

Новые подходы к проведению интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями

И. В. Нестерова*¹, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Ковалёва**, кандидат медицинских наук

Е. И. Клещенко***, доктор медицинских наук

Н. В. Колесникова**, доктор биологических наук, профессор **Г. А. Чудилова****, кандидат биологических наук **Л. В. Ломтатидзе****, кандидат биологических наук **О. Н. Шинкарева****

Н. Шинкарева**

В. В. Малиновская***, доктор биологических наук, профессор **Е. Н. Выжлова*****, кандидат биологических наук

* **ФГБОУ ВПО РУДН, Москва**

** **ГБОУ ВПО КубГМУМЗ РФ, Краснодар** *****ФГБУНИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва**

Резюме. У детей с повторными ОРВИ, сочетающимися с моно- и микст-герпетической инфекцией, выявлены комбинированные и изолированные дефекты иммунной системы, связанные с дефицитом сывороточных ИФН-а и ИФН-γ. Разработана эффективная программа модифицированной интерфероно- и иммунотерапии таких больных.

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

Abstract. In children with ARVI, combined with a mono- and mixed-herpetic infection, revealed combined and isolated defects of the immune system, combined with deficient serum IFN-α and IFN-γ. The program developed a modified interferon-immunotherapy and had a high clinical efficacy. **Keywords:** immunodeficiency, respiratory infections, herpes virus infection, interferon immunotherapy.

В последние годы внимание педиатров и клинических иммунологов приковано к проблеме лечения часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей, страдающих возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и/или различными герпесвирусными инфекциями и при этом неадекватно отвечающих на терапию, которая традиционно используется для детей из группы ЧДБ. В связи с этим совершенствование эффективных методов лечения таких детей, нередко иммунокомпрометированных, — актуально [1-4]. Система интерферонов, являющаяся «краеугольным камнем» противовирусного иммунитета, играет огромную роль в защите от респираторных и герпесвирусных инфекций. При контакте с вирусами происходит немедленная активация продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [5-7]. Пр продемонстрировано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН и присоединению вторичной инфекции, а тяжелые вирусные инфекции могут способствовать ее дефектному функционированию [8]. При врожденных дефектах рецепторов ИФН наблюдаются клинические проявления снижения противовирусной резистентности. Вирусы

Вирусы гриппа нарушают синтез ИФН и инактивируют секретируемые ИФН [11]. Вирус парагриппа блокирует ИФН сигнальные пути через STAT1, а также TLR7- и TLR9-зависимый синтез ИФН [8]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [12]. Герпесвирусы блокируют активацию TLR3, ингибируя систему 2-5-олигоаденилат-синтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути [13, 14]. Описаны приобретенные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями [2, 3, 15]. Кроме того, показана возможность длительной персистенции респираторных вирусов и в клетках иммунной системы (ИС) [16].

Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпрометированных детей с повторными вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используются различные препараты рекомбинантного ИФН-α2 [15-19]. Многолетний опыт использования коротких курсов рекомбинантного ИФН-α2 в комбинации с антиоксидантами в остром периоде респираторных и герпесвирусных инфекций у иммунокомпрометированных ЧДБ детей показал, что наряду с позитивными эффектами, получаемыми в остром периоде болезни, протективного эффекта — снижения количества эпизодов ОРВИ, обострений ороназофацеального герпеса, стойкой и значимой элиминации вирусных патогенов в большинстве случаев достичь не удается [20]. В связи с этим возник вопрос о целесообразности модификации интерферонотерапии, заключающейся в применении увеличенных доз и длительности курса терапии в острый период ОРВИ у детей с отягощенным пре-морбидным фоном [1, 19]. При повторных ОРВИ на фоне иммунодефицита и интерферондефицита обосновано использование пролонгированной монотерапии рекомбинантным ИФН-α с постепенным снижением суточной дозы препарата каждые 2-4

¹ Контактная информация: inesterova1@yandex.ru могут негативно влиять на систему ИФН: ускользать от воздействия ИФН, ингибировать их действие, нарушать продукцию ИФН. Так, протеины NS1 и NS2 респираторного синцитиального вируса (РСВ) негативно влияют на синтез ИФН [9], ингибируют генную экспрессию регуляторного фактора интерферонов-3 [10].

Клинические исследования

недели. Однако у части иммунокомпрометированных детей, при существенном увеличении длительности клинически благополучного периода, не удается добиться полноценного клинико-иммунологического эффекта [15].

Целью настоящего исследования было разработать эффективную программу комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных детей, страдающих возвратными ОРВИ, ассоциированными с рецидивирующими и/или латентными герпесвирусными инфекциями, с учетом выявленных особенностей дефектного функционирования ИС и системы ИФН.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 27 детей, в возрасте от 5 до 8 лет, обоего пола (14 мальчиков и 13 девочек), страдающих высокой степенью частоты повторными ОРВИ, ассоциированными с рецидивирующими и/или персистирующими моно- и микст- герпесвирусными инфекциями (вирус простого герпеса (ВПГ) I/II типов, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека (ВГЧ) VI типа) вне периода острых клинических проявлений. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Набор в группы исследования осуществлялся на базе консультативно-диагностического отделения № 1 Детской краевой клинической больницы г. Краснодара. Тестирование иммунного и интерферонового статусов проводили дважды: до и после проведения курсов интерфероно- и иммунотерапии. Методом проточной цитометрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) проводилось иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) при помощи панели моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Исследование фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили с определением количества активно фагоцитирующих НГ (процент активно фагоцитирующих НГ из общего числа посчитанных нейтрофилов (%ФАН), абсолютное количество активно фагоцитирующих НГ (ФАНабс)), оценкой процессов киллинговой активности (фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ)) и переваривания (процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП), интегрального показателя переваривающей активности (ИППА)). NADPH-оксидазную активность НГ периферической крови определяли по показателям NBT- теста (nitroblue tetrazolium — нитросиний тетразолий) спонтанного (сп) и стимулированного (ст) (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209), подсчитывая клетки с восстановленным формазаном (процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ) с последующим расчетом коэффициента мобилизации (КМ ФПК — %ФПКст/%ФПКсп; КМ СЦИ — СЦИст/СЦИсп). Определялся уровень сывороточных IgA, IgM, IgG. ИФН-статус (уровень сывороточных ИФН-а, ИФН-у) оценивался методом ИФА на приборе LabSystems Multiscan Ascent (с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (Россия)). Детекция герпесвирусов проводилась методами ПЦР-диагностики (полимеразная цепная реакция) и серодиагностики. Для оценки эффективности комбинированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии были созданы клинические критерии. Статистическую обработку данных проводили в программном пакете StatSoft Statistica 6.0.

Результаты исследования

Клинический анализ состояния детей, находившихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении двух 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, направленной на выявление герпетической инфекции, у 100% детей с повторными ОРВИ выявлены различные варианты моно- и микст-герпетической инфекции (ВПГ I/II типов, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ VI типа). При этом в 59,3% случаев выявлена репликация герпесвирусов. Наличие рецидивирующих форм ВПГ I/II типов встречалось в 40,7% случаев.

У детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, в 88,5% случаев установлены различные нарушения ИС. Из них изолированные поражения ИС диагностированы в 48% случаев: дефектное функционирование НГ — в 44%, дефекты гуморального иммунитета — в 4%. Комбинированные поражения ИС выявлены у 52% детей и представлены в виде различных сочетаний: Тклеточный дефицит и дефицит НГ — 26%, дефекты гуморального иммунитета и дефицит НГ — 17%, дефицит ЕКК и НГ

— 9%. При этом необходимо подчеркнуть, что дефектное функционирование НГ встречалось у 96% детей с дефектным функционированием ИС, в то время как дефекты в системе ИФН (дефицит сывороточного ИФН-а и ИФН-у) были выявлены у всех иммунокомпрометированных детей (100% случаев).

Анализируя состояние клеточного иммунитета у детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией, установлен ряд особенностей (рис. 1). Так, выявлено отсутствие колебаний со стороны общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD19+). Характер субпопуляционного состава Т-лимфоцитов отличался от контрольной группы. Отмечено снижение относительного содержания Т-хелперов (CD3+CD4+) 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 Т-хелперов ($p > 0,05$). Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) 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, $p < 0,001$). При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ) снижается в 1,3 раза ($p < 0,05$). В данной группе детей увеличено абсолютное содержание естественных киллеров (CD16+CD56+, или ЕКК) — $0,4 \pm 0,03 \times 10^9$ 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 CD3+CD8+ и ЕКК связано с постоянной вирусной нагрузкой (персистенция и репликация респираторных вирусов и герпесвирусов), несмотря на отсутствие периода острых клинических проявлений заболеваний.

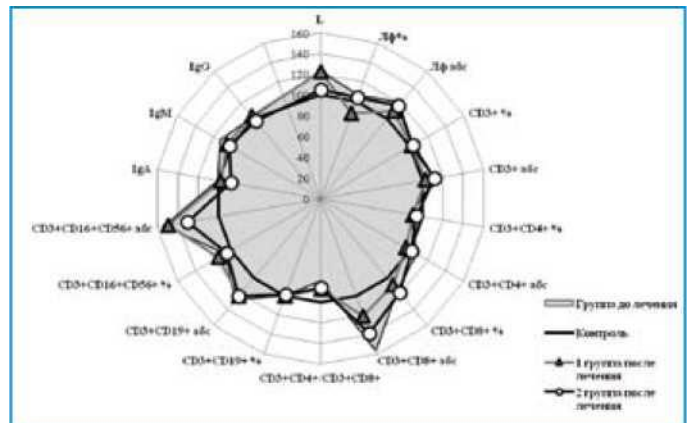


Рис. 1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (процент от контроля)

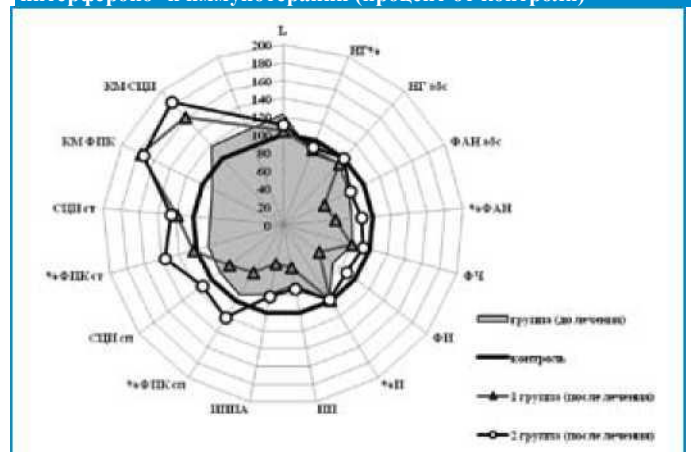


Рис. 2. Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (процент от контроля)

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 (рис. 2). Так, при исследовании фагоцитарной функции НГ отмечался

количественный дефицит активно фагоцитирующих НГ (%ФАН 44,25 ± 1,26 против 57,85 ± 3,34 в контроле, $p < 0,001$). Показатели поглощающей способности НГ также были снижены: ФЧ — 3,87 ± 0,13 против 4,82 ± 0,35 в контроле ($p < 0,05$) и ФИ — 1,79 ± 0,12 против 2,58 ± 0,31 в контроле ($p < 0,05$). Выявлено ухудшение интенсивности и завершенности фагоцитарного акта: в 1,5 раза снижен ИП — 1,27 ± 0,06 против 1,86 ± 0,17 в контроле ($p < 0,01$), ИППА имел тенденцию к снижению (74,82 ± 8,87 против 95,15 ± 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-а 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-γ — в 1,3 раза (ИФН-γ — $1,39 \pm 0,42$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл, $p > 0,05$) по отношению к контрольным значениям (рис. 3).

Для уточнения дифференцированности влияния базисной монотерапии рекомбинантным ИФН-α2 в комбинации с антиоксидантами (Виферон®) и комбинированной интерфероно- и иммунотерапии, включающей базисную интерферонотерапию препаратом Виферон® и иммуномодулирующую терапию глюкозамилмурамидипептидом (Ликолипид), обследованные иммунокомпрометированные дети были рандомизированы на две группы.

1. Первая группа получала: а) для коррекции и модуляции ИФН-статуса — базисную системную терапию препаратом Виферон®, 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 мес; б) противовирусную терапию, для элиминации герпесвирусных инфекций — инозин пранобекс (Изопринозин), из расчета 50 мг/кг/сут — 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней.

2. Вторая группа получала такую же, как и 1-я группа: а) базисную системную терапию препаратом Виферон®, б) противовирусную терапию — Изопринозином; в) дополнительно для направленной коррекции нарушений в системе НГ — Ликолипид — 2 мг/сутки по два 10-дневных прерывистых курса, чередующихся с курсами Изопринозина.

Продемонстрирована высокая клиническая эффективность проводимой терапии у детей обеих групп как после окончания курсового лечения, так и в катанезе через 1 год (рис. 4). После окончания курсового

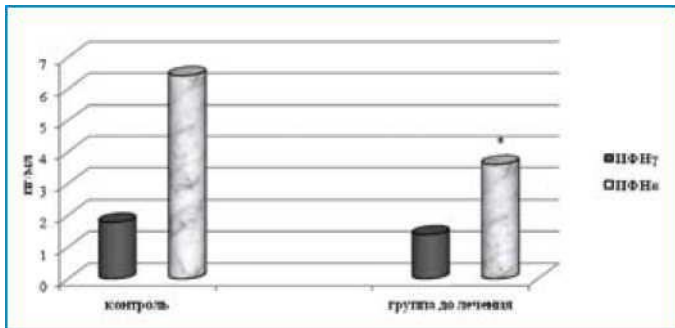


Рис. 3. Состояние системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями (p — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$)

лечения частота эпизодов ОРВИ сократилась в 12,6 раза в 1-й группе и в 16,8 раза во 2-й группе. При этом продолжительность клинически благополучного периода значительно увеличилась — в 3,3 и 3 раза (1-я группа и 2-я группа соответственно). Через 1 год после окончания лечения отмечалось значительное сокращение частоты ОРВИ в 3,2 раза в 1-й группе и в 5,8 раза во 2-й группе, достоверное уменьшение длительности периода ОРВИ в 1,2 и 1,3 раза (1-я группа и 2-я группа соответственно), увеличение продолжительности клинически благополучного периода, в среднем в 1,5 раза, но более существенное во 2-й группе детей (рис. 4). Таким образом, клинический эффект, оцененный по вышеперечисленным критериям, более выражен во 2-й группе детей, получающих комбинированную интерфероно- и иммунотерапию. Кроме того, в результате лечения значительно сократилось количество детей с рецидивами орофациальной формы инфекции ВПГ I/II типов: в 1-й группе в 4 раза, во 2-й группе — в 2,5 раза, а случаи возникновения обострения герпесвирусной инфекции были единичными на более поздних сроках наблюдения (через 8-10 месяцев). Необходимо отметить, что снижение

вирусной нагрузки через 2,5 месяца лечения наблюдалось и по другим герпесвирусным инфекциям (ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ 6-го типа): уменьшилось количество детей с репликацией этих герпесвирусов, особенно у детей 1-й группы, у которых до лечения была более низкая репликативная активность вирусов. После проведенной терапии детекция герпесвирусных белков обнаруживалась только в одном биоматериале (слюна или соскоб из носоглотки),

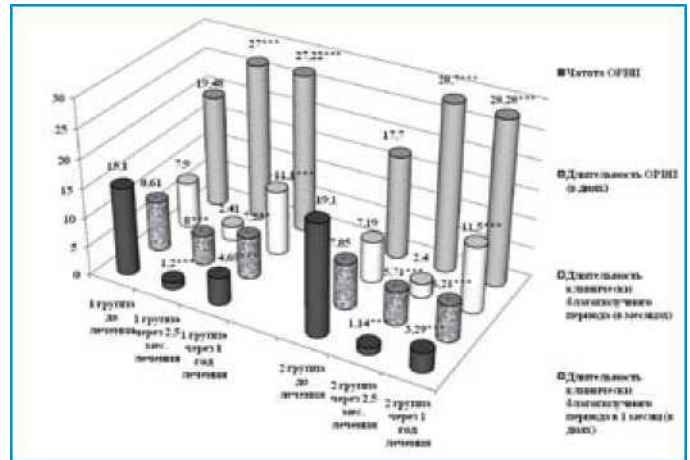


Рис. 4. Клиническая эффективность комбинированной интерфероно- и иммунотерапии у иммунокомпрометированных детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями (p — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$)

тогда как до лечения герпесвирусы выделялись из нескольких биоматериалов (кровь, слюна, соскоб из носоглотки, моча).

В результате проведенной интерфероно- и иммунотерапии выявлен модулирующий характер изменений со стороны лимфоцитарного звена ИС (рис. 1).

В 1-й группе у детей, получивших Виферон® и Изопринозин, достоверно увеличилось количество лейкоцитов ($6,59 \pm 0,31 \times 10^9$ против $5,38 \pm 0,37 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,05$) относительное содержание Т-хелперов (CD3+CD4+) достигло контрольных значений ($38,2 \pm 1,5\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ в контроле, $p > 0,05$), количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) снизилось до уровня контроля ($27,7 \pm 1,1\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ в контроле, $p > 0,05$), $0,75 \pm 0,08 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$). Дисбаланс между Т-хелперами (CD3+CD4+) и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD3+CD8+) нивелировался (ИПИ $1,43 \pm 0,22$ против $1,63 \pm 0,14$ в контроле, $p > 0,05$). Количественных изменений Т-лимфоцитов не произошло. Абсолютное содержание естественных киллеров (CD16+CD56+) осталось повышенным ($0,39 \pm 0,07 \times 10^9$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p > 0,05$) (рис. 1).

Во 2-й группе детей, получивших Виферон®, Ликолипид и Изопринозин, при увеличении до уровня контроля относительного и абсолютного содержания Т-хелперов (CD3+CD4+) ($39,5 \pm 1,39\%$ против $42,0 \pm 1,89\%$ ($p > 0,05$); $1,11 \pm 0,11 \times 10^9$ против $1,09 \pm 0,11 \times 10^9$ в контроле ($p > 0,05$), ИПИ ($1,41 \pm 0,08$ против $1,63 \pm 0,14$ ($p > 0,05$)) нормализации содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) не наблюдалось и их количество оставалось повышенным ($30,35 \pm 1,28\%$ против $25,5 \pm 1,02\%$ ($p < 0,01$); $0,86 \pm 0,04 \times 10^9$ против $0,62 \pm 0,08 \times 10^9$ в контроле ($p < 0,01$)). Одновременно после курса терапии количество других клеток с цитотоксической направленностью действия — ЕКК снизилось незначительно и по-прежнему было достоверно повышенным ($0,34 \pm 0,02$ против $0,26 \pm 0,03 \times 10^9$ в контроле, $p < 0,05$). Вероятно, отсутствие полного восстановления количества цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКК связано с уменьшенной, но еще сохраняющейся после курса комбинированной интерфероно- и иммунотерапии репликативной герпесвирусной активностью, особенно во 2-й группе детей, имеющих в большинстве микст- герпетическую инфекцию с высокой вирусной нагрузкой (рис. 1).

Характеризуя гуморальный иммунитет детей, страдающих повторными ОРВИ и герпесвирусной инфекцией, отмечено, что дефицит сывороточных IgG и IgM имел место у 14,8% и 74% пациентов соответственно (рис. 1). Проведение комбинированной иммунотерапии привело к восстановлению уровня IgM и IgG до уровня контроля (рис. 1).

Клинические исследования

В 1-й группе фагоцитарная активность НГ имела тенденцию к восстановлению, но показатели всех исследуемых параметров оставались ниже контрольных значений: %ФАН ($p < 0,001$), ФЧ ($p < 0,05$), ФИ ($p < 0,001$), ИП ($p < 0,001$). При этом резервная NADPH-оксидазная активность повысилась в 2 раза по КМ ФПК и в 1,4 раза по КМ СЦИ по сравнению с исходными данными, что было выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 2).

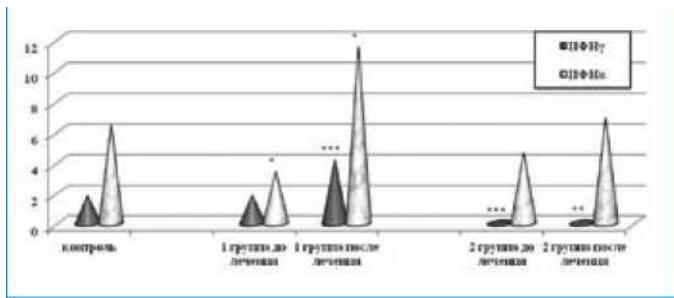


Рис. 5. Изменение состояния системы интерферонов у детей с ассоциированными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями на фоне комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (p — достоверность по отношению к контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$)

Во 2-й группе — увеличилось количество активно фагоцитирующих НГ до контрольных величин — %ФАН 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 НГ — ФЧ вырос с $3,87 \pm 0,13$ до $4,43 \pm 0,29$, достигнув уровня контроля — $4,82 \pm 0,35$ ($p > 0,05$), и ФИ восстановился до контрольных значений — с $1,79 \pm 0,12$ до $2,28 \pm 0,27$ в контроле $2,58 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), улучшилась интенсивность и завершенность фагоцитарного акта (ИП — 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 КМ ФПК и в 1,6 раза по КМ СЦИ по отношению к показателям до лечения, что выше контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

До проведения лечения ИФН-а у детей 1-й и 2-й групп был снижен в 1,9 и 1,4 раза соответственно (1-я группа — $3,39 \pm 0,87$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$; 2-я группа — $4,62 \pm 0,91$ пг/мл против $6,42 \pm 1,05$ пг/мл в контроле, $p > 0,05$). Значительный дефицит ИФН-γ имел место во 2-й группе ($0,11 \pm 0,07$ пг/мл против $1,78 \pm 0,53$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$), а в 1-й группе ИФН-γ был в пределах контрольных значений ($p > 0,05$) (рис. 5). После проведения интерферонотерапии в 1-й группе детей достоверно увеличился как уровень ИФН-а — в 3,4 раза (с $3,39 \pm 0,87$ пг/мл до $11,49 \pm 2,31$ пг/мл, $p < 0,01$), так и уровень ИФН-γ — в 2,3 раза (с $1,8 \pm 0,51$ пг/мл до $4,17 \pm 10,72$ пг/мл, $p < 0,001$), что было достоверно выше контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Во 2-й группе детей, с более глубокими дефектами в системе ИФН, уровень ИФН-а восстановился до уровня здоровых детей (с $4,62 \pm 0,91$ пг/мл до $6,85 \pm 0,95$ пг/мл, $p > 0,05$), а ИФН-γ при тенденции к повышению оставался ниже контрольных значений ($p < 0,01$), что, по-видимому, требует проведения дополнительной иммуномодулирующей терапии, направленной на коррекцию функциональной активности Т-хелперов 1-го типа и ЕКК, являющихся основными продуцентами ИФН-γ (рис. 5).

Выводы

1. Программа модифицированной интерферонотерапии в сочетании, при необходимости, с иммуномодулирующей терапией, разработанная для лечения и реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными ОРВИ, ассоциированными с различными герпесвирусными инфекциями, показала высокую клиническую эффективность: снижение частоты эпизодов повторных ОРВИ в 3,2 раза в 1-й группе и в 5,8 раза во 2-й группе, при этом длительность клинически благополучного периода увеличилась в 1,4 раза в 1-й группе и в 1,6 раза во 2-й группе.
2. Значительно сократились рецидивы орофациальной формы инфекции ВПГ I/II типов: в 1-й группе — в 4 раза, во 2-й группе — в 2,5 раза, при этом случаи возникновения обострений герпесвирусной инфекции были единичными. Отмечено также уменьшение герпесвирусной нагрузки (ВЭБ, ЦМВ, ВГГ 6-го типа) — снижение репликативной активности герпесвирусов.
3. Адекватные дозы рекомбинантного ИФН-а способствовали значимому повышению уровней ИФН-а и ИФН-γ у детей 1-й группы. Значительное

повышение уровней сывороточного ИФН-а и ИФН-γ способствовало элиминации респираторных вирусов и прекращению репликации герпесвирусов, что коррелировало с позитивной клинической динамикой.

4. Дети 2-й группы, изначально имеющие более глубокую дефектность в системе ИФН, в частности, более глубокий дефицит ИФН-γ, ответили на проводимую терапию восстановлением преимущественно уровня ИФН-а, однако при этом сократилась частота ОРВИ и уменьшилась репликация герпесвирусов.
5. В обеих группах выявлена позитивная иммунологическая эффективность: отмечен модулирующий характер влияний на Т-клеточное и гуморальное звенья ИС, ЕКК.
6. Включение в программу глюкозаминилмурамилдипептида во 2-й группе продемонстрировало эффективную коррекцию нарушений в системе НГ.

ВИФЕРОН***Бережная защита от вирусов**

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

размножение вируса

ЗАЩИЩАЕТ

здоровые клетки от заражения

**виферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

ВОССТАНАВЛИВАЕТ

7 Модифицированная программа интерфероно- и иммуномодулирующей терапии способствовала достижению положительных клинических эффектов и восстановлению уровня сывороточного ИФН-а в 100% случаев в обеих группах исследуемых, при этом коррекция дисфункций ИГ имела место у 58,6% детей 1-й группы и в 100% у детей 2-й группы. ■

Литература

1. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников АЛ. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 3: 49-54.
2. Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 86-93.
3. Нестерова И.В., Кокова Л.Н., Ломтатидзе Л.В. Значимость коррекции интерферонов статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофасциального герпеса // Цитокины и воспаление. 2010; 9 (2): 67-72.
4. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики, терапии // Педиатрия. 2005; 1: 66-73.
5. Alsharifi M., Regner M., Blanden R. et al. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection // J. Immunol. 2006; 177: P 3235-3241.
6. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin Exp Immunol. 1981; 46: 475-483.
7. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004; 24 (8): 439-454.
8. 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; 85: 4606-4611.
9. Swedan S., Musiyenko A., Barik S. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways // J.Virol. 2009; 83: 9682-9693.
10. 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; 92 (9): 2153-2159.
11. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh K Acad Geneesk Belg. 2009; 71 (1-2): 73-86.
12. Shi L., Ramaswamy M., Manzel L.J., Look D. C. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 37: 720-728.
13. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen.Virol. 2008; 89: 1-47.
14. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004; 17 (4): 498-515.
15. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых // Capricorn Publishing Inc. 2004.
16. Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В. и др. Клиникопатогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей // Педиатрия. 2009; 87 (2): 42-47
17. 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; 4 (6): 38-45.
18. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007; 6 (4): 68-74.
19. 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). Информационное письмо. М., 2012.
20. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Оптимизация интерфероно- и иммунотерапии у иммунокомпрометированных детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями: повторные острые респираторные вирусные и различные герпесвирусные инфекции // Аллергология и иммунология. 2013; 14 (2): 87-88.

Клинические исследования

баланс иммунной системы

РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности

СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами