

Локальная интерферонотерапия у детей с врожденными расщелинами губы и неба на разных этапах хирургического лечения

М. Н. Митропанова

Проблема лечения и реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, является сложнейшей задачей и не теряет своей актуальности. Клинический анализ состояния детей с врожденными расщелинами губы и неба, находившихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет дети переносили 8 и более эпизодов осложненных и неосложненных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпрометированности [1–3]. Одним из приоритетных направлений в лечении таких детей является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновременном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы.

Патология системы интерферонов (ИФН) врожденного или приобретенного происхождения весьма многообразна. Многочисленными исследованиями последних лет убедительно показано существование первичных и вторичных, приобретенных нарушений в системе ИФН, которые клинически проявляются нетипично протекающими вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. При этом развитие необычной клинической симптоматики следует за изменениями в системе ИФН, происходящими как на клеточном, так и на молекулярном уровнях. Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпрометированных детей с вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используется рекомбинантный ИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантами — Виферон®, что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим характером его действия [4–7].

Следует отметить, что в случае развития повторных ОРВИ с успехом используется глюкозмурамилдипептид (Ликопид) бактериальный иммуномодулятор, в состав которого входит полусинтетический аналог минимального биологически активного фрагмента клеточной стенки бактерий. В целом иммуномодуляторы бактериального происхождения имеют мультинаправленный механизм действия, который обусловлен стимуляцией фагоцитов, естественных клеток-киллеров (ЕКК) и повышением продукции интерферона, что позволяет назначать их также и при бактериальных осложнениях ОРВИ или при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов. При этом показано, что бактериальные иммуномодуляторы потенцируют эффект антибиотиков при их одновременном использовании [8–12].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности разработанной программы локальной интерферонотерапии, включенной в комплекс реабилитационных мероприятий, у иммунокомпрометированных детей с врожденными расщелинами губы и неба, на разных этапах хирургического лечения.

Материалы и методы исследования

Под нашим клиническим наблюдением находились дети (20 мальчиков и девочек) в возрасте от 1 до 3 лет с врожденной расщелиной губы и неба, имеющие клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, которые составили группу 1.

В группу 2 вошли 30 детей с врожденной расщелиной губы и неба (после хейлопластики, до и после велопластики и/или уранопластики), имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). Всем детям этой группы проведено исследование состояния иммунной системы до и после применения локальной интерферонотерапии носо- и ротоглотки, в т. ч. и после проведения хирургического лечения.

Группу контроля составили 20 условно-здоровых детей обоего пола, соответствующего возраста.

Проведено тестирование состояния Т-клеточного ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$), ЕКК — $CD3^-CD16^+CD56^+$, определялся уровень сывороточных IgA-, IgG-, IgM-звеньев, по сравнению с группой контроля. Исследование фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Нестерова И. В. и др., 1992), тестировали содержание активно-фагоцитирующих нейтрофилов — относительное (% ФАН) и абсолютное количество (ФАН абс.); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (% П), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ, с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического

потенциала, тестирулась с использованием функциональных нагрузочных тестов в системе *in vitro*. В зависимости от уровня активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс — СЦИ, рассчитывался коэффициент мобилизации — КМ: % ФПКст(NBTст).%ФПКсп(NBTсп.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Ме [Q1; Q3]). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Группа детей 1 (20 мальчиков и девочек в возрасте от 1 до 3 лет с врожденной расщелиной губы и неба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения. Проведение различных этапов хирургического лечения часто осложнялось нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре, затяжным периодом реабилитации.

Группа детей 2 (30 девочек и мальчиков в возрасте от 1 до 3 лет) с врожденной расщелиной губы и неба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения.

Таким образом, в обеих исследуемых группах детей имели место клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (табл. 1).

Таблица 1			
Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом	Частота встречаемости (в процентах) в группе 1, не получавшей локальную терапию гелем Виферон®	Частота встречаемости (в процентах) в группе 2 до проведения локальной терапии гелем Виферон®	Достоверность различий между группами 1 и 2 $p1 > 0,05$ $p2 < 0,001$
Повторные ОРВИ от 12 и более раз в год	У 81,20 ± 5,6% пациентов	У 83,15 ± 4,8% пациентов	$p < 0,001$
ОРВИ, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год):			$p > 0,05$
• хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита	80,12 ± 3,2% 72,32 ± 2,3%	84,17 ± 4,6% 75,15 ± 2,7%	$p > 0,05$
• количество курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения	8,96 ± 0,12	9,06 ± 0,12	$p > 0,05$

Оценка состояния иммунной системы у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на этапном лечении, показала наличие дефектов клеточного противовирусного иммунитета: выраженный дефицит клеток с цитотоксической активностью — CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов и ЕКК. Кроме того, имело место отсутствие адекватного ответа на инфекционный воспалительный процесс со стороны IgM и IgG на фоне высокого уровня IgA и нарушения фагоцитарной и микробицидной функции НГ, проявляющихся дисбалансом поглотительной и киллинговой активности с нарушением микробицидной активности. Не исключено, что эти нарушения могут носить врожденный характер. Установленные дефекты функционирования иммунной системы (врожденные или приобретенные) обуславливают необходимость включения иммунотропной терапии на различных этапах хирургического лечения с целью увеличения эффективности реабилитации пациентов с расщелинами губы и неба, заключающейся в профилактике послеоперационных осложнений и повторных респираторных инфекций, возможности реставрации нарушений в иммунной системе [13–16].

Учитывая выявленные дефекты функционирования противовирусного иммунитета, наличие клинических критерииев иммунодефицита с инфекционным синдромом и особенности клинического статуса пациентов, находившихся на разных этапах хирургического лечения врожденной расщелины губы и неба, нами разработана программа локальной интерферонотерапии с целью профилактики возникновения ОРВИ и снижения частоты возникновения бактериальных инфекций носо- и ротовой полости, а также частоты возникновения послеоперационных осложнений.

У детей группы 2 был использован локально рекомбинантный ИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантом (α -токоферола ацетат) — гель Виферон® — смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и в течение 1 месяца после хирургического лечения, начиная со вторых послеоперационных суток.

Общая продолжительность курса локальной интерферонотерапии до и после хирургического лечения составила 1

месяц и 10 дней (табл. 1).

Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов: цефтриаксон (Лифаксон, Цефаксон, Азаран) и др. Доза препарата и длительность применения определялись возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

После проведения комплексного лечения с включением локальной интерферонотерапии рекомбинантным ИФН- α 2b — гелем Виферон® детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на разных этапах хирургического лечения, установлены следующие изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Так, после проведения локальной интерферонотерапии у детей группы 2 отмечена нормализация ранее повышенного общего количества лейкоцитов с 7×10^9 [6,35; 8,1] до 6×10^9 [5; 7,75] против $5,8 \times 10^9$ [5,39; 5,96] в контроле, абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) с $2,87 \times 10^9$ [2,4; 3,11] до $2,11 \times 10^9$ [1,57; 3,32] против $1,87 \times 10^9$ [1,7; 2,13] в контроле. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов уменьшилось до уровня контроля абсолютное содержание $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов (с $1,91 \times 10^9$ [1,58; 2,14] до $1,25 \times 10^9$ [0,95; 1,93] против $1,12 \times 10^9$ [0,94; 1,41] в контроле), что сгладило дисбаланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью — ИРИ 1,89 [1,5; 2,36] до лечения 1,77 [1,55; 1,93] после лечения против 1,47 [1,35; 1,73] в контроле. При имеющемся существенном дефиците относительного (в 2,2 раза) и абсолютного (в 1,6 раза) количества $CD3^-CD16^+CD56^+$ — ЕКК, отвечающих за цитотоксические клеточные реакции, выявлена лишь тенденция к повышению их количества, однако восстановления этих клеток до показателей здоровых детей не произошло (ЕКК% с 4,75% [3,73; 6,53] до 6,75% [3,97; 8,93] против 10,3% [8,98; 15,58] в контроле и ЕКК абс. с $0,19 \times 10^9$ [0,17; 0,28] до $0,21 \times 10^9$ [0,1; 0,41] против $0,35 \times 10^9$ [0,2; 0,43] в контроле). Снизилось абсолютное количество $CD3^-CD19^+$ В-лимфоцитов с 1×10^9 [0,91; 1,15] до $0,79 \times 10^9$ [0,49; 1,2] против $0,51 \times 10^9$ [0,33; 0,68] в контроле, и при этом изменения в гуморальном иммунитете связаны со снижением уровня сывороточного IgA с 1,83 г/л [1,44; 1,84] до 1,33 г/л [1,1; 1,8] против уровня контроля 1,38 г/л [1,11; 1,68] и восстановлением сниженнных уровней сывороточных IgM и IgG (табл. 2).

Таблица 2
Программа комплексного лечения на этапах хирургической реабилитации иммунокомпрометированных детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба

Группа детей	Антибактериальная терапия	Схема интерферонотерапии
2-я группа — дети в возрасте от 1 до 3 лет (после хейлопластики, до и после велопластики и/или уранопластики)	Группа цефалоспоринов: цефтриаксон (Лифаксон, Цефаксон, Азаран) и др. Доза препарата и длительность применения определялись возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений	Гель Виферон® локально: смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день: • до хирургического лечения в течение 10 дней; • после хирургического лечения в течение 1 мес, начиная со вторых послеоперационных суток

В результате проведенного лечения, включающего локальную терапию гелем Виферон®, увеличилось до контрольных значений как относительное и абсолютное количество циркулирующих НГ (НГ%, НГ абс.) с 28% [27; 33]; $1,96 \times 10^9$ [1,74; 2,15] до 35% [30; 38]; $2,1 \times 10^9$ [1,5; 2,95] против 40% [32; 42]; $2,43 \times 10^9$ [1,86; 2,48] в контроле, так и содержание активно фагоцитирующих НГ (% ФАН, ФАН абс. — с 42% [40; 48]; $0,9 \times 10^9$ [0,84; 0,96] до 54% [53; 58]; $1,13 \times 10^9$ [0,8; 1,71] против 58% [54; 68]; $1,44 \times 10^9$ [1,08; 1,58] в контроле соответственно). При этом и показатели поглощающей способности НГ (ФЧ, ФИ), и показатели, характеризующие переваривающую способность НГ, не изменились по отношению к таким же показателям детей группы 1 до лечения и относительно здоровых детей. Выявленная до лечения напряженность NADPH-оксидазной микробицидной активности НГ в спонтанном NBT-тесте до лечения (СЦИсп — 0,32 [0,25; 0,4], %ФПКсп — 11 [8; 13]) несколько снизилась после лечения СЦИсп — 0,24 [0,14; 0,24], %ФПКсп — 5 [4,3; 7], но оставалась выше показателей здоровых детей (СЦИсп — 0,09 [0,05; 0,12], %ФПКсп — 2 [1; 3]) и при дополнительной антигенной нагрузке сохранялся адекватный ответ NADPH-оксидаз, что отразилось в тенденции к нормализации КМ (с 0,88 [0,88; 1,33] до 1,54 [1,67; 2,07] против 2,5 [1,5; 3,5] у здоровых детей соответствующей возрастной группы (рис.).

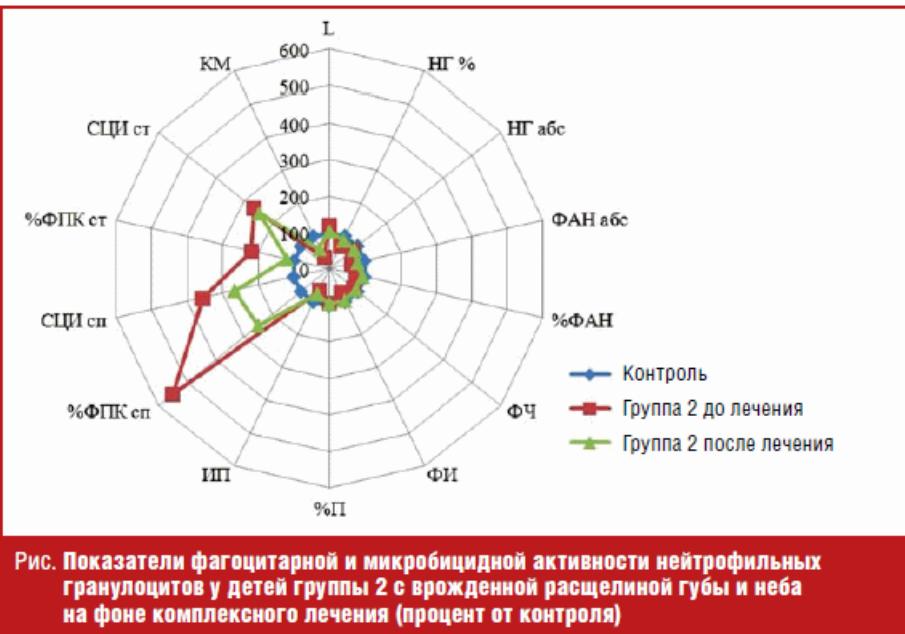


Рис. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля)

Проведение комплексного лечения позволяет компенсировать нарушения, обусловленные как функциональной незрелостью иммунной системы, так и формированием различных дефектов ввиду наличия частых респираторных инфекций на фоне врожденной расщелины губы и неба. Выявлены позитивные изменения изучаемых иммунологических показателей у детей группы 2 прежде всего со стороны Т-клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной функции НГ, что клинически сопровождалось отсутствием различных осложнений послеоперационного периода, в том числе сокращением респираторной заболеваемости (табл. 3).

Показатели, характеризующие состояние иммунной системы	Таблица 3					
	Контрольная группа		Группа 2 до лечения		Группа 2 после лечения	
	Ме [Q1; Q3]	Абс.	Ме [Q1; Q3]	Абс.	Ме [Q1; Q3]	Абс.
L		5,8 [5,39; 5,96]		7 [6,35; 8,1]		6 [5; 7,75]
Лимфоциты	50 [43,25; 60,5]	2,9 [2,5; 3,21]	58 [54,5; 65]	4,16 [3,81; 4,5]	51 [48,2; 59]	3,06 [2,41; 4,57]
CD3*CD19-	70,5 [61,03; 72,9]	1,87 [1,7; 2,13]	66,2 [64,85; 70,2]	2,87 [2,4; 3,11]	69 [65; 72,6]	2,11 [1,57; 3,32]
CD3*CD4+	41 [39,95; 42,73]	1,12 [0,94; 1,41]	43,6 [41,9; 47,65]	91 [1,58; 2,14]	41 [39,5; 42,3]	1,25 [0,95; 1,93]
CD3*CD8+	27,9 [25,93; 30,6]	0,73 [0,61; 0,8]	22,7 [20,75; 28,3]	1 [0,8; 1,09]	23,2 [20,5; 27,3]	0,71 [0,49; 1,25]
CD3*CD4+/CD3*CD8+	1,47 [1,35; 1,73]		1,89 [1,5; 2,36]		1,77 [1,55; 1,93]	
CD3*CD19+	17,2 [14,23; 19,88]	0,46 [0,33; 0,68]	24,7 [23,45; 25,15]	1,06 [0,91; 1,15]	23,7 [20,45; 26,15]	0,73 [0,49; 1,20]
CD3*CD16*CD56+	10,3 [8,98; 15,58]	0,3 [0,2; 0,43]	4,75 [3,73; 6,53]	0,185 [0,17; 0,28]	6,75 [3,97; 8,93]	0,21 [0,10; 0,41]
IgA	1,32 [1,11; 1,68]		1,83 [1,44; 1,84]		1,33 [1,1; 1,8]	
IgM	1,32 [1,21; 1,41]		1,06 [0,91; 1,3]		1,16 [0,91; 1,3]	
IgG	12,12 [11,01; 13,89]		10,43 [10,35; 10,77]		10,27 [10; 10,77]	
НГ	40 [32; 42]	2,43 [1,86; 2,48]	28 [27; 33]	1,96 [1,74; 2,67]	35 [30; 38]	2,10 [1,50; 2,95]
ФАН	58 [54; 68]	1,44 [1,08; 1,58]	42 [40; 48]	0,9 [0,84; 0,96]	54 [53; 58]	1,13 [0,80; 1,71]
ФЧ	5 [4,2; 5,6]		4,2 [3,9; 4,4]		4,6 [4,23; 4,88]	
ФИ	2,5 [1,86; 3,84]		1,8 [1,7; 2,03]		2,4 [1,7; 2,5]	
%П	55,2 [53,51; 57,6]		51,6 [51,1; 55,1]		52,6 [52,1; 55,1]	
ИП	1,7 [1,3; 2,33]		1,1 [1,06; 1,2]		1,3 [1,26; 1,37]	
НВТ-тест	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ
Спонтанный	2 [1; 3]	0,09 [0,05; 0,12]	11 [8; 13]	0,32 [0,25; 0,4]	5 [4,3; 7]	0,24 [0,14; 0,24]
Стимулированный	5 [4; 7]	0,15 [0,07; 0,24]	11 [8; 15]	0,4 [0,28; 0,5]	6 [4; 6]	0,37 [0,29; 0,4]
КМ		2,5 [1,5; 3,5]		0,88 [0,88; 1,33]		1,54 [1,67; 2,07]

Включение в комплексное лечение локальной интерферонотерапии гелем Виферон® продемонстрировало выраженный клинический эффект, выражавшийся в снижении частоты ОРВИ в $75,18 \pm 2,335\%$ случаев, а также частоты обострений хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей в $63,14 \pm 4,53\%$ случаев, уменьшении количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) у всех пациентов этой группы — 100,00% случаев, более быстром заживлении послеоперационной раны у всех пациентов, сокращении времени пребывания в стационаре на $25,34 \pm 0,98\%$ по сравнению с группой 1, не получавшей локальную терапию гелем Виферон® ($p < 0,001$), снижении длительности применения антибактериальных препаратов у $92,0 \pm 5,8\%$ детей по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$), эффективность реабилитации возросла в 100% случаев (табл. 4). Кроме того, сокращение в 2,5–3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время оперативного лечения, а также профилактировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Клиническая эффективность локальной терапии гелем Виферон® у детей группы 2, с врожденными расщелинами верхней губы и неба		Таблица 4
Позитивные клинические эффекты локальной интерферонотерапии гелем Виферон®	Частота встречаемости в группе 2 после применения разработанной программы локальной терапии гелем Виферон®	
Снижение частоты ОРВИ	В 75,18 ± 2,33% случаев	
Уменьшение количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции	В 63,15 ± 4,53% случаев	
Уменьшение количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов)	В 100,00% случаев	
Более быстрое заживление послеоперационной раны	В 100,00% случаев	
Сокращение времени пребывания в стационаре (с 10–12 до 6–7 дней)	На 25,34 ± 0,98% по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$)	
Снижение длительности применения антибактериальных препаратов (в днях)	У 92 ± 5,8% детей по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$)	
Улучшение эффектов реабилитации	В 100% случаев	

Выводы

1. Анализ состояния иммунной системы при врожденной расщелине губы и неба у иммунокомпрометированных детей, находящихся на разных этапах реабилитации, позволил выявить различные нарушения, проявляющиеся дисбалансом противовирусного и противобактериального иммунитета: снижением ЕКК CD16⁺CD56⁺, снижением цитотоксических Т-лимфоцитов, неадекватным ответом со стороны IgG и IgM на фоне повышения уровня сывороточного IgA, дефектом фагоцитарной функции НГ, напряженностью микробицидной активности НГ.
2. Разработанная тактика локальной интерферонотерапии, проводимой с использованием геля Виферон®, позволила достичь умеренного позитивного модулирующего эффекта относительно всех звеньев иммунной системы.
3. Включение в комплексное лечение локальной интерферонотерапии гелем Виферон® продемонстрировало выраженный протективный клинический эффект, выражавшийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, снижении длительности применения антибактериальных препаратов, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции.
4. Позитивная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии в процессе этапной реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба позволяет, в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям.

Литература

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // Am. J. Pathol. 2005. Vol. 167. P. 141–149.
2. Marie-P. J. Osteoblasts and bone formation/Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone. Stamford, CT (USA): JAI Press, 1999. № 5 B. P. 401–427.
3. Seibel M. J., Robins S. P., Bilezikian J. P. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2 nd ed. Elsevier, San Diego, 2006. P. 919.
4. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Тараканов В. А., Ковалева С. В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Capricorn Publishing Inc., 2004.
5. Захарова И. Н., Чебуркин А. В., Малиновская В. В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009: 4 (6): 38–45.
6. Карапулов А. В., Кокушков Д. В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007: 6 (4): 68–74.
7. Учайкин В. Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья). Информационное письмо. М., 2012.
8. Нестерова И. В., Клещенко Е. И., Ковалева С. В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 86–93.
9. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Абрамова Н. А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // Аллергология и иммунология. 2012; 1 (1): 20–27.
10. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // Российский аллергологический журнал. 2013; 2 (2): 213–216.
11. Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kolesnikova N. V., Kleshchenko E. I., Shinkareva O. N., Chudilova G. A., Lomtadidze L. V., Kokova L. N. Optimization of interferon-and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. In: Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. Medimond International Proceedings, 2013. P. 101–104.
12. Nesterova I., Klethshenko E., Alekseeva O., Sepiashvili R. Y Interferons and viruses: defense and attack. Interferon

- and immune-therapy in counter-defense against recurrent and latent viral and viral-bacterial infections In: Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application, Monduzzieditore. Medimond International Proceedings. 2011. P. 237–242.
13. Митропанова М. Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017, т. XVI, 2 (61), с. 79–83.
 14. Нестерова И. В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // Лечащий Врач. 2017. № 9. С. 66–76.
 15. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Шинкарева О. Н., Парфенов В. В., Кольцов В. Д. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // Педиатрия. 2014. Т. 93, № 3. С. 66–72.
 16. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. Fundamentals of osteoporosis. 3 rd ed., Vol. 1. Elsevier, San Diego, 2008. P. 1941.

М. Н. Митропанова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Контактная информация: mmmitropanova@mail.ru

Локальная интерферонотерапия у детей с врожденными расщелинами губы и неба на разных этапах хирургического лечения/ М. Н. Митропанова

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2018; Номера страниц в выпуске: 6-11

Теги: дети, челюстно-лицевая патология, иммунодефицит

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.