

И.М. Османов¹, д-р мед. наук, профессор, Л.Н. Мазанкова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
С.Н. Борзакова^{1,3}, канд. мед. наук, А.В. Винокуров³, канд. мед. наук

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, острая респираторная инфекция, микст-инфекции, клинические проявления, дети, часто болеющие дети, рекуррентные инфекции, иммунодефицитные состояния, диагностика вирусных заболеваний, лечение, клинический случай, противовирусная терапия, иммунотерапия, препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b, ВИФЕРОН®

Keywords: herpesvirus infection, acute respiratory infection, mixed infections, clinical manifestations, children, frequently ill children, recurrent infections, immunodeficiency states, diagnosis of viral diseases, treatment, clinical case, antiviral therapy, immunotherapy, preparations of recombinant interferon alfa-2b, VIFERON®

Резюме. В статье представлен обзор литературы о клинических формах герпесвирусных инфекций, распространенных в популяции часто болеющих респираторными инфекциями детей без выраженного иммунодефицита. Проанализированы данные о возможностях рациональной лечебной тактики. Проблема рассмотрена с позиции педиатра первичного звена. Представлено описание клинического случая, когда инфекционный процесс, проявлявшийся как острая респираторная инфекция, был обусловлен вирусно-бактериальной комбинацией с участием нескольких герпесвирусов.

Summary. The article presents a review of the literature on the frequency and clinical forms of herpesvirus infections (HVI) detected in the population of children with frequent respiratory infections without severe immunodeficiency. Data on the possibilities of rational treatment tactics are analyzed. The problem is considered from the perspective of a primary care pediatrician. A description of a clinical case is presented when the infectious process, manifested as an acute respiratory infection, was caused by a viral-bacterial combination involving several herpesviruses.

Для цитирования: Герпесвирусные инфекции у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: возможности улучшения диагностики и терапии / И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, С.Н. Борзакова, А.В. Винокуров // Практика педиатра. 2022. № 3. С. 12–23.

For citation: Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Vinokurov A.V. Herpesvirus infections in children often suffering from acute respiratory diseases: possibilities for improving diagnosis and therapy. Pediatrician's Practice. 2022;(3):12–23. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Роль герпесвирусов в популяции часто болеющих респираторными инфекциями детей до настоящего времени является предметом интенсивного изучения.

Высокая инфицированность взрослого и детского населения герпесвирусами, множественность путей передачи, наличие не менее 8 патогенных для человека представителей семейства герпесвирусов, способность существовать в латентной форме и пожизненно персистировать в организме человека, склонность герпесвирусных инфекций к рецидивирующему течению и нетипичным клиническим проявлениям [1, 2]

затрудняет их диагностику и получение сведений об их распространенности как среди часто болеющих детей, так и в детской популяции в целом.

Способность герпесвирусов нарушать функциональную активность гуморального и клеточного звеньев иммунитета может приводить к присоединению других вирусных и бактериальных инфекций, изменяя характер их клинических проявлений. Реактивация герпесвирусных инфекций может протекать под «маской» другого инфекционного заболевания [3]. Одна из таких наиболее часто встречающихся у детей «масок» – полиэтиологическая группа острых респираторных заболеваний (ОРИ) [1, 2].

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»

Несмотря на то, что у врачей имеются сейчас гораздо более широкие возможности для идентификации возбудителей ОРИ в детской популяции (обнаружение генетического материала или антигенов вирусов, антител к вирусам), по ряду экономических и организационных причин в амбулаторных условиях такая идентификация рутинно не проводится [2, 4]. Врачи первичного звена, как правило, опираются на клиническую оценку этиологии заболевания [2, 4–6], возможности которой весьма ограничены.

Этиологическое обследование пациента с ОРИ рекомендовано при тяжелом и/или нетипичном течении заболевания [4, 5] и обычно осуществляется в условиях профильного инфекционного стационара и/или в рамках научного исследования.

В связи с этим рецидивы герпесвирусной инфекции, как правило, остаются недиагностированными, особенно если они имеют стертые или нетипичные клинические проявления либо протекают в виде микст-инфекции (вирусно-вирусной или вирусно-бактериальной). Это, с одной стороны, может быть причиной выбора неэффективной тактики лечения, несвоевременного начала этиотропной терапии, тяжелого течения заболевания и/или перехода инфекционного процесса в хроническую форму. С другой стороны, это обуславливает эмпирическое назначение пациентам с герпесвирусными инфекциями лекарственных средств, в том числе широкого спектра действия, клиническая эффективность которых остается неподтвержденной [7, 8].

При этом важно подчеркнуть, что детей с герпесвирусной инфекцией, сочетающейся с частыми заболеваниями верхних дыхательных путей, нельзя рассматривать как пациентов с самоограничивающимся заболеванием, нуждающихся только в симптоматическом лечении, поскольку в арсенале врачей есть эффективные противовирусные препараты и методы иммунокоррекции.

Цель данного сообщения – анализ публикаций о частоте выявления различных клинических форм герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей и подходах к терапии сочетанной инфекции у данной категории пациентов. В качестве примера приводится описание собственного клинического наблюдения пациента с сочетанной герпесвирусной инфекцией, поступившего в инфекционный стационар с клиникой острого респираторного заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Заболеваемость ОРИ в России среди детей в возрасте до 17 лет включительно составляет в последние годы 66–70 тыс. случаев на 100 тыс., что в 3–5 раз превышает показатель у взрослых. При этом заболеваемость в детской популяции неравномерна: в отдельных возрастных группах (дети младше 1 года,

дети в возрасте 1–2 лет) она достигает 80 тыс. случаев на 100 тыс. [9, 10], а пик ее приходится на возраст 3–6 лет. Эта группа детей получила название «часто болеющие дети» (ЧБД). На ее долю приходится до 60% всех случаев ОРИ; в 40% случаев к 7–8 годам у детей формируется хроническая патология [11–14].

В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов в 1986 г. обосновали необходимость выделения ЧБД как отдельной группы диспансерного наблюдения и предложили критерии ее формирования для разных возрастных групп: для детей 1-го года жизни – 4 и более эпизода ОРИ в год, для детей от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов в год, для детей от 3 до 5 лет – 5 и более эпизодов в год, для детей старше 5 лет – 3 и более случая в год [15].

В зарубежной педиатрической практике к ЧБД относят детей, переносящих более 8 эпизодов ОРИ за год [16–18]. Некоторые авторы дополнительно используют специальные индексы (инфекционный индекс, индекс резистентности и др.) и выделяют дополнительные подгруппы [18, 19].

Несмотря на большую значимость проблемы ЧБД, длительный период изучения и проведенные масштабные исследования, до настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов лечения, профилактики и диспансерного наблюдения данной категории пациентов [12, 13, 20].

Многочисленные исследования этиологических и медико-социальных факторов, сопутствующей патологии, показателей иммунитета, развития, здоровья и других характеристик группы ЧБД свидетельствуют о множественности и разнородности факторов, связанных с частым развитием ОРИ [19–22], что затрудняет выработку эффективного лечебного и реабилитационного подхода для отдельно взятого пациента. Термин отсутствует в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра), так как не является нозологической формой.

Более продуктивными с практической точки зрения являются представления о рецидивирующих инфекциях (recurrent infections) в пределах отдельных нозологических единиц, связанных с локализацией и характером патологии, наличием способных к персистенции в организме человека возбудителей инфекционного процесса и/или установленного иммунодефицитного состояния [12, 20, 22–24]. Такой подход предлагает врачу логичный и последовательный алгоритм действий (диагностика заболевания, идентификация возбудителей инфекционного процесса, оценка иммунного статуса, выявление другой сопутствующей патологии) при выборе тактики лечения в подгруппах пациентов, сформированных по нозологическому принципу.

Однако реализация его в первичном звене здравоохранения сталкивается с рядом трудностей. Одна из проблем – ограниченная возможность идентификации воз-

будителей рецидивирующего инфекционного процесса (вирусов, бактерий, простейших, патогенных грибов). Этиологическое обследование при ОРИ, как указано выше, проводится по показаниям во время госпитализации и с практической точки зрения целесообразно лишь для выявления отдельных бактериальных и вирусных патогенов, против которых разработана специфическая терапия (вирусы гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусы, аденовирусы, коронавирусы) [4, 5]. При этом наибольший интерес представляют экспресс-методы диагностики, которые не всегда доступны и достаточно затратны.

Для оценки этиологических факторов врачу первичного звена предлагается опираться на особенности анамнеза, течения заболевания и характерные для определенных возбудителей клинические признаки (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4) [4, 5, 25].

Скрининговое обследование детей на инфицированность герпесвирусами также не проводится. Нам не удалось найти в доступной научной литературе репрезентативных статистических данных о российском уровне инфицированности и заболеваемости герпесвирусными инфекциями детей в целом и ЧБД. Имеются лишь сообщения о результатах исследований в отдельных фокус-группах, которые свидетельствуют о высокой инфицированности (65–100%) и наличии активной герпесвирусной инфекции (8–56%) в группах пациентов с ЧБД, обследованных во время госпитализации с ОРИ или в период между заболеваниями [26–29].

При этом наряду с герпесвирусами у ЧБД выявлялись ассоциации с другими возбудителями: стрептококковой (16–20%), микоплазменной (10–25%), хламидийной (4–8%), пневмоцистной (3–24%) инфекцией, а также обильный рост условно-патогенных бактерий и грибов на слизистых оболочках носо- и ротоглотки у 50–80% пациентов [12, 23, 26, 27, 29–31].

У ЧБД с герпесвирусной инфекцией в 42–68% случаев определялась ассоциация двух и более герпесвирусов: простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), реже вируса герпеса человека 7-го и 8-го типов [2, 3, 12, 26, 30–32]. При этом в зависимости от фокус-группы, в которой проводилось исследование, наиболее частыми комбинациями были ВЭБ + ЦМВ, ЦМВ + ВГЧ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6. Лабораторные показатели активности отдельных вирусов в ассоциации могли существенно различаться.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И АССОЦИАЦИИ

Клиническая роль микст-инфицирования герпесвирусами до конца не изучена. Описаны случаи как одновременного участия нескольких вирусов в качестве этиологических факторов болезни (сочетанной первичной или

реактивированной инфекции), так и последовательного развития инфекционных процессов, когда один из возбудителей является триггером для активации другого. В ряде случаев сообщается о взаимном усилении патогенности процесса при герпесвирусной микст-инфекции, более тяжелом течении и склонности к формированию хронического заболевания [1–3, 30].

Способность герпесвирусов существовать в латентной форме, вызывать активный первичный или повторный инфекционный процесс, выделяться из организма без клинических проявлений требует комплексной оценки их активности с применением нескольких молекулярно-биологических методов диагностики. Вирусспецифические антигены, генетический материал вирусов (белков, ДНК) в биологических жидкостях или материале из очага локального поражения выявляют методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции, гистохимии. Наличие и количество специфических антител определяют методами иммуноферментного анализа. Дополнительно проводится оценка авидности IgG при ВГЧ-1 и ВГЧ-2, ЦМВ, ВГЧ-6 и уровня антител к раннему, ядерному и капсидному антигенам при инфекции, вызванной ВЭБ [1–3].

Комплексный анализ результатов позволяет определить характер и активность инфекционного процесса (табл. 1, 2).

Однако при смешанной герпесвирусной инфекции для оценки активности отдельных вирусов, выявления показаний к применению противовирусных препаратов и определения их эффективности дополнительно могут применяться методы количественной оценки генетического материала вирусов (оценка вирусной нагрузки) [3, 29, 30]. Эти тесты могут быть использованы также для определения показаний к превентивной терапии и сроков ее проведения, оценки рисков развития рецидива герпетической инфекции, ведения иммунокомпрометированных больных, пациентов после трансплантации органов [2, 3, 33].

Для оценки течения острого инфекционного процесса предлагается исследовать иммунограмму и цитокиновый статус пациентов, что на данный момент используется лишь в научных целях [29, 30, 34].

Герпесвирусная инфекция отличается чрезвычайным полиморфизмом клинических форм и может протекать под маской острой респираторной инфекции [1–3]. Выделяют ОРИ-подобную, или лихорадочную форму инфекции, вызванной ВГЧ-1, с реактивным лимфаденитом без высыпаний или с появлением экзантемы на 3–5-й день болезни [1]. Воспалительные изменения, локализованные на слизистой оболочке десен, щек, губ, на языке, реже в области неба, язычка, глотки могут наблюдаться при герпетическом гингивостоматите, вызванном ВГЧ-1 [2, 3]. Ряд герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) изолировано или в ассо-

Таблица 1. Интерпретация результатов обследования детей на наличие герпесвирусной инфекции (вирусов герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловируса) [1]

| ПЦР | | Антитела IgG | | IgM | Диагноз |
|-------|--------|-----------------|---------------------|-----|--|
| Кровь | Локусы | Низкоавидные | Высокоавидные | | |
| + | + | + нарастание | - | + | Острая (первичная врожденная или приобретенная) инфекция |
| - | + | - | + нарастание | - | Хроническая персистирующая инфекция |
| + | + | - | + нарастание | + | Реактивация хронической инфекции |
| - | + | - | + без нарастания | - | Латентная инфекция |

Таблица 2. Трактовка результатов лабораторной диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр [1]

| Стадии болезни | | Антитела EA IgG к раннему антителу | Анти-EBNA IgG к ядерному антителу | Анти-VCA (капсидные) IgG | ПЦР (кровь) |
|-------------------------------------|---------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------|
| Острая инфекция | | + | - | + или + / - | +++ |
| Стадия реконвалесценции | | + / - | + / - | - или + / - | - |
| Хроническая персистирующая инфекция | | - | + | - или + | ++ |
| Хроническая инфекция и реактивация | | + | + | - или ++ | +++ |
| Латентная инфекция | | - | + | - или + | + |
| Постинфекционный период | ранний | + | ++ | + | + |
| | поздний | - | + | - или + | - |
| Здоровое носительство | | - | + | - или + / - | - |

циации часто вызывают инфекционный мононуклеоз, характеризующийся лихорадкой, недомоганием, гранулематозным фарингитом, ангиной, периферической шейной лимфаденопатией. Характерные клинические признаки: типичная гематологическая картина (лимфоцитарный лейкоцитоз и широкоплазменные лимфоциты), специфический псевдопленчатый налет на небных миндалинах, увеличение печени и селезенки – могут быть невыраженными на начальном этапе заболевания, а также при стертых и атипичных вариантах течения [1–3, 30]. Неврологические формы герпесвирусной инфекции – фебрильные судороги или астенический синдром [2, 32, 35, 36].

Такие пациенты часто оказываются в группе ЧБД с рецидивирующими лор-заболеваниями (тубоотитами, аденоидитами, хроническим тонзиллитом)

без идентификации у них герпесвирусной инфекции и не получают целенаправленного обследования и адекватной терапии [1, 2].

Исследования группы детей с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями выявили у них высокую частоту инфекционных и аллергических заболеваний (в том числе рецидивирующих респираторных и лор-заболеваний, бронхитов, пневмоний), а также сопутствующей врожденной и приобретенной соматической патологии [12, 27, 28, 30, 35–37]. Это требует проведения у них расширенного диагностического поиска с целью исключения коморбидной патологии.

Много трудностей вызывает выявление и идентификация врожденных или приобретенных иммунодефицитов транзиторного или постоянного характера у детей с герпесвирусной инфекцией и частыми респи-

раторными заболеваниями. Развитие иммунологии и генетики позволило описать более 480 врожденных генетически обусловленных аномалий иммунитета, и число их в ближайшие годы будет увеличиваться [38].

Растет группа приобретенных иммунодефицитных состояний, имеющих изученную этиологию и установленные диагностические критерии [21, 22, 33, 38]. Диагностика и лечебная тактика у таких пациентов представляет отдельную проблему, которая не рассматривается в данной публикации. В то же время основная группа ЧБД имеет переменные транзиторные, парциальные нарушения иммунитета, которые не укладываются в диагностические критерии нозологических форм и расцениваются как иммунная дисрегуляция [2, 7, 33, 38, 39].

Частые инфекционные заболевания, затяжной характер их течения и неэффективность лекарственной терапии являются клиническими признаками иммунодефицитного состояния, наиболее типичной причиной которого считаются нарушения барьерной функции слизистых оболочек носо- и ротоглотки, снижение эффективности врожденного мукозального иммунитета [2, 3]. Ключевым универсальным фактором врожденного противовирусного иммунитета выступает система интерферонов (ИФН), которая реализует свои эффекты через альфа- и гамма-интерфероновые рецепторы. Контакт с вирусом приводит к немедленному выбросу и дальнейшей продукции ИФН I типа, активации и увеличению количества естественных киллеров (НК-клеток), которые уничтожают зараженные вирусом клетки, синтезу провоспалительных цитокинов, инициирующее последующее включение в активную работу механизмов адаптивного иммунитета [2, 3]. Решающий фактор, предотвращающий дальнейшее развитие инфекционного процесса, – достаточная и своевременная выработка интерферонов. Изучение интерферонового профиля у ЧБД демонстрировало более низкие уровни ИФН I типа по сравнению с группой здоровых детей в период между заболеваниями и менее выраженное повышение в острую стадию инфекционного процесса. При этом отмечалась обратная зависимость уровня интерферонов от тяжести течения заболевания. Показано, что течение инфекции можно было облегчить введением интерферонов на ранних этапах заболевания с заместительной целью.

В процессе эволюции многие респираторные вирусы посредством разнообразных механизмов выработали способность нарушать продукцию ИФН и ингибировать их действие [2, 3, 37, 39, 40].

Вирусы герпеса обладают еще большим числом механизмов, блокирующих защитные функции врожденного иммунитета, многие из которых до настоящего времени детально не изучены [2, 3, 37, 39–42]. Помимо ослабления связанных с системой интерферонов защитных механизмов, у детей с реци-

дивирующей герпесвирусной инфекцией регистрируют изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток, снижение Т-клеточного звена иммунитета. Часто выявляют дисбаланс в функционировании гранулоцитарной системы [2, 3, 36].

Кроме того, особенностью противовирусной защиты в детском возрасте является сниженная способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции «ранних» ИФН (ИФН-α I типа), которые по сравнению с таковыми у взрослых обладают сниженными антивирусными и иммуномодулирующими свойствами [42, 43].

В связи с этим дети с частыми респираторными заболеваниями и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями могут рассматриваться как иммунокомпрометированные пациенты с недостаточной функцией комплекса ИФН.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с сочетанной инфекцией представляет трудную задачу. Необходимо идентифицировать возбудителей и оценить роль каждой группы микроорганизмов в развитии инфекционного процесса для обоснованного применения антибактериальной и специфической противовирусной терапии.

Специфические противовирусные препараты разработаны для небольшого числа возбудителей (вирусов гриппа, вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита В, С, ВГЧ-1 и ВГЧ-2, SARS-CoV-2 и др.). Римантадин и амантадин не рекомендуются к использованию из-за высокого уровня устойчивости циркулирующих вирусов гриппа А к этим препаратам. В то же время отмечается эффективность ингибиторов нейраминидазы занамивира и осельтамивира. Умифеновир эффективен для более широкого круга возбудителей – вирусов гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусов, аденовирусов, коронавируса) [1–3].

В противовирусной терапии нуждаются пациенты с клинически манифестными формами инфекции, вызванной ВГЧ-1 и ЦМВ, а также с тяжелым течением герпесвирусных инфекций. Противовирусная терапия не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем.

Большинство современных высокоэффективных средств с доказанной противовирусной эффективностью, рекомендуемых для лечения герпетических инфекций, относятся к аналогам нуклеозидов [1–3]. Противовирусные препараты данной группы на вирусы в латентном состоянии не действуют. Основные характеристики препаратов представлены в таблице 3.

При установленном диагнозе и чувствительности возбудителя специфическая противовирусная терапия показана в ранние сроки заболевания.

Таблица 3. Противовирусные препараты для лечения герпесвирусных инфекций с доказанной клинической эффективностью [2]

| Параметр | Ацикловир | Валацикловир | Пенцикловир | Фамцикловир | Ганцикловир | Валганцикловир |
|--|--|--|---|--|--|---|
| Спектр активности | ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМВ. | ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 | ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ЦМВ | ГВЧ-1, ГВЧ-2, ВГЧ-3, | ЦМВ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8 | ЦМВ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8 |
| Способ введения | Внутрь, в/в, местно | Внутрь | Местно | Внутрь | В/в, местно | Внутрь |
| Биодоступность | 15–30%, не зависит от приема пищи, зависит от лекарственной формы, снижается с увеличением дозы | 45–63% (-54%), не зависит от приема пищи | При приеме внутрь – 5% | 70–80%, прием пищи не оказывает влияния, только замедляет всасывание | При приеме внутрь – 10% | 61%, зависит от приема пищи |
| Проникновение в грудное молоко | Да | Да | Нет данных | Да | Да | Да |
| Дозы | Внутрь: 0,2–0,8 г 5 раз в сутки (исключая ночь) в течение 5–10 дней. В/в капельно: 5–10 мг/кг 3 раза в сутки, (макс. доза 30 мг/кг) в течение 5–10 дней. Наружно: 5 раз в сутки в течение 5–10 дней. Глазная мазь: полоску длиной 10 мм – в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки в течение 7–10 дней | 500–2000 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней | Каждые 2 ч в дневное время в течение 4 дней | 125–500 мг 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней | В/в в течение часа 5 мг/кг на 100 мл 0,9% NaCl или 5% декстрозы 2 раза в сутки в течение 14–21 дня, затем 5 мг/кг ежедневно. Местно 5 раз в сутки в течение 11–15 дней | 900 мг 1–2 раза в сутки во время еды в течение 21 дня |
| Возрастные ограничения (не применяется) | До 3 лет | До 12 лет | До 12 лет | До 18 лет | До 12 лет | До 16 лет |
| Форма выпуска | Таблетки по 200 и 400 мг, 5% мазь и крем; 3% глазная мазь; лиофилизат для инфузий (1 флакон 250 мг) | Таблетки по 250, 500 и 1000 мг | 1% крем | Таблетки по 125, 250, 500 мг | Лиофилизат для инфузий (1 флакон 500 мг); 0,15% гель для глаз | Таблетки по 450 мг |

Применяется также ряд других лекарственных препаратов, однако их эффективность не оценивалась в рамках рандомизированных клинических исследований. К ним относятся глицирризиновая кислота + фосфолипиды, бромнафтохинон, докозанол, тетрагидрокси-глюкопиранозилксантен.

Кроме препаратов, непосредственно воздействующих на репликацию вируса, для лечения и профилактики вирусных инфекций используют лечебные и про-

филактические вакцины, а также **иммунорегуляторы** и иммуномодуляторы, оказывающие опосредованное противовирусное действие путем влияния на иммунологические механизмы. Стоит отметить, что иммуномодуляторы эффективны в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами для достижения длительной и стойкой ремиссии, преодоления развития антибиотикорезистентности и устойчивости вирусных инфекций к терапии [7].

Методы лечения иммунной дисрегуляции имеют ограниченную доказательную базу по причине отсутствия достаточного количества посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами лечения, так как более эффективные методы не разработаны в настоящее время [46].

Имеется большое количество публикаций об успешном применении этой группы препаратов у детей с ОРИ и герпесвирусными инфекциями. Из методов иммунотерапии и иммунореабилитации детей с данной патологией широко используется терапия рекомбинантным ИФН- α , при этом учитывается универсальный противовирусный, антибактериальный и иммуномодулирующий характер его действия [1–3, 7, 8, 19, 20, 30, 37, 40, 45]. В России зарегистрирован ряд лекарственных форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для местного, наружного и ректального использования: интерферон альфа-2b (**ВИФЕРОН**[®]), реаферон-ЕС-липид, кипферон, инфагель, гриппферон, герпферон и др.

Одним из наиболее широко используемых препаратов является **ВИФЕРОН**[®], который прошел полный цикл доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями законодательства РФ, включая многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования. Разработчик сообщает об успешно завершенных исследованиях применения препарата у новорожденных и детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний (в том числе внутриутробными инфекциями), с хроническими вирусными гепатитами (В, С, D) (в 1996 и 1999 гг.), острыми респираторными заболеваниями (2007–2008 гг.), у взрослых с герпетической инфекцией, а также о продолжающихся исследованиях по применению препарата **ВИФЕРОН**[®] у детей в лечении гриппа и других ОРИ и в комплексной терапии вирусных менингитов.

Сочетание в препарате ВИФЕРОН[®] ИФН- α 2b и высокоактивных антиоксидантов α -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию ИФН- α 2b и избежать проявления побочных эффектов. Фармакокинетика ИФН- α 2b при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При этом введение даже высоких доз ИФН- α 2b не приводит к выработке антиинтерфероновых антител. Опубликовано значительное число работ о клинической эффективности **ВИФЕРОНА** у детей с персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией респираторного тракта и герпетической инфекцией. С целью повышения эффективности лечения проводятся исследования по комбинированному применению интерферонов с другими иммуномодулирующими препаратами.

Для коррекции иммуносупрессии используют также стимуляторы выработки интерферонов (циклоферон, тилорон, неовир, инозин пранобекс, ликопид и др.).

Проводится поиск новых лекарственных препаратов и методов лечения герпесвирусной инфекции [47].

Реконвалесценты, перенесшие тяжелые формы герпетической инфекции, а также дети с рецидивирующим течением герпеса подлежат диспансерному наблюдению. Рекомендуемые сроки наблюдения колеблются в зависимости от клинической формы и тяжести перенесенной инфекции. При наличии органических поражений рекомендуется осуществлять диспансерное наблюдение в сроки от 6 до 36 мес. При рецидивирующем ВГЧ-1 – 1 раз в 3 мес до ремиссии. Наблюдение ребенка целесообразно проводить с участием педиатра, инфекциониста и, при необходимости, иммунолога.

Анализ публикаций позволяет с оптимизмом оценивать возрастающие возможности оказания помощи детям с сочетанной инфекцией, вызванной респираторными вирусами и герпесвирусами. Однако до полного успеха еще далеко. Снижение эффективности лечения данной группы детей, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено: отсутствием алгоритма рационального выбора иммунотропной терапии, нарушением начала сроков лечения и этапности противовирусной этиотропной терапии, несоблюдением длительности курсов лечения, применением нерациональных доз и схем приема препаратов, а также другими факторами.

На наш взгляд, основными проблемами являются: недостаточное внедрение в широкую практику современных возможностей ведения таких пациентов, отсутствие общепринятых критериев для определения необходимости углубленного обследования и выбора алгоритмов междисциплинарного ведения, обеспечивающих преемственность между педиатрами первичного звена и узкими специалистами (инфекционистами и иммунологами детского профиля).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Далее приводим описание клинического случая, иллюстрирующего существующие возможности ведения пациента с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией, имеющей клинические проявления ОРИ на начальном этапе заболевания, на базе многопрофильного детского стационара.

В стационар поступил мальчик 7 лет, вес 25 кг, рост 127 см. Родители предъявляли жалобы на повышение температуры тела, затрудненное носовое дыхание, боли в горле.

Анамнез заболевания. В течение 2 суток температура тела была повышена до 39,0°C, наблюдался насморк, боли в горле, кашель. Ребенок осмотрен педиатром на дому, даны рекомендации по лечению (местные антисептики для полоскания горла, обильное питье, жаропонижающие, при подъеме

температуры выше 39°C – вызов бригады скорой помощи). Температура на фоне приема жаропонижающих препаратов снижалась до 37,8°C. В ночь перед госпитализацией температура вновь повысилась до 39°C, что сопровождалось затруднением носового дыхания, одышкой, вялостью. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение инфекционного стационара.

Анамнез жизни. Ребенок перенес аденопатию и частичную тонзиллотомию в возрасте 3 лет, инфекционный мононуклеоз в 4 года, ветряную оспу в 6 лет, частые ОРИ и ангины (в течение последних 6 мес – 5 раз). В посеве из зева выделен *Streptococcus pyogenes*. Последний эпизод ОРИ был 1 мес назад: повышение температуры до 39°C, боль в горле, насморк в течение 2 дней. Со 2-го дня заболевания амбулаторно получал панцеф в течение 8 дней, полоскание горла растворами фурациллина, мирамистина. Родители самостоятельно давали тонзилотрен. На фоне терапии в течение недели клинические проявления регрессировали в течение 1 нед.

За последние 6 мес принимал антибиотики: кларитромицин, зиннат, панцеф.

Вакцинация – по возрасту. Вакцинация против пневмококка, гриппа не проводилась.

Контакты с инфекционными больными родителями отрицают.

Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Питание удовлетворительное.

Симптомы интоксикации умеренно выражены: вялый, аппетит снижен. На момент осмотра температура тела 37,8°C. Кожные покровы нормальной влажности, бледно-розовые, чистые от сыпи. Шейные лимфатические узлы увеличены до 1,5–2,0 см, безболезненные; подчелюстные – увеличены до 1,5 см с двух сторон, умеренно болезненные. Слизистая оболочка полости рта чистая, гиперемированная. Слизистая оболочка небных дужек и задней стенки глотки гиперемирована; миндалины увеличены до II степени, гиперемированы, отечны; налета на миндалинах нет. Голос не изменен.

Носовое дыхание затруднено из-за слизистого отделяемого.

Частота дыхательных движений 20 в минуту. SpO₂ 99%. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет.

Частота сердечных сокращений 91 в минуту; тоны сердца звучные, ритмичные; сердечные шумы не выслушиваются.

Язык влажный, розового цвета, без налета. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул оформленный.

Со стороны других органов и систем патологических изменений не выявлено.

Диагноз при поступлении: «J06.9 Острая респираторная вирусная инфекция. Инфекционный токсикоз».

Инструментальная диагностика. Рентгенография легких в день поступления: легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен больше в нижних внутренних отделах справа. Корень правого легкого малоструктурный, корень левого легкого не виден за тенью средостения. Тень сердца с четким, ровным контуром, не расширена в поперечнике. Выбухает дуга легочной артерии. Купол диафрагмы имеет четкие контуры, расположен на обычном уровне. Латеральные синусы свободные. Заключение: очаговых и инфильтративных изменений легких не выявлено.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови представлен в табл. 4. Биохимические показатели крови при поступлении и выписке – без патологии. Уровень С-реактивного белка повышен: при поступлении – 20,04 мг/л; при выписке – 12,4 мг/л (при норме 0,00–5,00 мг/л).

Анализ мочи при госпитализации и выписке – без патологии.

Посев из зева на микрофлору в 1-й день госпитализации не выявил патологических микроорганизмов, включая возбудителя дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*).

При исследовании сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на 2-е сутки после поступления был выявлен повышенный уровень IgG к *Cytomegalovirus hominis* (98,90 МЕ/мл, референсное значение >15 МЕ/мл), IgA к *Mycoplasma pneumoniae* (коэффициент позитивности антител (КП) – 1,87, референсное значение >1,1), IgM и IgG к ВЭБ (КП – 1,70 и 8,00 соответственно, референсное значение >1,1) и пограничный уровень IgG к *Mycoplasma pneumoniae* (КП – 0,91, референсное значение >0,90). Содержание IgA, IgM, IgG к *Chlamidia pneumoniae*, IgM, IgG к *Herpes simplex virus* и IgM к ЦМВ было в пределах нормы.

При исследовании мазка со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР на 2-е сутки после поступления обнаружены ДНК ВЭБ, ВГЧ-6, не обнаружены РНК вируса гриппа А (H1N1, H3N2; H5N1), РНК вируса гриппа В, РНК парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов, ДНК бокавируса, ДНК аденовирусов, РНК риновирусов, РНК РС-вируса, РНК метапневмовируса, РНК коронавируса, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ЦМВ.

При исследовании сыворотки крови методом ПЦР на 2-е сутки после поступления не обнаружены ДНК ВЭБ, ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-6, ЦМВ.

Уровень антистрептолизина О – 20,0 МЕ/мл (референсные значения 0,0–250,0 МЕ/мл).

Окончательный **диагноз:** «Острая респираторная инфекция вирусно-бактериальной этиологии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus* 6). Персистирующая герпесвирусная микст-инфекция (ВЭБ, ЦМВ), без активации».

Таблица 4. Показатели общего анализа крови у ребенка 7 лет с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией

| Показатель | В день госпитализации | При выписке | Референсные значения |
|---|-----------------------|-------------|----------------------|
| Скорость оседания эритроцитов (по Панченкову), мм/ч | 18,0 | 4,0 | 2,0–10,0 |
| Относительное количество моноцитов, % | 12,3 | 10,6 | 3,0–11,0 |
| Абсолютное количество моноцитов, $10^9/л$ | 2,20 | 0,60 | 0,60–1,00 |
| Относительное количество лимфоцитов, % | 27,7 | 52,3 | 30,0–46,0 |
| Абсолютное количество лимфоцитов, $10^9/л$ | 4,20 | 3,00 | 2,10–3,00 |
| Относительное количество нейтрофилов, % | 65,0 | 37,1 | 47,0–72,0 |
| Абсолютное количество нейтрофилов, $10^9/л$ | 8,6 | 2,2 | 2,0–5,5 |
| Количество тромбоцитов, $10^9/л$ | 362 | 363 | 160–390 |
| Гематокрит, % | 36,7 | 35,5 | 32,0–45,0 |
| Гемоглобин общий, г/л | 129 | 133 | 115–150 |
| Количество эритроцитов, $10^{12}/л$ | 4,41 | 4,66 | 3,50–4,70 |
| Количество лейкоцитов, $10^9/л$ | 12,8 | 5,8 | 4,3–9,5 |

Лечение в стационаре. Местно применяли оксиметазолин (по 2 кап. интраназально 3 раза в сутки), полоскание зева местным антисептиком (водным раствором хлоргексидина в количестве 50 мл 3 раза в сутки).

Антибактериальная терапия: цефтриаксон (1 г внутривенно 2 раза в сутки из расчета 80 мг/кг/сут в течение 7 дней). После выявления маркеров микоплазменной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*) к схеме терапии добавлен кларитромицин (125 мг внутрь 2 раза в день в течение 5 дней).

Интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН®) вводили в дозе 150 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Инфузионная терапия проводилась с целью улучшения микроциркуляции, дезинтоксикации (400 мл физиологического раствора, 200 мл декстрозы) в течение 2 суток.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в клиническом состоянии пациента: купирование признаков инфекционного токсикоза к 3-м суткам терапии, нормализация температуры на 4-е сутки госпитализации, отсутствие болезненных ощущений в горле, уменьшение признаков воспалительных изменений слизистой оболочки ротоглотки на 6-е сутки лечения.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на долечивание в поликлинику по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и врача-инфекциониста на 8-е сутки после поступле-

ния в стационар с рекомендациями: продолжить курс интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®), эубиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) в течение 10–14 дней.

С целью иммунокоррекции ребенку назначен курс терапии индуктором интерферона циклофероном (меглюмина акридонацетатом) в дозе 150 мг внутрь 1 раз в день за 30 мин. до еды в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-й день курса.

Рекомендовано наблюдение инфекциониста по месту жительства по поводу персистирующей герпесвирусной инфекции и общий клинический анализ крови через 5–7 дней при амбулаторном приеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок поступил в инфекционное отделение с клиникой ОРИ и инфекционного токсикоза. У него не было характерных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ (характерной ангины, атипичных мононуклеаров). Анамнестические сведения содержали определенную информацию о возможном наличии у пациента герпесвирусной инфекции (перенесенный в 4 года инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа в 6 лет, частые ОРИ и ангины). Однако без лабораторного подтверждения диагноз не мог быть обоснован. И только возможности современного инфекционного стационара позволили осуществить идентифика-

цию возбудителя, приблизиться к пониманию этиологии текущего ОРВИ и причин персистирующих инфекций. Выявление маркеров репликации (размножения) ВЭБ и ВГЧ-6, серологических маркеров возбудителей микоплазменной инфекции *Mycoplasma pneumoniae* позволяет рассматривать текущее состояние пациента как сочетанную вирусно-бактериальную инфекцию, которая требует и противовирусной, и антибактериальной, и неспецифической иммунокорректирующей терапии. К сожалению, специфическая противовирусная терапия для ВЭБ не разработана, а вопрос целесообразности специфической терапии в отношении ВГЧ-6 (ганцикловир, валганцикловир) при имеющихся минимальных показателях его активности может быть объективно решен только путем оценки вирусной нагрузки или в процессе динамического наблюдения за пациентом. Таким образом, обоснованным неспецифическим противовирусным лечением было локальное и системное применение интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®).

Быстрый регресс клинических проявлений заболевания и нормализация лабораторных показателей у ребенка стали подтверждением эффективности выбранной тактики. Улучшение состояния позволило выписать пациента из стационара на 8-е сутки и продолжить лечение в амбулаторных условиях. При этом проведена смена антибактериальной терапии и переход от непосредственного назначения препаратов интерферона к применению индукторов его выработки.

Ребенок нуждается в пристальном динамическом наблюдении на предмет возможной активизации ВЭБ и ВГЧ-6. Кроме того, выявленный в процессе обследования высокий уровень IgG ЦМВ свидетельствует недавно перенесенной цитомегаловирусной инфекции, которая имеет высокую вероятность рецидивирования и субклинического течения, что также требует соответствующего контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование ЧБД на наличие у них возбудителей рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций – важный элемент современного ведения данной группы пациентов. Выделение среди них группы пациентов с рецидивирующей и/или персистирующей герпесвирусной инфекцией, которая может протекать под маской ОРВИ, тонзиллита, фарингита или в субклинической форме, является основанием для назначения им комплексной терапии этиотропными и иммуномодулирующими препаратами, что существенно расширяет возможности лечения.

В дальнейшем эта группа пациентов нуждается в динамическом наблюдении с участием педиатра, инфекциониста и клинического иммунолога и, при наличии показаний, в специализированном дообследовании и лечении. ■

Литература

1. Детские инфекции. Справочник практического врача / под ред. проф. Л.Н. Мазанковой. 3-е изд., перераб. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2021. 328 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021.
3. Clinical virology manual. Fifth edition / ed. by M.J. Loeffelholz, R.L. Hodinka, S.A. Young, B.A. Pinsky. ASM Press, 2016. DOI: 10.1128/9781555819156.
4. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации (утв. Минздравом России). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324522/.
5. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: проект клинических рекомендаций. 2021. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0_1.06.2021.pdf
6. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики // Справочник поликлинического врача. 2016. № 5. С. 6–11.
7. Иммуноterapia : руководство для врачей / под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с.
8. Викулов Г.Х. Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни // Инфекционные болезни. 2019. Т. 17, № 4. С. 79–91.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : государственный доклад. М. : Роспотребнадзор, 2019.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году : государственный доклад. М. : Роспотребнадзор, 2021.
11. Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. М., 2009. 528 с.
12. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Медицинские новости. 2018. № 5. С. 52–59.
13. Часто болеющие дети: все ли решено? / А.Л. Заплатников [и др.] // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 206–214.
14. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации / Н.А. Коровина [и др.]. М., 2011. 68 с.
15. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. 165 с.
16. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide // Archives of Pediatric Infectious Disease. 2016. Vol. 4. e31039. DOI: 10.5812/pedinfec.31039.
17. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Часто болеющие дети и тактика педиатра // Здоровье ребенка. 2013. №6 (49). С. 70–76.

18. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? // *Лечащий врач*. 2014. № 10. С.56–60.
19. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор) // *Terra Medica*. 2014. № 1. С. 55–69.
20. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» // *Педиатрия*. 2016. № 4 (95). С. 209–215.
21. Башина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2006. 48 с.
22. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус // *Медицинский вестник Юга России*. 2018. Т. 9, № 3. С. 37–43.
23. Martin-Loeches I. Bronchitis // *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention* / ed. by M. Jesenak [et al.]. In Tech, 2011.
24. Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей. Колонка главного редактора // *Педиатрия*. 2012. № 2 (91). С. 6–8.
25. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М., 2011. 688 с.
26. Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями // *Альманах клинической медицины*. 2017. № 1 (145). С. 8–13.
27. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 2. С. 72–77.
28. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко [и др.] // *Детские инфекции*. 2010. Т. 9, № 3. С. 7–9.
29. Околышева Н.В. Клинико-вирусологическая характеристика герпесвирусных инфекций и эффективность иммуномодулирующей терапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.
30. Демина О.И. Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021.
31. Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ. Маркеры герпесвирусных инфекций у детей с острыми респираторными заболеваниями и персонала инфекционного отделения // *Лечение и профилактика*. 2015. № 4. С. 77–80.
32. Опыт лечения препаратом гроприносин (инозином пранобексом) герпес-вирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом / М.С. Савенкова [и др.] // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019. № 4. С. 51–57.
33. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2015. 91 с.
34. Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / А.С. Акмеева [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. 2021. Т. 66, № 5–6. С. 35–39.
35. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // *Педиатрия*. 2017. Т. 96, № 4. С. 42–47.
36. Абдурахмонов М.А. Косимова Р.И., Мирзакаримова Д.Б. Клинико-лабораторные характеристики герпетических инфекций у детей // *Проблемы современной науки и образования*. 2021. № 11 (168). С. 85–88.
37. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпromетированных детей / И.В. Нестерова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2013. № 2 (27). С. 26–32.
38. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S.G. Tangye [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. 2022 Jun 24. P. 1–35.
39. *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention* / ed. by M. Jesenak [et al.]. In Tech, 2011.
40. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection / M. Alsharifi [et al.] // *Journal of Immunology*. 2006. Vol. 177. № 5. P. 3235–3241.
41. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *Journal of General Virology*. 2008. Vol. 89, Pt. 1. P. 1–47.
42. Камбачокова З.А. Рецидивирующие инфекции, вызванные вирусами простого герпеса : расстройства иммунитета, окислительных процессов и антиоксидантной защиты, и их коррекция : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2012. 45 с.
43. Ковальчук Л.В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете // *Лекции по педиатрии. Иммунология*. М. : РГМУ, 2010. С. 18–34.
44. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 356.
45. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. Т. 55, № 4. С. 4–18.
46. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. (утв. Минздравом России). 2022. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html.
47. New composition of tungsten has a broadrange of antiviral activity / H. Avagyan [et al.] // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2020. Vol. 30. P. 1–10.