

# Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферонкорректирующей терапии

И. В. НЕСТЕРОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва

Рассмотрены различные нарушения в системе интерферонов (ИФН) — интерферопатии. Приводится разработанная автором классификация интерферопатий. Охарактеризованы клинические особенности интерферопатии I типа, ассоциированной с гиперпродукцией интерферона альфа — редкие генетические болезни Менделя, некоторые аутоиммунные заболевания, синдром иммунной дисрегуляции. Описаны разрабатываемые методы интерферонкорректирующей терапии. Таргетная терапия интерферопатий I типа, направлена на блокирование гиперпродукции ИФН $\alpha$ . Наиболее часто встречаются интерферопатии по типу дефицита ИФН: врожденные или приобретенные дефициты ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$  у детей и взрослых, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными или микобактериальными инфекциями. Пациентам с врожденным дефицитом ИФН $\alpha$  показана заместительная интерферонотерапия. При приобретенном дефиците ИФН $\alpha$  проводится дифференцированная интерферонкорректирующая терапия. Для проведения заместительной и интерферонкорректирующей терапии с хорошей клинической эффективностью используется безопасный, не имеющий побочных эффектов рекомбинантный человеческий ИФН $\alpha 2b$  в комбинации с антиоксидантами — ВИФЕРОН®.

**Ключевые слова:** интерферопатии; дефицит, гиперпродукция интерферонов; таргетная заместительная, интерферонкорректирующая терапия

**Для цитирования:** Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферонкорректирующей терапии. Детские инфекции. 2017.16(2): 50-53. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53

## Congenital and Acquired Interferonopathies: Differentiated Approaches to the Interferon-corrective Therapy

I. V. Nesterova

People's Friendship University of Russia, Moscow

Various disturbances in the interferon system (IFN) — interferonopathy are considered. The classification of developed by the author is given. The clinical features of Type I interferonopathy associated with the overexpression of type I interferons in the rare Mendelian genetic diseases, some autoimmune diseases, the immune dysregulation syndrome, are characterized. The developed methods of targeted therapy of type I interferonopathies aimed at blocking overexpression of type I interferons as hyperproduction IFN $\alpha$  are described. Interferonopathies most often occur as IFN deficiency: congenital or acquired IFN $\alpha/\beta$  and IFN $\gamma$  deficiencies in children and adults who are associated with atypical viral or mycobacterial infections. Patients with congenital IFN $\alpha$  deficiency are shown to have replacement interferon therapy. With the acquired deficiency of IFN $\alpha$ , differentiated interferon-corrective therapy is performed. For replacement and interferon-corrective therapy, it is used with good clinical efficacy, safe, no side effects, recombinant human IFN $\alpha 2b$  in combination with antioxidants — VIFERON®.

**Keywords:** interferonopathy; overexpression of type I interferons; congenital or acquired IFN $\alpha/\beta$  and IFN $\gamma$  deficiencies; targeted therapy; replacement, corrective interferon-therapy

**For citation:** Nesterova I.V. Congenital and Acquired Interferonopathies: Differentiated Approaches to the Interferon-corrective Therapy. Detskie Infekcii=Children's Infections. 2017.16(2): 50-53. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53

**Контактная информация:** Нестерова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР Медицинского института ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ; e-mail: inesterova1@yandex.ru

I.V. Nesterova, MD, Professor at the Department of Allergy and Immunology, «People's Friendship University of Russia», Moscow; e-mail: inesterova1@yandex.ru

УДК 615.37

Интерфероны (ИФН) играют центральную роль в иммунной защите против вирусной и бактериальной инфекции. При контакте с вирусами происходит активация ИФН I типа, индуцируемая паттерн-распознающими рецепторами врожденной иммунной системы, которые распознают патоген-ассоциированные нуклеиновые кислоты (РНК, ДНК). Далее ИФН I типа (ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ ) и II типа (ИФН $\gamma$ ) реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы (IFNAR и IFNGR). Быстрая секреция, а в дальнейшем и быстрый синтез ИФН I типа индуцирует активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством запуска секреции провоспалительных цитокинов и, таким образом, происходит активация клеточного и гуморального противовирусного им-

мунного ответа. При острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии антивирусного статуса, т.е. защищены от внедрения вирусов, и способны активно их обезвреживать. В течение последних 15 лет описаны врожденные генетические дефекты синтеза ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$ , дефекты рецепторов к ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  (IFNAR и IFNGR), которые сопровождаются клиническими проявлениями тяжелой вирусной и/или микобактериальной инфекции. Многочисленными исследованиями убедительно показано существование вторичных, приобретенных нарушений в системе ИФН, которые влекут за собой снижение противовирусной резистентности. Так, вирусы используют различные контрмеры для борьбы с системой

ИФН и способны повреждать синтез и продукцию ИФН на разных этапах интерферогенеза, а тяжелые вирусные инфекции приводят к её истощению и, как следствие, присоединению вторичной инфекции. При этом вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать действие уже синтезированных ИФН. Описаны приобретенные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих возвратными ОРВИ и различными хроническими герпесвирусными инфекциями. В последние годы в научной литературе появилось описание клинических особенностей интерферопатий I типа, ассоциированных с гиперпродукцией ИФН $\alpha$ , которые встречаются при редких генетических болезнях Менделя, некоторых аутоиммунных заболеваниях, синдроме иммунной дисрегуляции.

Таким образом, патология системы интерферонов весьма многообразна, однако, информация, представленная отечественными и зарубежными авторами, не очень хорошо систематизирована. Все известные на сегодняшний день нарушения системы ИФН, врожденного или приобретенного происхождения, включающие различные виды расстройств: дефицит, состояние неадекватного ответа при контакте с вирусами, бактериями, мутировавшими или опухолевыми клетками — парализис системы ИФН, гиперпродукция ИФН — это патология системы ИФН, — интерферопатии.

Базируясь на собственном опыте, опыте отечественных и зарубежных исследователей, нами разработана классификация интерферопатий, которая приводится ниже.

## Классификация интерферопатий

### Врожденные интерферопатии

#### 1. Дефицит интерферонов

- 1.1. Дефицит интерферона альфа (ИФН $\alpha$ );
- 1.2. Дефицит интерферона бета (ИФН $\beta$ );
- 1.3. Дефицит интерферона гамма (ИФН $\gamma$ );

#### 2. Гиперпродукция интерферонов

##### 2.1. Гиперпродукция ИФН $\alpha$ :

2.1.1. Аутовоспалительные синдромы и аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, системные васкулиты, дерматомиозит), синдром Дауна;

2.1.2. Интерферопатии I типа: Aicardi-Goutières syndrome, familial chilblain lupus, spondylenchondromatosis, proteasome-associated auto-inflammatory syndrome (PRAAS), Singleton-Merten syndrome (интерферопатии Менделя).

### Приобретенные — вторичные интерферопатии

#### 3.1. Дефицит интерферонов:

- 3.1.1. Дефицит интерферона альфа (ИФН $\alpha$ );
- 3.1.2. Дефицит интерферона бета (ИФН $\beta$ );
- 3.1.3. Дефицит интерферона гамма (ИФН $\gamma$ );

#### 3.2. Парализис системы интерферонов:

3.2.1. Блокада адекватного ответа интерферона альфа (ИФН $\alpha$ );

3.2.2. Блокада адекватного ответа интерферона бета (ИФН $\beta$ );

3.2.3. Блокада адекватного ответа интерферона гамма (ИФН $\gamma$ );

### 3.3. Гиперпродукция интерферонов:

#### 3.3.1. Цитокиновый шторм.

ИФН I типа синтезируются эпителиальными клетками, многими клетками иммунной системы, в том числе плазматитоидными дендритными клетками, распознающими чужие или собственные нуклеиновые кислоты. Генетические и молекулярные нарушения, имеющие место при редких болезнях Менделя, ассоциированы с гиперпродукцией ИФН I типа, возникающей вследствие врожденных нарушений внутриклеточного нуклеинового метаболизма, дефицита ДНК-азы или дефектов сенсорного распознавания нуклеиновых кислот. В результате этих расстройств в цитоплазме клеток происходит образование большого количества собственных нуклеиновых кислот. В ответ возникает активное распознавание ДНК и патологическая гиперпродукция ИФН I типа, которые запускают гиперактивацию аутоиммунитета, что приводит к развитию аутоиммунного воспаления, поражающего центральную и периферическую нервную систему, вызывающего поражения кожи и сосудов (васкулиты), костей и суставных поверхностей, легких и т.д. Таким образом, быстрая эффективная реакция иммунитета на чужеродные нуклеиновые кислоты позитивна, когда приводит к активации ИФН I типа во время вторжения патогенов и реализации противомикробной защиты, но крайне негативна, когда она происходит в ответ на гиперпродукцию собственной ДНК, возникающую в результате нарушений метаболизма собственных нуклеиновых кислот. Полученные данные о врожденных нарушениях внутриклеточного метаболизма нуклеиновых кислот и связанных с этим генетических и молекулярных дефектах, существенно расширяют понимание механизмов, которые защищают организм от иммунной гиперактивации, что в результате может позволить разработать новые терапевтические подходы к лечению аутовоспалительных расстройств и некоторых аутоиммунных заболеваний [1–3]. Генетические расстройства — болезни Менделя (Aicardi-Goutières syndrome, familial chilblain lupus, spondylenchondromatosis, proteasome-associated auto-inflammatory syndrome (PRAAS), Singleton-Merten syndrome), в результате которых возникает неадекватно высокая гиперпродукция ИФН I типа, сопровождающаяся определенным спектром клинических нарушений, называют интерферопатиями I типа. Некоторые неврологические, сосудистые и кожные симптомы, характерные для интерферопатий I типа при болезнях Менделя, присущи мультифакториальным болезням, таким, как системная красная волчанка (СКВ), системные васкулиты (СВ), аутоиммунные дерматомиозиты. Данные новых исследований позволяют лучше понять механизмы иммунопатогенеза этих аутоиммунных заболеваний, в основе которых также лежат интерферопатии I типа. Прогресс в понимании механизмов иммунопатогенеза позволяет определить точные цели для разработки новых терапевтических стратегий [1, 2]. В тоже

время, при таком первичном иммунодефиците, как синдром иммунной дисрегуляции, описана интерферопатия [4], которая манифестирует высокими уровнями ИФН $\alpha$  на фоне дефицита регуляторных Т-лимфоцитов, аномального функционирования В-клеток, дефектов «малых» нейтрофильных гранулоцитов (НГ) — НГ низкой плотности, которые характеризуются повышенной способностью к неттингу — легко формируют нейтрофильные экстрацеллюлярные сети — NET, в результате чего образовавшиеся ДНК-комплексы провоцируют повышение синтеза ИФН $\alpha$  [5, 6]. Эти нарушения наблюдаются, преимущественно, при СКВ. Разработаны новые подходы к лечению тяжелой СКВ и других интерферопатий I типа. Таргетная терапия моноклональными антителами (монАТ) в лечении интерферопатий I типа при СКВ: Sifalimumab, Rontalizumab против ИФН $\alpha$ , Anifrolumab против рецептора к ИФН $\alpha$  — IFNAR в настоящее время проходит 2 и 3 фазы клинических исследований [7–9].

Многочисленными исследованиями показано существование врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН, ассоциированных с низким уровнем продукции ИФН. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных молекул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН $\alpha/\beta$  (STAT1, UNC93B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1) и низкому уровню ИФН $\alpha/\beta$ . Описаны и уточнены дефицит ИФН $\gamma$ , дефекты его рецептора IFNGR1 (IFN- $\gamma$ R1) и дефицит ИЛ-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН $\gamma$  [10–12]. Врожденные нарушения в системе ИФН были глобально систематизированы в 2014 г. в фундаментальной работе экспертов W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova et al. [11]. Доказано, что они ведут к возникновению тяжелой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН $\alpha$ 2b. Врожденный дефект рецептора IFN- $\gamma$ R1 ассоциирован с тяжелыми внутриклеточными микобактериальными инфекциями. Описаны также сочетанные генетические дефекты, связанные с аутосомно-рецессивной мутацией гена STAT1, ведущие к дефициту ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  с проявлениями тяжелой вирусной и микобактериальной инфекций [10–12].

Наряду с врожденными дефектами в системе ИФН, которые чаще всего ассоциированы с тяжелой вирусной инфекцией, существуют приобретенные дефекты в системе ИФН, которые могут возникать как в детском возрасте, так и у взрослых субъектов [10]. В первую очередь это связано с теми негативными эффектами, которые многие вирусы оказывают на систему интерферонов. Так, убедительно показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать действие ИФН, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что большое количество вирусов (все герпесвирусы, многие респираторные вирусы, вирусы хро-

нического гепатита В и С, контагиозного моллюска, папилломы человека, том числе высокого онкогенного риска и т.д) продуцируют белки, способные ингибировать синтез и продукцию ИФН $\alpha/\beta$  и ИФН $\gamma$ . Описаны вторичные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих возвратными острыми респираторными инфекциями (ОРВИ) и различными хроническими, в т.ч. упорно-рецидивирующими герпесвирусными инфекциями. При этом иммунокомпromетированные дети разного возраста и взрослые субъекты могут страдать возвратными ОРВИ с частотой от 10 до 16–24 и более раз в год, что почти в 100% случаев это сопряжено с наличием у них моно- или микст-герпесвирусной инфекции. У таких пациентов в ряде случаев частота рецидивов хронической герпетической (HSV1,2) инфекции фациальной и/или генитальной локализации может достигать 16–24 эпизодов в год, а ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфекция может вызывать возникновение атипичной хронической активной ВЭБ инфекции с сопутствующим синдромом хронической усталости [10]. Безусловно, что для таких пациентов чрезвычайно актуальным остается вопрос разработки новых подходов к проведению терапии препаратами ИФН при врожденных и приобретенных дефектах в системе ИФН [10, 13–15]. Очевидно, что для этих целей весьма сложным является применение парентеральных ИФН, в связи с наличием многочисленных побочных эффектов. Следует учитывать также неэффективность использования коротких курсов терапии ИФН для восстановления нормального функционирования системы ИФН при рекуррентных ОРВИ, хронической герпетической инфекции фациальной или генитальной локализации, папилломавирусной инфекции кожи и слизистых, характеризующихся упорно-рецидивирующим течением, когда частота повторных ОРВИ и/или обострений герпетической инфекции (ВПГ1, ВПГ2) может составлять от 14 до 24 раз в год и более.

В течение более чем 20 лет нами разрабатываются программы интерферонотерапии отечественным препаратом ИФН — рекомбинантным человеческим ИФН $\alpha$ 2b в комбинации с антиоксидантами — ВИФЕРОН® [10, 13, 14, 16–18]. В течение этого периода доказана безопасность, противовирусная и иммуномодулирующая эффективность препарата ВИФЕРОН®, отсутствие побочных эффектов, присущих парентеральным препаратам ИФН, отсутствие образования антител против ИФН $\alpha$ 2b. Заместительная терапия препаратом ВИФЕРОН® показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препаратом ВИФЕРОН®. В случаях приобретенного интерферондефицита проводится дифференцированная терапия препаратом ВИФЕРОН® высокими,

средними и низкими дозами, которая при комбинированных иммунодефицитах может сочетаться с иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановление дефектных звеньев противовирусного иммунитета. При этом необходимо учитывать и различную степень выраженности вирусного инфекционного синдрома, и глубину дефицита ИФН $\alpha$ , а также особенности нарушений иммунной системы при вторичном иммунодефиците [10, 14, 16–18].

Обобщая представленные данные, можно заключить, что разработка и клинические исследования, проводимые по изучению эффективности и безопасности применения новых биологических препаратов на основе мАТ, обладающих способностью нивелировать гиперпродукцию ИФН $\alpha$  при интерферопатиях I типа, как при генетических болезнях Менделя, так и при таких аутоиммунных заболеваниях, как СКВ, СВ, открывают новые перспективы в лечении аутоиммунных процессов, сопровождающихся интерферопатиями I типа. В то же время локальное и системное применение рекомбинантного ИФН $\alpha$ 2b в комбинации с антиоксидантами — ВИФЕРОН® при врожденных и приобретенных дефектах в системе ИФН, ассоциированных с вирусным инфекционным синдромом, при индивидуальном подборе дифференцированной дозы, с учетом глубины дефицита и адекватного по длительности — пролонгированного курса, является оптимальным, поскольку сопровождается позитивными клинико-иммунологическими эффектами при отсутствии каких-либо негативных и побочных эффектов. Наш более чем 20-ти-летний опыт свидетельствует о том, что применение препарата ВИФЕРОН® у лиц с врожденными или приобретенными дефектами в системе ИФН, без генетической предрасположенности к манифестации аутоиммунных процессов, демонстрирует позитивный клинический эффект и не представляет опасности [19].

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Литература/References:

- Crow Y. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2011. Nov; 1238:91–98.
- Günther C., Schmidt F., König N., Lee-Kirsch M. Type I interferonopathies. Systemic inflammatory diseases triggered by type I interferons. *Z Rheumatol*. 2016; 75(2):134–140.
- Lee-Kirsch M. The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med*. 2017; 68(14):297–315.
- Crow Y. Human type I interferonopathies. *Cytokine*. 2015; 76(1):58.
- Rodero M., Crow Y. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016; 213(12): 2527–2538.
- Caielli S., Athale S., Domic B., et al. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J Exp Med*. 2016; 213(5): 697–713.
- Khamashta M., Merrill J., Werth V. et al. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(11):1909–1916.
- Kalunian K., Merrill J., Maciuga R. et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon- $\alpha$ ) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):196–202.
- Furie R., Khamashta M., Merrill J. et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(2): 376–386.
- Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Capricorn Publishing, Inc.USA, UK, Russia, 2004: 158. [Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Tarakanov V.A., Kovaleva S.V. Interferon- and immunotherapy in the practice of treating often and long-term ill children and adults. Capricorn Publishing, Inc.USA, UK, Russia, 2004: 158. (In Russ.)].
- Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(6):1–33.
- Andersen L., Mørk N., Reinert L., et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *JEM*. 2015; 212(9):1371–1379.
- Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунологические препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине. *Аллергология и иммунология*. 2000; 3:18–28. [Nesterova I.V., Sepiashvili R.I. Immunological preparations and modern immunotherapy in clinical immunology and medicine. *Allergology and Immunology*. 2000; 3: 18–28. (In Russ.)].
- Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы. *Аллергология и иммунология*. 2015; 1:18–20. [Nesterova I.V. Immunomodulatory therapy directed action: today's reality and prospects. *Allergology and Immunology*. 2015; 1: 18–20. (In Russ.)].
- Сепиашвили Р.И. Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической иммунологии и медицине. *Аллергология и иммунология*. 2015; 15(1): 70–74. [Sepiashvili R.I. Basic principles of the use of immunomodulating drugs in clinical practice. *Allergology and Immunology*. 2015; 15 (1): 70–74. (In Russ.)].
- Nesterova I., Kovaleva S., Chudilova G., Lomtadize L. Defects in functioning of interferon and immune systems and their correction in chronic active Epstein-Barr infection. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: from basic science to clinical application*. Medimond International Proceedings, 2012: 187–191.
- 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 интерферон- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. *Педиатрия*. 2014; 93(3):66–72. [Nesterova I.V., Kovalev S.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Shinkareva O.N., Parfenov V.V., Koltsov V.D. Optimization of the tactics of interferon and immunotherapy in the rehabilitation of immunocompromised children with repeated respiratory and herpetic viral infections. *Pediatrics*. 2014; 93 (3): 66–72. (In Russ.)].
- Нестерова И.В. Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(3):189–191. [Nesterova I.V. Interferons in the practice of a clinician: best friends or dangerous enemies. *Allergology and Immunology*. 2016; 17 (3): 189–191. (In Russ.)].
- Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В. Эффективность и безопасность ВИФЕРОН® в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. *Фарматека*. 2017; 4:48–56. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadize L.V., Shinkareva O.N., Malinovskaya V.V. Efficacy and safety of VIFERON® in mono- and combined immunotherapy of immunocompromised children with recurrent respiratory infections. *Pharmateca*. 2017; 4: 48–56. (In Russ.)].