каждые три недели вплоть до полной отмены, курс интерферонотерапии составил 3,5 месяца. Суточная доза ГМДП составляла 3 мг в сутки, сублингвально, три приема в день равными дозами, проведено три 10-дневных курса один раз в месяц в течение трех месяцев.

По завершении курса программной интерфероно- и иммунотерапии нами проведена оценка выраженности клинических симптомов КАР, частоты повторных ОРВИ в год и частоты рецидивирования ВПГ1 и ВПГ2 герпесвирусных инфекций в год. В соответствии с используемыми нами клиническими критериями установлено, что выраженность симптомов ринита по ВАШ достоверно снизилась после проведения комбинированной интерфероно- и иммунотерапии с 4,0 (4,0; 6,5) до 2,5 (1,75; 3,25) ( $p < 0,05$ ), частота повторных ОРВИ в год достоверно уменьшилась с 8,0 (6,00; 10,00) до 3,5 (2,25; 4,75) ( $p < 0,05$ ), кроме того, отмечено статистически значимое снижение частоты обострений упорно рецидивирующих ВПГ1 и ВПГ2 ХГВИ в год с 14,5 (9,75; 19,25) до 7,0 (4,5; 9,5) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4, таблица).

### Обсуждение

Полученные нами данные позволяют прийти к заключению, что частые повторные ОРВИ и упорно рецидивирующие ХГВИ у пациентов, страдающих КАР, ассоциированы с моно- и комбинированными нарушениями в иммунной системе. Эти нарушения способствуют возникновению



частых повторных ОРВИ, ХГВИ, а их острые эпизоды отягощают течение АР. Так, у всех пациентов были выявлены или моно-, или комбинированные нарушения различных клеток врожденного и/или адаптивного иммунитета, участвующих в противовирусной защите, а также нарушение первой, очень важной линии противовирусной защиты – интерферонового статуса, поскольку был выявлен дефицит индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  у преобладающего числа пациентов. В той или иной степени в числе моно- и комбинированных ИД выявлено нарушение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  второй-третьей степени у 57,88% пациентов, нейтропения – в 57,9% случаев, дефицит количества  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитов с выраженными специфическими цитотоксическими свойствами – у 42,09% пациентов, дефицит клеток врожденного иммунитета ЕКК  $CD3^+CD16^+CD56^+$ , обладающих неспецифическими цитотоксическими возможностями по уничтожению клеток инфицированных любыми вирусами, – в 21,04% случаев. Разработанная программа интерфероно- и иммунотерапии, включающая пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами (Виферон), а также иммунотерапию ГМДП (Ликопид), действие которых было направлено на восстановление системы интерферонов, количества и функциональной активности клеток иммунной системы, обладающих выраженными

противовирусными цитотоксическими свойствами, продемонстрировала позитивные клинические эффекты. Так, в 1,6 раза достоверно снизилась выраженность симптомов КАР по шкале ВАШ на фоне значительного уменьшения количества эпизодов повторных ОРВИ в год – в 2,3 раза, статистически значимого (более чем в 2 раза) снижения частоты обострений упорно рецидивирующих ВПГ1 и ВПГ2 ХГВИ в год. Таким образом, уменьшение вирусной нагрузки на слизистую носовых ходов и снижение агрессивного влияния респираторных и герпетических вирусов на иммунную систему, произошедшее за счет восстановления иммунной противовирусной защиты, способствовали выраженной регрессии симптомов КАР, о чем свидетельствовало снижение баллов по шкале ВАШ.

В целом полученные данные свидетельствуют о выраженной клинической эффективности разработанной нами программы интерфероно- и иммунотерапии в комплексном лечении пациентов с КАР, ассоциированным с частыми эпизодами повторных ОРВИ, упорно рецидивирующими ВПГ1 и ВПГ2 герпесвирусными инфекциями и хроническими активными ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 герпесвирусными инфекциями в стадии репликации вируса. Проведение комбинированной интерфероно- и иммунотерапии позволило достичь контроля над симптомами КАР, значительно снизить частоту повторных ОРВИ и уменьшить количество рецидивов ХГВИ, вызванных ВПГ1 и ВПГ. Результаты данного исследования демонстрируют необходимость совершенствования тактики персонализированных подходов к лечению сложных коморбидных пациентов с КАР и сопутствующими респираторными и герпесвирусными инфекциями с дальнейшим совершенствованием индивидуализированных программ реабилитации иммунной системы.



\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между критериальными клиническими признаками иммунодефицита до и после применения программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

Рис. 4. Критериальные клинические признаки иммунодефицита до и после комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

### Критериальные клинические признаки эффективности программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии до и после ее применения

Критериальные клинические признаки	До лечения М (Q1; Q3)	После лечения М (Q1; Q3)
Выраженность симптомов КАР по ВАШ	4,0 (4,0; 6,5)	2,5 (1,75; 3,25)*
Частота эпизодов повторных ОРВИ в год	8,0 (6,00; 10,00)	3,5 (2,25; 4,75)*
Частота обострений упорно рецидивирующих ВПГ1 и ВПГ2 ХГВИ в год	14,5 (9,75; 19,25)	7,0 (4,5; 9,54)*

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между критериальными клиническими признаками иммунодефицита до и после применения программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

### Выводы

1. Сопутствующие повторные эпизоды ОРВИ, упорно рецидивирующие ХГВИ, вызванные ВПГ1 и ВПГ, активные ВЭБ, ВГЧ6, ЦМВ герпесвирусные инфекции в стадии репликации вируса отягощают течение КАР.
2. Сложные коморбидные пациенты с КАР и сопутствующими частыми повторными эпизодами ОРВИ, упорно рецидивирующими ХГВИ, вызванными ВПГ1 и ВПГ2 и активными ВЭБ, ВГЧ6, ЦМВ герпесвирусными инфекциями, имеют моно- или комбинированный иммунодефицит: дефект индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , и/или дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов  $CD3^+CD8^+$  и/или естественных киллерных клеток  $CD3^+CD16^+CD56^+$ , и/или нейтропению – активных участников противовирусной иммунной защиты.
3. Разработанная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии с использованием рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$  в комбинации с антиоксидантами (препарат Виферон) и ГМДП (препарат Ликопид), направленная на восстановление системы интерферонов и противовирусной иммунной защиты, продемонстрировала высокую клиническую эффективность: достигнуто улучшение контроля за течением КАР на фоне достоверного снижения количества повторных эпизодов ОРВИ в год, частоты упорно рецидивирующих ХГВИ, вызванных ВПГ1 и ВПГ2, и регрессии репликативной активности ВЭБ, ВГЧ6, ЦМВ герпесвирусных инфекций.



## Литература

1. Морозова С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на проблему диагностики и лечения. РМЖ. 2015; 23 (9): 492–495.
2. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020.
3. Fokkens W.J., Lund V., Luong A.U., Orlandi R.R. A comparison of international guidelines for rhinosinusitis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022; S2213-2198(22)00029-0.
4. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г. и др. ARIA 2016: современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. Российский аллергологический журнал. 2017; 14 (3): 46–54.
5. Кочетков П.А., Свистушкин В.М., Мейтель И.Ю. Современные подходы к лечению аллергического риносинусита. Медицинский совет. 2016; 18: 64–68.
6. Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015.
7. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. РМЖ. 2016; 12: 800–803.
8. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Allergy. 2015; 70 (5): 474–494.
9. Papadopoulos N.G., Guibas G.V. Rhinitis subtypes, endotypes, and definitions. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2016; 36 (2): 215–233.
10. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике. Российский аллергологический журнал. 2010; 2: 43–52.
11. Nesterova I. Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. J. Asthma. 2009; 10 (1): 37–38.
12. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. Медицинская иммунология. 2016; 18 (1): 15–20.
13. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Ломтагидзе Л.В., Кокова Л.Н. Интерферон альфа-2 в комплексной иммунотерапии хронического упорно рецидивирующего орофациального герпеса. Лечащий врач. 2011; 4: 22–25.
14. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234.
15. Юлиш Е.И. Персистирующие инфекции и человек: стратегия взаимоотношений. Здоровье ребенка. 2009; 4: 114–122.

### Immune System Rehabilitation Program for Patients with Year-round Allergic Rhinitis Associated with Recurrent Acute Respiratory and Chronic Herpesvirus Infections

N.V. Garskova<sup>1,3</sup>, E.O. Khalturina, PhD<sup>2,3</sup>, T.P. Markova, PhD, Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> The MEDSI Academy, Department of Clinical Immunology and Allergology. Clinical and diagnostic center MEDSI on Belorusskaya, Moscow

Contact person: Natalya V. Garskova, garskova@bk.ru

Currently, allergic rhinitis (AR) is one of the most commonly detected allergic diseases with an annual increase in the number of patients, a heavier current, and a decrease in drug control. Allergic rhinitis – IgE-dependent chronic inflammation of the nasal mucosa, arising in response to contact with an allergen, against the background of disruption of the balance of T-helper cells of type 1 and 2 of activation of the Th2-dependent immune response, decrease in T-regulatory cell activity, change in cytokine profile, decrease in the production of IFN type I and II, secretory IgA and subsequent violation in the work of mucosal immunity of the mucous membranes of the respiratory tract. All these factors lead to an increased risk of recurrent respiratory diseases and exacerbations of chronic herpes viral infections (ChHVI). In this regard, the problem remains relevant: the development of a comprehensive program for the treatment of such patients, which served as the aim of our study. The study group included 32 patients, aged 18–60 years, 9 men, 23 women, with different phenotypes of AR, recurrent ARVI and chronic herpes virus infections. Disorders in the immune system (IC) and interferon system (IFN) were detected on the basis of a comprehensive allergological and immunological study. A program of combined interferon and immunotherapy has been developed. In addition to standard base therapy for AR (2<sup>nd</sup> generation antihistamines and topical GCS intranasally), patients received local and systemic interferon therapy with recombinant IFN- $\alpha 2\beta$  in complex with antioxidants (local and suppository gel for systemic IFN therapy) and immunomodulatory glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) therapy. The developed program of combined interferon- and immunotherapy had confirmed positive clinical efficacy.

**Key words:** allergic rhinitis, recurrent ARVI, chronic herpes virus infections, interferon  $\alpha 2\beta$  glucosaminylmuramyl dipeptide



<sup>1</sup> Первый  
Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Российский  
университет  
дружбы народов,  
Москва

<sup>3</sup> Клинико-  
диагностический  
центр МЕДСИ  
на Белорусской,  
Медицинская  
академия группы  
компаний МЕДСИ,  
Москва

<sup>4</sup> Академия  
постдипломного  
образования,  
Москва

# Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций

Е.О. Халтурина, к.м.н.<sup>1,3</sup>, И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>2,3</sup>,  
Т.П. Маркова, д.м.н., проф.<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Евгения Олеговна Халтурина, jane\_k@inbox.ru

Для цитирования: Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 58–63.

*Проблема эффективной терапии хронических атипичных активных герпесвирусных ко-инфекций (АХА-ГВИ) в настоящее время является чрезвычайно актуальной в связи с их большой распространенностью и отсутствием эффективных схем комплексной терапии, учитывающей иммунопатогенетические особенности, в основе которых лежат нарушения функционирования системы противовирусной иммунной защиты организма и системы интерферонов (ИФН). В связи с этим целью нашего исследования явилось создание программы дифференцированной интерфероно- и иммунотерапии АХА-ГВИ, разработанной с учетом особенностей выявленных нарушений механизмов иммунной противовирусной защиты. В группу исследования были включены 73 пациента в возрасте 23–60 лет, страдающих АХА-ГВИ. На базе проведенного комплексного клинико-иммунологического исследования нами уточнены основные иммунопатогенетические особенности, на фоне которых возникло и прогрессирует заболевание. Разработана программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии. В дополнение к стандартной базисной терапии синтетическими противовирусными препаратами пациенты получали локальную и системную интерферонотерапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$  в комплексе с антиоксидантами (гель для локальной и суппозитории для системной терапии ИФН) и иммуномодулирующую терапию синтетическим аналогом активного центра гормона тимопоэтина аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (гексапептид, Имунофан, Россия), действие которой было направлено на нормализацию регуляторного дисбаланса в иммунной системе. Позитивная клиническая и лабораторная эффективность разработанной нами программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии была подтверждена.*

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, противовирусная защита, интерферон, иммунотерапия

В настоящее время инфекции, вызываемые персистирующими вирусами, в частности вирусами, относящимися к семейству герпесвирусов, представляют одну из наиболее сложных и актуальных проблем современной медицины, что связано с их широким распространением, атипичным течением и особенностями иммунопатогенеза [1, 2]. Большинство современных подходов к лечению герпесвирусных инфекций основаны на локальном и системном применении

синтетических противовирусных препаратов. Однако для пациентов с упорно рецидивирующими или атипичными хроническими активными герпесвирусными ко-инфекциями (АХА-ГВИ) лечение синтетическими противовирусными препаратами, даже с использованием пролонгированных схем с включением индукторов интерферонов (ИФН), не дает длительного, стойкого клинического эффекта, поскольку после завершения курса терапии или даже на фоне проводимой противо-



вирусной терапии отмечается тенденция к рецидивированию или выход пациентов в неполную клиническую ремиссию [3–5]. Кроме того, персистирующее течение этих инфекций приводит к развитию аутоиммунной патологии, индукции лимфопролиферативных заболеваний, ведущих к значительному снижению качества жизни пациентов, а зачастую и к инвалидизации [6].

В настоящее время частое, упорное рецидивирование герпесвирусных инфекций рассматривается как признак иммунокомпрометированности, которая может являться следствием первичных или вторичных дефектов в работе иммунной системы, то есть иммунодефицитов [7, 8]. Различными авторами описаны нарушения функционирования иммунной системы, дисбаланс цитокиновой сети, системы интерферонов, однако имеющиеся данные весьма противоречивы и разрозненны [9–12]. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют эффективные алгоритмы диагностики АХА-ГВИ, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза и назначение адекватной терапии, что в целом обуславливает интерес к проведению соответствующих исследований. Существующие современные подходы к терапии основаны на этио- и патогенетических принципах, что не учитывает необходимость коррекции выявленных нарушений функционирования системы противовирусной защиты организма [1, 13–17]. Однако только восстановление (реабилитация) адекватной работы системы противовирусной защиты организма и системы интерферона препятствует рецидивированию и способствует выходу пациентов в длительную клиническую ремиссию. В связи с этим является актуальным для достижения клинического эффекта разработка иммунопатогенетически обоснованной программы, включающей в себя дифференцированную локальную и системную иммунотерапию, которая позволит улучшить эффективность комплексной реабилитации иммунокомпрометированных пациентов с АХА-ГВИ.

*Цель исследования* – создание программы дифференцированной интерферон- и иммунотерапии АХА-ГВИ, разработанной с учетом особенностей выявленных нарушений механизмов иммунной противовирусной защиты.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 73 пациента обоего пола в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих хроническими моно- и микст-герпесвирусными ко-инфекциями (группа исследования). Группу сравнения составляли 30 условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы исследования. Исследование было проведено на базе КДЦ «МЕДСИ на Белорусской» и одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и на обработку персональных данных.

В комплексе исследований помимо традиционных методов (сбор анамнеза, методы физикального обследования,

общий анализ крови и пр.) для детекции герпесвирусных инфекций использовали методы серодиагностики (определение в сыворотке крови титров антител классов IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV1/2, IgG HSV1/2) и метод полимеразной цепной реакции в реальном времени для обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки), что имеет принципиальное значение для оценки степени выраженности вирусной нагрузки и позволяет оценить ее динамику на фоне проводимой терапии.

Для оценки функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета (определение CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, количества нейтрофилов) и системы интерферонов использовали методы проточной цитофлуориметрии и метод ИФА (ELISA). Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1; Q3)), применяли критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ распределения частоты встречаемости моно- и микст-герпесвирусных инфекций в исследуемой когорте пациентов показал, что моно-герпесвирусные инфекции (моно-ГВИ) детектируются у 32,8% пациентов, а микст-герпесвирусные инфекции (микст-ГВИ) были выявлены у 68,2% от общего числа пациентов. Интересным представляется тот факт, что среди всех моно-герпесвирусных инфекций моно-ВЭБ-инфекцией страдало 55,5% пациентов. В то же время доминирование вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) было также отмечено и у пациентов с микст-ГВИ (48,1%).

В структуре микст-ГВИ лидируют сочетания: вирус простого герпеса первого типа (ВПГ1) + ВПГ второго типа (ВПГ2); ВЭБ + вирус герпеса человека шестого типа (ВЧГ6), ВЭБ + цитомегаловирус (ЦМВ) + ВЧГ6, а также ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ6 + ВПГ1 – по 12,2%. Распределение микст-инфекций по встречаемости сочетаний было следующим: ВЭБ + ЦМВ (10,7%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ1 (6,8%); ВЭБ + ЦМВ + ВПГ2 (5,2%) (рис. 1).

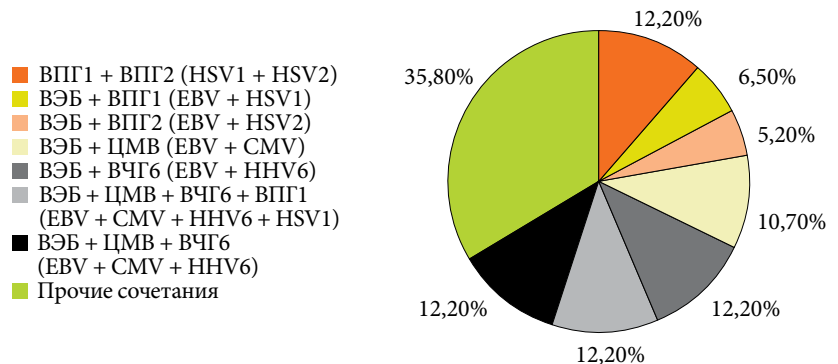


Рис. 1. Этиологическая структура микст-герпесвирусных инфекций



Таблица 1. Оценка выраженности клинических симптомов при АХА-ГВИ, Ме (Q1; Q3)

Симптом	Микст-ГВИ	Моно-ГВИ
Длительный субфебрилитет	4,0 (3,5; 4,5)	2,5 (2,0; 3,0)
Боль и дискомфорт в горле	4,0 (3,5; 4,5)	3,0 (2,5; 3,5)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,5 (2,5; 4,5)	2,5 (2,0; 3,0)
Головная боль, мигрень	4,0 (3,5; 4,5)	2,5 (2,0; 3,0)
Регионарная лимфоаденопатия	4,5 (4,0; 5,0)	3,5 (3,0; 4,0)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	5,0 (5,0; 5,0)	3,5 (3,0; 4,0)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,5 (3,0; 4,0)	2,0 (1,5; 2,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5; 4,5)	3,0 (1,5; 4,5)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,5 (2,5; 4,5)	2,5 (2,0; 3,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	4,0 (3,5; 4,5)	2,5 (2,0; 3,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	4,5 (4,0; 5,0)	2,5 (2,0; 3,0)
Сумма баллов	43,5 (36,5; 50,5)	30,0 (23,5; 36,5)

Таблица 2. Состояние системы ИФН и иммунной системы до и после проведения комплексной противовирусной, интерфероно- и иммунотерапии у пациентов с АХА-ГВИ, %

Маркер	Частота встречаемости нарушений	
	До терапии	После терапии
Дефекты продукции интерферонов		
Индукцированный ИФН-α	100	68,5
Индукцированный ИФН-γ	48	34
Уровень ИФН-α в сыворотке	22,4	15,3
Уровень ИФН-γ в сыворотке	9,8	5,2
Дефекты гуморального звена		
Дефицит уровней Ig A, M, G в сыворотке	84,2	36,8
Дефекты клеточного звена		
Дефицит В-лимфоцитов	2,3	1,8
Дефицит ЕКК (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> ; CD56 <sup>+</sup> DR <sup>+</sup> )	76,7	36,1
Дефицит Т-лимфоцитов		
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	7,8	5,8
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	76,4	28,4
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	83,2	48,2
Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию:		
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR	5,6	4,7
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR	36,6	22,4
CD56 <sup>+</sup> HLA-DR	25,8	11,6
Дефекты нейтрофильных гранулоцитов		
Нейтропения	73,6	34,2

У всех пациентов группы исследования имели место клинические симптомы, характерные для АХА-ГВИ. Все эти симптомы были оценены по разработанной нами пяти-балльной шкале, где наличие или отсутствие симптомов в зависимости от тяжести их проявления оценивалось в баллах от 0 до 5 (0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – минимальные симптомы; 2 балла – средняя выраженность симптомов; 3 балла – тяжелая степень; 4 балла – очень тяжелая степень; 5 баллов – крайне тяжелая степень) (табл. 1) Выраженность симптомов по этой шкале при микст-ГВИ составляла 43,5 (36,5; 50,5) балла, а при моно-ГВИ – 30,0 (23,5; 36,5) балла.

Таким образом, наиболее выраженные клинические симптомы наблюдались у пациентов, страдающих микст-ГВИ. Наиболее значимыми и патогномичными среди них являются длительное ощущение выраженной слабости, хронической усталости (синдром хронической усталости – СХУ), потливость, непостоянные боли в горле, мигрирующие боли и дискомфорт в мышцах и суставах (фибромиалгии), цефалгии, длительный субфебрилитет, регионарная лимфоаденопатия, нарушение структуры сна и процесса засыпания, снижение памяти, внимания, интеллекта, реже – психогенная депрессия. Кроме того, у всех пациентов отмечались возвратные респираторные инфекции в виде повторных эпизодов ОРВИ, частые обострения хронических бактериальных и грибковых ко-инфекций различной локализации (гаймориты, отиты, синуситы, фарингиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и пр.).

В ходе проведенного исследования нами были выявлены нарушения в системе функционирования противовирусного звена иммунной защиты организма, которые включали:

- нарушения естественных киллерных клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>; CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>), дефицит их количества и/или функции (цитотоксичности) – 76,7% случаев;
- снижение уровня антител класса IgG – 84,2%;
- нарушения нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) – 73,6%;
- нарушения Т-лимфоцитов – дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> – 76,4%;
- дефекты активации CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>: дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> у 36,6% пациентов и/или CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> у 25,8%;
- дефекты в системе интерферонов, проявляющиеся нарушением спонтанной и индуцированной продукции ИФН-α в 100% случаев и ИФН-γ в 48% (табл. 2).

С учетом выявленных клинических особенностей пациентов группы исследования, наличия АХА-ГВИ с преобладанием ВЭБ, а также характера и степени выраженности выявленных нарушений в иммунной системе и в системе интерферонов нами была разработана программа комплексной иммунотерапии, включающая пролонгированную таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию.

Программа терапии:

- 1) системная интерферонотерапия: использование рекомбинантного ИФН-α2b в сочетании с антиоксидантами – Виферон в суппозиториях с градиентно снижающимися дозами по схеме: 3 млн МЕ в день в течение 21 дня, далее 2 млн МЕ в день – 21 день, далее 1 млн МЕ – 21 день, далее 1 млн МЕ три раза в неделю в течение двух недель, далее 1 млн МЕ дважды в неделю в течение двух недель;



- 2) локальная интерферонотерапия с использованием геля Виферон, который применяли в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин с частотой до трех – пяти раз в день ежедневно на протяжении всего срока системной интерферонотерапии;
- 3) иммуномодулирующая терапия с применением 0,005% раствора Имунофана – синтетического аналога активного центра гормона тимопоэтина аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (гексапептид, Имунофан, Россия), таргетное действие которого направлено на коррекцию CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, – 10-дневные курсы один раз в месяц в течение трех месяцев;
- 4) для коррекции ЕКК и подавления репликации герпес-вирусов использовали инозин пранобекс (Изопринозин) из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки – 10-дневные курсы один раз в месяц в чередовании с Имунофаном. Между каждым курсом Имунофана и Изопринозина был перерыв в течение пяти дней;
- 5) противовирусная терапия герпесвирусных инфекций и в частности ВЭБ включала применение фамцикловира (Фамвир) 1500 мг в день в течение 10 дней один раз в месяц с перерывом в 20 дней.

После завершения программы комплексной иммунотерапии нами была оценена клиническая эффективность проводимой терапии с использованием пятибалльной шкалы в соответствии с разработанными ранее критериальными клиническими признаками (табл. 3).

Установлено, что выраженность клинических проявлений по пятибалльной шкале достоверно уменьшилась после проведения комбинированной интерфероно- и иммунотерапии с 43,5 (36,5; 50,5) до 23,5 (18,0; 29,5) балла при микст-ГВИ и с 30,0 (23,5; 36,5) до 18,0 (12,5; 22,5) балла при моно-ГВИ ( $p < 0,05$ ).

После проведения комплексной интерфероно-, иммуномодулирующей и противовирусной терапии был осуществлен контроль особенностей функционирования и состояния иммунной системы. Анализ полученных данных выявил выраженные позитивные изменения, касающиеся основных параметров, оценивающих эффективность противовирусной иммунной защиты организма и системы интерферона. Так, после проведенной терапии значительно снизилась частота встречаемости дефектов нейтрофильных гранулоцитов – с 73,6 до 34,2%; дефицита ЕКК – с 76,7 до 36,1%; дефицита субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> – с 76,4 до 28,4%; а CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> – с 83,2 до 48,2%. Имеющаяся до лечения неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции регрессировала с 25,8 до 11,6% (табл. 3).

Оценка показателей системы интерферонов выявила снижение частоты встречаемости нарушений как спонтанной, так и индуцированной продукции интерферонов обоих типов (рис. 2).

Был детектирован регресс нарушений продукции уровней ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке на 7,1 и 4,6% соответственно, в то время как регресс нарушений индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ наблюдался в 31,5 и 14,0% случаев соответственно.

Таблица 3. Оценка некоторых показателей клинической эффективности проведенной терапии, Ме (Q1; Q3)

Симптом	Микст-ГВИ		Моно-ГВИ	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Длительный субфебрилитет	4,0 (3,5; 4,5)	2,0* (1,5; 2,5)	2,5 (2,0; 3,0)	1,5* (1,0; 2,0)
Боль и дискомфорт в горле	4,0 (3,5; 4,5)	1,5* (1,0; 2,0)	3,0 (2,5; 3,5)	1,5* (1,0; 2,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,5 (2,5; 4,5)	2,0* (1,5; 2,5)	2,5 (2,0; 3,0)	2,0 (1,5; 2,5)
Головная боль, мигрень	4,0 (3,5; 4,5)	2,5* (2,0; 3,0)	2,5 (2,0; 3,0)	1,5* (1,0; 2,0)
Регионарная лимфоаденопатия	4,5 (4,0; 5,0)	3,0* (2,5; 3,5)	3,5 (3,0; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	5,0 (5,0; 5,0)	2,0* (1,5; 2,5)	3,5 (3,0; 4,0)	2,0 (1,5; 2,5)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройство чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,5 (3,0; 4,0)	2,0* (1,5; 2,5)	2,0 (1,5; 2,5)	1,0* (0,5; 1,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5; 4,5)	1,5 (1,0; 2,5)	3,0 (1,5; 4,5)	1,5 (1,0; 2,0)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,5 (2,5; 4,5)	2,0* (1,5; 2,5)	2,5 (2,0; 3,0)	1,5* (1,0; 2,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	4,0 (3,5; 4,5)	3,0* (2,5; 3,5)	2,5 (2,0; 3,0)	1,5* (1,0; 2,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	4,5 (4,0; 5,0)	2,0* (1,5; 2,5)	2,5 (2,0; 3,0)	1,0 (0,5; 1,5)
Сумма баллов	43,5 (36,5; 50,5)	23,5* (18,0; 29,5)	30,0 (23,5; 36,5)	18,0* (12,5; 22,5)

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий между критериальными клиническими признаками до и после применения программы комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

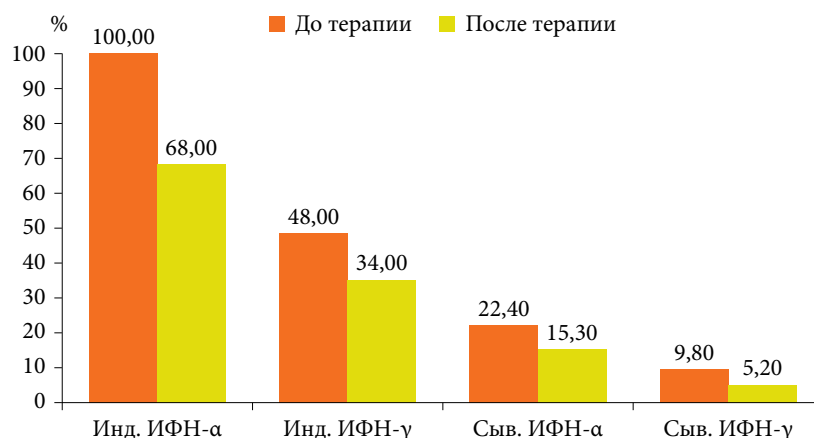


Рис. 2. Дефекты функционирования системы интерферонов, ассоциированные с моно- и микст-АХА-ГВИ, до и после проведенной терапии

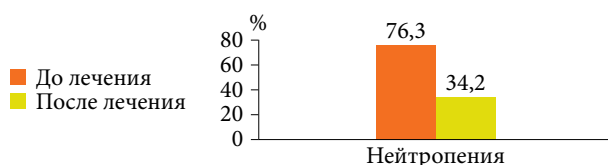


Рис. 3. Частота встречаемости нейтропении у пациентов с моно- и микст-АХА-ВЭБ-инфекциями до и после проведения комбинированной противовирусной, интерфероно- и иммунотерапии

Таблица 4. Частота обнаружения генома ВЭБ в разных биоматериалах при АХА-ВЭБ-инфекции (метод ПЦР), %

Вид биоматериала	До терапии	После терапии
Слюна	76,3	15,3
Кровь	12,4	1,2
Соскоб с задней стенки глотки	63,8	23,8
Соскоб с миндалин	52,7	18,4
Моча	18,3	5,2

Оценка динамики состояния нейтрофильных гранулоцитов после проведенной комплексной иммунотропной и противовирусной терапии показала уменьшение случаев нейтропении с 73,6 до 34,2% (рис. 3).

Наряду с описанными позитивными изменениями со стороны иммунной системы, системы ИФН и значительной позитивной клинической динамикой произошло снижение вирусной нагрузки, что свидетельствует о прекращении репликативной активности герпесвирусов (табл. 4). Таким образом, у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, выявлены моно- и микст-герпесвирусные ко-инфекции с доминированием ВЭБ. Установлены особенности клинических проявлений АХА-ГВИ, которые выражались в развитии синдрома хронической усталости, мигрирующих болях и дискомфорте в мышцах и суставах (фибромиалгии), цефалгии, длительном субфебрилитете, регионарной лимфоаденопатии, боли в горле, нарушении структуры сна и процесса засыпания, снижении памяти, внимания, интеллекта, реже – психогенной депрессии.

Выявлены преобладающие комбинированные нарушения функционирования иммунной системы.

У 100% пациентов выявлен дефицит индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , в меньшей степени выражен дефицит индуцированной продукции ИФН- $\gamma$  – в 48%. Выявлены нарушения естественных киллерных клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>; CD16<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>), дефицит их количества и/или функции (цитотоксичности) в 76,7% случаев; нарушения нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) – в 73,6% случаев; нарушения Т-лимфоцитов – дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> – у 76,4% пациентов; дефекты активации CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>: дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> – у 36,6% и/или CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> – у 25,8% пациентов.

Созданная на базе полученных клинических и иммунологических данных программа комплексной таргетной противовирусной, интерфероно- и иммунотерапии включала серию мероприятий: 1) с целью коррекции интерферонового статуса – пролонгированную локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рекомбинантным ИФН- $\alpha$ 2b в ком-

плексе с антиоксидантами; 2) иммунотерапию аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (гексапептид, Иммунофан, Россия), таргетное действие которого направлено на коррекцию CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, и инозином пранобексом (Изопринозин) для коррекции ЕКК и подавления репликации герпесвирусов; 3) противогерпетическую противовирусную терапию с использованием синтетического противовирусного препарата фамцикловир (Фамвир), что привело к значительному регрессу клинических симптомов на фоне восстановления системы ИФН и иммунной системы (регресс нарушений индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  наблюдался в 31,5 и 14,0% случаев соответственно; уменьшение случаев нейтропении с 73,6 до 34,2%; снижение частоты встречаемости дефектов нейтрофильных гранулоцитов с 73,6 до 34,2%; снижение дефицита ЕКК с 76,7 до 36,1%; дефицита субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> с 76,4 до 28,4%; а CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> – с 83,2 до 48,2%). Имеющаяся до лечения неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции регрессировала с 25,8 до 11,6%.

Ликвидация репликативной активности герпесвирусов на фоне восстановления иммунной системы и системы ИФН привела к позитивной клинической динамике: регрессу СХУ и выраженных когнитивных расстройств, фибромиалгий, артралгий и иных симптомов.

Таким образом, показана выраженная клинко-иммунологическая эффективность разработанной комплексной программы таргетной иммуномодулирующей терапии.

## Выводы

У пациентов, страдающих АХА-ГИ, наблюдаются клинические проявления периферических нейро- и сенсопатий, миалгии и артралгии (по типу фибромиалгий), выраженные и прогрессирующие когнитивные и мнестические расстройства, что косвенным образом свидетельствует о развитии нейроиммуновоспаления с локализацией процесса как в периферических, так и центральных отделах нервной системы. На фоне проведения дифференцированной таргетной интерфероно- и иммунотерапии в группе пациентов, страдающих АХА-ГВИ, в 100% случаев были получены позитивные клинические эффекты: достигнута полная регрессия СХУ, восстановление работоспособности, нормализовалась формула сна, регрессировали боли в горле, восстановились память, процессы запоминания, значительно улучшились настроение и качество жизни пациентов.

Результатом проведенной дифференцированной таргетной интерфероно- и иммунотерапии, базирующейся на выявленных особенностях иммунопатогенеза АХА-ГВИ, явилось восстановление нормального функционирования нарушенных до лечения основных механизмов иммунной противовирусной защиты и системы интерферонов.

Использование разработанных нами дифференцированных программ интерфероно- и иммунотерапии позволило восстановить контроль иммунной системы над герпесвирусными инфекциями, достичь прекращения репликативной активности герпесвирусов, результатом чего явились регресс клинических проявлений болезни, улучшение качества жизни пациентов и значительное снижение степени риска развития возможных аутоиммунных и онкологических заболеваний. 🌟





## Литература

1. Levin L., Munger K., O'Reilly E., et al. Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 67 (6): 824–830.
2. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018; 22 (2): 226–234.
3. Юлиш Е.И. Персистирующие инфекции и человек: стратегия взаимоотношений. *Здоровье ребенка.* 2009; 4: 114–122.
4. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity.* 2000; 13 (4): 497–506.
5. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 587–617.
6. Kuzushima K., Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J. Med. Virol.* 2001; 64: 141–148.
7. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 2006; 37 (1): 4–10.
8. Merlo A., Turrini R., Dolcetti R., et al. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica.* 2010; 95 (10): 1769–1777.
9. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae.* 2010; 2 (1): 1.
10. Eligio P., Delia R., Valeria G. EBV chronic infection. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2010; 2 (1): e2010022.
11. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (1): 1–47.
12. Wu L., Fossum E., Joo C.H., et al. Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1140–1146.
13. Tracy S.I., Kalacheva K., Lunemann J.D., et al. Persistence of Epstein-Barr virus in self-reactive memory B cells. *J. Virol.* 2012; 88 (22): 12330–12340.
14. Olson D., Huntington M.K. Co-infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *S. D. Med.* 2009; 62 (9): 349, 351–353.
15. Wang X., Yang K., Wei C., et al. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol. J.* 2010; 7: 247.
16. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc. Med. State Art. Rev.* 2010; 21 (2): 251–264.
17. Kutok J., Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu. Rev. Pathol.* 2006; 1: 375–404.

### An Optimized Program of Targeted Combined Interferono- and Immunotherapy in the Treatment of Atypical Chronic Active Herpesvirus Co-Infections

E.O. Khalturina, PhD<sup>1,3</sup>, I.V. Nesterova, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>, T.P. Markova, PhD, Prof.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup> The MEDSI Academy, Department of Clinical Immunology and Allergology. Clinical and diagnostic center MEDSI on Belorusskaya, Moscow

<sup>4</sup> Academy of Postgraduate Education, Moscow

Contact person: Evgenia O. Khalturina, jane\_k@inbox.ru

*The problem of effective therapy of chronic atypical active herpes-viral co-infections (ACHA-HVI) is extremely urgent at present due to their high prevalence and the lack of effective integrated therapy regimens that take into account immunopathogenetic features, which are based on disruptions in the functioning of the body's antiviral immune defense system and interferon system. In this regard, the aim of our study was to create a program of differentiated interferono- and immunotherapy of ACHA-HVI, developed taking into account the peculiarities of detected disorders of the mechanisms of immune antiviral defense.*

*The study group included 73 patients aged 23–60 years suffering from ACHA-HVI. On the basis of a comprehensive clinical-immunological study, we refined the main immunopathogenetic features, against the background of which the disease arose and progresses. A program of combined interferon and immunotherapy has been developed.*

*In addition to standard base therapy with synthetic antiviral drugs, patients received local and systemic interferon therapy with recombinant IFN $\alpha$ 2 $\beta$  in combination with antioxidants (gel for local and suppository for systemic IFN therapy) and immunomodulatory therapy with a synthetic analog of the active center of the hormone timopoietin arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine (hexapeptide, Immunofan, Russia). The positive clinical and laboratory efficacy of our combined interferon and immunotherapy program has been confirmed.*

**Key words:** herpesvirus infection, antiviral protection, interferon, immunotherapy



<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>2</sup> Научно-консультативный центр токсикологии им. С.Н. Голикова

# Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19

Н.С. Татаурщикова, д.м.н.<sup>1</sup>, О.И. Летяева, д.м.н.<sup>1</sup>, Т.Г. Федоскова, д.м.н.<sup>1</sup>, А.С. Русанова<sup>1</sup>, А.Л. Коваленко, д.б.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Станиславовна Татаурщикова, tataurshchikova\_ns@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Т.Г. и др. Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 64–67.

*Многообразие фенотипов COVID-19 определяется спектром коморбидной патологии. Одним из важных спутников и прогностических маркеров тяжести течения этой острой респираторной инфекции является наличие хронической герпесвирусной инфекции у пациента.*

*В статье обсуждаются значение реактивации Herpes zoster в качестве маркера латентного течения COVID-19 и клинико-иммунологические особенности данного варианта сочетанной инфекции.*

*Вирусы H. zoster и SARS-CoV-19 обладают выраженным нейротропным действием. При микст-инфекции, где основным маркером COVID-19 является реактивация опоясывающего герпеса, имеет место синергизм воздействия обоих вирусов, вызывающий нарушения иммунного статуса пациентов. Это в свою очередь способствует длительному сохранению болевого синдрома и формированию когнитивных постковидных нарушений. Включение в схемы терапии пациентов с сочетанной COVID-19 и H. zoster-инфекцией Циклоферона позволяет сформировать эффективную лечебную стратегию, сократить сроки заболевания и предупреждает развитие осложнений.*

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, опоясывающий герпес, H. zoster, COVID-19, Циклоферон

## Введение

COVID-19 проявляется в первую очередь как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию. Однако оно может иметь и внелегочные проявления, такие как нарушения свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмии, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные повреждения, гипергликемия и кетоз, неврологические и дерматологические осложнения. Это связано с тем, что ангиотензинпревращающие ферменты (АСЕ2), являющиеся «воротными» рецепторами для проникновения возбудителя, экспрессируются во многих тканях организма человека и вероятным механизмом возникновения внелегочных патологий может быть прямое повреждение клеток вирусом. Свою роль играют иммунные нарушения и повреждения эндотелия, связанные с дисфункцией сигнальных путей от АСЕ2 [1, 2].

В связи с этим особого внимания заслуживают пациенты с обострениями хронических персистирующих инфекций, в частности хронической герпесвирусной (ХГВИ). Отмечено, что наличие кожных проявлений, характерных для поражения *Herpes simplex virus* первого типа, на начальном этапе способствует более легкому течению болезни. В то же

время кожные проявления *Herpes zoster*, особенно в остром периоде COVID-19, могут расцениваться как отягощающий фактор инфекции [3].

Предполагается, что иммунопатогенез кожных проявлений связан с дисфункцией Т-клеточного звена, а именно нарушениями функции CD4+ и Treg одновременно с гиперреактивацией и последующим истощением CD8+ Т-клеток на фоне коронавирусной инфекции. Выявлено существенное снижение CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток у пациентов с реактивацией *H. zoster* на фоне COVID-19 [4].

Таким образом, неадекватность иммунного ответа на SARS-CoV-2 способствует как запуску аутовоспалительных и аутоиммунных процессов, так и реактивации хронических персистирующих инфекций, в частности опоясывающего герпеса [5]. Изучение клинико-иммунологических особенностей микст-инфекции позволяет повысить эффективность терапии данных пациентов.

## Клинические особенности COVID-19 у пациентов с ХГВИ и опыт применения иммуномодуляторов

Реактивация опоясывающего герпеса на фоне респираторной симптоматики любой выраженности должна вызывать настороженность у врача как возможный признак субкли-



нической формы COVID-19 [5]. *H. zoster* способен поражать кожу, ногти и слизистые оболочки, вызывая разнообразные дерматологические проявления: от полиморфной сыпи (макулопапулезных элементов, уртикарных высыпаний, эритематозного поражения кожи) до болезненных волдырей на поверхности туловища и конечностей (преимущественно в подвздошной области), сопровождающихся изъязвлением первичных элементов и их некрозом [6, 7].

Отмечено, что у иммунокомпрометированных пациентов возможно развитие осложнений, таких как паралич лицевого нерва, паралич Белла, невралгии, васкулиты и энцефалит. У больных COVID-19 реактивация *H. zoster*-инфекции может ассоциироваться с более тяжелым течением специфической пневмонии [2, 8, 9].

В связи с развивающимися при ХГВИ иммунными нарушениями ее патогенетическая терапия требует индивидуального диагностического алгоритма. Выявлено, что механизмы формирования вторичного иммунодефицита на фоне ХГВИ разнородны и разнообразны: дисбаланс цитокинового профиля, нарушения в системе интерферона (ИФН), снижение активности цитотоксических НК-клеток и др. Все это подтверждает необходимость тактики ведения пациента и выбора препаратов после предварительной диагностики иммунного статуса пациента.

В ряде исследований подтверждена большая эффективность схем совместного назначения противовирусной терапии с иммуномодуляторами [10].

Проблема реактивации хронических вирусных инфекций на фоне COVID-19 требует дальнейшего изучения с целью формирования эффективного клинико-диагностического алгоритма ведения этих пациентов.

### Результаты собственных наблюдений

В пилотном исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных девяти пациентов в возрасте от 34 лет до 61 года, направленных дерматовенерологами на консультацию к иммунологу по поводу реактивации *H. zoster*-инфекции на фоне COVID-19. При сборе анамнеза было выявлено, что у всех пациентов был отягощен аллергоанамнез: верифицированный аллергический ринит наблюдался у трех пациентов, бронхиальная астма – у двух, хроническая крапивница – у двух, хронический риносинусит – у трех, хронический тонзиллит – у одного пациента. ХГВИ диагностирована у одного больного, сахарный диабет – у одного пациента. Частыми (7–10 раз в год) простудными заболеваниями страдали все обследованные больные.

Реактивация *H. zoster*-инфекции отмечалась в течение первой недели от постановки диагноза COVID-19 у трех человек. У семи пациентов клинические проявления опоясывающего герпеса проявились на фоне субфебрилитета (до 37,4 °С) и без респираторных нарушений. COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР- и ИФА-диагностики. В клиническом анализе крови у всех пациентов присутствовала лимфопения разной степени выраженности, уровень С-реактивного белка (СРБ) колебался от 36 до 84 мг/л. В интерфероновом статусе отмечено снижение титров биологической активности ИФН- $\gamma$  от 4 до 16 ТБА (референсные значения у взрослых – более 64 ТБА), ИФН- $\alpha$  – от 80 до 160 ТБА (референсные значения у взрослых – более 640 ТБА).

С учетом анамнеза заболевания, клинической картины, результатов лабораторного исследования, возможности тяжелого течения патологии и предпосылок для развития осложнений, в том числе возможности развития цитокинового шторма, всем пациентам в комплексной терапии наряду с валацикловиром был рекомендован индуктор интерферона Циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) 600 мг внутрь в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки вместе с наружной терапией – Циклоферон линимент на пораженные участки кожи два раза в день до уменьшения клинических проявлений.

Результаты применения терапии по схеме, рекомендованной иммунологом, могут быть расценены как отличные и хорошие, поскольку период выздоровления у всех пациентов протекал без осложнений, не было отмечено ни одного случая внебольничной пневмонии, пациентам не потребовалась госпитализация, эпизоды COVID-19 протекали в легкой форме.

В качестве иллюстрации приведены следующие клинические случаи.

### Клинический случай 1

Пациент, 34 года. В январе 2021 г. обратился амбулаторно к дерматовенерологу с жалобами на ощущения жжения и легкого зуда, а также покраснение кожи в области левого надплечья.

*Anamnesis morbi*: болен три дня со времени, когда без видимых причин отметил появление незначительных болевых ощущений. Пациент самостоятельно использовал «обезболивающую мазь из рекламы по телевизору», связав боль с переохлаждением, после чего через час на месте применения мази развилось покраснение кожи и усилился зуд. Нарастание симптоматики большой трактовал как аллергическую реакцию и нанес на пораженный участок гормональную мазь. Так как самолечение не принесло положительных результатов, пациент обратился к врачам.

*Anamnesis vitae*: наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголь употребляет не чаще одного раза в месяц. Живет в комфортных условиях. В детстве перенес ветряную оспу, паротит, пневмонию. Хронических заболеваний не имеет, лекарственных препаратов не принимает.

При сборе анамнеза выяснилось, что в декабре 2021 г. пациент перенес COVID-19 с поражением легких 5%. Лечился амбулаторно с использованием антикоагулянтов и противовирусных препаратов (назвать не смог).

При осмотре: состояние и самочувствие пациента удовлетворительные, правильного телосложения, вес – 70 кг, рост – 173 см, температура тела – 36,7 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы физиологической окраски, нормального тургора. В области левого надплечья на фоне отека гиперемизированной кожи едва заметные сгруппированные микровезикулы. Такие же элементы, но в значительно меньшем количестве выявлены в области левого локтевого сустава. В области гипотенара ограниченный очаг гиперемии. Движения в области левого плечевого сустава причиняют пациенту боль.

С учетом жалоб, клинической картины и данных анамнеза (одностороннее поражение, скорость распространения про-



цесса, возможная связь с перенесенным COVID-19) был сформулирован диагноз: В02 Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11], была назначена терапия: валацикловир 1000 мг три раза в день, курс – 10 дней, наружно Неотанин лосьон три раза в день до разрешения процесса. К четвертому дню терапии (седьмому дню заболевания) отмечена незначительная положительная динамика клинических проявлений: некоторое уменьшение болевых ощущений, прекращение высыпаний. К концу курса противовирусной терапии на коже сохранялась умеренная гиперемия, везикулы редуцировались, однако сохранялся болевой синдром. В дальнейшем, через месяц после окончания лечения, пациент отмечал сохранение гиперчувствительности кожи в месте поражения, общую слабость, снижение памяти и настроения.

## Клинический случай 2

Пациент, 54 года, в январе 2021 г. проконсультирован аллергологом-иммунологом по рекомендации дерматовенеролога. Диагноз: В02 Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*). Предъявляет жалобы на появление три дня назад и нарастание высыпаний в области лба, на границе с волосистой частью головы, сопровождающихся жжением и зудом. Дерматологом было назначено лечение: ацикловир 200 мг пять раз в день в течение семи дней, наружная терапия. В связи с отсутствием положительной динамики, нарастанием высыпаний и интенсивности болевого синдрома была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

*Anamnesis morbi*: за 10 дней до обращения в семье пациента у 14-летнего сына диагностирован COVID-19. Ребенок получает амбулаторное лечение, диагноз подтвержден результатом ПЦР-исследования.

*Anamnesis vitae*: наследственный и аллергологический анамнез не отягощен, вредные привычки отрицает. Коморбидной патологии, требующей базисной терапии, нет.

При осмотре: состояние и самочувствие удовлетворительные, правильного телосложения, вес – 96 кг, рост – 175 см, температура тела – 36,7 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы физиологической окраски, тургор в норме. В области лба слева на фоне отечной гиперемии пораженной кожи – сгруппированные микровезикулы.

По совокупности клинико-анамнестических данных было проведено обследование: ПЦР на SARS-CoV-2 и ИФА на наличие IgM-АТ к SARS-CoV-2 (качественно). Были получены положительные результаты, что позволило расценить данный случай как субклиническую (бессимптомную) форму COVID-19.

По результатам обследования иммунологом была скорректирована схема лечения: в качестве базовой терапии назначен валацикловир 1000 мг три раза в день, курс – 10 дней. С учетом клинико-лабораторных признаков микст-инфекции (COVID-19 и *H. zoster*), вызвавшей нарушения иммунного статуса пациента, был назначен индуктор интерферона Циклоферон 600 мг внутрь в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки, наружно Циклоферон линимент на пораженные участки кожи два раза в день до уменьшения клинических проявлений.

На фоне проводимого лечения к концу противовирусной терапии отмечена выраженная положительная динамика

клинической картины: незначительная гиперемия, полная редукция высыпаний, отсутствие болевых ощущений. В дальнейшем пациент жалоб на изменения кожных покровов, чувствительность и боль не предъявлял, через 14 дней сохранялись незначительные слабость и снижение внимания, полное восстановление когнитивных функций и работоспособности отмечено через шесть месяцев после заболевания. Таким образом, на основании приведенных данных можно предположить, что реактивация *H. zoster*-инфекции у пациентов с COVID-19 является маркером выраженных иммунологических нарушений. В связи с этим включение в схемы терапии таких пациентов препаратов с иммуномодулирующим действием способствует усилению неспецифической резистентности организма и получению стойкого терапевтического эффекта.

## Заключение

Известно, что *H. zoster* и SARS-CoV-2 обладают выраженным нейротропным действием. Возможно, при сочетанной патологии, где маркером COVID-19 является реактивация ХГВИ, имеет место синергизм воздействия обоих вирусов, что способствует затяжному течению болевого синдрома, формированию длительных постковидных нарушений. По данным литературы, *H. zoster* также индуцирует системную выработку цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6 [12, 13]. Такая же тенденция выявлена и при поражении вирусом SARS-CoV-2. Маркеры воспаления, такие как ФНО-α, ИЛ-6 и СРБ, не только влияют непосредственно на течение инфекционно-воспалительного процесса, но и повышают риск когнитивных дисфункций и деменции всех типов в отдаленной перспективе [8]. Назначение адекватной терапии больным с опоясывающим герпесом позволяет уменьшить тяжесть симптомов в острой фазе, а также снизить риск постгерпетического нейрокогнитивного дефицита [9]. Таким образом, на основе литературных данных и клинического опыта авторов возможно предположить, что включение иммуномодулирующих препаратов в схемы терапии пациентов с опоясывающим герпесом на фоне COVID-19 повышает эффективность лечения, снижает риск развития осложнений и, как следствие, способствует более быстрому восстановлению качества жизни больных.

Ряд авторов указывают на более легкое течение COVID-19 у большинства пациентов с астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, хроническим риносинуситом, пищевой и лекарственной аллергией, у которых наблюдается гиперэкспрессия иммунных и воспалительных путей второго типа с участием эпителиальных клеток, врожденных лимфоидных клеток, дендритных клеток, Т-клеток, эозинофилов и тучных клеток, базофилов и цитокинов второго типа (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-31) [14, 15]. Циклоферон (меглумина акридонат) обладает иммунорегуляторными свойствами через активацию ИФН-γ, при повышении выработки которого препарат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляции CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD72<sup>+</sup>. Препарат индуцирует выработку цитокинов, активирует клеточный и гуморальный ответ (Th1/Th2), усиливает функциональную активность ней-



трофильных гранулоцитов. Противовоспалительный эффект Циклоферона связан с его способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ). Кроме того, препарат способствует восстановлению клеточной чувствительности к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам) [16].

Таким образом, в настоящее время актуально составление диагностических стратегий выявления возможных факторов риска сочетанного воздействия вирусных агентов, поскольку это приводит к утяжелению инфекционного процесса и развитию осложнений. Разработка алгоритмов персонализированной иммуномодулирующей терапии повышает эффективность проводимого лечения. 🌟

## Литература

1. Pona A., Jiwani R.A., Afriyie F., et al. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13930.
2. Puri P., Parnami P., Athwal P.S.S., et al. COVID-19 rekindling Herpes zoster in an immunocompetent patient. *Cureus.* 2021; 13 (9): e18049.
3. Ghosh B., Gajjar R.A., Modi V.K., Jadeja D.M. A rare case of Herpes zoster in an adult patient recovered from symptomatic reinfection of COVID-19. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16274.
4. Diez-Domingo J., Parikh R., Bhavsar A.B., et al. Can COVID-19 increase the risk of Herpes zoster? A narrative review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2021; 11 (4): 1119–1126.
5. Elsaie M.L., Youssef E.A., Nada H.A. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (4): e13666.
6. Desai H.D., Sharma K., Patoliya J.V., et al. A rare case of varicella-zoster virus reactivation following recovery from COVID-19. *Cureus.* 2021; 13 (1): e12423.
7. Mohaghegh F., Hatami P., Aryanian Z. Case of atypical disseminated herpes zoster in a patient with COVID-19: a diagnostic challenge in COVID era. *Clin. Case Rep.* 2022; 10 (2): e05342.
8. Chen V.C., Wu S.I., Huang K.Y., et al. Herpes zoster and dementia: a nationwide population-based cohort study. *J. Clin. Psychiatry.* 2018; 79 (1): 16m11312.
9. Nagel M.A., Gilden D. Developments in varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016; 16 (2): 12.
10. Халдин А.А., Насырова Э.И. Иммуномодуляторы при герпесвирусных заболеваниях: возможности применения с позиции иммунопатогенеза инфекционных процессов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018; 17 (5): 134–140.
11. Опоясывающий герпес: клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
12. Elsaie M.L., Youssef E.A., Nada H.A. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. 2020; 33 (4): e13666.
13. Maldonado M.D., Romero-Aibar J., Pérez-San-Gregorio M.A. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiol. Infect.* 2021; 149: e145.
14. Gao Y.D., Agache I., Miibeccel A., et al. The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. *Int. Immunol.* 2022; 34 (4): 177–188.
15. Gonzalez-Diaza S.N., Martinb B., Villarreal-Gonzalez R.V., et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organization Journal.* 2021; 14 (3): 100510.
16. Коваленко А.Л., Шафранская Е.Г., Мухаярова Е.Н., Валеев В.В. Циклоферон: лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ. Сборник науч. работ. СПб.: Тактик-Студио, 2015.

## Immunomodulatory Therapy in the Treatment of Patients with Reactivation of Herpes-Viral Infection on the Background of COVID-19

N.S. Tataurshchikova, PhD<sup>1</sup>, O.I. Letyayeva, PhD<sup>1</sup>, T.G. Fedoskova, PhD<sup>1</sup>, A.S. Rusanova<sup>1</sup>, A.L. Kovalenko, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia

<sup>2</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology

Contact person: Natalya S. Tataurshchikova, tataurshchikova\_ns@rudn.ru

*The variety of COVID-19 phenotypes is determined by the spectrum of comorbid pathology. One of the important companions and prognostic markers of the severity of the course is the presence of chronic herpes virus infection in a patient. The article discusses the significance of H. zoster reactivation as a marker of the latent course of COVID-19 and the clinical and immunological features of this variant of co-infection.*

*H. zoster and SARS-CoV-19 viruses have a pronounced neurotropic effect. With mixed infection, where the main marker of COVID-19 is the reactivation of herpes zoster, there is a synergism between the effects of both viruses, which causes disturbances in the immune status of patients. This, in turn, contributes to the long-term preservation of the pain syndrome and the formation of cognitive post-covid disorders.*

*The inclusion of Cycloferon in patients with co-COVID-19 and H. zoster-infection in the treatment regimens allows to form an effective treatment strategy, reduce the duration of the disease and prevent the development of complications.*

**Key words:** herpes virus infection, herpes zoster, H. zoster, COVID-19, Cycloferon

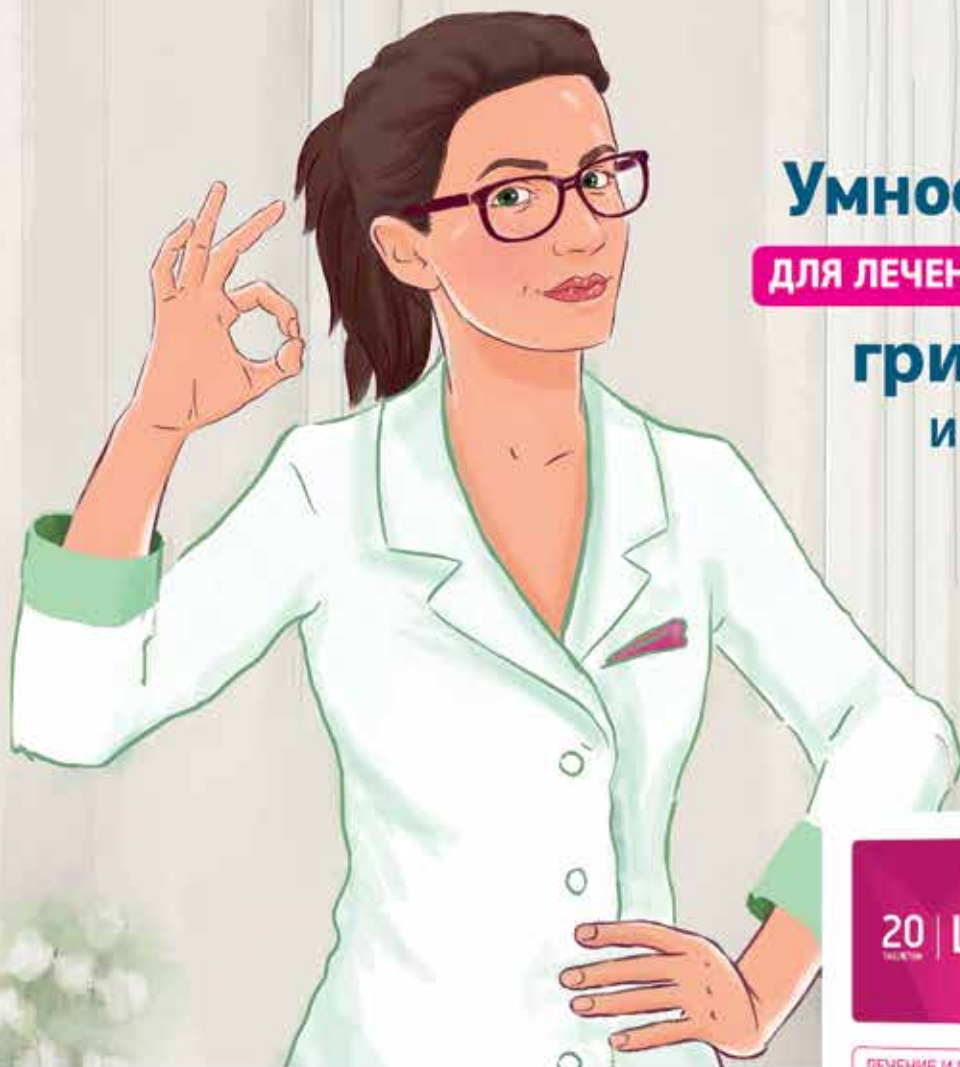
Для взрослых  
и детей с 4 лет

4+

## Умное лекарство

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

# гриппа, ОРВИ и герпеса



**ОБЛАДАЕТ  
ТРОЙНЫМ  
ДЕЙСТВИЕМ**



**ПРОТИВОВИРУСНЫМ**



**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ**



**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ**

**СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ<sup>1</sup>**

**РЕАЛИЗУЕТ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ УЖЕ ЧЕРЕЗ 2-3 ЧАСА ПОСЛЕ ПРИЁМА<sup>\*</sup>**

<sup>1</sup> Сологуб Т.В. и соавт. «Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование)» Антибиотики и химиотерапия. 2009, 54: 7 – 8

<sup>\*</sup> Романцов М.Г., Ершов Ф.И. «Терапевтическая эффективность циклоферона и фармакологическая активность индукторов интерферона» журнал Терапевтический архив. №1 том 86, 2014

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





# ИМУНОФАН

## СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

- Восстанавливает нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета
- Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов
- Восстанавливает баланс окислительно-восстановительных реакций организма
- Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,  
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81    🌐 [www.imunofan.ru](http://www.imunofan.ru)

