

МОНО- И КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ВОЗВРАТНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЯМИ

© 2019 г. С. В. Ковалева^{1*}, Г. А. Чудилова¹, Л. В. Ломтатидзе¹,
И. В. Нестерова^{1,2}

*E-mail: 3483335@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия;

²ФГАБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства
образования и науки России, Москва, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 27.03.2019

В последние годы отмечается рост ко-инфекций с разнообразными вариантами микробных ассоциаций, что не позволяет достигать позитивной эффективности стандартных лечебно-профилактических мероприятий, способствует увеличению длительности и тяжести острых инфекционных процессов, хронизации болезней, в первую очередь респираторного тракта. Предложенные программы моно- и комбинированной иммунотерапии для иммунокомпрометированных детей с возвратными ко-инфекциями демонстрируют высокую клинико-иммунологическую эффективность.

Ключевые слова: иммунокомпрометированные дети, иммунотерапия, интерферонотерапия, ко-инфекция

DOI: 10.31857/S102872210006610-6

Адрес: 350911 Краснодар, ул. Ярославского, д. 99–12, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ЦНИЛ, Ковалева Светлана Валентиновна.

Тел.: 8 (918) 989 11 76 (моб.).

E-mail: 3483335@mail.ru

Авторы:

Ковалева С. В., к. м. н., доцент, с. н. с. ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Россия;

Чудилова Г. А., к. б. н., доцент, зав. отделом ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Россия;

Ломтатидзе Л. В., к. б. н., с. н. с. ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар, Россия;

Нестерова И. В., д. м. н., профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; г. н. с. ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «КубГМУ», Краснодар, Россия.

Проблема коинфицирования признается одной из наиболее актуальных [1–2]. Большинство людей с повторными острыми и рецидивирующими хроническими респираторными инфекциями являются носителями ко-инфекций, что в значительной мере изменяет клиническую картину свойственную каждой инфекции в отдельности и приводит к их более тяжелому течению, дополнительной нагрузке на иммунную

систему (ИС) с формированием или прогрессирующим иммунодефицитом [3]. При этом разнообразие вариантов существующих ко-инфекционных заболеваний не позволяет достигать позитивной эффективности стандартных методов лечения [2].

Цель исследования: разработать эффективные программы моно- и комбинированной иммунотерапии для иммунокомпрометированных детей с возвратными ко-инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 55 детей с возвратными вирусно-бактериальными респираторными инфекциями: 1 гр.: 1–5 лет (n=18); 2 гр.: 6–12 лет (n=17); 3 гр.: 5–8 лет (n=20) с возвратными ОРИ ассоциированными с хроническими герпесвирусными инфекциями – ГВИ (ВПГ/II, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧVI). Контроль 45 условно-здоровых детей. Исследованы до и после лечения и вне острого периода заболеваний: Т-, В-лимфоциты, ЕКК; сывороточные IgA, IgM, IgG, ИФН α , ИФН γ ; фагоцитарная, NADPH-

оксидазная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Для выявления бактериальной флоры, ГВИ использовались бактериологические посевы из носо- и ротоглотки, ПЦР и серодиагностика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость верификации ведущей патологии является важным условием для достижения более высоких результатов терапевтической тактики в реабилитации детей с возвратными ОРИ. При формировании групп исследования из контингента детей с возвратными ОРИ выделены дети с клиническими критериями иммунокомпрометированности [3]. Все дети на протяжении 2 и более лет переносили 8–24 и более в год эпизодов ОРИ продолжительностью 8–15 и более дней. Течение ОРИ сопровождалось ранним присоединением острой бактериальной инфекции нижних отделов респираторного тракта и ЛОР-органов и/или обострением хронической ЛОР-патологии. Микробиологический пейзаж представлен монокультурами (60%) и ассоциациями типичной и атипичной бактериальной флоры (40%) с преобладанием *Str. β-haemolyticus* группы А и *S. aureus*. В 3 гр. выявлены различные варианты моно- и микст-ГВИ с репликацией ВЭБ, ЦМВ, ВГЧVI и у 40% детей имела рецидивирующая ВПГ1/II – инфекция. Также подтверждены в большинстве случаев комбинированного характера повреждения ИС с преобладающими нарушениями в системе НГ (84,5–96%). В 100% случаев установлены дефекты ИФН: снижение ИФН α и/или ИФН γ (1, 2 гр.), отсутствие адекватного ответа ИФН на вирусную нагрузку (3 гр.). Длительный анамнез возвратных ОРИ, снижение клиренса микроорганизмов привели к значительному сокращению периода клинического благополучия до 6–7 месяцев в год, резистентности к традиционной терапии или кратковременным позитивным клиническим эффектам эпизодических коротких курсов интерфероно- и иммунотерапии.

Нами разработаны программы оптимизации терапевтической тактики для иммунокомпрометированных детей с возвратными ко-инфекциями. В 1 и 2 гр. проводилась пролонгированная моноинтерферонотерапия рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (реИФН $\alpha 2b$) в сочетании с антиоксидантными добавками (виферон): локальное интраназальное использование виферон-мази (геля) 2–3 раза в день на слизистые носовых ходов и системное ректальное введение

суппозиторий в возрастных дозах, начиная с базисного курса (10 дней) с переходом на подерживающие дозы – снижение дозы в 2 раза каждые 2 недели, то есть постепенный переход от средних до низких доз виферона в течение 2,5 месяцев. В 3 гр. проводилась пролонгированная интерферонотерапия в комбинации с иммунотерапией. Так, базисная интерферонотерапия включала локальное использование виферон-геля – смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день и системную терапию вифероном ректально со снижением суточной дозы по схеме 1 млн. МЕ – 500 тыс. ЕД – 300 тыс. МЕ – 150 тыс. МЕ каждые 20 дней. Продолжительность курса 80 дней. С целью коррекции гуморального иммунитета и, учитывая частые обострения хронических заболеваний ЛОР-органов, использовались бактериальные лизаты – ИРС-19 по 2 дозы 2 раза в день 3 курса по 2 недели с интервалом в 2 недели.

Проведение моно- или комбинированной интерфероно- и иммунотерапии привело к сокращению частоты ОРИ в 5 раз в 1 гр. и 3 гр., в 3,7 раз во 2 гр., длительности острого периода в 1,2–1,4 раза с 10–14 и более дней до 5–6 дней. Продолжительность клинически благополучного периода возросла в 1,5–1,9 раз с 6–7 мес. до 11 мес. в год. Сокращение частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов до 1–2 эпизодов в год через 3–6 мес. после лечения и неосложненное течение ОРИ позволило уменьшить курсы антибактериальной терапии с 8 до 1–2 в год. В 3 гр. наблюдалось снижение в 4 раза рецидивов ВПГ1/II-инфекции и вирусной нагрузки по другим ГВИ. Позитивные клинические эффекты сопряжены с модулирующим влиянием на ЕКК, Т-лимфоциты. ЕКК остались повышены в 3 гр. – ответ на сохраняющуюся репликацию герпесвирусов при снижении частоты ОРИ. Нормализация IgA, IgM, IgG сопровождается уменьшением частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, осложненных ОРИ (особенно в 3 гр.). Отмечалась нормализация поглотительной функции НГ во всех группах. Переваривающая активность в 1 гр. восстановилась, во 2 гр. выявлена её активация, в 3 гр. сохраняется некоторое снижение процессов киллинга. При этом выявлено усиление активности NADPH-оксидаз НГ. Установлено восстановление уровней ИФН α и ИФН γ в 1 гр. Во 2 гр. с более глубокими дефектами ИФН произошло восстановление ИФН α , а коррекции ИФН γ не наблюдалось. В 3 гр. выявлена тенденция к вос-

становлению и поддержанию ИФН α и ИФН γ на уровне контроля при уменьшении вирусной нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программы моно- и комбинированной иммунотерапии для иммунокомпromетированных детей с возвратными ко-инфекциями показали высокую клиническую эффективность. Пролонгированная моноинтерферонотерапия привела к реставрации функционирования НГ и ИФН (преимущественно уровня ИФН α), особенно у детей 1 гр. У детей 2 гр., имеющих большую частоту встречаемости обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, полного восстановления ИФН не произошло и сохраняется снижение уровня ИФН γ , что диктует необходимость проведения повторных курсов интерферонотерапии и/или дополнительной направленной иммунотерапии. При наличии возвратных ОРИ и ГВИ, хронических заболеваний ЛОР-органов (3 гр.), неадекватной работы НГ, ИФН и гуморального иммунитета использование пролонгированной интерферонотерапии адекватными

дозами и иммунотерапии с включением ИРС-19 демонстрирует весомые преимущества, связанные с эффективной коррекцией выявленных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Griffiths E. C., Pedersen A. B., Fenton A., Petchey O. L. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect.* 2011, 63 (3), 200–206.
2. Балмасова И. П., Малова Е. С., Сепиашвили Р. И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018, 22 (1), 29–42. [Balmasova I. P., Malova E. S., Sepiashvili R. I. Virus-bacterial co-infections as a global problem of modern medicine. *Bulletin of RUDN University. Series: Medicine.* 2018, 22 (1), 29–42].
3. Нестерова И. В. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога. «Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта», под редакцией А. С. Симбирцева, Г. В. Лавриновой. Спб.: Диалог, 2018, 32–97. [Nesterova I. V. Secondary immunodeficiencies and methods for their correction in the practice of the otorhinolaryngologist. "Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist", edited by A. S. Simbirtsev, G. V. Lavrinova. St. Petersburg.: Dialogue, 2018, 32–97].

MONO- AND COMBINED IMMUNOTHERAPY IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN WITH RETURN CO-INFECTIONS

© 2019 S. V. Kovaleva^{1*}, G. A. Chudilova¹, L. V. Lomtadze¹, I. V. Nesterova^{1,2}

*E-mail: 3483335@mail.ru

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 27.03.2019

In recent years, there has been an increase in co-infections with a variety of microbial associations, which makes it impossible to achieve positive effectiveness of standard therapeutic and preventive measures, increases the duration and severity of acute infectious processes, and chronic diseases, primarily the respiratory tract. The proposed programs of mono- and combination immunotherapy for immunocompromised children with recurrent co-infections demonstrate high clinical and immunological efficacy.

Key words: immunocompromised children, immunotherapy, co-infection

Authors:

Kovaleva S. V., ✉ Ph.D. (Medical Science), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: 3483335@mail.ru;

Chudilova G. A., PhD (Biological Sciences), Head of Department, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

Lomtadze L. V., PhD (Biological Sciences), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

Nesterova I. V., MD, Professor, Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University, Moscow, Russia; Chief Researcher of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.