



¹ Российский университет дружбы народов, кафедра аллергологии и иммунологии факультета повышения квалификации медицинских работников

² Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпromетированных детей

И.В. Нестерова¹, С.В. Ковалёва², Е.И. Клещенко², Н.В. Колесникова², Г.А. Чудилова², Л.В. Ломтатидзе², О.Н. Шинкарева²

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

Авторами предложена эффективная модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпromетированных детей. Комбинированная терапия включала назначение рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа Виферон, противовирусного препарата Изопринозин и у части детей – иммуномодулятора Ликопид. На фоне проводимой терапии установлено снижение частоты повторных эпизодов острых вирусных инфекций. Отмечен модулирующий характер влияния предложенной программы лечения на Т-клеточный и гуморальный иммунитет. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-альфа способствовали значимому повышению уровней ИФН-альфа и ИФН-гамма, что было необходимо для элиминации респираторных вирусов или прекращения репликации герпесвирусов. Применение Ликопада при наличии дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов позволило скорректировать данные нарушения.

Ключевые слова: респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, иммунодефицит, интерферонотерапия, иммунотерапия

Введение

В настоящее время не теряют своей актуальности вопросы, связанные с лечением и реабилитацией иммунокомпromетированных детей, страдающих с высокой сте-

пенью частоты не только повторными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), но и рецидивирующими и/или персистирующими герпесвирусными инфекциями [1, 2, 3].

Интерфероны (ИФН) реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы (интерфероновый альфа-рецептор (IFNAR) и интерфероновый гамма-рецептор (IFNGR)). При контакте с вирусами происходит немедленная активация врожденного иммунитета (продукция ИФН I типа) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [4, 5, 6]. Продемонстрировано, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии противовирусного статуса, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях часто наблюдается иммунодефицит [7]. Острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН и присоединению вторичной инфекции. Описаны врожденные дефекты IFNAR-2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности. Показано, что вирусы могут ингибировать их действие, нарушать продукцию



ИФН посредством разнообразных механизмов. Например, белки NS1 и NS2 респираторного синцициального вируса модулируют иммунный ответ, воздействуя на ИФН-опосредованную противовирусную защиту и ингибируя синтез ИФН, созревание дендритных клеток и ответ Т-лимфоцитов [8, 9]. Вирусы гриппа нарушают синтез ИФН и инактивируют секреторные ИФН [10]. Вирус парагриппа блокирует ИФН-сигнальные пути через STAT1, а также TLR7- и TLR9-зависимую сигнализацию [7]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [11]. Герпесвирусы блокируют активацию TLR3, ингибируя систему 2-5-олигодендилат-синтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути [12, 13]. Описаны приобретенные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями [2, 3, 14]. Показана возможность персистенции респираторных вирусов, в том числе непосредственно в клетках иммунной системы [15]. Среди методов, используемых для иммунореабилитации детей с данной патологией, широко используется терапия рекомбинантным ИФН-альфа, при этом учитывается универсальный противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий характер действия ИФН-альфа [14, 16, 17, 18]. В ряде случаев, при неглубоких дефектах в системе ИФН, достигается позитивный клинический эффект, заключающийся в первую очередь в значительном снижении частоты заболеваемости ОРВИ. В то же время очевидны и неудачи при проведении интерферонотерапии у детей с повторными ОРВИ, что требует детального изучения и осмысления.

Цель исследования

На основе анализа архивного материала – амбулаторных карт иммунокомпromетированных детей, страдающих ассоциированными

респираторными и герпетическими инфекциями, – оценить особенности клинической эффективности эпизодической несистемной интерферон- и/или иммунотерапии и, изучив особенности функционирования противовирусного иммунитета и системы ИФН у иммунокомпromетированных детей с такой же патологией, разработать эффективную модифицированную программу комбинированной интерферон- и иммунотерапии.

Материалы и методы

I этап исследования. Проведен анализ архивного материала – амбулаторных карт детей с повторными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями. Оценена клиническая эффективность реабилитации таких детей. В комплекс реабилитационных мероприятий включалась интерферонотерапия.

Всего за период с 2009 по 2011 г. на базе консультативно-диагностического отделения № 1 Детской краевой клинической больницы г. Краснодара было обследовано 7912 детей в возрасте от 1 до 18 лет, страдающих повторными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (от 8 до 24 раз в год) в течение 1–5 лет. Пациенты были рандомизированы на две основные группы: 1-я архивная группа – 1549 детей с повторными ОРИ; 2-я архивная группа – 6363 ребенка с повторными ОРИ и сопутствующей хронической ЛОР-патологией: хроническим аденоидитом (28%), хроническим тонзиллитом (23%), хроническим синуситом (18%), хроническим фарингитом (10%).

II этап исследования. Под нашим наблюдением находилось 27 детей (14 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 5 до 8 лет, страдающих повторными ОРВИ с высокой частотой, вне периода острых клинических проявлений. ОРВИ были ассоциированы с рецидивирующими и/или персистирующими моно- и микст-герпесвирусными инфекциями: вирусом простого герпеса (ВПГ) I/II типа, вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ),

вирусом герпеса человека (ВГЧ) VI типа. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Имунологическое исследование проводили дважды: до и после интерферон- и иммунотерапии. Методом проточной цитометрии на “CYTOMICS FC500” (“Beckman Coulter”, США) проводили иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток с помощью панели моноклональных антител (“Beckman Coulter”, США). Изучение фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили с определением количества активно фагоцитирующих НГ, определения абсолютный (ФАН, абс.) и процентный (ФАН, %) показатели; оценкой киллинговой активности, устанавливая фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ), а также переваривающей способности: процент переваривания (П, %), индекс переваривания (ИП, %), интегральный показатель переваривающей активности (ИППА). NADPH-оксидазную активность НГ периферической крови определяли, оценивая процент формазан-позитивных клеток в спонтанном (ФПКсп) и стимулированном (ФПКст) NBT-тесте (nitroblue tetrazolium test, NBT-тест) (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209), подсчитывая клетки с восстановленным формазаном (средний цитохимический индекс, СЦИ) с последующим расчетом коэффициента мобилизации (КМ), вычисляемого по отношению ФПКст, % к ФПКсп, % и СЦИст к СЦИсп. Определялся уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) IgA, IgM, IgG. ИФН-статус (уровень сывороточных ИФН-альфа, ИФН-гамма) оценивали методом иммуноферментного анализа на приборе “Labsystems Multiskan Ascent” (Финляндия) с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Детекцию герпесвирусов проводили с использованием полиме-



разной цепной реакции (ПЦР) и серодиагностики. Для оценки эффективности комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии были созданы клинические критерии. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики (Biostat 6.0).

Результаты исследования

1 этап исследования. Был проанализирован материнский анамнез детей 1-й и 2-й архивных групп. Было установлено, что в 34% случаях сами матери (либо их родственники) часто и длительно болели, а также имели неблагоприятное течение беременности, хроническую соматическую патологию. Около 30% матерей в период беременности были в возрасте старше 30 лет. Некоторые дети были из социально неблагополучных и неполных семей (11%), а у их родителей имелись вредные привычки.

В раннем возрасте у 47% детей наблюдались отклонения и патология в период адаптации новорожденного (недоношенность, родовая травма, асфиксия, аномалия конституции, гипотрофия, патология центральной нервной системы и др.). Большая часть детей (54%) были рано (на 1–2-м месяце жизни) переведены на искусственное вскармливание. У 17% детей до трехлетнего возраста имела место тимомегалия, подтвержденная рентгенологически и по данным УЗИ. Около 2% детей имели генетическую патологию (болезнь Дауна, синдром Шерешевского – Тернера, муковисцидоз и др.).

Большинство из группы часто и длительно болеющих детей проживали в промышленных городах Краснодарского края, а 1,5% детей являлись внуками ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также эвакуированных с загрязненной территории. Таким образом, дети были предрасположены к повышенной заболеваемости ОРИ, аллергизации организма, формированию хронической патологии в результате проживания в рай-

онах с напряженной экологической ситуацией.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на неблагоприятный анамнез, в том числе и вакцинальный, 1/3 детей была проведена иммунизация в соответствии с календарем профилактических прививок. Именно у этих детей (33%) отмечался неблагополучный поствакцинальный период: зарегистрированы поствакцинальные общие и местные реакции, отмечались ОРИ с последующими их рецидивами.

Согласно амбулаторным картам клинический период острых проявлений ОРИ характеризовался манифестированием катарального риносинусита, аденоидита, фарингита, катарального тонзиллита. Длительность течения периода острых проявлений варьировала от 5 до 22 и более дней. У 41% детей острые проявления продолжались от 8 до 15 дней (41%), а от 16 до 22 и более дней – у 40%. Короткие эпизоды ОРИ (до 8 дней) наблюдались лишь у 18% детей. Более чем у 80% детей первые эпизоды ОРИ были уже на первом году жизни, что является неблагоприятным признаком, предопределяющим частоту и тяжесть течения ОРИ, высокую вероятность бактериальных осложнений. У 18% пациентов повторные респираторные инфекции возникли после первых посещений детских коллективов, в связи с контактом с вирусными и бактериальными агентами.

Основным осложнением ОРИ являлся острый обструктивный бронхит (около 50%). Другими осложнениями были острый гнойный тонзиллит, острый гнойный аденоидит, острый гнойный средний отит, острый трахеит, острая пневмония. Осложнения возникали как изолированно, так и в разнообразных сочетаниях. В 90% случаев у детей для лечения ОРИ и их осложнений в первые же дни заболевания использовали агрессивную антибактериальную терапию от 3–12 и более раз в год, при этом 2–3 препарата назначали одновременно или необоснованно часто меняли. Антибиотикотерапия

проводилась как по назначению врача, так и по самовольному решению родителей. Как известно, некорректная антибактериальная терапия отягощает течение заболевания и усугубляет вторичный иммунодефицит [17].

Практически у всех детей с повторными ОРИ лабораторно подтверждено наличие бактериальной инфекции. В бактериологических посевах из носоглотки, ротоглотки, кишечника почти в 100% случаев выявлена условно-патогенная микрофлора (гемофильная палочка, пневмококк, бета-гемолитический стрептококк группы А, синегнойная палочка, протей, гемолизирующая кишечная палочка, золотистый стафилококк и др.), представленная как отдельными микроорганизмами, так и микробными ассоциациями. В 32% случаев обнаруживалась атипичная флора – хламидии, микоплазмы. Эти внутриклеточные паразиты способны к длительной персистенции в клетках эпителия респираторного тракта, особенно у иммунокомпрометированных детей, что и является причиной развития бронхообструктивного синдрома, а в дальнейшем формирования хронических воспалительных заболеваний легких, в том числе бронхиальной астмы [19].

Более 35% детей с повторными ОРИ из архивных групп были привиты противогемофильной комбинированной вакциной. Можно предположить, что в результате этиологическую значимость приобретают другие представители условно-патогенной микрофлоры или из-за дефектов реагирования иммунной системы формируется недостаточный поствакцинальный иммунитет против гемофильной инфекции.

Как показывает анализ архивного материала, общее число детей с повторными ОРИ и хронической патологией ЛОР-органов в 4 раза больше по сравнению с количеством детей без сопутствующей хронической ЛОР-патологии. Это связано с тем, что при повторных ОРИ, наряду с инфицированием новыми микроорганизмами, происходит активация латентной,



персистирующей инфекции вирусного и бактериального генеза, что утяжеляет течение болезни, способствует хронизации процесса, усугубляет нарушения в иммунной системе [16, 19].

На протяжении ряда лет без исследования иммунного и ИФН-статуса детям обеих групп проводилась симптоматическая и иммуномодулирующая терапия в рамках традиционного лечения. Помимо традиционных методов лечения (фитосборы, гомеопатические средства, витамины с микроэлементами, физиолечение, закаливание и др.) использовалась также терапия препаратом Виферон (человеческим рекомбинантным ИФН-альфа-2). Интерферонотерапия проводилась короткими курсами длительностью 3–5 дней, как правило, в период острых клинических проявлений ОРИ, средними или низкими дозами согласно инструкции. В 22% случаев 5-дневный курс Виферона повторялся через 5 дней. Такие курсы интерферонотерапии были эффективны в острый период заболевания, сокращая длительность ОРИ в среднем на 3–5 дней, а также снижая количество осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Однако такой подход к лечению не давал длительной клинической ремиссии между эпизодами ОРИ. Иммунокомпрометированные дети были подвержены повторным заболеваниям ОРИ, а у 24% детей длительность клинически благополучного периода составляла всего 4–5 дней.

В этой связи очевидно, что необходимо оптимизировать и внедрить в практику действенные методы проведения интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей с повторными ОРИ, включающие пролонгированную терапию ИФН с более гибким и адекватным режимом дозирования (высоко-, средне-, низкодозовая интерферонотерапия).

II этап исследования. Клинический анализ состояния детей, находившихся под нашим динамическим наблюдением, по-

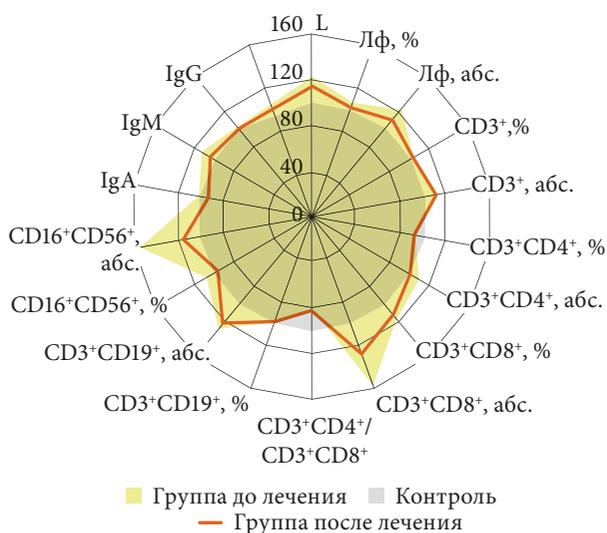
казал, что на протяжении 2 и более лет (в среднем 4,5 года) дети переносили от 7 до 24 эпизодов ОРВИ в год ($17,2 \pm 1,01$) с продолжительностью острого периода от 4 до 14 дней ($8,2 \pm 0,23$). При проведении клинической, серологической и ПЦР-диагностики герпетической инфекции у 100% детей с повторными ОРВИ выявлены различные варианты моно- и микст-герпетической инфекции (ВПГ I/II типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ VI типа). При этом в 59,3% случаев определена репликация герпесвирусов. Наличие рецидивирующих форм ВПГ I/II типа встречалось в 40,7% случаев.

У детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, в 88,5% случаев установлены различные нарушения иммунной системы. Из них изолированные поражения иммунной системы диагностированы в 48% случаев: дефектное функционирование НГ – 44%, дефекты гуморального иммунитета – 4%. Комбинированные поражения иммунной системы, выявленные у 52% детей, представлены в виде различных сочетаний: Т-клеточный дефицит и дефицит НГ – 26%, дефекты гуморального иммунитета и дефицит НГ – 17%, дефицит естественных киллерных клеток и НГ – 9%. Стоит отметить тот факт, что дефектное функционирование НГ имеет место у большинства детей с данной патологией – 96%. Важно и то, что в 100% случаев выявлены дефекты системы ИФН (дефицит сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма).

Анализируя параметры лимфоцитарного звена иммунной системы у детей с повторными ОРИ, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией, установлен ряд особенностей (рис. 1). Так, выявлено отсутствие колебаний со стороны общего количества $CD3^+$ -лимфоцитов, $CD19^+$ -лимфоцитов. Характер субпопуляционного состава Т-лимфоцитов отличался от контрольной группы. Отмечено снижение относительного содержания $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов до $37,4 \pm 0,9\%$ против

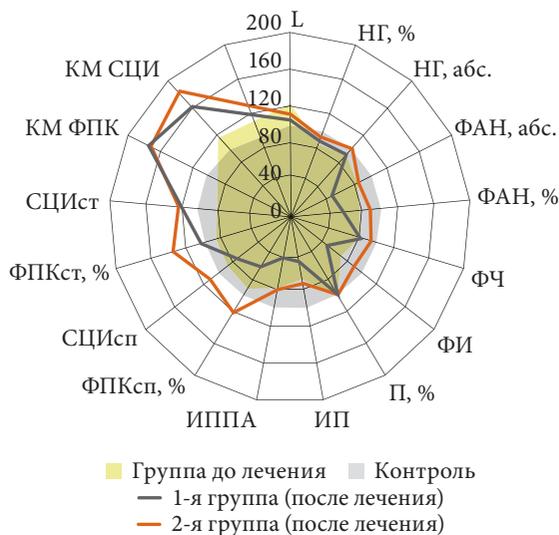
$42,0 \pm 1,89\%$ в контроле ($p < 0,05$) при неизменном по отношению к контролю абсолютном содержании $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ($1,17 \pm 0,07 \times 10^9$ против $1,09 \pm 0,11 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$). Количество цитотоксических $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов было достоверно повышено в относительном ($29,5 \pm 0,8\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p < 0,01$) и абсолютном содержании ($0,97 \pm 0,05 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,001$). Данные изменения приводят к нарушению соотношения лимфоцитов с индукторной и цитотоксической активностью, и иммунорегуляторный индекс снижается в 1,3 раза – до $1,3 \pm 0,05$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле ($p < 0,05$). В данной группе детей увеличено абсолютное содержание $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов (естественных киллерных клеток) – $0,04 \pm 0,03 \times 10^9$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле ($p < 0,001$) – при отсутствии изменений процентного содержания этих клеток ($13,1 \pm 1,04\%$ против $12,3 \pm 1,16\%$ в контроле, $p > 0,05$). Вероятно, увеличение количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и естественных киллерных клеток связано с постоянной вирусной нагрузкой (персистенция респираторных вирусов, репликация герпесвирусов) вне острых клинических проявлений заболеваний.

Анализ состояния системы НГ у детей с повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией показал наличие дефектов их фагоцитарной и микробицидной функций, проявляющихся депрессией поглотительной, киллинговой и переваривающей, в том числе NADPH-оксидазной, активности. Так, при исследовании фагоцитарной функции НГ отмечался количественный дефицит активно фагоцитирующих НГ ($44,25 \pm 1,26$ против $57,85 \pm 3,34$ в контроле, $p < 0,001$). Показатели поглощающей способности НГ также были снижены: фагоцитарное число составило $3,87 \pm 0,13$ против $4,82 \pm 0,35$ в контроле ($p < 0,05$) и фагоцитарный индекс – $1,79 \pm 0,12$ против $2,58 \pm 0,31$



Лф – лимфоциты.

Рис. 1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии



НГ – нейтрофильные гранулоциты; ФАН – активно фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты; ФЧ – фагоцитарное число; ФИ – фагоцитарный индекс; П – переваривание; ИП – индекс переваривания; ИППА – интегральный показатель переваривающей активности; ФПКсп, % – доля формазан-позитивных клеток в спонтанном НВТ-тесте; ФПКст, % – доля формазан-позитивных клеток в стимулированном НВТ-тесте; СЦИсп – средний цитохимический индекс в спонтанном НВТ-тесте; СЦИст – средний цитохимический индекс в стимулированном НВТ-тесте; КМ – коэффициент мобилизации.

Рис. 2. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

в контроле ($p < 0,05$). Выявлено ухудшение интенсивности и завершенности фагоцитарного акта: в 1,5 раза снижен индекс переваривания – $1,27 \pm 0,06$ против $1,86 \pm 0,17$ в контроле ($p < 0,01$), ИППА имел тенденцию к снижению ($74,82 \pm 8,87$ против $95,15 \pm 9,6$ в контроле, $p > 0,05$). Отмечено снижение спонтанной и стимулированной активности NADPH-оксидаза как по ФПК, % ($p < 0,05$), так и по СЦИ ($p < 0,05$), но резервный микробицидный потенциал сохранен (КМ СЦИ, $p < 0,05$; КМ ФПК, $p < 0,05$) (рис. 2).

Уровень ИФН-альфа был снижен в 1,8 раза ($3,6 \pm 0,66$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл, $p < 0,05$), а ИФН-гамма – в 1,3 раза (ИФН-гамма – $1,39 \pm 0,42$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл, $p > 0,05$) по отношению к контрольным значениям (рис. 3).

Для уточнения дифференцированности влияний базисной монотерапии рекомбинантным ИФН-альфа-2 в комбинации с антиоксидантами (Виферон) и комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающей базисную интерферонотерапию Вифероном и иммуномодулирующую терапию Ликопидом, обследованные иммунокомпрометированные дети были рандомизированы на 2 группы. Группа 1 получала:

- для коррекции и модуляции ИФН-статуса – базисную системную терапию Вифероном (в виде ректальных суппозиторий) начиная с 1 млн МЕ с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ и локальную терапию гелем Виферон – смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 месяца;
- для элиминации герпесвирусных инфекций – противовирусную терапию Изопринозином из расчета 50 мг/кг массы тела – 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней.

Группа 2 получала аналогичную терапию. Кроме этого, для направленной коррекции нарушений в системе НГ им дополнительно

был назначен Ликопид 2 мг/сут двумя 10-дневными прерывистыми курсами, чередующимися с курсами Изопринозина.

Продемонстрирована высокая клиническая эффективность проводимой терапии у детей обеих групп как во время проведения исследования, так и в катамнезе. При этом отмечалось значительное сокращение частоты эпизодов ОРВИ в год: с $15,1 \pm 1,23$ до $4,69 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) в группе 1 и с $19,1 \pm 1,3$ до $3,29 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) в группе 2. Кроме того, отмечалось увеличение длительности клинически благополучного периода с $7,9 \pm 0,3$ до $11,1 \pm 0,5$ месяца ($p < 0,001$) в группе 1 и с $7,19 \pm 0,5$ до $11,5 \pm 0,4$ месяца ($p < 0,001$) в группе 2. Продолжительность клинически благополучного периода (в днях) в обеих группах выросла с 7–10 дней до лечения до 100–150 дней после проведенной терапии.

В результате проведенной интерфероно- и иммунотерапии выявлен модулирующий характер изменений со стороны лимфоцитарного звена иммунитета (рис. 1). Относительное содержание $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов достигло контрольных значений ($38,57 \pm 1,5\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ в контроле, $p > 0,05$). Количество $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов снизилось в абсолютном ($p < 0,05$) и в относительном содержании ($p > 0,05$), но по сравнению с контролем отмечена нормализация только абсолютного количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов ($0,8 \pm 0,06 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$), а процент $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов еще оставался повышенным ($28,9 \pm 1,12\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p < 0,05$). Дисбаланс между $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитами и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитами сохранился (индекс реактивности иммунитета составил $1,37 \pm 0,16$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле, $p > 0,05$). Количественных изменений $CD3^+$ -лимфоцитов не произошло. Абсолютное содержание $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов снизилось в 1,3 раза ($p < 0,001$) и восстановилось до контроля



(с $0,04 \pm 0,03 \times 10^9$ до $0,3 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$).

Характеризуя гуморальный иммунитет детей, страдающих повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией, можно отметить отсутствие достоверных колебаний уровня IgA, IgM, IgG (рис. 1). При этом у 14,8% детей имелось снижение уровня IgG и у 7,4% детей – уровня IgM ниже значения 1,5 контрольной зоны. На фоне комбинированной иммунотерапии содержание IgA, IgM, IgG достигло контрольных величин. В то же время комбинированная интерфероно- и иммунотерапия не повлияла на количество $CD3^+CD19^+$ -лимфоцитов (рис. 1).

В 1-й группе у детей, получивших Виферон и Изопринозин, фагоцитарная активность НГ имела тенденцию к восстановлению, но показатели всех исследуемых параметров оставались ниже контрольных значений: ФАН, % ($p < 0,001$), фагоцитарное число ($p < 0,05$), фагоцитарный индекс ($p < 0,001$), индекс переваривания ($p < 0,001$). При этом резервная NADPH-оксидазная активность повысилась в 2 раза по коэффициенту мобилизации формазан-позитивных клеток и в 1,4 раза – по коэффициенту мобилизации среднего цитохимического индекса по сравнению с исходными данными, что было выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 2).

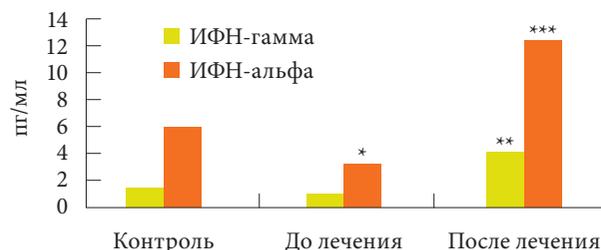
Во 2-й группе – у детей, получивших Виферон, Ликопид и Изопринозин, – количество активно фагоцитирующих НГ достигло контрольных величин – с $44,25 \pm 1,26\%$ до $50,54 \pm 2,38\%$ против $57,85 \pm 3,34\%$ в контроле ($p > 0,05$), восстановилась поглотительная функция нейтрофильных гранулоцитов – фагоцитарное число выросло с $3,87 \pm 0,13$ до $4,43 \pm 0,29$, достигнув уровня

контроля $4,82 \pm 0,35$ ($p > 0,05$), и фагоцитарный индекс восстановился до контрольных значений – с $1,79 \pm 0,12$ до $2,28 \pm 0,27$, а в контроле – $2,58 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта (индекс переваривания – с $1,27 \pm 0,06$ до $1,35 \pm 0,13$ при $1,86 \pm 0,17$ в контроле); ИППА имел тенденцию к восстановлению, но не достиг контрольных значений. Кроме того, отмечена активация резервной NADPH-оксидазной активности в 2 раза по коэффициенту мобилизации формазан-позитивных клеток и в 1,6 раза по коэффициенту мобилизации среднего цитохимического индекса по отношению к показателям до лечения, что выше контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

Со стороны системы ИФН на фоне интерферонотерапии отмечалась позитивная динамика в виде увеличения как уровня ИФН-альфа с $3,6 \pm 0,66$ пг/мл до $12,88 \pm 2,62$ пг/мл ($p < 0,001$), так и уровня ИФН-гамма с $1,39 \pm 0,42$ пг/мл до $4,52 \pm 0,98$ пг/мл ($p < 0,05$), что выше контрольных величин в 2 раза по уровню ИФН-альфа ($p < 0,05$) и в 2,5 раза по уровню ИФН-гамма ($p < 0,05$) (рис. 3).

Заключение

Таким образом, разработанная программа модифицированной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей показала высокую клиническую эффективность. Так, частота эпизодов повторных ОРВИ снизилась в 3,2 раза в группе 1 и в 5,8 раза в группе 2, при этом длительность клинически благополучного периода увеличилась в 1,4 раза в группе 1 и в 1,6 раза в группе 2. Кроме того, выявлен



* $p < 0,001$, уровень ИФН-альфа до и после лечения.

** $p < 0,05$, уровень ИФН-гамма до и после лечения.

*** $p < 0,05$, уровень ИФН-альфа и ИФН-гамма по сравнению с контрольной группой.

Рис. 3. Изменение состояния системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

и положительный иммунологический эффект: отмечался модулирующий характер влияния на Т-звено и гуморальное звенья, естественные киллерные клетки. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-альфа (Виферон) способствовали значимому повышению уровней ИФН-альфа и ИФН-гамма. По нашему мнению, наблюдаемое после проведения базисной интерферонотерапии значительное повышение уровней сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма необходимо для элиминации респираторных вирусов или прекращения репликации герпесвирусов. Такое повышение уровней сывороточного ИФН-альфа и ИФН-гамма является признаком позитивной активации продукции ИФН и коррелирует с позитивной клинической динамикой. Включение в программу комбинированной интерфероно- и иммунотерапии иммуномодулирующей терапии Ликопидом (при дефектном функционировании НГ у детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями) демонстрирует весомые преимущества, связанные с эффективной коррекцией выявленных нарушений в системе НГ. 🍌

Литература

- Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых рес-
- пираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 3. С. 49–54.
- Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфек-



- ций у часто и длительно болеющих иммунокомпромированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011. № 2. С. 86–93.
3. Нестерова И.В., Кокова Л.Н., Ломтатидзе Л.В. Значимость коррекции интерферонового статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофасциального герпеса // Цитокины и воспаление. 2010. № 9. С. 67–72.
 4. Alsharifi M., Regner M., Blanden R. et al. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection // J. Immunol. 2006. Vol. 177. № 5. P. 3235–3241.
 5. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. № 3. P. 475–483.
 6. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004. Vol. 24. № 8. P. 439–454.
 7. Kitagawa Y., Yamaguchi M., Zhou M. et al. A tryptophan-rich motif in the human parainfluenza virus type 2 V protein is critical for the blockade of toll-like receptor 7 (TLR7)- and TLR9-dependent signaling // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 9. P. 4606–4611.
 8. Swedan S., Musiyenko A., Barik S. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways // J. Virol. 2009. Vol. 83. № 19. P. 9682–9693.
 9. Ren J., Liu T., Pang L. et al. A novel mechanism for the inhibition of interferon regulatory factor-3-dependent gene expression by human respiratory syncytial virus NS1 protein // J. Gen. Virol. 2011. Vol. 92. Pt. 9. P. 2153–2159.
 10. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009. Vol. 71. № 1–2. P. 73–86.
 11. Shi L., Ramaswamy M., Manzel L.J. et al. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2007. Vol. 37. № 6. P. 720–728.
 12. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. Vol. 89. Pt. 1. P. 1–47.
 13. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004. Vol. 17. № 4. P. 498–515.
 14. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А. и др. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М., 2004. 160 с.
 15. Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 42–47.
 16. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 38–45.
 17. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 4. С. 68–74.
 18. Учайкин В.Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа, у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья). М., 2012. С. 8.
 19. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики, терапии // Педиатрия. 2005. № 1. С. 66–73.

Modified program of combination treatment with interferon and immunotherapy in immunocompromised children with respiratory and herpesvirus associations

I.V. Nesterova¹, S.V. Kovalyova², Ye.I. Kleschenko², N.V. Kolesnikova², G.A. Chudilova², L.V. Lomtadidze², O.N. Shinkareva²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Allergology and Immunology Department, Faculty of Continuous Professional Education of Health Professionals

² Kuban State Medical University, Krasnodar

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

The authors presented modified program of combination treatment with interferon (IFN) and immunotherapy in frequently and chronically ill children with respiratory and herpesvirus associations. The patients were treated with prolonged and flexible IFN-alpha Viferon regimen in combination with Isoprinosine; in some children Licopid was added. The treatment was associated with reduced frequency of recurrent acute viral infections. Modulatory effects on T-cell and humoral immunity were demonstrated. Appropriate doses of recombinant interferon alpha produced significant increase in IFN-alpha and IFN-gamma levels which promoted elimination of respiratory viruses or termination of herpesvirus replication. In patients with dysfunctional neutrophil granulocytes, treatment with Licopid resulted in functional recovery.

Key words: respiratory infections, herpesvirus infections, immunodeficiency, interferon therapy, immunotherapy