

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
CLINICAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-354-367

Эффективность иммунопатогенетически обоснованной программы системной и локальной интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей раннего возраста

И.В. Нестерова^{1,2}, С.В. Ковалева², Е.О. Халтурина³, Г.А. Чудилова²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

³ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости детей, в структуре которой инфекционная патология занимает лидирующую позицию. Развитие «минимального персистирующего воспаления» слизистой оболочки верхних дыхательных путей является основой для персистенции микрофлоры, входными воротами для аллергенов и раздражителей, создает условия для хронизации воспалительного процесса. *Цель исследования:* на базе изучения особенностей функционирования иммунной системы и системы интерферонов у иммунокомпрометированных детей раннего возраста, страдающих коинфекциями: возвратными ОРВИ, ассоциированными с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями, разработать новую программу локальной и системной интерферонотерапии и оценить ее эффективность. *Материалы и методы:* под нашим наблюдением находилось 30 детей в возрасте 1–4 лет, 16 мальчиков и 14 девочек, страдающих возвратными ОРВИ, ассоциированными с различными атипичными хроническими активными герпес-вирусными инфекциями (АХА-ГВИ) (ВПГ I/II, ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ VI тип) и хроническими рецидивирующими бактериальными инфекциями (группа исследования). Группа сравнения составила 20 условно здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Нами были использованы клинико-иммунологические методы: ELISA, ПЦР, цитофлюориметрия. *Результаты.* Клинико-anamnestическое исследование показало, что у детей раннего возраста имелись клинические признаки иммунокомпрометированности: высокая частота возвратных ОРВИ – 10–15 и более эпизодов в год, а продолжительность этих эпизодов составила от 7 до 12 дней, при этом в 100 % случаев имели место рецидивирующие моно- и/или микст АХА-ГВИ. Исследование состояния иммунной системы и системы интерферонов показало, что у детей исследуемой группы наблюдался дефицит Т цитотоксических лимфоцитов, естественных киллерных клеток, сывороточного ИФН α , сывороточного IgA и различные нарушения нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Разработана новая иммунопатогенетически обоснованная программа локальной и системной терапии рекомбинантным ИФН α 2b в сочетании с антиоксидантами, продемонстрировавшая высокую клинико-иммунологическую эффективность, заключающуюся в значительном уменьшении количества эпизодов ОРВИ, уменьшении длительности

© Нестерова И.В., Ковалева С.В., Халтурина Е.О., Чудилова Г.А., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

течения ОРВИ, а также количества осложненных ОРВИ, снижении репликативной активности герпес-вирусов на фоне восстановления системы интерферонов, значительного улучшения противовирусной и противобактериальной иммунной защиты у иммунокомпрометированных детей раннего возраста. **Выводы:** создана новая, иммунопатогенетически обоснованная программа системной и локальной ИФН терапии для иммунокомпрометированных детей раннего возраста. Продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность и иммунопрофилактическая направленность разработанной программы локальной и системной интерферонотерапии.

Ключевые слова: иммунокомпрометированный, дети, интерферонотерапия, вирусные коинфекции, герпес-вирусы

Вклад авторов. Нестерова И.В. – разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Ковалева С.В. – разработка методологии, проведение исследования; Халтурина Е.О. – ресурсное обеспечение исследования, подготовка текста; Чудилова Г.А. – проведение исследования, проведение статистического анализа.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.08.2020. Принята 11.09.2020.

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Халтурина Е.О., Чудилова Г.А. Эффективность иммунопатогенетически обоснованной программы системной и локальной интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей раннего возраста // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. №. 4 С. 354–367. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-354–367

Immunopathogenetically reasonable program effectiveness of systemic and local interferonotherapy in immunocompromised young children

I.V. Nesterova^{1,2}, Kovaleva S.V.², E.O. Khalturina,³ G.A. Chudilova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Annotation. Relevance. In recent years, there has been a steady increase in the incidence of children morbidity, in the structure of which infectious pathology occupies a leading position. The development of «minimal persistent inflammation» of the upper respiratory tract mucosa is the basis for the persistence of microflora, the entrance gate for allergens and irritants, and creates conditions for the timing of the inflammation. *The aim of the study:* based on the study of the features of the immune system and interferon system in immunocompromised children of early age suffering from co-infections: return ARVI associated with atypical chronic herpes virus infections, to develop a new program of local and systemic interferon therapy and evaluate its effectiveness. *Materials and methods:* We observed 30 children aged 1–4 years, 16 boys and 14 girls suffering from recurrent ARVI associated with various atypical chronic active herpes virus infections (ACHA-HVI) (HSV I/II, EBV, CMV, HHV VI). The comparison group was 20 conditionally healthy children, comparable by sex and age. We used clinical and immunological methods: ELISA, PCR, cytofluorimetry. *Results:* A clinical and anamnestic investigation showed that young children had clinical features of immunocomprometization: a high rate of recurrent ARVI of 10–15 or more episodes per year, and the duration of these episodes ranged from 7 to 12 days, while in 100% of cases there were recurrent mono- and/or mixed ACHA-HVI. A study of the state of the immune system and the interferon system showed that children of the study group were deficient in T cytotoxic lymphocytes, natural killer cells, serum IFN α , serum IgA, and various disorders of neutrophil granulocytes (NG).

A new immunopathogenetically based program of local and systemic therapy with recombinant IFN α 2b in combination with antioxidants has been developed. This program demonstrated a high clinical-immunological effectiveness, providing in a significant reduction of ARVI episode rates, a reduction in the duration of IRVI, as well as the number of complicated ARVI, a decrease in the replicative activity of herpes viruses in a field of restoration of the interferon system, a significant improvement of antiviral and antibacterial immune response. *Conclusions:* A new immunopathogenetically based program of systemic and local IFN- therapy for immunocompromised young children has been created. The high clinical-immunological effectiveness and immunoprophylactic orientation of the developed local and systemic program of interferonotherapy have been demonstrated.

Key words: immunocompromised, children, interferonotherapy, viral co-infections, herpes viruses

Author contributions. Nesterova I.V.– concept development, text editing, approval of the final version of the article; Kovaleva S.V.– development of methodology, research; Khalturina E.O.– resource support for research, preparation of the text; Chudilova G.A.– conducting statistical analysis, research.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.08. 2020. Accepted 11.09.2020

For citation: Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Khalturina E.O., Chudilova G.A. Immunopathogenetically reasonable program effectiveness of systemic and local interferonotherapy in immunocompromised young children. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(4):354–367. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-354–367

Введение

Проблема частой заболеваемости респираторными вирусно-бактериальными инфекциями у детей является одной из наиболее острых в современной педиатрии и клинической иммунологии, что обусловлено как медицинскими, так и социально-экономическими аспектами [1, 2]. В условиях неуклонно растущей урбанизации и возникающих микроклиматов мегаполисов наблюдается абсолютный и относительный рост заболеваемости детей в целом [3], в то время как респираторные инфекции вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии составляют 77% от всех заболеваний [4–7].

В настоящее время выделены и изучены основные медико-социальные аспекты, влияющие на рост числа инфекционно-аллергических заболеваний в детской популяции. Некоторыми из них являются загрязнение окружающей среды, появление новых патогенов и аллергенов, изменение рациона и структуры питания детей, стресс как образ жизни. Экзогенные аэрополлютанты, такие как азот и озон, вызывают повреждение эпителия верхних и нижних дыхательных путей, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления (гиалуран, ПАФ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), усилению синтеза IgE, по-

вышению проницаемости бронхов, снижению частоты мерцания ресничек эпителия респираторного тракта [1–3]. Все эти факторы приводят к развитию «минимального персистирующего воспаления» (МПВ) в биотопе верхних дыхательных путей, что является основным триггерным фактором назальной и бронхиальной гиперреактивности. Зачастую прогрессирование МПВ приводит к формированию хронических воспалительных процессов во входных воротах инфекции: полости носа, полости рта, глотке, глоточных миндалинах, бронхиальном дереве [8–11]. Все эти факторы приводят к увеличению числа лиц с дефектами основных защитных систем, которые проявляются в виде патологии рецепторов, ферментативной активности и снижении иммунологической реактивности. Было показано, что эти дефекты могут передаваться по наследству, возникать внутриутробно или в постнеонатальном периоде.

Клинически это проявляется в увеличении числа лиц с рецидивирующими и длительно текущими респираторными заболеваниями [12–20]. Дыхательные пути находятся в непосредственном контакте с внешней средой, и при снижении иммунологической реактивности страдают в первую очередь, что проявляется в виде рецидивирующих

ОРВИ и атипичных хронических активных герпес вирусных инфекциях (АХА-ГВИ) [4, 9–11, 21, 22]. Появление рецидивирующих ОРВИ или АХА-ГВИ рассматривается в качестве клинических «индикаторных» критериев наличия дефектов противомикробных механизмов иммунной защиты [23–26]. Высокая микробная антигенная нагрузка с одной стороны вызывает дебют нарушений в иммунной системе, с другой стороны – способствует усугублению дефектов функционирования иммунной системы [13–17, 23, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что существующие методы профилактики, лечения и реабилитации детей являются недостаточными. Для выявления и своевременного проведения комплексной иммунореабилитации детей, страдающих возвратными ОРЗ, необходимо выявить не только группы риска среди ЧДБ детей, уточнив характер негативного воздействия микросоциальных и биологических факторов, но и оценить варианты нарушений функционирования иммунной системы и системы интерферонов. Уточнение уровня нарушений в иммунной системе, системе ИФН и ассоциированных с ними клинических признаков иммунокомпрометированности ребенка должно способствовать созданию адекватных программ иммунореабилитации, органично включающих ИФН- и/или иммунотерапию [12, 16, 17, 20, 24, 26].

Цель исследования: на базе изучения особенностей функционирования иммунной системы и системы интерферонов у иммунокомпрометированных детей раннего возраста, страдающих коинфекциями: возвратными ОРВИ, ассоциированными с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями, разработать новую программу локальной и системной интерферонотерапии и оценить ее эффективность.

Материалы и методы

Клинико-иммунологическое исследование проведено у 30 детей раннего возраста (1–4 года), 14 девочек и 16 мальчиков, страдающих частыми возвратными ОРВИ и АХА-ГВИ. Были разработаны клинические критерии включения в исследование, учитывающие клинические проявления иммунодефицита с инфекционным синдромом, указывающие

нарушения в работе иммунной системы: частота эпизодов ОРВИ более 10 раз в год, частота осложненных ОРВИ: острая бактериальная инфекция носоглоточной области с последующим присоединением инфекций нижних дыхательных путей с частотой до 2–3 раз в год, а также выявленная резистентность к проводимой традиционной терапии. Кроме того, в 100% случаев эта патология была ассоциирована с АХА-ГВИ (ВПГ I/II, ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ VI тип). 20 условно здоровых детей вошли в группу сравнения, при этом пол и возраст детей были сопоставимы.

Нами были использованы следующие иммунологические методы: а) для определения субпопуляций Т-клеток, В-клеток и естественных клеток-киллеров (NK) использовался метод проточной цитометрии (Beckman Coulter International, США); б) при изучении фагоцитарных функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) оценивались критерии завершенности фагоцитоза, в) изучалась активность кислородзависимых микробицидных систем НГ в спонтанном и стимулированном NBT-тесте; г) для определения уровней сывороточных ИФН α , ИФН γ , IgA, IgM, IgG использовался метод ELISA; д) для обнаружения различных типов герпес-вирусов были применены серологические методы и метод ПЦР.

Исследование было одобрено этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета. У родителей детей было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинской Декларации ВМА (2000 г.). Адекватная обработка полученных данных проводилась с применением пакета StatSoftStatistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Группы исследования включали детей раннего возраста: 30 детей (1–4 года), страдающих возвратными ОРВИ и АХА-ГВИ. Все дети имели инфекционный анамнез ОРВИ давностью от 1 года до 3 лет 3 месяцев, что составило 1,9 (1,32; 2,3) года. Причем у 1/3 детей давность анамнеза повышенной частоты респираторных заболеваний составила более 2 лет. Дети имели высокую частоту возвратных ОРВИ – свыше 10 эпизодов в год

(от 12 до 20 эпизодов в год или до 1–2 эпизодов в месяц) и переносили от 15,0 (12,25; 16,0) ОРВИ различной этиологии в год. Клинически у детей из группы исследования наиболее часто возвратные ОРВИ имели преимущественно неосложненный характер. Продолжительность периода острых клинических признаков ОРВИ в группе детей 1–4 лет составляла от 5 до 10 дней – 7,5 (7,0; 8,0) дней (Рис. 1). Общая продолжительность периодов между рецидивами ОРВИ составила 8,5 (8,17; 8,8) месяцев в течение 1 года. Однако у всех наблюдаемых детей ежегодно имели место 2–3 эпизода осложненных ОРВИ в виде присоединения бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов. При этом отмечалось увеличение продолжительности заболеваний до 14–21 дней (Рис. 1).

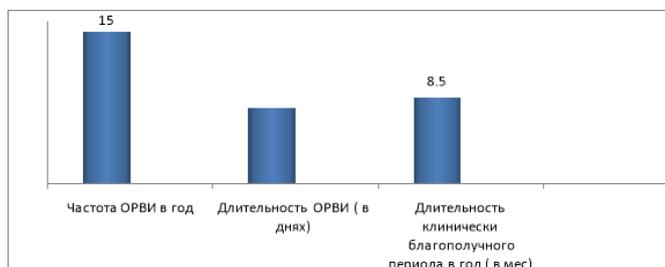


Рис. 1. Клинические критерии, характеризующие снижение противоинфекционного и протективного иммунитета у детей (возраст 1–4 года) с вирусной коинфекцией

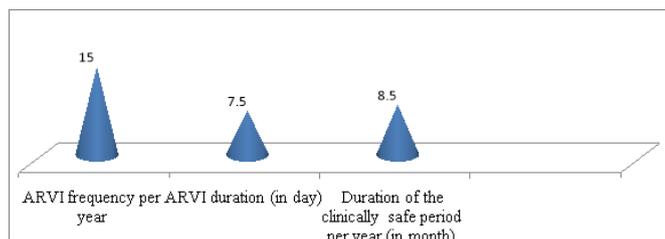


Fig. 1. Clinical criteria characterizing the reduction of anti-infectious and protective immunity in children (1–4 years old) with viral co-infection

У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями АХА-ГВИ были обнаружены в 100 % случаев, со следующим распределением по частоте встречаемости: ВЧГ VI типа – 76,7 %, ВЭБ – 66,7 %, ЦМВ – 60 % и ВПГ I/II типа – 16,7 %. Важно отметить, что в большинстве случаев (83,3 %) авторы обнаружили хроническую активную персистирующую микст-ГВИ с различными комбинациями детекции герпес-вирусов. Хроническая персистирующая моно-ГВИ была обнаружена у 16,7 % детей. При этом геном (ДНК) вирусов герпеса был обнаружен в одном или нескольких биологических материалах (соскоб из носоглотки, слюна, моча, кровь и т.д.) даже тогда, когда не было проявлений острых респираторных и герпетических вирусных инфекций. Инфекция ВПГ I/II носила латентный характер, и клинических признаков этой инфекции, а также амплификации ДНК ВПГ I/II в различных биологических материалах и средах обнаружено не было. Этот факт может быть дополнительным критерием иммунокомпрометированности и иметь большое значение для определения тактики лечения.

При изучении состояния иммунной системы у детей раннего возраста с вирусной коинфекцией были обнаружены изменения, связанные с нарушением механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Так, у детей с частыми ОРВИ и АХА-ГВИ выявлено повышение общего количества лейкоцитов ($p < 0,05$). Между тем отмечено снижение числа Т-цитотоксических $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов с киллерной активностью ($p < 0,05$), при этом инверсии ИРИ1 выявлено не было, ИРИ1 составил 1,58 (1,5; 1,8) и не отличался от такового, выявленного у детей группы сравнения ($p > 0,05$). Был установлен неадекватный ответ естественных киллерных клеток (ЕКК) $CD3-CD16^+CD56^+$ на вирусную коинфекцию: относительное и абсолютное количество ЕКК не отличалось от показателей группы сравнения 1 ($p_{1,2} > 0,05$) (Рис. 2). Между тем необходимо подчеркнуть, что при формировании адекватного стереотипного иммунного ответа, необходимого для эффективного киллинга вирусов, должно наблюдаться увеличение количества ЕКК цитотоксических Т-клеток и сывороточных ИФН.

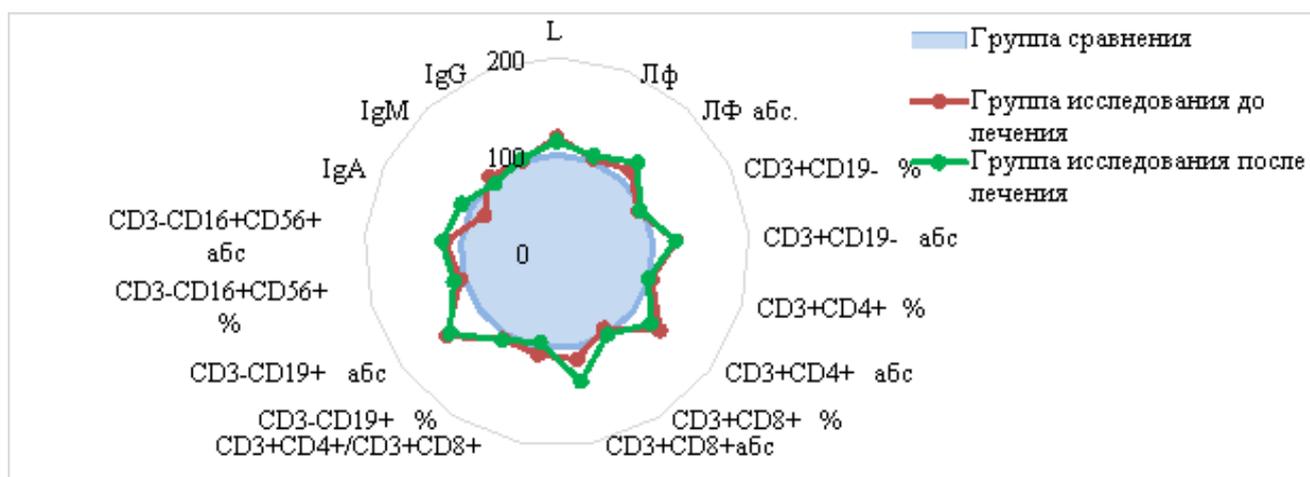


Рис. 2. Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей 1–4 лет с вирусной коинфекцией на фоне локальной и системной интерферонотерапии (процент от контроля)

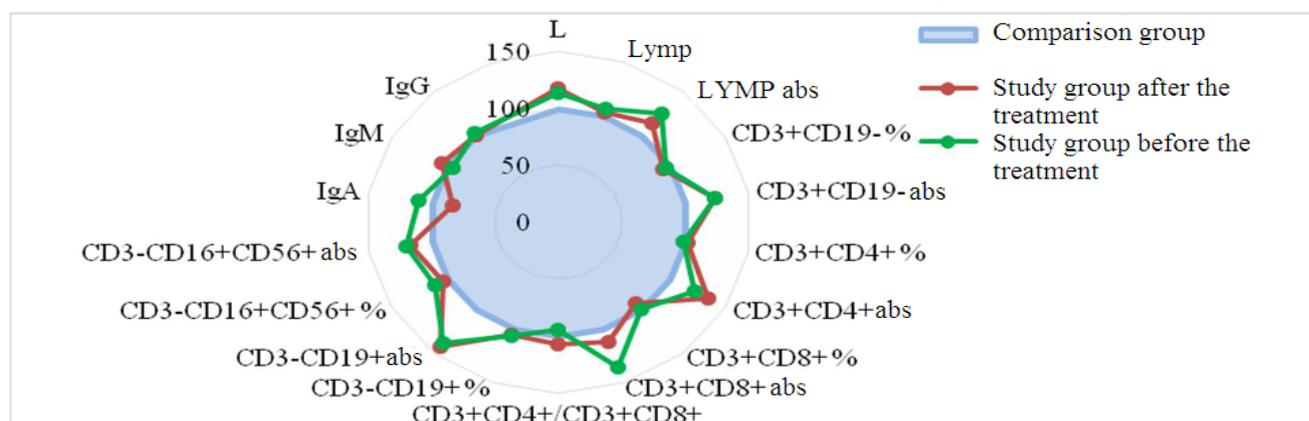


Fig. 2. Change in cellular and humoral immunity in children 1–4 years old with viral co-infection against the background of local and systemic interferonotherapy (percentage of control)

Относительное и абсолютное количество CD3⁺CD19⁺ В-лимфоцитов, уровни сывороточных IgA, IgM, IgG у детей этой возрастной группы не отличались от значений группы сравнения ($p_{1,2,3,4} > 0,05$). Данные особенности свидетельствовали об отсутствии реагирования гуморального звена иммунной системы на вирусную коинфекцию. Выявленные дефекты функционирования гуморальных механизмов адаптивного иммунитета также способствуют снижению как противовирусной, так и антибактериальной защиты, что потенциально увеличивает риск

присоединения вторичной бактериальной инфекции и формирования хронической патологии.

Анализ количества НГ у детей группы исследования с частыми ОРВИ и АХА-ГВИ выявил необходимость разделения детей на две подгруппы. В подгруппе 1a количество НГ не отличалось от показателей условно здоровых детей ($p > 0,05$). У детей в подгруппе 1b был отмечен дефицит НГ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нарушении в системе НГ в виде количественного дефицита – умеренной нейтропении.

При анализе фагоцитарной функции НГ были обнаружены дефекты функционирования системы нейтрофильных фагоцитов у иммунокомпрометированных детей раннего возраста: снижение относительного и абсолютного количества ФАН в подгруппе 1а и подгруппе 1б группы исследования 1 ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$), снижение поглотительной

способности НГ (ФИ, ФЧ). При изучении завершенности фагоцитоза был выявлен неоднозначный характер изменений: у детей подгруппы 1а наблюдался пониженный ИП ($p < 0,01$), в то время как у детей подгруппы 1б, имеющих относительную нейтропению, регистрировалось увеличение % в 1,2 раза (Рис. 3 а, б).

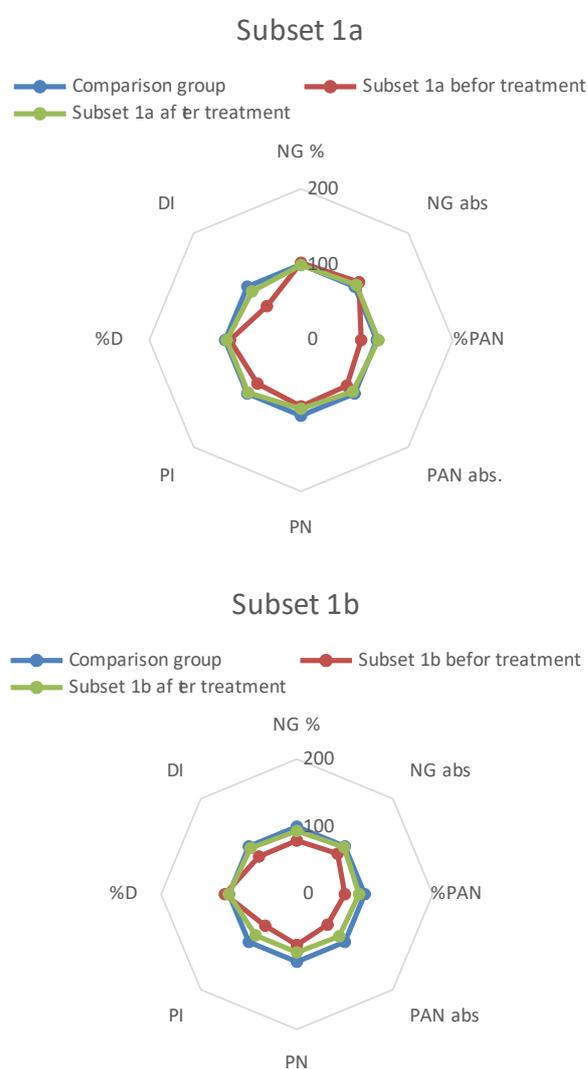
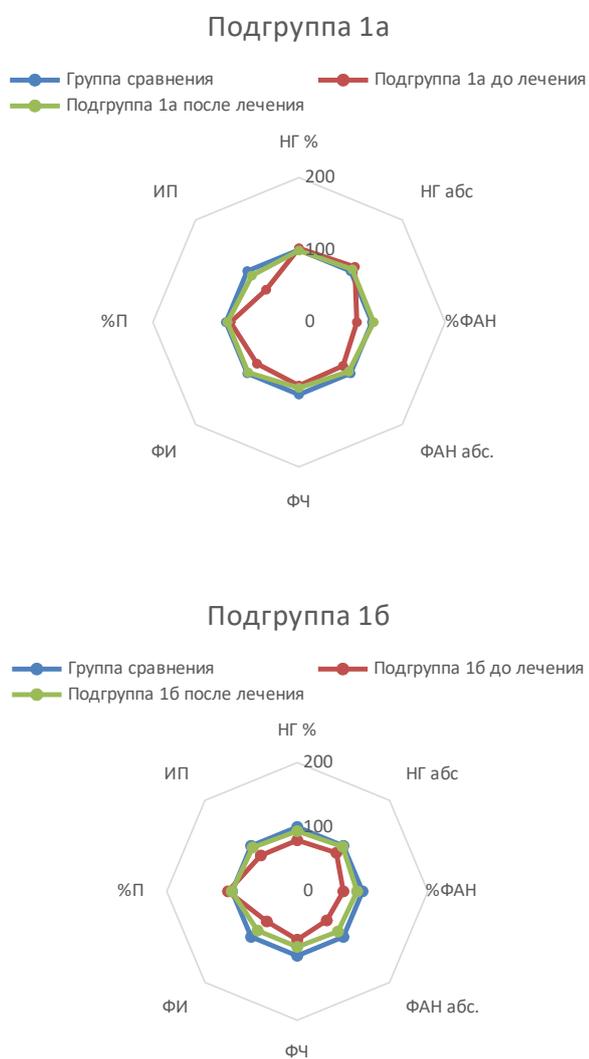


Рис. 3. Показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 1–4 лет с вирусной коинфекцией на фоне локальной и системной интерферонотерапии (процент от контроля)

Fig. 3. Indicators of phagocytic activity of neutrophil granulocytes in children 1–4 years old with viral co-infection against the background of local and systemic interferonotherapy (percentage of control)

Оба варианта дефектного функционирования НГ сопровождаются не только повторными ОРВИ, но и осложняют их течение, обуславливая присоединение бактериальных коинфекций на ранних стадиях развития вирусного процесса.

Оценка состояния системы ИФН у детей группы исследования 1 (1–4) года показала, что возвратные ОРВИ и АХА-ГВИ были ассоциированы со снижением уровня сывороточного ИФН α , который был в 2,7 раза ниже, чем в соответствующей группе сравнения: 3,15 (1,83; 5,91) пг/мл против 8,64 (6,76; 12,14) пг/мл ($p < 0,05$). Уровень сывороточного ИФН γ не отличался от такового в группе сравнения: 1,97 (0,63; 6,22) пг/мл против 1,34 (0,71; 5,94) ($p > 0,05$) (Рис. 4).

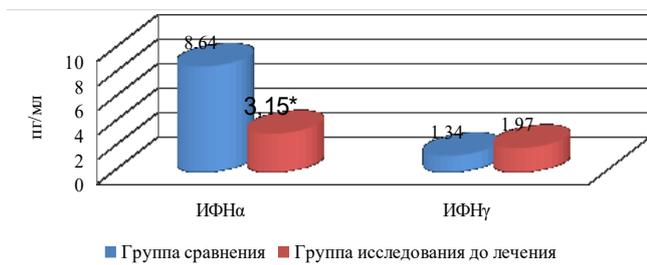


Рис. 4. Показатели системы интерферонов у иммунокомпрометированных детей раннего возраста с вирусной коинфекцией

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями группы сравнения и группой исследования, $p < 0,05$.

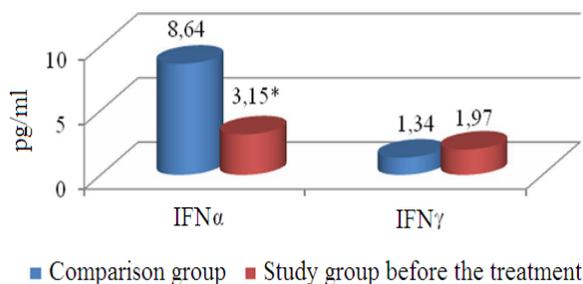


Fig. 4. Indicators of the interferon system in immunocompromised young children with a viral coinfection

Note: * - statistically significant distinctions between indicators of the comparison group and the group being studied, $p < 0,05$.

Таким образом, у детей раннего возраста с вирусной коинфекцией (возвратные ОРВИ и АХА-ГВИ) была выявлена неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс, что выражалось в виде неадекватного реагирования врожденных и адаптивных механизмов противовирусной иммунной защиты (дефицит цитотоксических Т лимфоцитов и ЕКК, дефицит ИФН α , различные дефекты функционирования НГ).

В связи с вышеизложенным нами была разработана новая программа локальной и системной терапии ИФН, которая была органично включена в созданную ранее комплексную программу иммунореабилитации иммунокомпрометированных детей, страдающих частыми рецидивирующими коинфекциями вирусной, бактериальной и бактериально-вирусной этиологии, разработанную Нестеровой И.В. и соавт. (2004) [24].

Созданная комплексная программа реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных детей раннего возраста включала новую тактику применения локальной и системной терапии ИФН: длительную непрерывную локальную и пролонгированную прерывистую системную терапию рекомбинантным интерфероном альфа 2b (гИФН α 2b) в комплексе с антиоксидантами. Локальная терапия ИФН проводилась с использованием геля гИФН α 2b в комплексе с антиоксидантом, который наносили на миндалины, заднюю стенку глотки и слизистую каждого носового хода до 4–6 раз в день непрерывно в течение всего курса терапии. При проведении системной прерывистой терапии ИФН применялись ректальные суппозитории гИФН α 2b в комбинации с антиоксидантами в разовой дозе 150 000 МЕ x 2 раза в день, каждые 12 часов в течение 10 дней (суточная доза гИФН α 2b была равна 300 000 МЕ), далее следовал перерыв 10 дней, который в дальнейшем выдерживался между каждыми курсами системной терапии ИФН. Общее количество курсов системной терапии гИФН α 2b – 5, при этом общая продолжительность локальной и системной терапии гИФН α 2b составила 90 дней.

В результате проведенного лечения были достигнуты следующие положительные клинические эффекты: снижение частоты ОРВИ в 3,8 раз – от 15

(12,25; 16) до 3,9 (0,7; 5,2) эпизодов ОРВИ в год ($p < 0,05$); сокращение их продолжительности в 1,3 раза – с 7,5 (7; 8) дней до 5,6 (4,8; 6,2) дней ($p < 0,05$) (Рис. 5). Клинически ОРВИ стали протекать в более легкой форме с вовлечением в патологический процесс только верхних дыхательных путей: острый ринит, острый фарингит. Кроме того, отмечалось сокращение продолжительности гипертермии на фоне ОРВИ, а также уменьшение выраженности симптомов интоксикации.

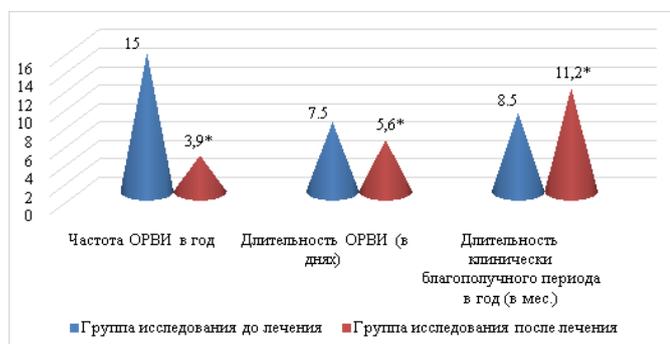


Рис. 5. Клиническая эффективность программной иммунореабилитации с включением оптимизированной локальной и системной интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей с вирусной коинфекцией

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями исследуемой группы до и после лечения, $p < 0,05$.

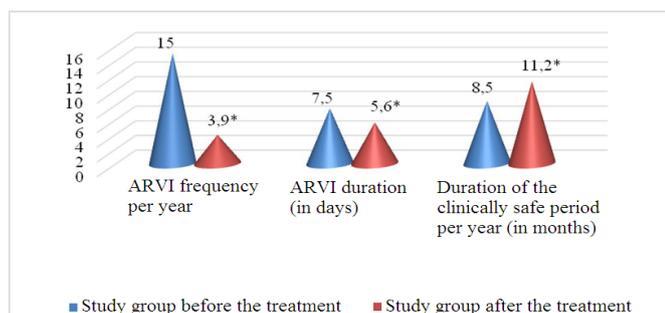


Fig.5. Clinical efficiency of the program immunorehabilitation involving optimized local and systemic interferon therapy in immunocompromised young children with a viral co-infection

Note: * - statistically significant distinctions between indicators of the study group before and after the treatment, $p < 0,05$.

Комплексное лечение, включая местную и системную терапию интерфероном, привело к значительному увеличению безрецидивного периода – периода «свободного от острых инфекционных эпизодов» с 8,5 (8,17; 8,88) месяцев до 11,2 (10,8; 11,4) месяцев в год ($p < 0,05$) (Рис. 5).

После завершения программы локальной и системной интерферонотерапии у детей раннего возраста с вирусной коинфекцией наблюдалось снижение частоты амплификации ДНК вирусов герпеса в 2,3–4,5 раза (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ VI тип) (Рис. 6).

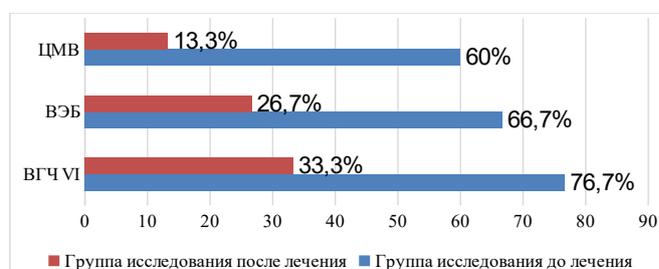


Рис. 6. Частота детекции ДНК герпес-вирусов у иммунокомпрометированных детей с вирусной коинфекцией до и после программной иммунореабилитации

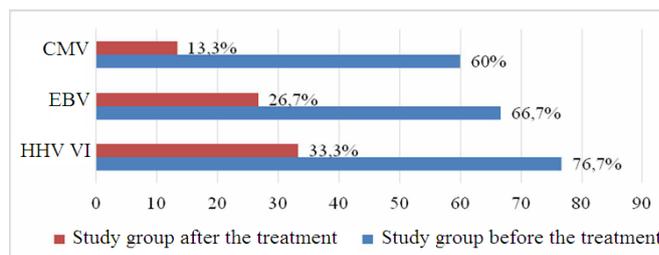


Fig. 6. The frequency of detection of herpes virus DNA in immunocompromised young children with a viral co-infection before and after the program immunorehabilitation

При этом после окончания интерферонотерапии ДНК вирусов герпеса в периферической крови не была обнаружена, однако она детектировалась в слюне или соскобе из носоглотки. В то время как до начала проведения программы реабилитации иммунной системы амплификация генома вируса герпеса была выявлена в основном (у 60% детей) в нескольких биологических материалах (соскоб из носоглотки, слюна, моча, кровь). Полученные данные свидетельствуют о снижении вирусной нагрузки после проведения локальной и системной интерферонотерапии.

Длительная локальная и пролонгированная прерывистая системная терапия гИФН α 2b в комбинации с антиоксидантами привела к статистически значимому повышению уровня сывороточного ИФН α до 9,32 (6,32; 13,49) пг/мл по сравнению с 3,15 (1,83; 5,91) пг/мл до лечения ($p < 0,05$), при этом следует подчеркнуть, что этот уровень достиг значений группы сравнения ($p > 0,05$). Между тем уровень ИФН γ статистически значимо не изменился – 1,58 (0,79; 6,55) пг/мл после проведения терапии гИФН α 2b по сравнению с показателями до терапии 1,97 (0,63; 6,22) пг/мл в группе сравнения 1,34 (0,71; 5,94) пг/мл ($p > 0,05$).

После проведения курса терапии у детей раннего возраста с вирусной коинфекцией относительное и абсолютное количество CD3⁻CD19⁺ В-лимфоцитов не отличалось ни от значения до лечения ($p_{1,2} > 0,05$), ни от показателей группы сравнения

($p_{1,2} > 0,05$). Между тем уровень сывороточного IgA увеличился в 1,3 раза по сравнению с показателями до лечения ($p > 0,05$), но он не отличался от уровня условно здоровых детей ($p > 0,05$). Уровни сывороточного Ig M и Ig G не изменились по сравнению с показателями детей до лечения и группой сравнения статистически значимым образом. Соответственно, выявленное у этой группы детей, страдающих вирусными коинфекциями, состояние функциональной неответственности гуморального звена иммунитета, наблюдаемое перед лечением, было нивелировано. В сыворотке крови определялись уровни Ig M, Ig G и, в частности, Ig A, способствующие адекватной противомикробной защите на фоне снижения частоты повторных неосложненных и осложненных ОРВИ и активности АХА-ГВИ (таблица 1).

Таблица 1

Состояние клеточного и гуморального иммунитета у иммунокомпрометированных детей 1–4 лет с вирусной ко-инфекцией на фоне локальной и системной интерферонотерапии (Me(Q₁; Q₃))

Показатели		Группа сравнения	Группа исследования до лечения	Группа исследования после лечения
L	10 ⁹ /л	5,8(5,39; 5,96)	6,85(5,7;8,3)*	6,6(6,2;7,9)*
Лимфоциты	%	50(43,25; 60,5)	51,50(44,0; 62,0)	53(44,8; 60,3)
	10 ⁹ /л	2,9(2,5;3,21)	3,29(2,9;4,1)	3,6(2,9;4,3)
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	70,5(61,03;72,9)	66,45(59,3; 72,0)	67,9(63,4; 71,6)
	10 ⁹ /л	1,87(1,7;2,13)	2,32(1,9;3,0)	2,31(2,0;2,7)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	41(39,95; 42,73)	41,86(39,7; 46,7)	40,5(38,4; 42,7)
	10 ⁹ /л	1,12(0,94;1,41)	1,50(1,2;1,7)	1,37(1,1;1,4)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	27,9(25,93; 30,6)	25,88(22,8; 26,8)*	27,85(26,1; 30,7)^
	10 ⁹ /л	0,73(0,61; 0,8)	0,82(0,7;1,3)	0,99(0,96;1,2)*^
ИРИ		1,47(1,35; 1,73)	1,58(1,5;1,8)	1,39(1,1;1,7)
CD3 ⁻ CD19 ⁺	%	17,2(14,23; 19,88)	18,20(17,1; 20,2)	18,35(15,6; 22,8)
	10 ⁹ /л	0,46(0,33;0,68)	0,66(0,4;1,0)	0,64(0,6;0,8)
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	10,3(8,98; 15,58)	10,71(6,8; 13,7)	11,45(7,7; 15,8)
	10 ⁹ /л	0,3(0,29; 0,43)	0,35(0,31;0,5)	0,36(0,2;0,8)
IgA	г/л	1,32(1,11; 1,48)	1,11(1,0;1,4)	1,46(1,3;1,6)^
IgM	г/л	1,32(1,21; 1,41)	1,38(1,3;1,5)	1,26(1,0;1,3)
IgG	г/л	12,12(11,01;13,89)	12,15(11,7; 13,6)	12,37(10,8; 13,3)

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями группы сравнения и исследуемой группой, $p < 0,05$; ^ – статистически значимые различия между группами до и после лечения, $p < 0,05$.

Table 1

State of cellular and humoral immunity in immunocompromised children of 1–4 years old with viral co-infection in the background of local and systemic interferonotherapy (Me (Q1; Q3))

Indicators		Comparison group	Study group before treatment	Study group after treatment
L	10 ⁹ /L	5,8(5,39; 5,96)	6,85(5,7;8,3)*	6,6(6,2;7,9)*
Lymphocytes	%	50(43,25; 60,5)	51,50(44,0; 62,0)	53(44,8; 60,3)
	10 ⁹ /L	2,9(2,5;3,21)	3,29(2,9;4,1)	3,6(2,9;4,3)
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	70,5(61,03;72,9)	66,45(59,3; 72,0)	67,9(63,4; 71,6)
	10 ⁹ /L	1,87(1,7;2,13)	2,32(1,9;3,0)	2,31(2,0;2,7)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	41(39,95; 42,73)	41,86(39,7; 46,7)	40,5(38,4; 42,7)
	10 ⁹ /L	1,12(0,94;1,41)	1,50(1,2;1,7)	1,37(1,1;1,4)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	27,9(25,93; 30,6)	25,88(22,8; 26,8)*	27,85(26,1; 30,7)^
	10 ⁹ /L	0,73(0,61; 0,8)	0,82(0,7;1,3)	0,99(0,96;1,2)**
IRI		1,47(1,35; 1,73)	1,58(1,5;1,8)	1,39(1,1;1,7)
CD3 ⁻ CD19 ⁺	%	17,2(14,23; 19,88)	18,20(17,1; 20,2)	18,35(15,6; 22,8)
	10 ⁹ /L	0,46(0,33;0,68)	0,66(0,4;1,0)	0,64(0,6;0,8)
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	10,3(8,98; 15,58)	10,71(6,8; 13,7)	11,45(7,7; 15,8)
	10 ⁹ /L	0,3(0,29; 0,43)	0,35(0,31;0,5)	0,36(0,2;0,8)
IgA	g/L	1,32(1,11; 1,48)	1,11(1,0;1,4)	1,46(1,3;1,6)^
IgM	g/L	1,32(1,21; 1,41)	1,38(1,3;1,5)	1,26(1,0;1,3)
IgG	g/L	12,12(11,01;13,89)	12,15(11,7; 13,6)	12,37(10,8; 13,3)

Примечание: * - статистически значимые различия между показателями группы сравнения и исследуемой группой, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между группами до и после лечения, $p < 0,05$.

Оценка параметров, характеризующих состояние иммунной системы у детей раннего возраста с вирусной коинфекцией, имеющих клинико-иммунологические признаки иммунокомпрометированности, проведена после завершения комплексной реабилитации иммунной системы, включающей программы локальной и системной пролонгированной интерферонотерапии. Продемонстрированы достоверные изменения, свидетельствующие о восстановлении дефектного функционирования защитных микробицидных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, а также системы ИФН.

Исследование состояния иммунной системы и системы интерферонов показало, что у иммунокомпрометированных детей раннего возраста, страдающих возвратными ОРВИ более 10 раз в год в сочетании с АХА-ГВИ, наблюдался дефицит сывороточного ИФН α , Т цитотоксических лимфоцитов, сывороточного IgA, различные нарушения

нейтрофильных гранулоцитов, неадекватный ответ на инфекцию естественных киллерных клеток. Принимая во внимание имеющиеся клинические и иммунологические критерии, свидетельствующие о значительных нарушениях в иммунной системе и системе ИФН, была разработана новая иммунопатогенетически обоснованная программа локальной и системной терапии рекомбинантным ИФН α 2b в сочетании с антиоксидантами. Состояние иммунной системы и клинико-анамнестические критерии, характеризующие состояние иммунокомпрометированного ребенка, исследовались до и после проведения созданной программы локальной и системной ИФН терапии, включенной в разработанную ранее программу комплексной иммунореабилитации. Созданная программа ИФН терапии, включающая непрерывную локальную терапию гелем гИФН α 2b в комбинации с антиоксидантом (обработка носовых ходов, миндалин, задней стенки глотки и т.д.)

и системную пролонгированную прерывистую терапию – суппозитории гИФН α 2b в комбинации с антиоксидантами, продемонстрировала высокую клинико-иммунологическую эффективность. Клиническая и иммунологическая эффективность новой программы локальной и системной ИФН терапии, созданной для детей, страдающих частыми возвратными ОРВИ в сочетании с АХА-ГВИ, заключалась в значительном уменьшении количества эпизодов ОРВИ, уменьшении длительности течения ОРВИ, а также количества осложненных ОРВИ, снижении репликативной активности герпес-вирусов на фоне восстановления системы интерферонов, значительного улучшения противовирусной и противобактериальной иммунной защиты у иммунокомпromетированных детей раннего возраста.

Выводы

1. Показано, что у иммунокомпromетированных детей раннего возраста, страдающих возвратными ОРВИ в сочетании с АХА-ГВИ, имеется дефицит сывороточного ИФН α , дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов, дефицит сывороточного IgA, дефектность функционирования нейтрофильных гранулоцитов, неадекватный ответ на вирусную коинфекцию ЕКК.

2. Создана новая, иммунопатогенетически обоснованная, программа системной и локальной ИФН терапии для иммунокомпromетированных детей раннего возраста, страдающих возвратными ОРВИ в сочетании с АХА-ГВИ.

3. Продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность и иммунопрофилактическая направленность разработанной программы локальной и системной интерферонотерапии.

Библиографический список

1. Дерюшева А.В., Львов И.И., Леготина Н.С. Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2017. № 1. С. 15–20.
2. Груздева О.В., Улыбка Е.В., Вербианова О.М. Возможности и механизмы компенсаторного развития часто болеющих детей старшего дошкольного возраста. *Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева*. 2018. № 3(45). С. 135–145.
3. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *ВСП*. 2011. № 3. С. 103–107.
4. Бабаченко И.В., Кветная А.С., Мельник О.В., Левина А.С. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2011. Т. 3. № 4. С. 67–72.
5. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2018. Т. 22 № 1. С. 29–42.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64(3). С. 103–108. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–103–108.
7. Harada, Y., Kinoshita, F., Yoshida L.M., Minh L.N., Suzuki M., Morimoto K., Toku Y., Tomimasu K., Moriuchi H., Ariyoshi K. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013. V. 32(5). P. 441–445. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
8. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. *Практическая медицина*. 2014. Т. 9(85). С. 67–71.
9. Корниченко М.Н., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Феклисова Л.В., Савицкая Н.А. Роль оппортунистических инфекций в этиологии острых респираторных заболеваний с осложненным течением у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2012. Т. 11. № 3. С. 54–56.
10. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014. Т. 13(4). С. 41–45.
11. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М., Бошьян Р.Е., Музыка А.Д., Горелов А.В. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018. Т. 17(2). С. 17–21.
12. Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Krutova V.A., Aslanyan I.E., Tulendinova A.I., Malinovskaya V.V., Matveevskaya K.Z., Mitropanova M.N. Target immunotherapy in immunocompromised children with comorbid diseases. *Allergy, asthma, copd, immunophysiology & norehabilitology: innovayive technologies. Filodiritto international proceedings. Bologna (Italy)*. 2019. P. 249–258.
13. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 4(55). С. 4–18.
14. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М: Торус Пресс. 2014. 191 с.
15. Нестерова И.В. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога. Глава 2 в монографии «Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта» под редакцией А.С. Симбирцева и Г.В. Лавреновой. 2018. С. 32–97.
16. Нестерова И.В., Харина Д.В. Двух-этапная иммунореабилитация детей раннего возраста из групп риска по частым и длительным возвратным респираторным инфекционно-вос-

- палительным заболеваниям. Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12 (21). № 4. С. 565–571.
17. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Малиновская В.В. Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. Глава 7 в монографии «Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта», под редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавриновой. СПб.: Диалог. 2018. С. 167–188.
 18. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2019. 360 с.
 19. Raniszewska A., Górka E., Kotuła I., Stelmaszczyk-Emmel A., Popko K., Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology*. 2015. V. 40(2). P. 167–173.
 20. Савенкова М.С., Карашина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2016. № 2. С. 45–51.
 21. Esposito S., Michael R. Immunomodulation for recurrent respiratory tract infections: new insights and perspectives. *EMJ Respir*. 2016. V.4(10). P. 2–10.
 22. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016. 4(1): e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
 23. Нестерова И.В. Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги? Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17(3). С. 189–191.
 24. 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. Carigran Publishing, Inc. USA, UK, Russia. 2004. 158с.
 25. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор). *Терапевтика*. 2014. № 1. С. 55–69.
 26. Сепиашвили Р.И. Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 15. № 1 С. 70–74.
 6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Vakhitov Kh.M. et al. Interferon inductors in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):103–108. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–103–108.
 7. Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L.M., Minh L.N., Suzuki M., Morimoto K. et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(5): 441–445. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
 8. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeeva O.S. Frequently ill children: an infectious disease physician’s view. *Practical Medicine*. 2014; 9(85): 67–71.
 9. Kornienko M.N., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Feklisova L.V., Savitskaya N.A. The role of opportunistic infections in etiology of acute respiratory diseases having a complicated course in frequently ill children. *Children Infections*. 2012; 11(3): 54–56.
 10. Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in children having frequent and long-term illnesses, opportunities of etiopathogenic therapy. *Children Infections*. 2014; 13(4):41–45. DOI.org/10.22627/2072–8107–2014–13–4–41–45
 11. Lysenkova M. Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V., Rybalkina T.N., Veselovskiy P.A., Burmistrov E.M. et al. Herpes virus infections in children having recurrent respiratory diseases. *Children Infections*. 2018; 17(2): 17–21.
 12. Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Krutova V.A., Aslanyan I.E., Tulendina A.I., Malinovskaya V.V., Matveevskaya K.Z., Mitropanova M.N. Target immunotherapy in immunocompromised children with comorbid diseases. Allergy, asthma, copd, immunophysiology & norehabilitology: innovayive technologies. *Filodiritto international proceedings. Bologna (Italy)*. 2019: 249–258.
 13. Luss L.V. Secondary immunodeficiency conditions in children. A clinician’s view on prescribing the immunomodulatory therapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2018; 4(55): 4–18.
 14. Markova T.P. *Frequently ill children. An immunologist’s view*. M: Torus Press; 2014. 191p.
 15. Nesterova I.V. Secondary immune deficiencies and methods for correcting them in the practice of an ORL-specialist. Chapter 2 in the monograph «*Immunotherapy in the practice of ENT-specialist and primary care physician*», A.S. Simbirtsev, G.V. Lavrinova (Eds.); 2018: 32–97 p.
 16. Nesterova I.V., Harina D.V. Two-stage immunorehabilitation of early children age from risk groups for frequent and long-term return respiratory Infections and inflammatory diseases. *Russian immunological magazine*. 2018; 12 (21): 565–571.
 17. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Malinovskaya V.V. Interferon and immunotherapy in rehabilitation of immunocompromised children having relapsing respiratory infections. Chapter 7 in the monograph «*Immunotherapy in the practice of ENT-specialist and primary care physician*», A.S. Simbirtsev, G.V. Lavrinova (Eds.). St. Petersburg: Dialog; 2018: 167–188 p.
 18. Sepiashvili R.I. *Physiology of the immune system*. M.: Medicine-Health. 2019.360 p.
 19. Raniszewska A., Górka E., Kotuła I., Stelmaszczyk-Emmel A., Popko K., Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections

References

1. Deryusheva A.V., Lvova I.I., Legotina N.S. Program Rationale of Treatment and Prevention in Children with Frequent Respiratory Diseases. *Children’s Infections*. 2017;1:15–20.
2. Gruzdeva O.V., Ulybina Ye.V., Verbianova O.M. Opportunities and mechanisms for compensatory development of frequently sick children of the senior preschool age. *Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafyev*. 2018;3(45):135–145.
3. Ivardava M.I. Use of immunomodulators in acute respiratory infection treatment in frequently ill children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011;3:103–107.
4. Babachenko, I.V., Kvetnaya, A.S., Melnik, O.V., Levina, A.S. Pathogenesis of the formation of frequent respiratory illnesses in children having Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection. *Infectology Journal*. 2011;3(4):67–72.
5. Balmasova, I.P., Malova, E.S., Sepiashvili, R.I. Viral and bacterial coinfections as a global issue of the modern medicine. *Bulletin of the PFUR. Series: Medicine*. 2018;22(1):29–42.

- in children – analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology*. 2015; 40(2): 167–173.
20. Savenkova M.S., Karashtina O.V., Shabat M.B., Kraseva G.N., Abramova N.A., Kraseva T.E. Interferon status and selection of interferon inducers in frequently ill children. *Children Infections*. 2016; 2: 45–51.
21. Esposito S., Michael, R. Immunomodulation for recurrent respiratory tract infections: new insights and perspectives. *EMJ Respir*. 2016; 4(10): 2–10.
22. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1): e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
23. Nesterova I.V. Interferons in the practice of a clinician: best friends or dangerous enemies? *Allergology and Immunology*. 2016;17(3): 189–191.
24. Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Tarakanov V.A., Kovaleva S.V. *Interferono- and immunotherapy in the practice of treating often and long-term ill children and adults*. Hyattsville: Capricorn Publishing; 2004: 158 p.
25. Romantsov M.G., Melnikova I. Yu. Frequently ill children: questions of pharmacotherapy (a scientific review). *Terra medica*. 2014; 1: 55–69.
26. Sepiashvili R.I. Basic principles of the use of immunomodulatory drugs in clinical practice. *Allergology and immunology*. 2015; 15(1):70–74.

Ответственный за переписку: Халтурина Евгения Олеговна – доцент, кандидат медицинских наук, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 125009, Россия, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10. E-mail: jane_k@inbox.ru

Нестерова И.В. SPIN: 4714–2488; ORCID: 0000–0002–5339–4504

Ковалева С.В. SPIN: 8289–5342; ORCID: 0000–0002–9604–5806

Халтурина Е.О. SPIN: 2813–4952; ORCID: 0000–0002–8948–8983

Чудилова Г.А. SPIN: 2092–6412; ORCID: 0000–0001–8005–9325

Corresponding author: Khalturina E.O. – Associate Professor, PhD, Sechenov University, 125009, Russia, Moscow, Str. Mochovaya 11, bild.10. Email: jane_k@inbox.ru

Nesterova I.V. SPIN: 4714–2488, ORCID-0002–5339–4504

Kovaleva S.V. SPIN: 8289–5342, ORCID: 0000–0002–9604–5806

Khalturina E.O.. SPIN: 2813–4952, ORCID: 0000–0002–8948–8983

Chudilova G.A. SPIN: 2092–6412, ORCID: 0000–0001–8005–9325