

Д.П. ТАДЖИХАНОВА, Ф.М. ШАМСИЕВ

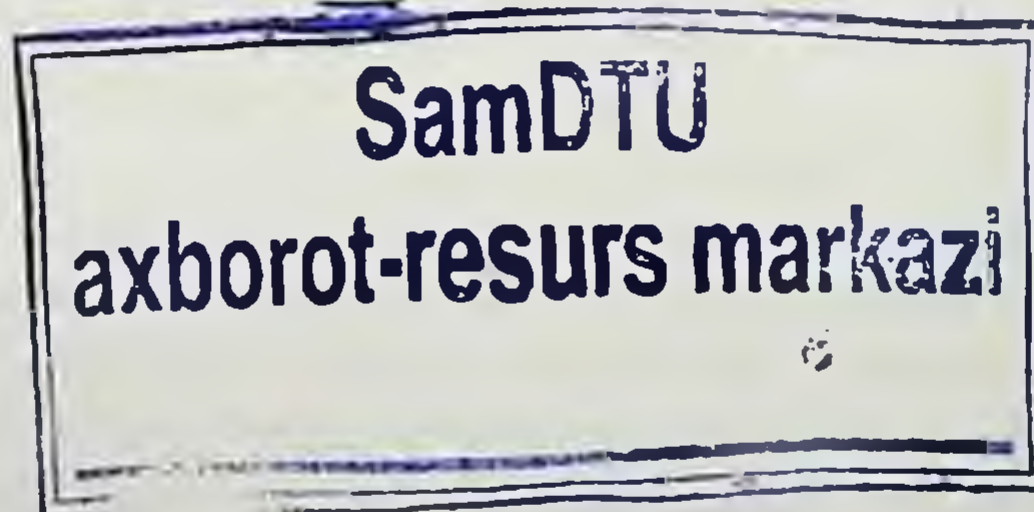
**МИКОПЛАЗМЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ
И ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

**МИКОПЛАЗМЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ И ГЕРПЕСВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Монография



Ташкент - 2022

Таджиханова Доно Пулатовна – старший научный сотрудник отдела пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, кандидат медицинских наук (PhD).

Фуркат Мухитдинович Шамсиев – руководитель отдела пульмонологии Республиканского специализированного научно - практического медицинского центра педиатрии, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Халматова Б.Т. - заведующая кафедры детских болезней №1, Ташкентской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор.

Муллаева Л.Д. - доцент кафедры Педиатрии ЦРПКМР, доктор медицинских наук.

Пазилова С.А. - организационный методический отдел РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, доктор медицинских наук.

Монография рассмотрено и утверждена на заседании проблемной комиссии РСНПМЦ Педиатрии, протокол № 13 от «08» августа 2022 г.

Монография рассмотрено и утверждено на заседании Ученого Совета РСНПМЦ Педиатрии, протокол № 5 от «23» августа 2022 г.

Ученый секретарь Ученого Совета
РСНПМЦ Педиатрии

Арипова Д.С.

Становится бесспорной актуальность изучения микоплазменной пневмонии, особенно смешанных форм, обусловленных широко распространенными патогенами, в частности, герпесвирусной инфекцией. В данной монографии представлены современные данные клинико-диагностических особенностей микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста. Разработка новых методов лечения с учетом подбора наиболее эффективных комплексов антибактериальных, противовирусных препаратов в сочетании иммуномодуляторами приобретает особую значимость. С современных позиций целевое назначение противовирусных препаратов заключается как в купировании острых симптомов заболевания, так и в возможности контроля над рецидивами, уменьшении их частоты, тяжести, что, в конечном счете, приводит к улучшению исхода заболевания. Эти вопросы, связанные с данной проблемой, заслуживают детального изучения, что и отражено в представленной монографии.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Состояние проблемы микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей	6
Глава 2. Значение оксида азота, прооксидантной и антиоксидантной систем при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей	27
Глава 3. Роль иммунного, цитокинового и интерферонового статуса при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей	39
Глава 4. Тактика лечения детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.....	58
Заключение	106
Список литературы	108
Список условных сокращений	147

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех видов пневмоний практическому врачу наиболее часто приходится сталкиваться с внебольничной пневмонией. Зарубежные исследователи установили, что заболеваемость внебольничной пневмонией среди лиц молодого и среднего возраста варьирует от 1 до 11,6%, а в старшей возрастной группе достигает 25–44%.

Наиболее распространенной причиной внебольничных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* (30–50%). Однако все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придается так называемым атипичным микроорганизмам, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydothila (Chlamidia) pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25% случаев заболевания.

Mycoplasma pneumoniae в структуре внебольничных пневмоний варьирует в пределах 5–50% [3]. Наиболее часто микоплазменная пневмония диагностируется у детей старше 5 лет и лиц молодого возраста (до 25 лет).

Mycoplasma pneumoniae занимает промежуточное положение между вирусом, бактериями и простейшими и является мембрано-ассоциированным (но может быть и внутриклеточным) анаэробом, имеет трехслойную цитоплазматическую мембрану вместо клеточной стенки, что обуславливает резистентность к различным агентам, подавляющим синтез клеточной стенки, прежде всего к пенициллину и другим β-лактамам. С помощью терминальной структуры микоплазма прикрепляется к клеткам хозяина (эритроцитам, клеткам реснитчатого эпителия бронхов и др.). Микоплазма также обладает механизмом мимикрии под антигенный состав клетки-хозяина, что способствует длительной персистенции возбудителя и вызывает образование аутоантител и развитие аутоиммунных процессов при микоплазменной инфекции. Предполагается, что именно с формированием аутоантител связано развитие нереспираторных проявлений *Mycoplasma pneumoniae*-инфекции.

Серьезной проблемой диагностики и терапии микоплазменной пневмонии считают наличие смешанных или микст-инфекций, результатом которых является воздействие на организм двух или более возбудителей вирусной, бактериальной или иной этиологии. В связи с недостаточной изученностью патогенетических особенностей течения микоплазменной пневмонии на фоне герпесвирусных инфекций у детей данная проблема является актуальной и требует разностороннего изучения.

Длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, который обуславливает активацию вирусов и частые рецидивы заболевания.

Разработка новых методов лечения с учетом подбора наиболее эффективных комплексов антибактериальных, противовирусных препаратов в сочетании иммуномодуляторами приобретает особую значимость. С современных позиций целевое назначение противовирусных препаратов

заключается как в купировании острых симптомов заболевания, так и в возможности контроля над рецидивами, уменьшении их частоты, тяжести, что, в конечном счете, приводит к улучшению исхода заболевания.

Становится бесспорной актуальность изучения микоплазменной пневмонии, особенно смешанных форм, обусловленных широко распространенными патогенами, в частности, герпесвирусной инфекцией. До настоящего времени лишь в единичных работах представлены результаты исследований по экспериментальному и клиническому изучению смешанных микоплазмо-вирусных инфекций при некоторых патологических состояниях.

Данная монография была разработана с целью изучения особенностей микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, для оптимизации лечения.

Особое внимание в монографии дается оценке значимости показателей оксида азота, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста.

В монографии рекомендованы оптимальные методы лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей, способствующие улучшению клинического состояния, нормализацией биохимических и иммунологических показателей, удлинением ремиссии, улучшению исходов заболевания и снижению экономических затрат.

ГЛАВА I.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

Проблема бронхолегочной патологии остается одной из самых актуальных в практическом здравоохранении, поскольку в последнее десятилетие частота заболеваний органов дыхания среди детского населения неуклонно возрастает [215,252]. Отмечается устойчивый рост числа заболеваний органов дыхания, среди которых, по-прежнему, важное место занимает пневмония [58,183]. Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к группе заболеваний нижних отделов дыхательных путей [44,57,105,267].

Однако актуальность проблемы пневмоний сохраняется, распространенность заболевания все еще достаточно высока, и несмотря на то, что ВП принято относить к управляемым заболеваниям, ежегодно фиксируется летальность [1,12,16,50,58,151,226]. В России в год умирают от ВП около 1000 детей, причем от 1 до 5% при лечении на дому [18,143,178]. Этиологическая диагностика ВП в детском возрасте представляет определенные трудности [93,120,143,183,313,364].

В настоящее время в зависимости от характера клинических проявлений внебольничные пневмонии принято делить на типичные и атипичные. “Атипичные” возбудители (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionellaspp.* и др.) – важная и значительная часть этиологии ВП в современных условиях [13,139,147,173,209,314,318].

Все большее значение среди этиологических факторов ВП в последние годы придается возбудителям атипичных пневмоний, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* [13,105].

В последние годы пристальное внимание ученых привлекает проблема микоплазменной пневмонии (МП) в связи с ее не только медицинской, но и социальной значимостью: нарушается нормальный рост и развитие больного,

на фоне снижения иммунитета присоединяются другие вирусные и бактериальные инфекции, нарушается качество жизни ребенка и его родителей, наносится существенный ущерб бюджету семьи в связи с необходимостью частого и длительного лечения [48,164, 202].

Mycoplasma pneumoniae является внутриклеточным возбудителем и по мнению ряда исследователей, может длительно персистировать в клетках эпителия, лимфоузлов, способствовать аллергии, обуславливать более тяжелое течение неспецифических заболеваний легких и являться причиной обострения хронической бронхолегочной патологии у взрослых [12,186,187,323].

Mycoplasma pneumoniae занимает промежуточное положение между вирусами, бактериями и простейшими и является мембрано-ассоциированным микроорганизмом, уникальным мембранным паразитом, способным к саморепликации и длительной персистенции [163,185].

По данным М. С. Савенкова с соавт., [197] в среднем на долю МП среди заболеваний респираторного тракта приходится от 4,9 до 67%. Полагают, что по некоторым данным в 14-34% случаев [151,329,344], а по другим – в 10-40% [151,367]. Недавно было установлено, что *Mycoplasma pneumoniae* является одной из главных причин ИНДП у детей до 5 лет [52,151,185,259]. По данным многих отечественных клиницистов, в структуре всех обращений в детскую поликлинику, число детей с синдромом длительного субфебрилитета имеет тенденцию к росту и составляет 6% среди госпитализированных в стационары и 15% среди всех обращений в поликлинику [140,141,282].

Сегодня, в связи с бурным развитием учения о герпесвирусных инфекциях, появились основания подозревать вирусы семейства *Herpesviridae* в формировании синдрома длительного субфебрилитета у детей.

Дело в том, что персистирующая герпесвирусная инфекция (ГВИ) в современных условиях рассматривается как одна из форм взаимодействия

макро- и микроорганизма на клеточном уровне, позволяющая возбудителю не только длительное время находиться в организме в латентном состоянии, но и активно репродуцироваться, быть причиной формирования вторичных иммунодефицитов, аутоиммунной патологии, обладать онкогенным действием, приводить к срывам механизмов адаптации, нарушая тем самым гомеостаз организма, одним из основных составляющих, которого является терморегуляция [95,113,140,177].

Актуальность проблемы обусловлена высокой инфицированностью взрослого и детского населения планеты герпесвирусами [95,180,321]. Герпесвирусы пожизненно персистируют в иммунокомпетентных клетках крови и тканях паренхиматозных и лимфоидных органов, при этом манифестная форма заболевания может проявиться в любом возрасте [32,90,177,191,274].

Наиболее частыми возбудителями вирусных заболеваний плода и новорожденного являются вирусы семейства герпеса, в частности – вирусы простого герпеса 1 типа (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ) [37,46]. Инфицированность населения ВПГ – 1 составляет в Европе 50-80%, в странах Азии – 90-100%. Степень инфицирования в семье составляет 47-53% [95], ВПГ присутствует и выделяется со всеми жидкостями организма, поэтому заражение, как правило, происходит при половом или очень тесном бытовом контакте [95,274].

Локализованная форма встречается у 20-40% в виде поражения кожи и слизистых оболочек ротовой полости и глаз [6]. Они чрезвычайно широко распространены в популяции, находясь обычно в латентном состоянии, вирусы активируются под воздействием неблагоприятных факторов среды – стрессовых, токсических, лекарственных, микст-инфицирования [40,42,324]. Персистенция инфекции приводит к возникновению иммунной недостаточности, являющейся тем патогенетическим фоном, который формирует контингент «часто болеющих детей» [106,138,177,202,324].

Большинство ученых, волнуют вопросы о роли факторов, способствующие развитию различных типов персистенции (латентная, хроническая, медленная инфекция) в исходе первичного инфицирования, особенности инфекционного процесса, развертывающегося на основе длительной вирусной персистенции и обуславливающие глубокие отличия в характере повреждений, длительности протекания, особенностях ответных реакций организма и, конечно, клинических проявлениях, которые обнаруживаются при многомесячном, а чаще многолетнем пребывании вируса в организме. Исследованиями В.А. Зуева [88,89] доказано, что продолжительное пребывание вируса в организме человека может протекать в форме латентной, хронической и медленной инфекции [33,106,148].

В клинических наблюдениях авторами подчеркнута, что микоплазмоз может протекать как изолированно, так и в ассоциации с другими инфекциями, например с герпетическими [326].

ЦМВ человека относится к семейству β -герпесвирусов и является одним из самых распространенных возбудителей внутриутробной инфекции. Уровень серопозитивности населения к ЦМВ в разных странах мира колеблется от 40 до 98%, в России – от 32 до 94%. В 2007г. среди детей до 1 года было выявлено 352 таких ребенка [26,42,117,247,273,293].

Наибольший уровень инфицированности детей выявлен впервые 5 лет жизни – серологические маркёры ЦМВ, перенесённой как внутриутробно, так и постнатально, выявляются у 40–60% детей [108,273,322].

В структуре заболеваемости среди инфекционной патологии внутриутробные инфекции регистрировались в 30,9% случаев, при этом наиболее тяжелое течение имели ЦМВ и ВПГ-инфекция, протекающие в виде микст инфекций [70,253]. Наиболее неблагоприятное течение имеют персистирующие микст-формы ГВИ различных типов или их сочетания с внутриклеточными возбудителями [42].

В связи с этим, представляет интерес дальнейшее изучение факторов риска и клинических особенностей микоплазменной пневмонии,

ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, у детей раннего возраста, требующего дальнейшего исследования с привлечением современных диагностических критериев риска развития и манифестации заболевания в хроническую форму, позволяющие использовать их для обоснования обследования.

В основу исследования положены результаты изучения ретроспективного анализа истории болезни за период 2009-2015 гг., а также результаты углубленного клинического обследования выявленных 245 больных микоплазменной пневмонией (МП), ассоциированной с герпесвирусной инфекцией (ГВИ) в возрасте от 1 года до 3-х лет. В группу сравнения вошли 40 больных детей МП без ГВИ. В качестве контрольной группы обследовано 24 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Клинические наблюдения за больными детьми проводились в РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз (директор - доктор медицинских наук, профессор Ахмедова Д.И.), в отделении пульмонологии (рук. отдела - доктор мед. наук, проф. Шамсиев Ф. М.).

На основании ретроспективного анализа 2226 истории болезни детей с ВП – у 245 (11,0%) детей была выявлена МП, из них у 64 (26,1%) больных МП, ассоциированной с вирусом простого герпеса (ВПГ-1), у 67 (27,3%) МП, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), у 74 (30,2%) детей МП, ассоциированной с ГВИ (ВПГ-1 и ЦМВ).

Диагноз ставился на основании классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, одобренным на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания [57]. Международная классификация по МКБ-10: В00 – инфекции, вызванные вирусом герпеса и В25-цитомегаловирусом.

Диагноз пневмонии ставился на основании жалоб, данных анамнеза, результатах клинических, рентгенологических, лабораторных, микробиологических и иммунологических исследований. Обследованные больные дети в стационар поступали в разгар болезни. Как правило, дети

обследовались перед началом лечения, после него и часть больных - также в процессе катamnестического наблюдения (через 3, 6, 12 месяцев). По показаниям больные дети консультировались невропатологом, кардиологом, аллергологом и гастроэнтерологом. Обследование больных МП, ассоциированной с ГВИ, осуществлялась по комплексной программе.

Серологические исследования: проводилась специфическая диагностика на наличие инфекций методом ИФА и ПЦР (РСНПМЦП МЗРУЗ). ИФА на выявление специфических противовирусных (анти - IgM и IgG) антител определяли с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «Вектор» (Новосибирск): «Микопlasма Бест – IgM, IgG - стрип», представляющий собой набор, основным реагентом которого являются очищенные белковые микоплазменные, герпесвирусные антигены.

С целью верификации инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* и герпесвирусов использован метод полиме-разной цепной реакции (ПЦР) для подтверждения ДНК возбудителя. Исследования проводили с помощью набора реагентов ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва, ОК-ПО 46482062.

Биохимические исследования: определение малонового диальдегида (МДА) по методу Андреева Л.И. с соавт, (1989); для характеристики функционального состояния антиоксидантной системы (АОС) организма определены активности супероксиддисмутазы (СОД) – по методу Мхитаряна В.Г. и Бадалян Г.Е., (1978) и каталазы (К) – по методу Коралюка М.А. с соавт., (1988).

Изучение системы окиси азота: активность NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2 и NO_3) по методике, описанной П. П. Голиковым и соавт. (2000).

Иммунологические исследования: определение показателей CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD16^+ , CD20^+ , CD25^+ и CD95^+ - лимфоцитов в периферической крови с помощью моноклональных антител серии LT производства ООО «Сорбент», Россия по методу Ф.Ю. Гариба с соавт. (1995); определение

индекса иммун-ной регуляции – соотношении CD4⁺/CD8⁺; фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методике Р.В.Петрова (1988); определение уровня IgG, IgA, IgM – по G. Manchiniet. al. (1965). Концентрацию цитокинов - TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN- γ определяли методом ИФА (1999) (Институт иммунологии АН РУз).

Известный полиморфизм клинических проявлений ГВИ у детей, а также выраженная тенденция этих болезней протекать в стертой, субклинических формах определяют трудности современной диагностики у большинства наблюдаемых пациентов [40,41].

Между тем, существенно возросшие реальные возможности лабораторной диагностики уже сегодня позволяют с учетом комплекса анамнестических сведений, клинической симптоматики и данных лабораторных исследований не только проводить своевременную диагностику и прогнозировать дальнейшее течение ГВИ, но и контролировать результаты проводимой терапии у этих больных [40,94].

Золотым стандартом диагностики пневмонии остается рентгенография органов грудной клетки, позволяющая оценить размеры инфильтративных изменений в легких и их распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота или деструкции легочной ткани [105,123,137,138]. Так, по данным М.С. Савенкова, с соавт. [197] при рентгенологическом исследовании грудной клетки у больных с МП обнаружены мелкоочаговые, сегментарные и полисегментарные очаги инфильтрации, локализованные в средних и нижних долях, в 20% случаев – в верхней доле, сопровождающиеся усилением сосудистого рисунка. Особенностью также являлось продолжительное (2-3 недели) сохранение отчетливо усиленного сосудистого рисунка и неструктурные изменения корней легких [13, 309].

Решающая роль в выявлении микоплазменной инфекции отводится лабораторной диагностике [12].

1.Методы прямого выявления *Mycoplasma pneumoniae*:
микробиологическое исследование - выделение чистой культуры

возбудителя; иммуноцитологическое исследование - выявление антигенов возбудителя в мазках с помощью специфических антител (реакция прямой иммунофлюоресценции - ПИФ), ДНК-зонды; определение бактериальных антигенов (иммуноферментный анализ - ИФА); методы экспресс-диагностики (иммунохроматография и ферментспецифическая реакция); молекулярно-биологические методы - определение специфического участка ДНК/РНК в геноме возбудителя (полимеразная цепная реакция - ПЦР).

2. Непрямые методы выявления *Mycoplasma pneumoniae*: серологическое исследование - определение специфических антител, образовавшихся в процессе иммунного ответа на микроорганизм (реакция связывания комплемента - РСК, реакция иммунофлюоресценции - РИФ, иммуноферментный анализ - ИФА, реакция микроиммунофлюоресценции - МИФ, радиоиммунный анализ - РИА и др.).

Самым специфичным и чувствительным методом лабораторной диагностики микоплазменной инфекции является микробиологическое исследование («золотой стандарт») [292,318].

В настоящее время для диагностики МП используют метод иммуноферментного анализа (ИФА) и/или реакцию микроиммунофлюоресценции (МИФ), принцип которых основан на *pneumonia* обнаружении специфических IgM-, IgA- и IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* [143,151,292,318]. Сероконверсия при исследовании парных сывороток, взятых с интервалом 2 – 4 нед, подтверждает диагноз микоплазмоза. В основе этих методов лежит выявление специфических антител, которые накапливаются в сыворотке крови и секретах инфицированного организма в процессе иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания. Антитела относятся к трем классам иммуноглобулинов: М, G и А.

При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса М, затем - G и в последнюю очередь – А. По мере угасания иммунного ответа происходит снижение концентрации (титра) антител каждого из классов.

Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и A, и практически полным отсутствием антител класса M. В результате адекватной терапии наблюдается 2-3-х кратное снижение антител классов M или G и A, что указывает на ее успешное проведение. Если уровень IgA не падает после проведенного лечения, то это указывает на хроническую инфекцию или персистирующую формы инфекции [143]. В последнем случае диагностически значимым является титр микробных тел 10^4 КОЕ/мл. Определение ДНК бактерий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – это наиболее чувствительный и точный метод диагностики легочного микоплазмоза. Серологическая или ПЦР-диагностика инфекций – возбудителей пневмонии, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. в клинической практике до настоящего времени не получила широкого применения [42,143,151,223,291,292,318,367]. Использование принципиально новых современных и высокочувствительных методов детекции, таких как ИФА и ПЦР способствовали прогрессу в изучении этой проблемы. ПЦР обладает в настоящее время самыми высокими показателями чувствительности (90-100% и специфичности [184,317]. Так Т.В. Спичак с соавт., 2014 исследуя трахеальные аспираты и мазки из носоглотки методом ПЦР и парные сыворотки методов ИФА показали этиологическую роль *Mycoplasma pneumoniae* не менее, чем в 18,8% случаев ВП у детей [42,223]. Одновременное определение микоплазменной и хламидийной инфекции на основании выявления антител класса IgG (методом ИФА) и положительного результата ПЦР повышает надежность диагностики типичных возбудителей инфекций [143,223].

Таким образом, определение ДНК бактерий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – это наиболее чувствительный и точный метод диагностики легочного микоплазмоза. Золотым стандартом, самым специфичным и чувствительным методом лабораторной диагностики микоплазменной инфекции является микробиологическое исследование. В

амбулаторной практике до настоящего времени диагноз пневмонии при обращении к педиатру своевременно верифицируется в среднем не более чем у 30% пациентов. Однако только ранняя диагностика позволяет правильно сформировать медикаментозный комплекс и своевременно начать лечение, что во многом предопределяет характер течения и прогноз болезни [42,233]. Еще одним важным аспектом, влияющим на прогноз и тактику лечения пневмоний являются острые и персистирующие вирусные инфекции. Изолированно вирусные пневмонии диагностируются редко, но вирусно-бактериальные ассоциации могут иметь место в половине случаев внебольничных пневмоний [42,233].

В связи с недостаточной изученностью патогенетических особенностей течения МП на фоне ГВИ у детей, данная проблема становится актуальной и требует разностороннего изучения. Раннее выявление инфекционных агентов, вызываемых МП, ассоциированной с ГВИ, способствует проведению адекватного лечения и во многом предопределяет его эффективность.

Под нашим наблюдением находилось 245 больных МП в возрасте от 1 года до 3-х лет. Из них у 64 (26,1%) больных был поставлен диагноз МП, ассоциированной с ВПГ-1, у 67 (27,3%) детей МП, ассоциированной с ЦМВ, у 74 (30,2%) МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ и у 40 (16,3%) МП без ГВИ (группа сравнения). В качестве контрольной группы обследовано 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

При распределении детей по полу, преобладали мальчики – 148 (60,4%), чем девочки – 97 (39,6%) ($P < 0,001$).

Во всех группах больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекцией количество мальчиков было в 1,3-1,8-1,8 раза больше соответственно по сравнению с девочками. Это объясняется тем, что к заболеванию более предрасположены мальчики, согласно теории о меньшей генетической защите и адаптации лиц мужского пола. Анализ возрастного аспекта показал, что из числа обследованных детей 160 (65,3%) были в

возрасте 12-23 мес. 29 дней, а детей в возрасте 24 – 36 мес. зарегистрировано 85 (34,7%) случаев. Среди детей в возрасте 12-23 мес. 29 дней больных МП с ГВИ наблюдалось в 1,9 раза чаще.

На тяжесть течения и исходы МП с ГВИ существенное влияние оказывает своевременность госпитализации и оказание врачебной помощи. На лечение и обследование, наблюдаемые дети поступали в различные сроки от начала заболевания. Анализ показал, что больные МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекцией по сравнению с МП в 2,0 и 3,2 раза чаще поступали в стационар в возрасте 12-23 мес. 29 дней и 24-36 мес. на 15-й и более день от начала заболевания.

Это можно объяснить тяжелым состоянием ребенка, обусловленным микст инфекцией. Более чем каждый второй ребенок с МП, обращался за обследованием и лечением на сроке более чем 1 месяц, а на сроке более чем 3 месяца каждый третий ребенок.

При длительности заболевания 3 и более месяца больные МП с ВПГ-1 и ЦМВ в возрасте 12-23 мес. 29 дней обращались 1,0 раза по сравнению с детьми МП, МП с ВПГ-1, и МП с ЦМВ соответственно. В возрасте 24 – 36 мес. при длительности заболевания 3 и более месяцев обращались 1,0-1,1 раза соответственно. Поздно поступившие дети неоднократно, безуспешно лечились амбулаторно и в домашних условиях.

У всех наблюдаемых больных тщательно анализировались анамнестические данные. Как выяснилось из анамнеза, большинство обследуемых детей получали раннее искусственное вскармливание, которое не только не физиологично для ребенка, но и неизбежно влияет на спектр последующих заболеваний, так и на течение основного заболевания. Больные МП с ВПГ-1 и ЦМВ, находящиеся на искусственном вскармливании, зарегистрированы в 2,6-2,0-1,6 раза чаще по сравнению другими группами соответственно.

Анализ проведенных исследований показал, что большинство детей в исследуемых группах родились от женщин с отягощенным акушерско-

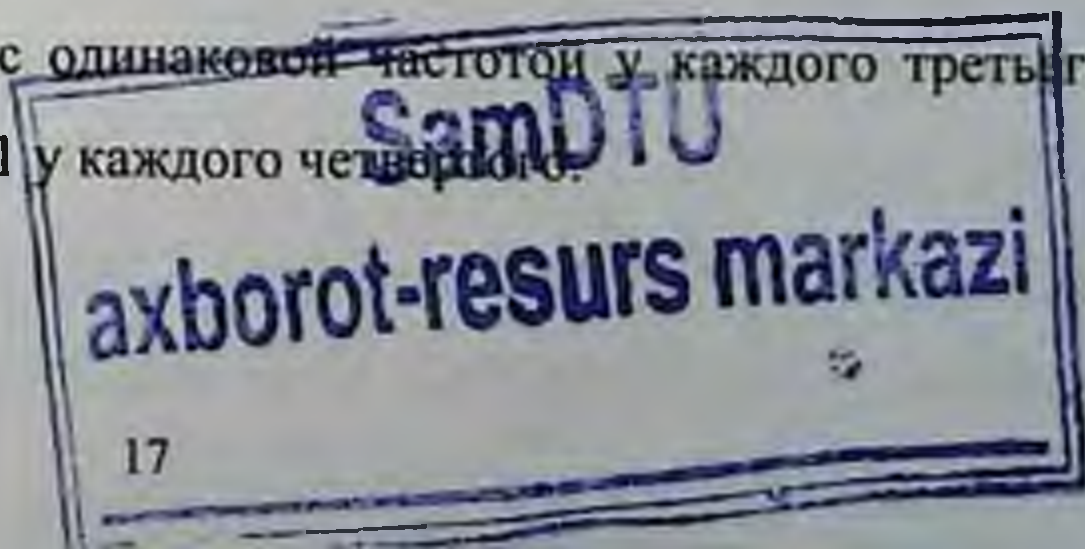
гинекологическим анамнезом, от беременностей высокого риска (угроза прерывания, гестоз, анемия, эпизоды острых инфекций и обострений хронических заболеваний). У 113 (46,1%) матерей имелись острые респираторные инфекции (ОРИ) во время беременности. Установлено, что перенесенные матерью респираторные заболевания, особенно в последнем триместре беременности нарушают клинико-иммунологическое состояние новорожденного, что может явиться одной из причин формирования в дальнейшем частой заболеваемости ребенка. Каждая третья мать в группе детей МП без ГВИ, каждая вторая МП с ЦМВ и 41 (55,4%) матерей в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ во время беременности перенесли, ОРИ.

Матери детей последних двух групп достоверно чаще болели, ОРИ по сравнению МП без ГВИ. Необходимо отметить, что каждая третья мать в группе больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ три и более раз перенесли, ОРИ. Этот показатель был достоверно выше по сравнению с МП без ГВИ и МП с ВПГ-1. Большинство матерей (61,2% случаев) имели очаги хронической инфекции (ринит, тонзиллит, отит, гайморит).

При сравнении с другими группами отмечена достоверная разница ($P < 0,05$) между сравниваемыми группами. Такие заболевания как, бронхит, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания также достоверно часто встречались у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, МП с ЦМВ по сравнению с МП без ГВИ и МП с ВПГ-1.

На тяжесть МП, ассоциированной с ГВИ у детей существенное влияние оказывает перенесенные заболевания (табл. 1).

Среди всех обследованных детей в среднем у 24 (9,8%) в анамнезе отмечался перенесенный острый вирусный гепатит В, гепатитом А переболели 32 (13,1%) детей, острый отит в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, МП с ЦМВ наблюдался с одинаковой частотой у каждого третьего ребенка, а у больных МП с ВПГ-1 у каждого четвертого.



Перенесенные заболевания в анамнезе у больных МП, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией

Анализируемые показатели	МП без ГВИ, n=40		МП с ВПГ-1 n=64		МП с ЦМВ n=67		МП с ВПГ-1 и ЦМВ n=74	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острый вирусный гепатит В	3	7,5	6	9,4	7	10,4	8	10,8
Острый вирусный гепатит А	3	7,5	5	7,8	11	16,4	13	17,6
Острый средний отит	8	20,0	17	26,6	21	31,3	24	32,4
Пролонгированная желтуха	8	20,0	20	31,3	20	29,9	22	29,7
Корь	0	0,0	5	7,8*	5	7,5*	6	8,1*
Ветряная оспа	3	7,5	6	9,4	11	16,4	13	17,6
Ангина	3	7,5	7	10,9	8	11,9	13	17,6
Омфалит	2	5,0	10	15,6	12	17,9*	13	17,6*
Конъюнктивит	1	2,5	5	7,8	8	11,9*	11	14,9*

Примечание: * - различия относительно данных группы МП без ГВИ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01)

Существенное влияние на течение и исход заболевания оказывают неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующие заболевания. Сопутствующая патология может развиваться параллельно с обострением заболевания, в фазе ремиссии или сопровождать основное заболевание. Данные представлены в таблице 2. Наиболее часто встречалась анемия I-II степени и определена у 33 (82,5%) больных МП без ГВИ, у 57 (89,1%) – МП с ВПГ-1, 62 (92,5%) – МП с ЦМВ и у 71 (95,9%) – МП с ВПГ-1 и ЦМВ. В отличие от детей, больных МП без ГВИ, в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ значительно, часто в 23 (31,1%) случаев наблюдался аллергический

диатез. Рахит I-II степени регистрировался почти одинаково, в трех группах детей, более чем у каждого второго ребенка, но эти показатели достоверно отличались от детей с МП без ГВИ. Эти признаки в основном наблюдались у детей в возрасте 24 – 36 мес.

Таблица 2

**Фоновые и сопутствующие заболевания у больных МП,
ассоциированной с ГВИ**

Анализируемые показатели	МП без ГВИ, n=40		МП с ВПГ-I, n=64		МП с ЦМВ, n=67		МП с ВПГ-I и ЦМВ, n=74	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия I-II степени	33	82,5	57	89,1	62	92,5	71	95,9*
Аллергический диатез	6	15,0	14	21,9	18	26,9	23	31,1*
Рахит I-II степени	19	47,5	33	51,6	36	53,7	44	59,5
Тимомегалия	2	5,0	5	7,8	6	9,0	7	9,5
ПППНС	5	12,5	12	18,8	16	23,9	19	25,7
БЭН	12	30,0	27	42,2	34	50,7*	47	63,5***
Заболевание ЛОР органов	8	20,0	16	25,0	21	31,3	26	35,1
Отставание в психо-моторном развитии	4	10,0	11	17,2	15	22,4	19	25,7*
Пищевая аллергия	4	10,0	11	17,2	14	20,9	19	25,7*
Аномалии развития	0	0,0	2	3,1	4	6,0*	7	9,5**
Нарушение ЖКТ	6	15,0	14	21,9	19	28,4	27	36,5**
Патология мочевыводящих путей	1	2,5	6	9,4	8	11,9*	10	13,5*

Примечание: * - различия относительно данных группы МП без ГВИ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

ПППНС, встречающаяся у каждого четвертого ребенка, была характерна для больных МП с ВПГ-I и ЦМВ. Частые заболевания ЛОР органов (ангина,

ринит, острый отит) встречались почти у одинакового числа больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ и МП с ЦМВ, то есть у каждого третьего ребенка. Задержка психомоторного развития в группах больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, МП и ЦМВ зарегистрирована у каждого четвертого больного.

При поступлении в стационар для всех групп больных был характерен выраженный синдром интоксикации и лихорадка (табл. 3). У 93 (38,0%) детей в течение длительного времени отмечалась субфебрильная температура. В среднем у 152 (62,0%) обследованных больных температура повышалась до фебрильных цифр.

Высокая температура у 148 (60,4%) сохранялась более 6 дней. Необходимо отметить, что большинство больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ – у 49 (73,1%) и – у 57 (77,0%) соответственно, имели фебрильную температуру, которая в 2,4 и 2,6 раза наблюдалась чаще по сравнению с больными МП без ГВИ. Для детей с МП без ГВИ была характерна субфебрильная температура, зарегистрированная у 28 (70,0%), что в 2,6-3,0 раза чаще отмечено, чем в группах больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ соответственно. Температура с ознобом, в группах больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ наблюдалась в среднем у 38 (18,5%) детей. У детей с МП без ГВИ ни в одном случае озноба не было.

Одним из характерных и постоянных признаков является кашель, который наблюдается у 100% больных. Частый, преимущественно не продуктивный, сухой приступообразный кашель отмечался с одинаковой частотой у 55 (82,1%) и 61 (82,4%) детей, больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ. Сухой частый кашель в большинстве случаев наблюдался у детей с МП без ГВИ в 17 (42,5%) случаях.

Сухой редкий кашель зарегистрирован всего лишь у 3 (7,5%) и 2 (3,1%) в группе детей с МП без ГВИ и МП с ВПГ-1.

Основные клинические симптомы и синдромы у обследованных больных

№	Анализируемые показатели	МП без ГВИ, n=40		МП с ВПГ-1, n=64		МП с ЦМВ, n=67		МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=74	
		12	30,0	34	53,1*	49	73,1***	57	77,0***
1.	Лихорадка при поступлении: - фебрильная - субфебрильная	28	70,0	30	46,9*	18	26,9***	17	23,0***
2.	Интоксикация: умеренная	29	72,5	35	54,7	31	46,3**	25	33,8***
3.	Вялость	12	30,0	29	45,3	37	55,2**	49	66,2***
4.	Снижение аппетита	33	82,5	60	93,8	65	97,0*	73	98,6**
5.	Одышка	10	25,0	22	34,4	28	41,8	33	44,6*
6.	Тахикардия	11	27,5	31	48,4*	36	53,7**	48	64,9***
7.	Кашель: - сухой частый - приступообразный	17	42,5	14	21,9*	12	17,9**	13	17,6**
8.	Длительность кашля: - до 1 месяца - более 1 месяца	20	50,0	48	75,0*	55	82,1***	61	82,4***
9.	Укорочение перкуторного звука	28	70,0	18	28,1***	13	19,4***	8	10,8***
10.	Коробочный оттенок	12	30,0	36	56,3**	54	80,6***	66	89,2***
11.	Жесткое дыхание	24	60,0	45	70,3	51	76,1	68	91,9***
12.	Ослабленное дыхание	16	40,0	19	29,7	16	23,9	6	8,1***
13.	Сухие хрипы	10	25,0	13	20,3	10	14,9	3	4,1**
14.	Разнокалиберные влажные хрипы	30	75,0	51	79,7	57	85,1	71	95,9**
15.	Гиперемия ротоглотки: выраженная	10	25,0	11	17,2	7	10,4	3	4,1**
16.	Цианоз носогубного треугольника	30	75,0	53	82,8	60	89,6	71	95,9**
17.	Сыпь на коже	5	12,5	19	29,7*	48	71,6***	71	95,9***
18.	Увеличение лимфатических узлов	12	30,0	27	42,2	50	74,6***	57	77,0***
19.	Потливость	3	7,5	8	12,5	12	17,9	14	18,9
20.	Гепатомегалия	17	42,5	35	54,7	42	62,7*	58	78,4***
		23	57,5	50	78,1*	56	83,6**	63	85,1**
		8	20,0	29	45,3**	42	62,7***	59	79,7***

Примечание: * - различия относительно данных группы МП без ГВИ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Спустя несколько дней у большинства 21 (52,5%) больных МП без ГВИ, у 36 (56,3%) МП с ВПГ-1, у 32 (43,2%) МП с ВПГ-1 и ЦМВ кашель смягчался и сопровождался трудно отделяемой слизистой мокротой. Признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника наблюдались у 46% больных, у остальных детей цианоз возникал при плаче, беспокойстве. Данный показатель в 2,5-2,6 раза чаще наблюдался у больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ по сравнению с детьми с МП без ГВИ, и почти у каждого второго больного МП с ВПГ-1. Перкуторные изменения в легких у обследованных больных в среднем у 188 (76,7%) имели локальный характер в виде укорочения легочного звука, у 57 (23,3%) наблюдался коробочный оттенок. Коробочный оттенок перкуторного звука был характерен для детей младшего возраста. При аускультации в основном определялось ослабленное дыхание в среднем у – 209 (85,3%), жесткое дыхание у – 36 (14,7%). Ослабленное дыхание в 1,3 раза чаще наблюдалось в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ по сравнению с МП без ГВИ. Между группами МП без ГВИ и МП с ВПГ-1 достоверной разницы не наблюдалось. У обследованных нами детей разнокалиберные влажные хрипы прослушивались у 214 (87,3%) больных, сухие хрипы прослушивались у 31 (12,6%) больных. Разнокалиберные влажные хрипы в 6,9 раза чаще зарегистрированы, чем сухие хрипы. Сухие хрипы были характерны для детей МП без ГВИ, которые в 2,4 и 6,1 раза чаще наблюдались, чем у больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ соответственно. В наших наблюдениях сыпь на коже отмечалась в основном у детей МП с ВПГ-1 – у 8 (12,5%), МП с ЦМВ – у 12 (17,9%) и МП с ВПГ-1 и ЦМВ – у 14 (18,9%) случаях соответственно. Гиперемия ротоглотки выявлена у 100% больных. Выраженная гиперемия наблюдалась в среднем у 143 (58,4%) детей. Увеличение лимфатических узлов зарегистрировано у 152 (62,0%) детей. Данный показатель в группе детей с МП без ГВИ в 1,5 и 1,8 раза реже наблюдался по сравнению с МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ. У больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекцией, по сравнению с МП без ГВИ и МП с ВПГ-1, чаще выявлялись умеренная

гепатомегалия. После проведения биохимических и ультразвуковых исследований это трактовалось как реактивный гепатит.

У больных МП при рентгенографии органов грудной клетки выявлялись как типичные пневмонические инфильтрации, так и интерстициальные изменения. Чаще наблюдалось двустороннее поражение легких с усилением легочного рисунка и перибронхиальной инфильтрацией. Анализ рентгенограмм показал, что ограниченное усиление легочного рисунка чаще встречалось в группе детей с МП. Распространенное усиление легочного рисунка была характерна для детей, больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ. На снимках определялись расплывчатые тени, обозначающие рассеянные очаги воспаления легких, также выявлялись единичные или множественные очаговые затемнения округлой, (неправильной формы или диффузный интерстициальный инфильтрат. В тяжелых случаях были видны билатеральные интерстициальные затемнения. Гемодинамические нарушения у всех групп проявлялись в выраженной бледности, потливости кожных покровов, тахикардии и приглушении тонов сердца. Средняя продолжительность лечения детей, больных МП без ГВИ в стационаре составила $9,1 \pm 0,4$ дней. В группах сравнения МП с ВПГ-1 - $10,4 \pm 0,3$ дней, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ - 12,4 дня.

Таким образом, сопоставление результатов клинических наблюдений показало, что выраженные и частые изменения, а также осложнения были зарегистрированы при микст-инфекции, особенно у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ. МП, ассоциированная с ГВИ, характеризуется длительной фебрильной лихорадкой с выраженными симптомами интоксикации, сухим приступообразным длительным кашлем, гепатомегалией, высыпаниями и лимфаденопатией. У больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекцией отягощенный преморбидный фон, сопутствующие заболевания наблюдались чаще по сравнению с другими группами.

Анализируя результаты, полученные в ходе бактериологического исследования мазков из зева, мы пришли к следующему выводу: у больных

МП без ГВИ и МП с ВПГ-1 преваляровала стафилококковая микрофлора. В анализах больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ у каждого третьего ребенка были зарегистрированы стафилококк - стрептококковые колонии и их ассоциации с грибами.

Результаты исследование крови методом ИФА на наличие специфических IgG антител у больных МП, ассоциированной с ВПГ-1, при ВП представлено на рисунке 1.

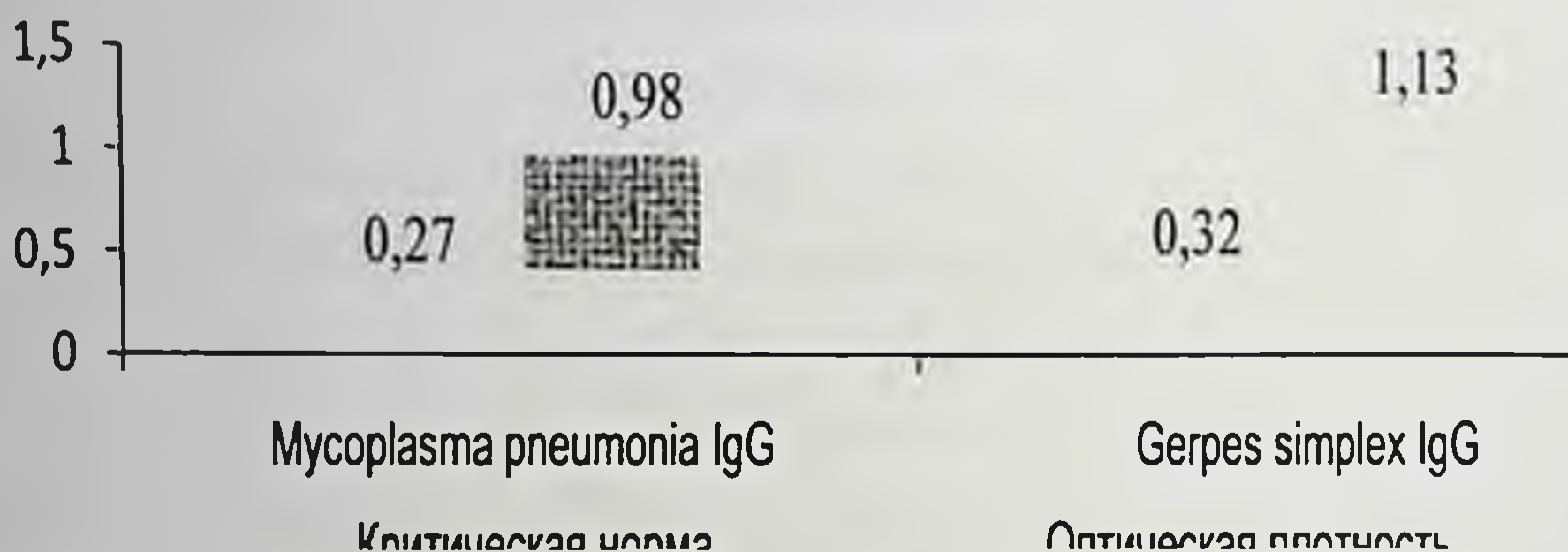


Рис. 1. Результаты ИФА у больных МП с ВПГ-1 при ВП, (Е/мл)

Как видно из полученных данных было выявлено существенное увеличение титра антител IgG к микробной ассоциации в виде Mycoplasma в 3,6 раза, Herpes simplex – в 3,5 раза по сравнению с нормальными значениями. Данные на наличие специфических IgG антител у больных МП, ассоциированной с ЦМВ, при ВП представлено на рисунке 2.

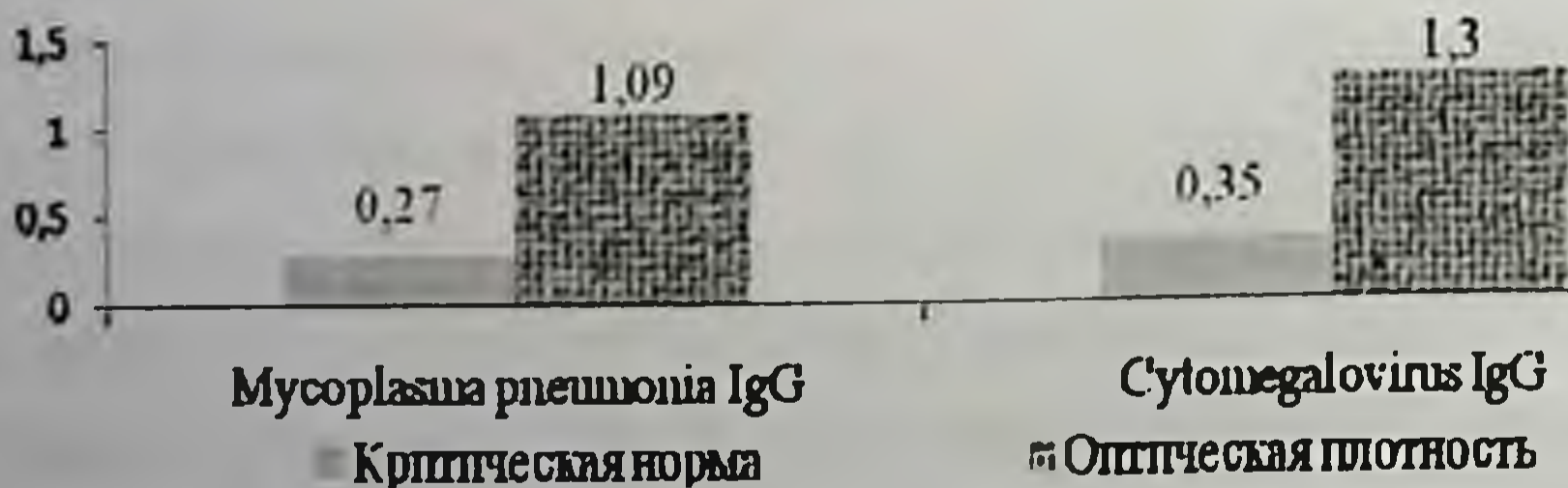


Рис. 2. Результаты ИФА у больных МП с ЦМВ при ВП, (Е/мл)

Выявляется существенное увеличение титра антител IgG к микробной ассоциации в виде *Mycoplasma* в 4,0 раза, *Cytomegalovirus*– в 3,7 раза по сравнению с нормальными значениями.

На наличие специфических IgG антител у больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ (микст-инфекция), при ВП представлено на рисунке 3. Выявляется существенное увеличение титра антител IgG к микробной ассоциации в виде *Mycoplasma* в 3,4 раза, *Herpes simplex* в 3,3 раза и *Cytomegalovirus* в 2,6 раза по сравнению с нормальными значениями, что подтверждает хроническое течение заболевания с персистированием в организме в течение всей жизни. Эти данные являются подтверждением высокой частоты инфицированности обследуемых больных. При этом у 3 больных был выявлен диагностически высокий уровень IgM – показатель острой герпесвирусной инфекции на фоне высокого уровня IgG к ВПГ-1 и ЦМВ.

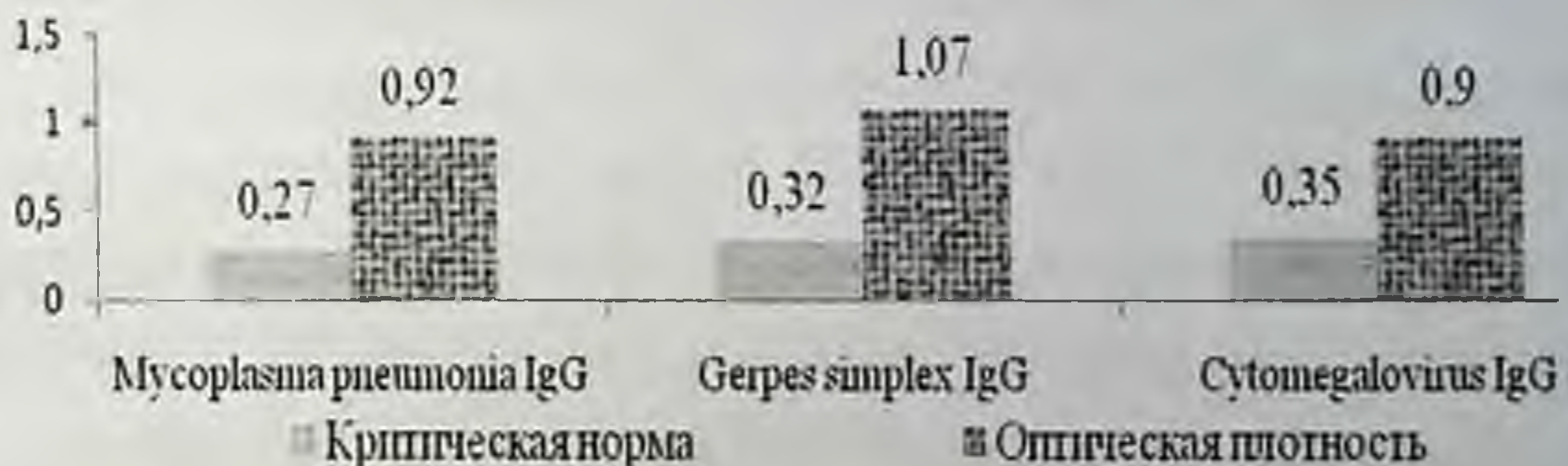


Рис. 3. Результаты ИФА у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ при ВП, (Е/мл)

Результаты проведенных исследований по выявлению специфических IgG к МП в ассоциации с ГВИ у детей являются доказательством широкой циркуляции микроорганизмов у больных ВП, склонности к латентному персистированию в условиях макроорганизма, а также к частому формированию их комплексов. Это актуально для выявления детей с высоким риском развития микст инфекций, для разработки комплексных оптимальных схем противовирусной терапии детей, больных МП, ассоциированной с ГВИ.

У 102 детей инфицирование было подтверждено положительными результатами ПЦР крови. Вирусные инфекции можно обнаруживать сразу после заражения, за недели или месяцы до того, как проявятся первые симптомы. Результаты ПЦР-диагностики у детей с МП представлены в рис. 4.

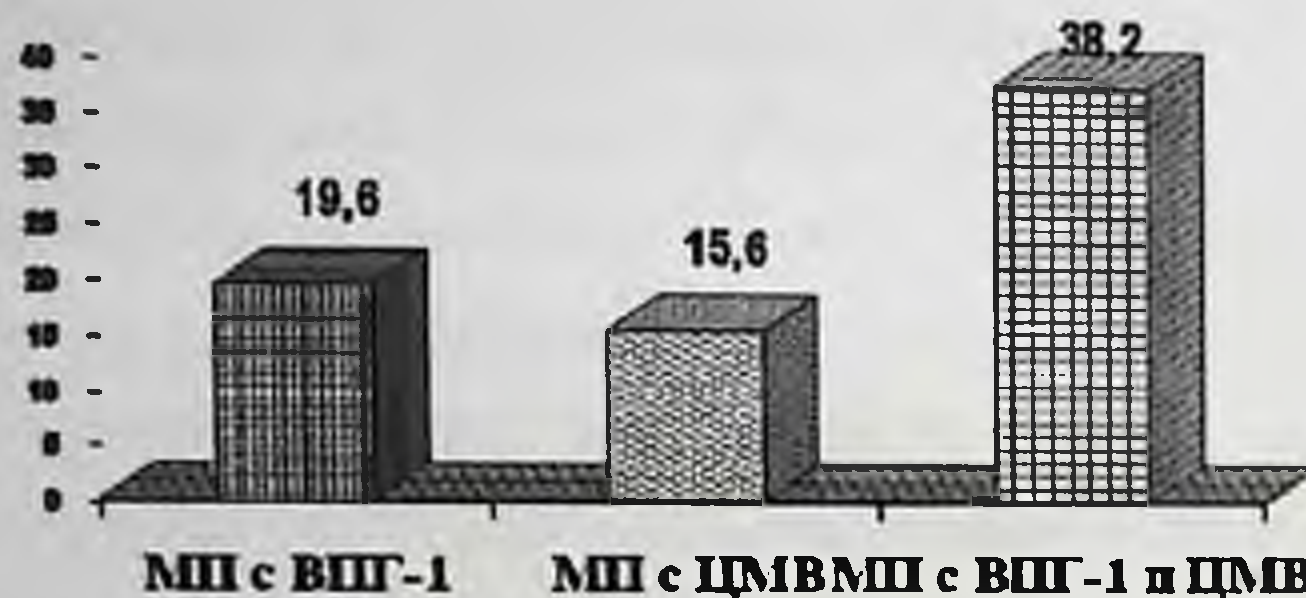


Рис. 4. Исследование методом ПЦР в крови у обследованных больных, (%)

Детекция ДНК при МП с ВПГ-1 была положительной в 19,6% случаев, геном МП с ЦМВ в 15,6% случаев и у 38,2% случаев положительный результат на МП с ВПГ-1 и ЦМВ (в виде микст инфекции). Анализируя полученные результаты серологических методов исследования (ИФА, ПЦР), которые являются «золотым стандартом диагностики», мы пришли к выводу, что МП на современном этапе в большинстве случаев ассоциировано с ВПГ-1 и ЦМВ.

Таким образом, микоплазменная пневмония, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией характеризуется комплексом клинических проявлений, и выявление IgG методом ИФА и положительная ПЦР будут служить диагностическим аргументом, для разработки комплексных оптимальных схем противовирусной терапии.

ГЛАВА II.

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА, ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

Достигнуты существенные успехи в диагностике, лечении и профилактике этих заболеваний у детей. Изучение новых аспектов в патогенезе инфекционных заболеваний, в частности исследование медиаторов межклеточного взаимодействия, к числу которых относится оксид азота (NO) и его метаболиты, представляет особый интерес, особенно в педиатрии. Обладая свободнорадикальными свойствами, NO контролирует многие биохимические процессы и функции организма [37,189,201,288,352,363]. NO присутствует практически во всех органах млекопитающих и вырабатывается в легких человека, он обнаруживается в выдыхаемом воздухе [110,352].

Известно, что NO играет ключевую роль практически во всех аспектах биологии легких и в патофизиологии многих заболеваний легких, в т. ч. БА [76,111,312]. NO участвует в реализации большинства физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц и т.д. [221]. Цитотоксическое действие оксида азота может приводить к благоприятным и неблагоприятным последствиям для организма [122,219,228].

Ранее роль NO связывали только с воспалением, однако, как стало известно позднее, он участвует во множестве физиологических и патофизиологических реакций организма [357], в т.ч. в процессах апоптоза [302]. Однако подавляющее большинство проводимых во всем мире исследований в этой области осуществляются экспериментально на

животных, в значительно меньшей степени - и только в последние годы, - в клинике, причем в педиатрии такого рода работ очень мало. NO является одним из главных средств защиты клеток, участвуя в обеспечении резистентности организма к проникновению и развитию инфекций [302,357,122].

NO останавливает рост множества микроорганизмов и обеспечивает активацию иммунной защиты в инфицированном организме. Также NO является мощным ингибитором репликации вирусных копий и играет важную роль в ответе макроорганизма на вирусную инвазию [176].

Универсальным маркером, отражающим уровень патологического метаболизма, коррелирующим с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями метаболических нарушений, считается малоновый диальдегид (МДА). МДА – вторичный продукт свободнорадикального окисления (СРО) липидов и белков, взаимодействует с N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминокрупп фосфолипидов с образованием конъюгированных флуоресцирующих соединений типа «шиффа» [102].

Известно, что МДА является конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазматических и внутриклеточных мембран клеток. Повышение уровня МДА в крови и тканях свидетельствует об усилении интенсивности свободно радикального образования (активации прооксидантной системы), и наоборот, снижение уровня МДА – об усилении интенсивности антиоксидантной системы [51,240,261].

Повышение МДА свидетельствует об избыточной активации процессов СРО, снижение нормы – об угнетении липидного обмена. МДА очень токсичен и химически активен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для ионов кальция, что играет важную роль в возникновении избытка ионов кальция в клетке с реализацией его повреждающего действия [264].

Утилизация их в организме происходит с очень низкой скоростью, и в результате этого они накапливаются, являясь балластом, нарушающим функциональное состояние биомембран клеток [264].

Многими авторами установлено важное диагностическое значение активности МДА в сыворотке крови при сепсисе, холецистите, острой дыхательной и печеночной недостаточности, пневмонии, кишечной непроходимости и др. заболеваниях [4,54,93,238]. Происходит активация нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов и других клеток, способных продуцировать активированные формы кислорода, могут создаваться предпосылки для развития окислительного стресса [51,66,106].

Состояние организма, когда в результате действия каких-либо факторов генерация свободнорадикальных форм кислорода возрастает больше, чем мощность антиоксидантных систем, называют оксидативным стрессом [62, 347].

Активированные формы кислорода (АФК) выступают инициаторами интенсификации свободнорадикальных процессов в тканях и органах больного при патологических состояниях любого генеза [106]. Их реактивная агрессивность сдерживается антиоксидантной системой (АОС), присутствующей в любом живом организме, но в патологических условиях этот баланс нарушается в сторону неконтролируемой генерации реактивных оксигенирующих радикалов, что приводит к формированию оксидантно антиоксидантного дисбаланса в развитии эндотоксикоза, в том числе повышению уровня ПОЛ [106,172].

Переокисление физиологический этап воспаления, часть биологической функции поддержания «чистоты» внутренней среды многоклеточного организма [106,172]. АОС легких и воздухоносных путей осуществляют многие низкомолекулярные антиоксиданты, однако основную роль в защите эпителия трахеи, бронхов и альвеол от окислительного повреждения роль играют ферменты антиоксиданты. Антиоксидантами *in vivo* являются все вещества, которые предотвращают формирование

эндогенных патогенов [100,152]. Процессы ПОЛ не относятся к специфическим, и их оценку необходимо проводить в комплексе с оценкой активности системы антиоксидантной защиты организма [55,81,263].

Каталаза (КА) – фермент класса оксидоредуктаз, хромопротеид с молекулярной массой 220 000-270000, обнаруженный в клетках практически всех аэробных организмов. Наряду с разложением перекиси водорода и тем самым защитой клетки от ее токсического воздействия фермент катализирует целый ряд метаболически значимых реакций, список которых будет, очевидно, расширен в результате многих экспериментальных исследований [194,202,246,262,106]. Активность КА в крови – один из прогностических тестов выраженности эндотоксикоза организма человека [102,106,194].

Супероксиддисмутаза (СОД), предотвращающая образование супероксид радикала, и ферменты, препятствующие накоплению вторичных радикалов (каталаза, глутатион-зависимые ферменты глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы) [110,115].

Увеличение концентрации окиси азота и усиление оксидативного стресса приводит к образованию пероксинитратов и сопутствующему циклу изменений в виде воспаления. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение эффектов окиси азота и его метаболитов (в.т.ч. и в тканях) для более глубокого понимания участия этой уникальной молекулы в патогенезе стремительно нарастающих заболеваний у детей, что, возможно, позволит сформулировать критерии степени тяжести заболевания и прогноза его течения, оптимизировать терапию путем усиления антиоксидантного воздействия.

Таким образом, в комплексе биохимических проявлений выраженности эндотоксикоза при МП, ассоциированной с ГВИ прогностически значимо, наряду с оценкой окиси азота, изучение показателей прооксидантной и антиоксидантной систем. Это позволит повысить общую информативность

исследования, разработать новые подходы к диагностике, раннему распознаванию осложнений, проведению эффективной терапии.

Исследование патогенетических механизмов различных заболеваний, в том числе МП, ассоциированной с ГВИ, с целью разработки информативных критериев прогноза и эффективности лечения данных заболеваний, в настоящее время вызывает все больший интерес. При развитии воспаления всегда взаимодействуют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы крови и система комплемента [145,229,294]. Экспрессия индуцибельной NO – синтазы способствует глубоким нарушениям микроциркуляции, поддержанию воспаления и хронизации течения заболевания [230]. В доступной литературе, несмотря на многочисленные исследования, все еще недостаточно изучена эндотелиальная дисфункция при этой патологии, что, несомненно, создает перспективы для ее дальнейшего изучения.

Проведенные в этом плане исследования показали, что у детей с МП в сочетании с ГВИ наблюдается увеличение уровня конечных продуктов метаболизма оксида азота (рис.5). Так, у детей с МП уровень конечных продуктов оксида азота статистически значимо повысился в 1,2 раза относительно значений практически здоровых детей. У больных МП с ВПГ-1 отмечалось достоверное повышение содержания $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ до $12,82 \pm 0,48$ мкмоль/л по сравнению МП без ГВИ ($P < 0,05$). У больных МП с ЦМВ отмечалось достоверное повышение содержания $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ до $14,51 \pm 0,39$ мкмоль/л по сравнению МП без ГВИ ($P < 0,01$) и данный показатель возрастал в 1,5 раза по сравнению практически здоровых детей. У больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ отмечалось более достоверное повышение содержания $\text{NO}_2(\text{NO}_3)$ до $15,75 \pm 0,24$ мкмоль/л по сравнению МП без ГВИ ($P < 0,001$) и данный показатель возрастал в 1,6 раза по сравнению практически здоровыми детьми, т.е. ЦМВ инфекция, особенно в сочетании с ВПГ-1 существенно повышала выработку оксида азота.

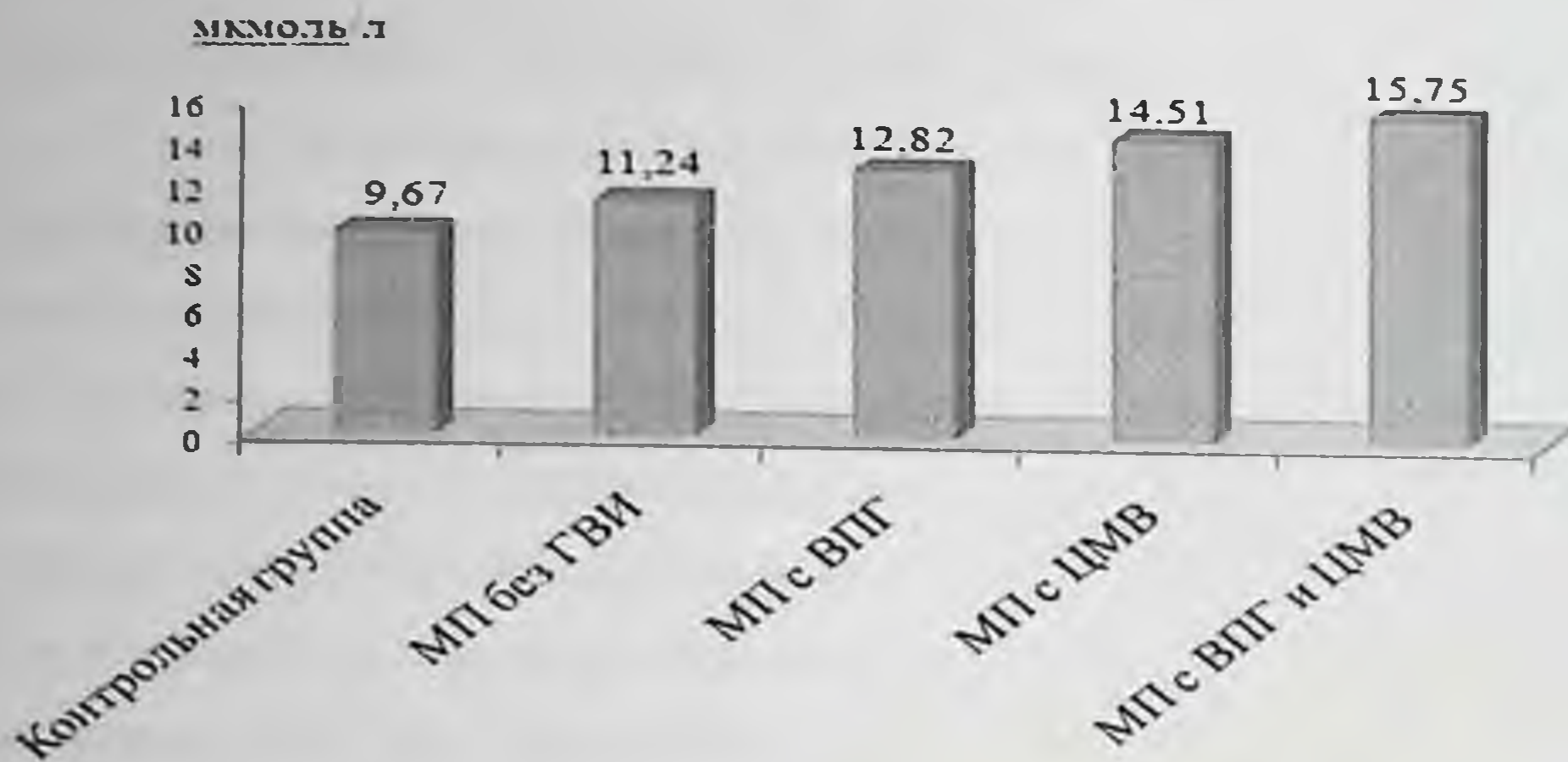


Рис.5. Показатели оксида азота у больных МП с ГВИ, (M±m)

На основании полученных данных можно сказать, что у детей с МП, ассоциированной с ГВИ, отмечается гиперпродукция оксида азота, связанной с активизацией индуцибельной формы синтазы оксида азота. Более выражено это проявляется у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ ассоциацией. При проведении базисной терапии МП на фоне ГВИ сохраняются нарушения в данных оксида азота.

Углубленное изучение патогенеза вирусных инфекций требует поиска новых методов оценки изменения гомеостаза [106,156]. В этой связи особую актуальность приобретает оценка показателей свободнорадикальных процессов и активности параметров антиоксидантной системы (АОС) в периферической крови, которая в известной мере будет отражать общее состояние адаптационной системы, отвечающей за устойчивость организма к повреждающему действию вируса [51, 81,106,238].

Изучение диагностического значения этих показателей при МП, ассоциированной с ГВИ позволит разработать новые подходы к диагностике, раннему распознаванию хронического течения вирусной инфекции, разработке дифференцированных схем терапии и повысить общую информативность исследования [51,106,261].

Наблюдаемые нами клинические проявления МП, естественно, обуславливали «респираторный взрыв», способствуя усиленному образованию активных радикалов кислорода и интенсификации ПОЛ. Результаты изменения уровня МДА в крови у больных МП, ассоциированной с ГВИ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание МДА у больных МП, ассоциированной с ГВИ, (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети, n=16	МП без ВПГ-1, n=23	МП с ВПГ-1, n=32	МП с ЦМВ, n=28	МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=27
МДА, нмоль/мл	2,33±0,14	4,12±0,23	4,8±0,26	5,6±0,24	6,9±0,22
P		P ₂₋₁ <0,001	P ₃₋₁ <0,001	P ₄₋₁ <0,001	P ₅₋₁ <0,001
P			P ₃₋₂ >0,05	P ₄₋₂ <0,001	P ₅₋₂ <0,001

Однако выраженность повышения его была различной. Так, в группе больных МП с ВПГ-1 уровень МДА статистически значимо возрос до 4,80±0,26 нмоль/мл по сравнению с детьми МП без ГВИ (P<0,05) и данный показатель возрастал в 2,1 раза относительно значений практически здоровых детей. При МП с ЦМВ это повышение было более значимым.

В частности, если в группе больных ассоциацией МП с ВПГ-1 уровень МДА статистически значимо возрос в 2,1 раза, то при ЦМВ это увеличение составило 2,4 раза, отмечалось достоверное повышение уровня МДА до 5,61±0,24 нмоль/мл по сравнению с детьми МП без ГВИ (P<0,01). При сочетании всех 3-х инфекций у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ отмечалось более значительное достоверное повышение МДА до 6,93±0,22 нмоль/мл по сравнению с детьми МП без ГВИ (P<0,001), данный показатель возрастал в 3,0 раза относительно значений практически здоровых детей. При этом наиболее выраженная гиперлипเปอร์оксидация была отмечена у больных МП

с ВПГ-1 и ЦМВ, достоверно превышая показатели других групп в 1,4 ($P < 0,01$) и 1,2 ($P < 0,01$) раза, соответственно. Причиной увеличения уровня МДА в крови у больных до лечения, по-видимому, является усиление образования свободных радикалов [147,148,193]. Исследование в динамике заболевания у больных МП с ВПГ-1 после проведенного базисного лечения (I группа) показало тенденцию к снижению высокого уровня МДА до $4,51 \pm 0,34$ нмоль/мл по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$) и данный показатель превышал 1,9 раза значения практически здоровых детей. Анализ эффективности базисной терапии МП в сочетании с ЦМВ после лечения показал тенденцию к снижению высокого уровня МДА. При этом отмечалось не достоверное снижение содержания МДА до $5,24 \pm 0,36$ нмоль/мл по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$). Однако, изучаемые показатели все еще отличались от значений практически здоровых лиц: уровень МДА превышал в 2,3 ($P < 0,001$) раза. Базисная фармакотерапия МП на фоне сочетания ВПГ-1 и ЦМВ после лечения способствовала лишь к некоторому снижению исходно высоких значений МДА до $6,44 \pm 0,27$ нмоль/мл по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$). Содержание МДА все еще достоверно превышало нормативные данные в 2,8 раза значений практически здоровых лиц. В ответ на активацию прооксидантной системы в организме человека происходит активация АОС для уменьшения повреждающего действия свободных радикалов [194,263,264,283].

В связи с чем, на наш взгляд, при изучении изменения уровня МДА у детей с МП, ассоциированной с ГВИ, как маркера прооксидантной систем, представляет интерес изучить маркеры АОС. Проведенные в этом плане исследования у больных МП с ВПГ-1 показали (табл. 6) снижение уровня СОД до $6,43 \pm 0,32$ усл.ед./мин·мг белка и каталазы до $0,122 \pm 0,004$ мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,05$) и данный показатель был снижен в 1,4 и 0,8 раза относительно значений практически здоровых детей (таблица 4).

Таблица 4

Содержание АОЗ у больных МП, ассоциированной с ГВИ, ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Активность ферментов	
	СОД, усл.ед./мин·мг белка	Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин·мг белка
Практически здоровые дети, n=16	8,69±0,61	0,156±0,006
МП (группа сравнения), n=23	7,49±0,41	0,137±0,007*
МП с ВПГ-1, n=32	6,43±0,32**^	0,122±0,004***
МП с ЦМВ, n=28	4,38±0,31***^^	0,090±0,005***^^
МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=27	3,47±0,29***^^	0,074±0,006***^^

Примечание: * - различия относительно данных практически здоровых лиц значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,001$)

При МП с ЦМВ это снижение было более значимым. В группе больных ассоциацией МП с ВПГ-1 уровень СОД и каталазы статистически значимо был снижен в 1,4 и 0,8 раза, то при ЦМВ это увеличение составило 2,0 и 1,7 раза, отмечалось достоверное снижение уровня СОД до $4,38 \pm 0,31$ усл.ед./мин·мг белка и каталазы до $0,090 \pm 0,005$ мкмоль H₂O₂/мин·мг белка по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,01$).

При сочетании всех 3-х инфекций у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ отмечалось более значительное достоверное снижение СОД до $3,47 \pm 0,29$ усл.ед./мин·мг белка и каталазы до $0,074 \pm 0,00$ бкмоль H₂O₂/мин·мг белка по сравнению с детьми МП без ГВИ ($P < 0,001$), данный показатель был ниже в 2,5 и 2,1 раза относительно значений практически здоровых детей. Это свидетельствует о компенсаторной активизации АОЗ в ответ на повреждающее действие активных форм радикалов под воздействием

инфекционных эндотоксинов, так как в условиях, когда опасность организма АФК повышается, защитные системы могут усиливать свое действие [116].

Для выяснения компенсаторных возможностей АОЗ у детей данной группы мы вычислили соотношение активности ферментов СОД и каталазы к уровню МДА. Проведенные исследования показали, что, несмотря на активизацию этих ферментов, данный показатель статистически значимо снижен в 1,4 раза и составил $2,01 \pm 0,13$ при значении данного показателя в группе практически здоровых детей $2,81 \pm 0,14$, что свидетельствует о возможности срыва компенсаторных процессов. В группе детей с ассоциацией МП с ВПГ-1 значение компенсаторных возможностей ферментативной антиоксидантной защиты снизилось в 1,64 раза ($P < 0,01$) и составило $1,73 \pm 0,09$. В то же время в группах больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ мы наблюдали ингибирование этих ферментов: СОД – в 1,5 ($P < 0,01$) и 1,6 ($P < 0,001$) раза, каталазы – в 1,4 ($P < 0,05$) и 1,6 ($P < 0,01$) раза, соответственно группам. Подтверждением этому является снижение соотношения активности ферментов к уровню МДА в 3,3 ($P < 0,001$) и 4,8 ($P < 0,001$) раза, составляя $0,85 \pm 0,006$ и $0,59 \pm 0,004$, указывая на состояние декомпенсации системы АОЗ, особенно у детей 4-й группы. Видимо, развитие вторичной инфекции, повышая содержание активной популяции лимфоцитов, приводит к экспрессии острофазных цитокинов, индуцирующих образование АФК и угнетение ферментов АОЗ. Базисная фармакотерапия МП, ассоциированной ВПГ-1, после лечения (I группа) способствовала повышению значений ферментов СОД до $6,58 \pm 0,49$ усл. ед./мин·мг белка и каталазы до $0,126 \pm 0,006$ мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$), однако до нормативных значений они не достигали. Анализ эффективности базисной терапии МП в сочетании с ЦМВ после лечения показал некоторое повышение низкой активности ферментов АОЗ, что способствовало дисбалансу в системе ПОЛ-АОЗ и низких компенсаторных возможностей АОЗ.

Проведенное традиционное лечение (I группа) у больных МП с ЦМВ

привело к незначительному снижению ферментов СОД до $4,97 \pm 0,28$ усл.ед./мин·мг белка и каталазы до $0,102 \pm 0,008$ мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$). Однако, изучаемые показатели все еще отличались от значений практически здоровых лиц: активность ферментов СОД и каталазы были ниже в 1,8 и 1,6 раза по сравнению с показателями здоровых детей.

Как было отмечено ранее, развитие МП на фоне сочетания ВПГ-1 и ЦМВ (табл.5) проявлялось резким дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ. Базисная фармакотерапия МП у данной группы детей после лечения (табл. 6) способствовала лишь к некоторому повышению низкой активности СОД до $3,85 \pm 0,27$ усл.ед./мин·мг белка и каталазы до $0,091 \pm 0,010$ мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка по сравнению с детьми до лечения ($P > 0,05$). Активность ферментов СОД и каталазы были в 2,26 и 1,95 раза ниже значений практически здоровых лиц.

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень МДА, концентрация СОД и каталазы в крови у больных МП, ассоциированной с ГВИ были выше, чем у детей с МП без ГВИ. Возможно, это обусловлено течением инфекционного процесса.

Таблица 5

Динамика изменения показателей АОЗ в группе больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

Исследуемые группы	СОД, усл.ед./мин·мг белка	Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка
Практически здоровые дети (n=16)	$8,69 \pm 0,61$	$0,156 \pm 0,006$
До лечения (n=32)	$3,47 \pm 0,29^{***}$	$0,074 \pm 0,006^{***}$
После лечения (n=18)	$3,85 \pm 0,27^{***}$	$0,081 \pm 0,008^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных практически здоровых лиц значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), различия между группами до и после лечения незначимы ($P > 0,05$)

Динамика изменения концентрации СОД и каталазы в крови у больных МП, ассоциированной с ГВИ диаметрально противоположна динамике изменения МДА: до лечения концентрация каталазы снижена за счет ингибирующего действия МДА; на фоне проведенной терапии концентрация каталазы увеличивается, а уровень МДА в крови снижается. Снижение концентрации СОД и каталазы до лечения указывает на усиление синтеза свободных радикалов, повышение концентрации каталазы после лечения может быть обусловлено активацией АОС.

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что у больных МП, ассоциированной с ГВИ, отмечается интенсификация ПОЛ, более выражено у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ ассоциацией, что свидетельствует о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания прооксидантных потенциалов. Базисная терапия МП на фоне ГВИ оказывает слабое антиоксидантное действие, сохраняются прооксидантные потенциалы.

ГЛАВА III.

РОЛЬ ИММУННОГО, ЦИТОКИНОВОГО И ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

Общепризнано, что в патогенезе неблагоприятного течения инфекций особое значение играют иммунные механизмы [37].

Микоплазмы отличаются длительной персистенцией, что связано с такими механизмами, как незавершенный фагоцитоз, способностью прочно связываться с инфицированной клеткой, а также внедряться (слияние мембран) и внутриклеточно размножаться [21,186]. При поступлении в организм *Mycoplasma pneumoniae* преодолевает естественные защитные барьеры, препятствующие ее взаимодействию с клетками [21,306,316,319].

Одной из причин формирования иммунной недостаточности является присутствие инфекционных агентов, в частности, ГВИ у больных МП [254]. При герпесе, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма [358,359,336,182].

Причем герпесвирусы способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма, формируя тем самым порочный круг: хроническая активная ГВИ – вторичный иммунодефицит, на фоне которого отмечаются частые острые респираторные вирусные инфекции [39,138,-149,143,157], рецидивизирующее течение бактериальных и паразитарных заболеваний [157,168,346].

Реактивация вирусов усугубляет вторичный иммунодефицит. Согласно современным научным данным, при хронических вирусных инфекциях

может формироваться длительная, а возможно пожизненная иммуносупрессия [42,210]. В основе патологического процесса, по мнению многих авторов [145,315], лежит преимущественное взаимодействие между вирусными антигенами и антителами иммунной системы организма.

Особенности *Mycoplasma pneumoniae* сочетанной с ГВИ позволяют рассматривать их как заболевание иммунной системы, при котором возможно развитие целого ряда иммунопатологических реакций, где создаются условия для возникновения эндотоксикоза, агрессии провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, обуславливающих различные осложнения [24,91,137,257]. Изменения клеточного иммунитета зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть, чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженные были иммунологические изменения [101,182, 328,337].

В последние годы большое внимание уделяется роли регуляторных цитокинов в иммунопатогенезе пневмонии [42,341].

Научные изыскания в данной области привели к созданию цитокиновой теории развития заболеваний, согласно которой именно цитокины являются главными причинами развития патологии [109,208,216,290,307,331,343,349,361,367]. Важная роль в регуляции факторов иммунной защиты при пневмонии придается ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 [11,535,540].

Интерес к интерферону (ИФН) возрастал в связи с универсально широким спектром противовирусной активности этих белков. Как оказалось, система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни тем более органов; она существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации [82]. Индуцированная продукция клетками крови ИФ- α и ИФ- γ может служить важным показателем снижения противовирусного иммунитета [34].

По мнению Ю.Ю. Бортникова основа естественного иммунитета по отношению к вирусам – ранние цитокиновые реакции, классическим

примером которых является выработка ИФН сразу после инфицирования клеток. При массивном заражении, пониженной иммунобиологической резистентности, дефиците ИФН, действии других неблагоприятных факторов развивается острая или хроническая инфекция, что сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией CD4+ и CD8+ лимфоцитов с последующим развитием Т- и В-опосредованного иммунного ответа [42,311]. При этом помимо α и β -ИФН синтезируются другие ранние цитокины, такие как фактор некроза опухолей (ФНО) и γ -ИФН, образуются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, системный дисбаланс этих факторов лежит в основе хронизации ГВИ [127].

Для формирования и поддержания адекватного иммунного ответа необходима соответствующая продукция ИФН и ИЛ [330,345]. В ответ на внедрение вируса моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки, астроциты продуцируют цитокины, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины. Длительная же персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом. Клеточная гибель и инфекция – взаимовлияющие процессы, развитие которых может сыграть критическую роль, как в судьбе организма хозяина, так и микроорганизма-возбудителя [218]. Вместе с тем потеря контроля над реализацией апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток ведет к патологии иммунной системы [145,195].

Синтезируя белки-супрессоры и химерные белки, вирусы угнетают многие реакции иммунитета: ВПГ могут блокировать действие ИФН, нарушать распознавание инфицированных клеток и другие защитные реакции [42,333].

Персистенция инфекции приводит к возникновению иммунной недостаточности, являющейся тем патогенетическим фоном, который формирует контингент «часто болеющих детей» [106,202,353]. Воспаление тесно связано с иммунитетом, так как оно является

не чем иным, как способом реализации иммунных процессов в критической ситуации [85, 325,552].

Патогенез ГВИ включает различные механизмы, однако роль нарушений в системе цитокинов при этой инфекции до конца не определена [36,80]. Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных инфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и позволит наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами.

Таким образом, комплексное изучение нарушений иммунного статуса, исследование цитокинов при микоплазменной пневмонии на фоне микст - инфекций у детей, позволяет разработать новые подходы к диагностике, раннему распознаванию осложнений, проведению эффективной коррекции данных изменений.

Данные, полученные при изучении показателей клеточного иммунитета у детей, больных МП с ГВИ, представлены в таблице 7. Как видно из представленных данных, у больных МП с ВПГ-1 выявлены следующие отклонения: достоверное снижение относительного и абсолютного числа $CD3^+$ -лимфоцитов до $51,2 \pm 1,0\%$; $1513,7 \pm 13,2$ мкл ($61,3 \pm 1,9\%$; $1696,2 \pm 32,1$ мкл у практически здоровых детей, $P < 0,01$) и данный показатель был снижен в 1,1 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ.

Показатели клеточного иммунитета при МП, ассоциированной с ГВИ у детей раннего возраста, (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети, n=20	МП (группа сравнения), n=40	МП с ВПГ-1, n=64	МП с ЦМВ, n=67	МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=74
Лейк., абс.	6700±156,2	7500±142,4***	8100±139,8****	9020±146,9****	11200±148,9****
Лимф., %	41,3±0,5	38,2±0,6***	36,5±0,5****	34,1±0,7****	29,4±0,6****
Лимф., абс.	2767,1±42,6	2865,0±21,5*	2956,5±28,6***^	3075,8±34,5****	3292,8±52,8****
CD3 ⁺ , %	61,3±1,9	54,9±1,3**	51,2±1,0***^	48,1±0,9****	43,4±1,1****
CD3 ⁺ , абс.	1696,2±32,1	1572,9±22,4**	1513,7±13,2*	1479,5±10,8****	1429,1±10,6****
CD4 ⁺ , %	38,7±1,1	35,1±0,4**	33,4±0,6***^	31,2±0,7****	25,8±0,6****
CD4 ⁺ , абс.	656,4±24,5	552,1±17,8**	505,6±14,5***^	461,6±13,6****	368,7±12,8****
CD8 ⁺ , %	19,5±0,2	21,8±0,4***	23,6±0,5****	25,8±0,8****	28,6±0,7****
CD8 ⁺ , абс.	330,8±5,0	342,8±3,2*	357,2±3,6****	381,7±4,1****	408,7±4,8****
ИРИ	2,0±0,16	1,6±0,06*	1,4±0,05***^	1,2±0,06****	0,9±0,04****
CD16 ⁺ , %	10,8±0,6	12,9±0,7*	14,8±0,5***^	16,5±0,6****	18,9±0,5****
CD16 ⁺ , абс.	298,8±11,8	369,6±14,5***	437,6±17,9****	507,5±18,6****	622,3±20,9****
ФАН, %	56,8±1,1	52,2±1,0**	48,4±0,9****	45,7±0,8****	43,1±0,9****

Примечание: * - различия относительно данных группы практически здоровых детей значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Отмечалось достоверное снижение относительного и абсолютного числа CD4⁺-лимфоцитов до 33,4±0,6%; 505,6±14,5 мкл (38,7±1,1%; 656,4±24,5 мкл у практически здоровых детей, P<0,01) и данный показатель был снижен в 1,1 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ.

У больных МП с ЦМВ определялось достоверное снижение относительного и абсолютного числа CD3⁺-лимфоцитов до 48,1±0,9%; 1479,5±10,8 мкл по сравнению с практически здоровыми детьми (P<0,001), по отношению к группе сравнения данный показатель был снижен в 1,1 раза. Содержание относительного и абсолютного числа CD4⁺ - лимфоцитов было сниженным до 31,2±0,7%; 461,6±13,6 мкл по сравнению с практически здоровыми детьми (P<0,001), по отношению к группе сравнения данный показатель был снижен в 1,1 раза.

Выявлено увеличение относительного и абсолютного числа CD8⁺ - лимфоцитов до 25,8±0,8%; 381,7±4,1 мкл (19,5±0,2%; 330,8±5,0 мкл у практически здоровых детей, P<0,001) и CD16⁺ -лимфоцитов (16,5±0,6%; 507,5±18,6 мкл при 10,8±0,6%; 298,8±11,8 мкл в норме, P<0,01), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были повышены в 1,2 и 1,3 раза. Определялось достоверное снижение ФАН (45,7±0,8% при 56,8±1,1% в норме, P<0,001) и данный показатель был снижен в 1,1 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ. При этом у больных с микст инфекцией степень снижения уровня лимфоцитов была достоверно выше, чем у детей с МП. Изменение количества лимфоцитов у больных детей может быть косвенным доказательством угнетающего влияния особенно МП с ВПГ-1 и ЦМВ на лимфоцитопоз. По сравнению с детьми МП без ГВИ у больных МП с ВПГ-1 уровень CD3⁺-лимфоцитов был снижен с достоверностью (P<0,05), а в группах больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ выявлена значительная депрессия со стороны Т-лимфоцитов с достоверностью (P<0,001). Проведенный анализ соотношений различных популяций лимфоцитов у детей во всех сравниваемых группах свидетельствовал о значительных

нарушениях у них в клеточном звене иммунитета. Содержание относительного и абсолютного числа $CD4^+$ - лимфоцитов был сниженным до $25,8 \pm 0,6\%$; $368,7 \pm 12,8$ мкл по сравнению с практически здоровыми детьми ($P < 0,001$), по отношению к группе сравнения данный показатель был снижен в 1,4 раза. Сравнение МП без ГВИ и МП с ВПГ-1 отмечено достоверное снижение со стороны Т-хелперов ($P < 0,05$). В группах детей МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ инфекциями со стороны иммунорегуляторной субпопуляции Т-хелперов выявлено глубокое снижение ($P < 0,001$). Количество ($CD8^+$) супрессоров, играющих важную роль в противовирусном иммунитете, оказалось увеличенным. Так, уровень $CD8^+$ - лимфоцитов был достоверно повышен до $28,6 \pm 0,7\%$; $408,7 \pm 4,8$ мкл по сравнению с практически здоровыми детьми ($19,5 \pm 0,2\%$; $330,8 \pm 5,0$ мкл, $P < 0,001$), по отношению к группе сравнения данный показатель был повышен в 1,2 раза.

Необходимо отметить, что между группами МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ количество Т-супрессоров повышается с относительно умеренной достоверностью ($P < 0,05$) по сравнению с другими группами, это еще раз подтверждает особую роль ЦМВ в угнетении клеточного звена иммунной системы.

Следовательно, в Т-звене иммунной системы при МП, ассоциированной ГВИ обнаруживается дисбаланс, который проявляется значительным дефицитом Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также достоверным ростом $CD8^+$ -позитивных лимфоцитов, что проявляется иммунорегуляторным дисбалансом ($P < 0,001$).

Выявлено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса $CD4/CD8$ по сравнению с данными практически здоровых детей, что связано с более значимым возрастанием количества $CD8^+$ клеток в сравнении с $CD4^+$. Наиболее значительное снижение $CD4/CD8$ нами зарегистрировано в группах детей с МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ. Выявлено увеличение относительного и абсолютного числа $CD16^+$ -лимфоцитов ($18,9 \pm 0,5\%$;

$622,3 \pm 20,9$ мкл при $10,8 \pm 0,6\%$; $298,8 \pm 11,8$ мкл в норме, $P < 0,001$), по

отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,5 раза.

У больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ содержание НК-клеток было достоверно выше, чем при МП без ГВИ в 1,1-1,3-1,5 раза. Определялось достоверное снижение ФАН ($43,1 \pm 0,9\%$ при $56,8 \pm 1,1\%$ в норме, $P < 0,001$) и данный показатель был снижен в 1,2 раза по сравнению с детьми МП без ГВИ.

Однако присутствие ГВИ у детей с МП способствует резкому повышению как относительного, так и абсолютного числа $CD20^+$ -клеток. Данные, полученные при изучении показателей гуморального иммунитета у детей, больных МП с ГВИ, представлены в таблице 6.

Как видно из представленных данных, у больных МП с ВПГ-1 выявлено увеличение относительного и абсолютного числа $CD20^+$ - лимфоцитов до $32,2 \pm 1,0\%$; $951,9 \pm 40,5$ мкл ($25,1 \pm 0,7\%$; $694,5 \pm 32,4$ мкл у практически здоровых детей, $P < 0,01$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,1 раза.

У больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ определялись значительное увеличение относительного и абсолютного числа $CD20^+$ - лимфоцитов до $35,6 \pm 0,9\%$; $1094,9 \pm 44,6$ мкл и $38,9 \pm 0,8\%$; $1280,9 \pm 50,4$ мкл соответственно ($25,1 \pm 0,7\%$; $694,5 \pm 32,4$ мкл у практически здоровых детей, $P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были повышены в 1,3 и 1,4 раза. Изучение концентрации иммуноглобулинов показало, что в сыворотке крови больных МП без ГВИ концентрация IgG составила в среднем – $720,0 \pm 19,9$ мг/%, МП с ВПГ-1 – $652,0 \pm 12,5$ мг/%, МП с ЦМВ – $589,0 \pm 11,5$ мг/% и у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ – $532,0 \pm 12,9$ мг/%. У практически здоровых детей концентрация IgG составила в среднем $911,0 \pm 37$ (P во всех случаях от $< 0,05$ до $< 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были снижены в 1,1, 1,2 и 1,4 раза.

Уровень IgA у детей с МП без ГВИ в 1,2 раз ниже показателей контрольной группы – $140,7 \pm 6,4$ мг/% ($P < 0,01$), а при МП на фоне ВПГ-1 и МП с ЦМВ – в 1,3 и 1,5 раза ниже контрольных значений - $122,6 \pm 4,8$ мг/% и $108,6 \pm 3,8$ соответственно и у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ в 1,8 раза ниже контрольных значений – $94,2 \pm 4,1$ мг/% ($P < 0,001$). Выраженная гиперпродукция IgM была характерно для группы больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, что обусловлено микст инфекцией.

Таблица 6

Показатели гуморального иммунитета при МП, ассоциированной с ГВИу детей раннего возраста, ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, n=20	МП (группа сравнения), n=40	МП с ВПГ-1, n=64
CD20+, %	$25,1 \pm 0,7$	$28,3 \pm 1,1^*$	$32,2 \pm 1,0^{***\wedge}$
CD20+, абс.	$694,5 \pm 32,4$	$810,8 \pm 36,8^*$	$951,9 \pm 40,5^{***\wedge}$
IgG, мг/%	$911,0 \pm 37,0$	$720,0 \pm 19,9^{***}$	$652,0 \pm 12,5^{***\wedge}$
IgA, мг/%	$165,0 \pm 7,2$	$140,7 \pm 6,4^*$	$122,6 \pm 4,8^{***\wedge}$
IgM, мг/%	$85,5 \pm 4,9$	$98,3 \pm 3,8^*$	$114,8 \pm 5,6^{***\wedge}$
Показатели		МП с ЦМВ, n=67	МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=74
CD20+, %		$35,6 \pm 0,9^{***\wedge}$	$38,9 \pm 0,8^{***\wedge}$
CD20+, абс.		$1094,9 \pm 47,6^{***\wedge}$	$1280,9 \pm 50,4^{***\wedge}$
IgG, мг/%		$589,0 \pm 11,5^{***\wedge}$	$532,0 \pm 12,9^{***\wedge}$
IgA, мг/%		$108,6 \pm 3,8^{***\wedge}$	$94,2 \pm 4,1^{***\wedge}$
IgM, мг/%		$132,9 \pm 6,2^{***\wedge}$	$152,5 \pm 6,4^{***\wedge}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$)

У больных МП с ВПГ-1 уровень IgM было повышено до $114,8 \pm 5,6$ мг/% ($85,5 \pm 4,9$ мг/% у практически здоровых детей, $P < 0,01$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,2 раза. При МП с

ЦМВ уровень IgM было повышено до $132,9 \pm 6,2$ мг/% ($85,5 \pm 4,9$ мг/% у практически здоровых детей, $P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,4 раза. У больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ определялись значительное повышение концентрации IgM до $152,5 \pm 6,4$ мг/% ($85,5 \pm 4,9$ мг/% у практически здоровых детей, $P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,6 раза. При смешанной вирусной инфекции у детей с МП наблюдается дисбаланс в работе гуморального звена иммунитета, который выражается в повышении экспрессии CD20⁺ рецепторов и иммуноглобулинов.

Критериями пролиферативного процесса могут быть увеличение или снижение количества лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD25⁺) [60-65,272]. Результаты исследования уровня лимфоцитов с маркером активации и апоптоза представлены в таблице 7.

Как видно из представленных данных, у больных МП с ВПГ-1 относительного и абсолютного числа иммунофенотипа CD25⁺ достоверно снижено до $8,9 \pm 0,6\%$; $263,1 \pm 14,8$ мкл ($13,9 \pm 0,6\%$; $384,6 \pm 18,2$ мкл у практически здоровых детей, $P < 0,01$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был снижен в 1,3 раза, и они отвечают за активацию и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов.

У больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ определялись значительное снижение относительного и абсолютного числа CD25⁺ - лимфоцитов до $7,2 \pm 0,5\%$; $221,5 \pm 12,5$ мкл и $5,8 \pm 0,4\%$; $190,9 \pm 8,2$ мкл соответственно ($13,9 \pm 0,6\%$; $384,6 \pm 18,2$ мкл у практически здоровых детей, $P < 0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были снижены в 1,55 и 1,93 раза.

Наиболее низкое содержание клеток CD25⁺ - маркеров ранней активации лимфоцитов – определялось у больных МП с ВПГ-1, а наиболее высокое в 1,23 и 1,5 раза ниже у больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ.

Естественное затухание Т-клеточного ответа происходит при снижении

уровня активирующего стимула, и механизмом его служит запрограммированная гибель клеток [129,168]. Дефект апоптоза является одной из причин сохранения жизнеспособности инфицированных вирусом клеток, что приводит к хронизации процесса [139,158].

Таблица 7

Уровень лимфоцитов с маркером активации и апоптоза при МП, ассоциированной с ГВИ у детей раннего возраста, (M±m)

Показатели	Контрольная группа, n=20	МП (группа сравнения), n=40	МП с ВПГ-1, n=64
CD25+, %	13,9±0,6	11,2±0,7**	8,9±0,6***^
CD25+, абс.	384,6±18,2	320,9±15,6**	263,1±14,8***^^
CD95+, %	29,2±1,1	32,4±0,8*	35,2±0,9***^
CD95+, абс.	807,9±29,8	928,3±34,5*	1040,7±42,1***^
Показатели	МП с ЦМВ, n=67	МП с ВПГ-1 и ЦМВ, n=74	
CD25+, %	7,2±0,5***^^	5,8±0,4***^^	
CD25+, абс.	221,5±12,5***^^	190,9±8,2***^^	
CD95+, %	37,9±1,0***^^	41,8±1,1***^^	
CD95+, абс.	1165,7±44,5***^^	1376,4±48,6***^^	

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Нами проведено изучение роли экспрессии CD95⁺ у обследованных больных. Установлено у больных МП, ассоциированной с ГВИ повышение апоптотических иммунофенотипов CD95⁺ среди Т-лимфоцитов, которые отвечают за активацию запрограммированной гибели клеток, свидетельствующее о нарастании готовности лимфоцитов к апоптозу. Анализ процессов активации выявил, что во всех группах больных уровень CD95⁺-лимфоцитов был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой

(P во всех случаях от $<0,05$ до $<0,001$), а в группе детей с МП без ГВИ достоверная разница с практически здоровыми детьми была равна ($P<0,05$). Содержание относительного и абсолютного числа $CD95^+$ -лимфоцитов в группе больных МП с ВПГ-1 был достоверно выше до $35,2\pm 0,9\%$; $1040,7\pm 42,1$ мкл ($29,2\pm 1,1\%$; $807,9\pm 29,8$ мкл у практически здоровых детей, $P<0,01$), по отношению к группе МП без ГВИ данный показатель был повышен в 1,1 раза. У больных МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ определялись значительное повышение относительного и абсолютного числа $CD95^+$ -лимфоцитов до $37,9\pm 1,0\%$; $1165,7\pm 44,5$ мкл и $41,8\pm 1,1\%$; $1376,4\pm 48,6$ мкл соответственно ($29,2\pm 1,1\%$; $807,9\pm 29,8$ мкл у практически здоровых детей, $P<0,001$), по отношению к группе МП без ГВИ данные показатели были снижены в 1,2 и 1,3 раза. Наиболее выраженное повышение их количества было выявлено в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ. По данным Кравченко Л. В, с соавт., Л.М. Сомова, с соавт., [129,218] показано, что при данной инфекции снижение экспрессии $CD95^+$ и готовности лимфоцитов к спонтанному апоптозу *in vitro* является неблагоприятным признаком.

Исследование в динамике заболевания у больных МП, ассоциированной с ГВИ после проведенного базисного лечения показатели клеточного иммунитета оставались значительно нарушенными и после лечения заболевания. Так, в группе больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ отмечалось недостоверное ($P>0,05$) повышение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $52,5\pm 1,6\%$, $49,5\pm 1,5\%$ и $44,6\pm 1,3\%$ соответственно; $CD4^+$ -лимфоцитов – $34,5\pm 0,9\%$, $32,9\pm 0,8\%$ и $26,3\pm 0,7\%$ соответственно; $CD16^+$ -лимфоцитов – $16,2\pm 0,9\%$, $14,8\pm 0,7\%$ и $17,4\pm 1,3\%$ соответственно; ФАН – $50,6\pm 1,0\%$, $47,8\pm 0,9\%$ и $44,5\pm 1,0\%$ соответственно. Отмечалось недостоверное ($P>0,05$) снижение содержания $CD8^+$ -лимфоцитов по сравнению с детьми до лечения ($P>0,05$). Соответственно ИРИ в группе больных, получивших базисное лечение оставался стабильно низким

($P > 0,05$). Исследование в динамике заболевания у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ после проведенного базисного лечения показали не достоверное снижение CD20⁺-лимфоцитов – $31,7 \pm 1,2\%$, $33,3 \pm 1,7\%$ и $37,6 \pm 1,1\%$ соответственно по сравнению с детьми до лечения. Традиционное лечение привело к незначительному увеличению продукции Ig у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ, IgA ($135,3 \pm 5,2$ мг/%, $116,7 \pm 5,8$ мг/%, $102,7 \pm 6,4$ мг/%, $P > 0,05$) и IgG ($684,0 \pm 15,4$ мг/%, $624,0 \pm 18,5$ мг/%, $563,0 \pm 16,9$ мг/%, $P > 0,05$), а уровень IgM незначимо снизился ($108,3 \pm 5,3$ мг/%, $124,3 \pm 8,3$ мг/%, $140,8 \pm 6,3$ мг/%, $P > 0,05$) по сравнению с детьми до лечения. Исследование в динамике заболевания у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ после проведенного базисного лечения показатели лимфоцитов с маркером активации и апоптоза показали не достоверное повышение CD25⁺-лимфоцитов – $9,2 \pm 0,7\%$, $8,5 \pm 0,9\%$ и $6,5 \pm 0,9\%$ соответственно по сравнению с детьми до лечения. Проведенное традиционное лечение привело к незначительному снижению CD95⁺-лимфоцитов у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ, IgA ($34,6 \pm 0,8\%$, $36,4 \pm 0,8\%$ и $40,2 \pm 0,9\%$, $P > 0,05$) по сравнению с детьми до лечения.

Одним из патогенетических механизмов, обуславливающих развитие ГВИ, являются нарушения в системе цитокинов, являющихся ключевыми в формировании хронического системного воспаления и развитию иммунодефицитных состояний, влияющих на частоту и длительность респираторных заболеваний [49,128,130,144].

Нами было проведено исследование по определению уровня продукции IL-1 β как важного медиатора, который является одним из наиболее универсальных регуляторов иммунитета и воспалительных реакций с широким спектром биологических эффектов, которые включают пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, антителообразование, индукцию синтеза других цитокинов и т.п. [167].

Проведенные нами исследования уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови больных МП с ГВИ представлены на рисунке 6.

пг/мл

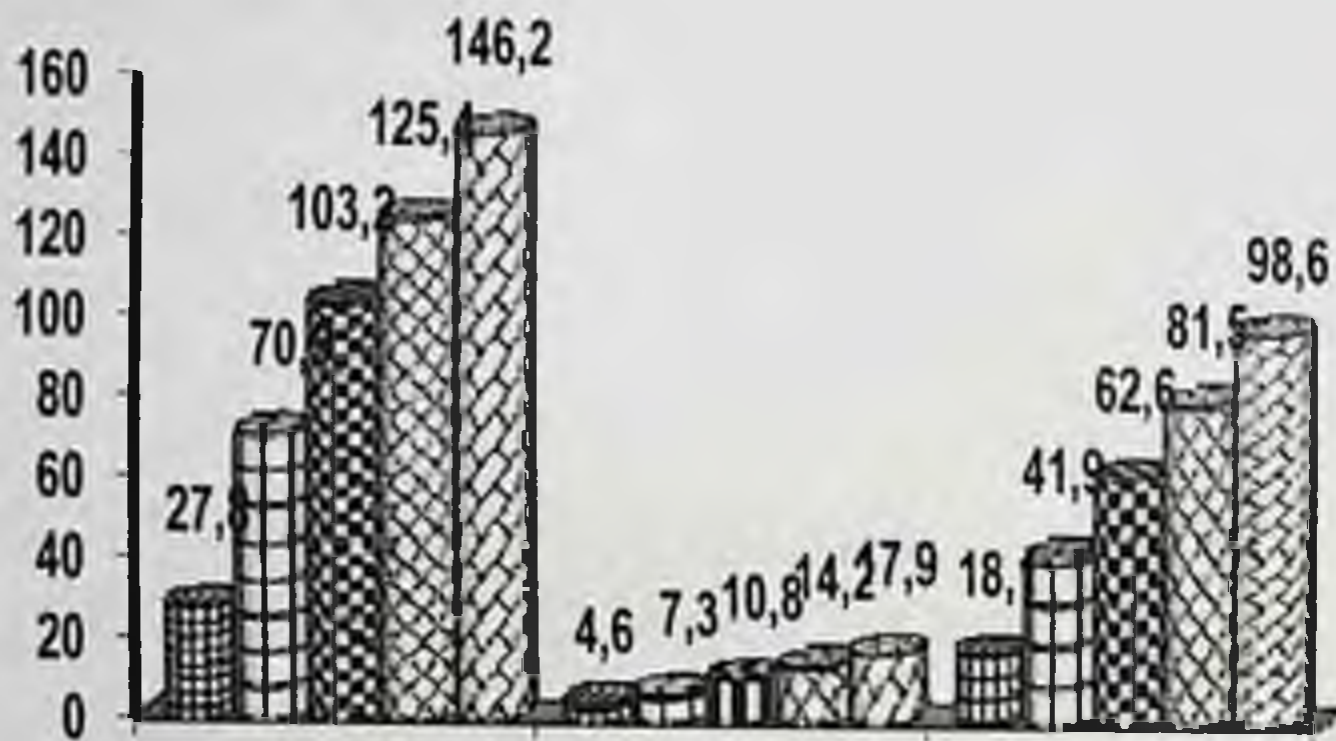


Рис.6. Уровень цитокинов у больных МП, ассоциированной с ГВИ, ($M \pm m$)

Анализ результатов показал, что при МП с ВПГ-1 уровень ИЛ-1 β повысился в 3,7 раз по сравнению с данными контрольной группы, что составило в среднем $103,2 \pm 7,6$ пг/мл ($P < 0,01$) по отношению к группе сравнения (МП без ГВИ) повысился в 1,45 раза ($70,9 \pm 8,1$ пг/мл, $P < 0,05$). А при сочетании МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень ИЛ-1 β был еще выше - $125,4 \pm 6,2$ и $146,2 \pm 6,6$ пг/мл соответственно по сравнению с данными практически здоровых детей ($P < 0,001$). Сравнительный анализ показал, что присоединение ЦМВ инфекции повышает уровень ИЛ-1 β в 1,8 раз и при МП с ВПГ-1 и ЦМВ 2,1 раз по сравнению с данными детей МП без ГВИ ($P < 0,001$). Полученные данные позволяют думать о наличии определенной зависимости уровня продукции ИЛ-1 β от характера патологического процесса, о чем свидетельствует повышенный уровень его секреции в группе детей, больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , по сравнению с данными при МП с ВПГ-1, у больных МП с

ЦМВ отмечалось достоверное повышение ($P < 0,05$), также зарегистрирована достоверная разница между группами МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ ($P < 0,05$). Дисбаланс цитокинов является одной из причин утяжеления воспалительного процесса при МП.

Известно, что ИЛ-4 относится к группе гемопозтинов и является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процессов биосинтеза ими антител [85]. Полученные нами данные показали, что уровень ИЛ-4 у детей, больных МП без ГВИ были выше контроля в 1,6 раза, при МП с ВПГ-1 - 2,3 раза МП с ЦМВ – 3,1 раза и МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ в 3,9 раза выше контрольных значений. При МП с ВПГ-1 уровень ИЛ-4 повысился до $10,8 \pm 0,9$ пг/мл ($P < 0,01$), по отношению к группе сравнения (МП без ГВИ) повысился в 1,48 раза ($4,6 \pm 0,6$ пг/мл, $P < 0,05$). При сравнении МП без ГВИ с остальными группами также отмечалась существенная разница цитокинового статуса, более выраженные изменения наблюдались у больных с МП с ВПГ-1 и ЦМВ. У больных МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень ИЛ-4 был еще выше – $14,2 \pm 1,1$ и $17,9 \pm 1,2$ пг/мл соответственно ($P < 0,001$) по сравнению с данными практически здоровых детей. Сравнительный анализ показал, что присоединение ЦМВ повышает уровень ИЛ-4 в 1,9 раза и при МП с ВПГ-1 и ЦМВ 2,5 раза по сравнению с данными детей МП без ГВИ (P от $< 0,01$ до $< 0,001$).

ИЛ-8 является мощным медиатором воспаления, относящимся к группе хемокинов. Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом, под действием фактора некроза опухоли (TNF) и ИЛ-1, а также ИЛ-3. ИЛ-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких [21,60,150].

Так, при МП уровень ИЛ-8 составил в среднем – $41,9 \pm 6,3$ пг/мл, что в 2,3 раза выше показателей контрольной группы ($P < 0,01$). При присоединении ВПГ-1 уровень ИЛ-8 увеличился в 3,5 раза – $62,6 \pm 4,5$ пг/мл, при ассоциации с ЦМВ - в 4,5 раза – $81,5 \pm 4,8$ пг/мл и при микст – МП с ВПГ-1 и ЦМВ в 5,4 раза – $98,6 \pm 5,1$ пг/мл по сравнению с детьми контрольной группы

18,1±2,4 пг/мл (P от <0,01 до <0,001). Также отмечено достоверное повышение уровня IL-8 у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ по сравнению с МП без ГВИ (P от <0,05 до <0,001). Избыточный синтез ИЛ-8 свидетельствовал о нарушении регуляторной функции иммунной системы.

Многими вирусами в процессе эволюции выработаны механизмы, способствующие их выживанию путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина [256]. IFN γ активирует макрофаги, повышает адгезию лимфоцитов к клеткам эндотелия и синтез цитокинов макрофагами, оказывает противовирусное действие[21,60]. Проведенные нами исследования по изучению уровня IFN γ у больных МП, ассоциированной с ГВИ показали глубокий дефицит в его содержании (рис. 7).

пг/мл

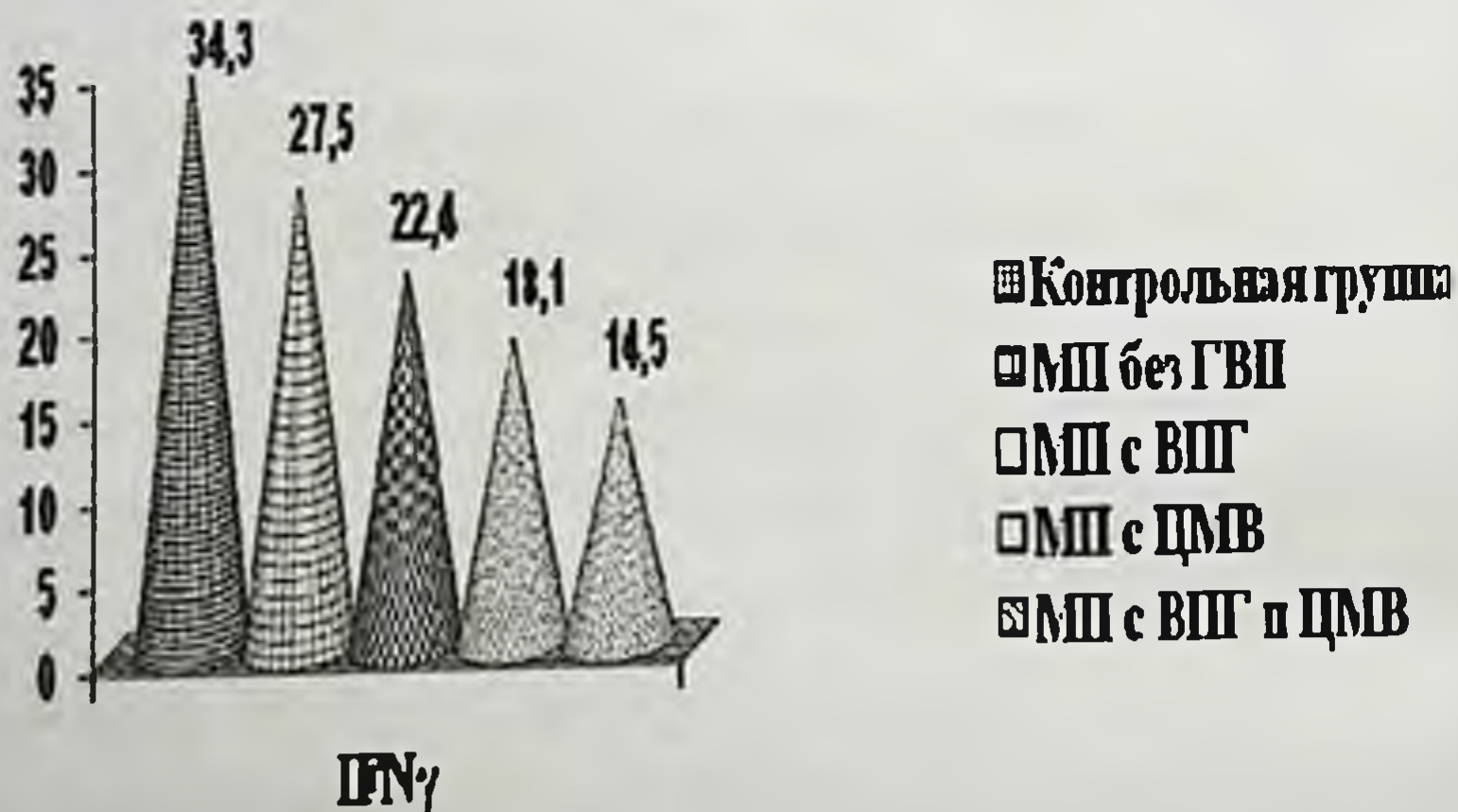


Рис. 7. Уровень IFN γ у больных МП, ассоциированной с ГВИ, (M±m)

Так, у детей, больных МП, без ГВИ уровень сывороточного IFN γ в среднем составило - 27,5±1,8 (P<0,05), при МП с ВПГ-1 - 22,4±1,7 пг/мл (P<0,01), МП с ЦМВ и МП с ВПГ-1 и ЦМВ - 18,1±1,3 - 14,5±1,2 соответственно, что в 1,2-1,5-1,9-2,4 раза ниже значений практически здоровых детей (P<0,001).

Также отмечено достоверное снижение уровня IFN γ у больных МП с ВПГ-1, МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ по сравнению с МП без ГВИ (P от <0,05 до <0,001). Более выраженные изменения наблюдались у больных с МП с ВПГ-1 и ЦМВ. Нарушение продукции IFN γ , играющего важную роль в поддержании гомеостаза, является характерным для больных, инфицированных ГВИ.

Сниженная при этом продукция IFN γ приводит, по-видимому, к длительному рецидивирующему течению заболевания.

При МП с ЦМВ по изменениям корреляционных связей можно судить об активации гуморального звена иммунитета, например между интерлейкинами и CD4⁺ выявлена отрицательная обратная связь ($r=-0,49$; $r=-0,45$; $r=-0,46$) (P<0,1). Возросла связь и между IgA интерлейкинами, связь положительная ($r=0,36$; $r=0,59$; $r=0,43$) (P<0,1). Также установлена связь между TNF- α и IL-1 β ($r=0,62$) (P<0,001).

ФНО- α является одним из основных представителей провоспалительных цитокинов [260,355,368]. При анализе содержания TNF α у больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 нами отмечено его увеличение до $51,9\pm 4,2$ пг/мл (рис.8) по сравнению с данными практически здоровых детей (P<0,01) по отношению к группе сравнения повысился в 1,4 раза ($28,4\pm 1,5$ пг/мл, P<0,05). А при сочетании МП с ЦМВ, МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень TNF α был еще выше – $65,8\pm 4,5$ и $78,9\pm 4,7$ пг/мл соответственно по сравнению с данными практически здоровых детей (P<0,001). Сравнительный анализ показал, что присоединение ЦМВ инфекции повышает уровень TNF α в 1,8 раза и при МП с ВПГ-1 и ЦМВ 2,2 раза по сравнению с данными детей МП без ГВИ (P<0,001). В случае МП с ЦМВ была выявлена положительная связь ($r=0,62$) (P<0,001) между содержанием TNF- α и IL-1 β , а в случае МП с ВПГ-1 и ЦМВ - положительная связь ($r=0,78$) (P<0,001) между содержанием CD95⁺ и CD3⁺.

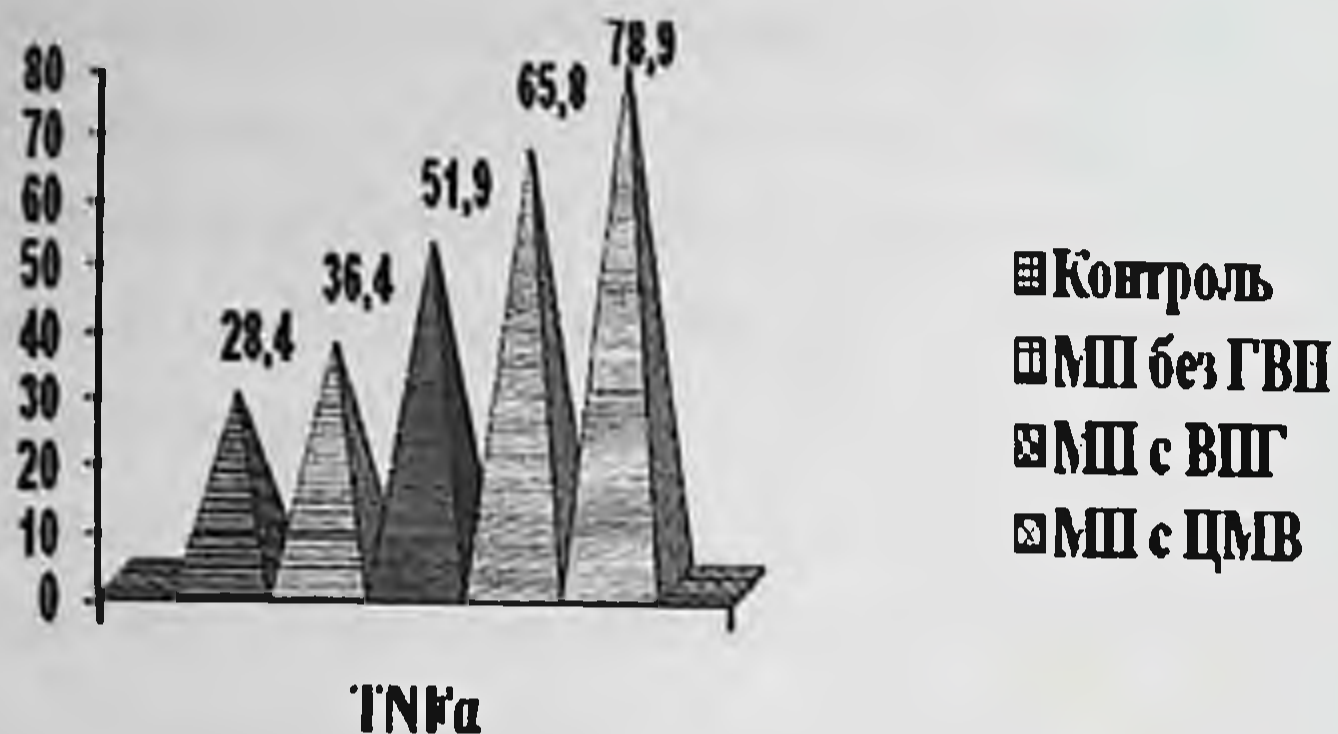


Рис. 8. Уровень TNFα у детей с МП, ассоциированной с ГВИ, (M±m)

При исследовании в динамике заболевания у больных МП, ассоциированной с ГВИ после проведенного базисного лечения обращает на себя внимание отсутствие достоверного ($P > 0,05$) снижения уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, IFNγ и TNFα в момент клинической ремиссии у детей, получавших базисную терапию, что, по-видимому, отражает сохраняющуюся активность воспалительного процесса при наличии морфологических изменений. Все это говорит о сохраняющихся иммуновоспалительных процессах и низкой эффективности стандартных методов лечения. Дальнейшее снижение уровня ИФН – γ, свидетельствует о сохраняющихся нарушениях в системе интерферона, что диктует необходимость проведения иммунокорригирующей терапии. Результаты исследования позволяют сделать обоснованное заключение о том, что МП, ассоциированная с ВПГ-1 и ЦМВ, вызывает более активную выработку цитокинов, чем МП без ГВИ. При МП с ЦМВ была выявлена положительная связь ($r=0,68$) ($P < 0,001$) между содержанием TNF-α и IL-1β. Между содержанием TNF-α и IL-4, а также IFN-γ и CD20⁺ выявлена отрицательная связь ($r=0,68$) ($P < 0,001$). Проведенная базисная терапия данной патологии не приводит к нормализации изученных параметров, они сохраняются и в стадии ремиссии, что может быть предрасполагающей основой для обострения заболевания. На наш взгляд, установленные показатели способствуют поддержанию

воспалительного процесса и могут провоцировать его хронизацию, являться фоном к рекуррентному течению заболевания.

Таким образом, полученные нами результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что стратегия иммунной защиты от внутриклеточных паразитов заключается не в нейтрализации патогена, а разрушении инфицированной клетки вместе с инфекционным агентом. Одновременное разрушение большого массива пораженных вирусом клеток может нанести существенный вред организму.

ГЛАВА IV. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Проблеме ВП уделяется много внимания: разработаны рекомендации по лечению, выделены группы риска пациентов с неблагоприятным исходом, определены критерии выбора эмпирической антимикробной терапии [42, 335]. Тем не менее, остается проблема неэффективности лечения, связанная с появлением резистентности к антибиотикам и новых возбудителей этой инфекции [42,148]. Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета. Большинство антимикробных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В этой ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, затяжному течению, хронизации процесса и формирования осложнений.

Для лечения МП при наличии микст инфекций применяются комбинации нескольких препаратов: противовирусный препарат, интерфероны, интерферогены и антибактериальные препараты (из-за частого наложения бактериальных осложнений) [84,126,154,275,236]. Продолжительность антибактериального лечения основывается на положительной динамике клинических симптомов и тяжести заболевания (в среднем составляет от 7 до 14 дней). Для лечения МП рекомендуется применять антимикробные средства не менее 2-3 недель. Сокращение сроков лечения несет в себе реальный риск рецидива инфекции [25,27,74,114,362]. Начальная антибиотикотерапия ВП проводится эмпирическим путем, так как этиологический патоген в редких случаях известен при установлении диагноза [25,27,59,155,178,226]. Принципы эмпирической терапии: раннее назначение АБП с учетом наиболее вероятного возбудителя и его

чувствительности в регионе, возраста больного, наличие фоновых заболеваний, токсичность и переносимость АБП для конкретного пациента [118,159, 267].

В ситуациях, когда у больного диагностируется ВП тяжелого течения и ее возбудитель не уточнен, назначается сочетанная антимикробная терапия: например, бета-лактамный антибиотик цефатоксим 1 г внутримышечно через каждые 8 часов или цефтриаксон 1-2 г внутривенно или внутримышечно каждые 24 часа) с макролидом [2,104, 279,281, 296].

В настоящее время макролиды являются препаратами выбора у детей от 5 до 16 лет, так как сохраняют высокую активность в отношении *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae* и *C.pneumonia* [59,105,178, 327]. Но с учетом особенностей спектра антимикробной активности, удачного фармакокинетического профиля макролиды рассматриваются как препараты выбора при микоплазменной инфекции и отличаются высокой активностью [178].

В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце выделяют 14-членные (кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, медакамицин, спирамицин) макролиды [178,206]. Макролиды активны в отношении хламидий, микоплазм, легионелл, кампилобактеров, *Moraxella catarrhalis*, а также эффективно подавляют наиболее частые возбудители ВП - пневмококки и стрептококки. Азитромицин и кларитромицин действуют и на *Haemophilus influenza* [205]. Кроме того, макролиды обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, которые обусловлены несколькими механизмами [158].

Среди них наиболее активным в отношении *Mycoplasma pneumoniae* оказался азитромицин [159,174]. В целом продолжительность антибиотикотерапии при ВП, вызванной типичными бактериями, составляет 7–10 дней, атипичными бактериями - 10–14 дней [58,105,130,139,318]. Не следует отменять антибиотик на ранних сроках (на

3–4-й день), так как при этом не достигается эрадикация возбудителей, потенцируется развитие антибиотикорезистентных штаммов.

Наряду с антимикробными средствами проводят симптоматическую терапию, включающую в себя препараты, направленные на снижение температуры, уменьшение кашля и т.д. [152,343].

Кроме того, применение антимикробных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит к временному подавлению возбудителей; на фоне такой терапии происходит сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний [162].

Большое внимание уделяется антигерпетическим соединениям растительного происхождения, природным антиоксидантам, адаптогенам из лекарственного растительного сырья и витаминно-минеральным комплексам, ввиду изменения иммунного статуса пациентов [47].

Принципиально важным следует считать разработку и поиск критериев назначения иммуностропных средств у детей раннего возраста. Иммуномодулирующая терапия у детей должна основываться на индивидуальном подборе и последовательности ее использования. Оптимальным считается применение методов и препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия [14,28].

Несколько позднее включаются специфические факторы и механизмы иммунореактивности, в запуске и координации которых решающее значение также имеют цитокины, в частности IL-2 [36,60]. Кроме того, очень важна способность IL-2 в качестве регуляторного цитокина восстанавливать нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, в частности между Th1 и Th2 лимфоцитами [71,80], что в итоге регулирует баланс противо- и провоспалительных цитокинов.

Особое значение отводится препаратам, обладающим

иммунокорригирующим действием при инфекциях с тропностью патогена к структурам самой иммунной системы, что характерно для заболеваний, возбудители которых способны длительно находиться в мононуклеарных фагоцитах, к их числу относится и микоплазма [20,103]. Выбор иммуномодулирующих средств требует соблюдения ряда правил, среди которых важнейшими являются иммунологический мониторинг и «селективность» назначения [95,248]. Современная медицина, к сожалению, не располагает высокоэффективными методами лечения, позволяющими элиминировать вирус простого герпеса (ВПГ), ЦМВ из организма человека [73,166].

Основными целями лечебных мер являются: подавление репродукции вирусов в период обострения; формирование адекватного длительного иммунного ответа для предотвращения реактивации вирусов в очагах персистенции; предупреждение развития или восстановления тех нарушений, которые вызывают активацию вирусов. В связи с этим необходимы новые отечественные лекарственные препараты, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью, которые повышают иммунологическую резистентность организма и улучшают качество жизни детей.

Одним из таких перспективных и эффективных препаратов является глицирон. Взаимодействует со структурами вируса, изменяя различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток. Блокирует внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушает способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц. Более детальные исследования показали, что противовирусная активность ГК реализуется через иммуностимулирующее действие, а конкретно функцию Т-клеток и продукцию ими IFN γ [86,212,289]. Глицирризин оказывает противовирусное действие при многих типах вирусных патологий и обладает антиоксидантным действием [23, 289].

В связи с высокой актуальностью лечения вирусных инфекций на современном этапе наряду с вакцинацией важной является задача по поиску новых противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом действия, обладающих высоким профилем безопасности, эффективных в лечении и профилактике широкого спектра вирусных инфекций, микст-инфекций, предупреждающих угнетение иммунной системы. К противовирусным препаратам нового поколения относится отечественный препарат из класса лекарственных средств на основе сверх малых доз антител к эндогенным регуляторам функций – анаферон (анаферон детский – лекарственная форма для детей).

Одним из основных механизмов действия анаферона является регуляция эндогенных интерферонов. Эффективность применения интерферонов объясняется ингибированием процессов транскрипции и трансляции с прекращением репликации вирусов (антивирусный эффект) и торможением размножения клеток (антипролиферативный эффект) [232]. Все это требует комплексного подхода к терапии МП, включающей, помимо антимикробных средств, препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа. Обоснованное применение противовирусных и иммуномодулирующих средств с противовирусным эффектом в комплексном лечении МП, ассоциированной с ГВИ у детей может способствовать улучшению результатов лечения.

Таким образом, усовершенствование методов диагностики и лечения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, у детей имеет важное практическое и научное значение, являющиеся наиболее информативными критериями прогноза хронического течения вирусной инфекции, обеспечивающих длительной ремиссии и улучшение исходов заболевания.

С целью коррекции выявленных изменений разработаны и рекомендованы дифференцированные схемы лечения детей, больных

микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на следующие группы:

I группа (контрольная) 60 больных (20 больных МП с ВПГ-1, 20 - МП с ЦМВ, 20 - МП с ВПГ-1 и ЦМВ), получавших общепринятую традиционную базисную терапию, в которую входили макролиды, противокашлевые, противовирусные, антигистаминные препараты по показаниям симптоматическое лечение физиопроцедуры;

II группа – 91 больных (44 - МП с ВПГ-1 и 47 - МП с ЦМВ), получавших на фоне базисной терапии Глицирон (по 1/2 таблетке х 3 раза в день в течение 1 месяца);

III группа – 54 больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, получавших на фоне базисной терапии Глицирон (по 1/2 таблетке х 3 раза в день в течение 1 месяца) + Анаферон детский (по 1 таблетке 1 раз в день в течении 3 месяцев).

Глицирон – препарат, содержащий глицирризин в качестве основного ингредиента. Обладает противоаллергической и противовоспалительной активностью. Повышает активность реснитчатого эпителия и усиливает секреторную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей, облегчает отхаркивание.

Глицирризин, входящая в состав глицирона прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, вызывает выход вириона из капсида, тем самым не допуская его проникновение в клетки, что связано с селективным дозозависимым ингибированием фосфорилирующей киназы Р.

Взаимодействует со структурами вируса (возможно, с белками), изменяя различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток. Блокирует внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушает способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц. Индуцирует образование интерферона, что является одним из компонентов

противовирусного действия. Противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты сочетается со стимулирующим влиянием на гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Существенно тормозит выброс кининов клетками соединительной ткани в зоне воспаления.

Установлено, что Анаферон лекарственный препарат с универсальным противовирусным и иммуномодулирующим действием, создан на основе аффинно очищенных антител к ИФН-гамма человека.

Ключевое звено в механизме действия препарата – способность модифицировать функциональную активность и продукцию эндогенных ИФН, в т. ч. через влияние на взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором. Доказано, что под действием Анаферона детское количество ИФН-гамма, связавшегося со своим рецептором, более чем на 50% выше исходного уровня.

Механизм, через который Анаферон детский вовлекает в реализацию своей фармакологической активности факторы врожденного и адаптивного иммунитета, – это его влияние на систему ИФН. Помимо активации неспецифических факторов защиты с повышением продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа и рецепции ИФН-гамма, Анаферон детский повышает функциональный резерв Th-клеток, участвующих в иммунном ответе. Препарат активирует ряд функционально сопряженных с ИФН гамма цитокинов, вырабатываемых макрофагами (интерлейкин (ИЛ)-1), Th1 типа (ИЛ-2) и Th2 типа (ИЛ-4, ИЛ-10), модулируя баланс Th1/Th2, а также увеличивает продукцию лизоцима, активирует фагоцитоз и повышает цитотоксичность НК-клеток. Анаферон детский оказывает влияние и на гуморальный иммунитет, повышая концентрацию иммуноглобулинов (Ig) IgG, IgA, sIgA и снижая выработку IgE. Таким образом, иммуномодулирующий эффект Анаферона детского состоит в активации гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Еще одна особенность действия Анаферона детского – его «физиологичность». Он избирательно повышает способность клеток производить ИФН-гамма и ИФН-альфа/бета в

ответ на инфекцию, обеспечивая их адекватную вирус-индуцированную продукцию, а при профилактическом приеме поддерживает высокую готовность организма к инфекции. Анаферон детский не нарушает механизм регуляции продукции ИФН и не влияет на его синтез и секрецию в отсутствие вируса. Поэтому в период реконвалесценции и при профилактическом приеме здоровыми детьми Анаферон детский активирует лишь те пороговые количества молекул ИФН- γ , которые производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии, а также рецепторы к ИФН- γ . Активированные молекулы и рецепторы полноценно выполняют свои базовые биологические функции и повышают готовность организма к ответу на инфекцию, что и объясняет способность Анаферона детского профилактировать ОРВИ, включая развитие супер- и реинфекции. Подобное физиологичное действие Анаферона детского не предполагает гиперстимуляции иммунного ответа, предотвращая формирование гипореактивности системы ИФН.

Таким образом, Анаферон детский способствует выздоровлению без риска истощения иммунной системы, что особенно важно для иммунокомпрометированных пациентов. Анаферон детский, согласно данным официальной инструкции по медицинскому применению препарата, показан к применению у детей начиная с 1-го месяца жизни для комплексной терапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций, включая ОКВИ, вызванные энтеро-, рота-, корона- и калицивирусами.

Лечение следует начинать как можно раньше: при появлении первых признаков ОРВИ рекомендуется 1 таблетка на 1 прием – в 1-й день лечения 8 таблеток (1 таблетка каждые 30 минут в течение первых 2 часов, затем по 1 таблетке 3 раза в день с равными интервалами), начиная со 2-го дня до выздоровления по 1 таблетке 3 раза в день. В эпидемический сезон с профилактической целью препарат принимают ежедневно 1 раз в день в течение 1–3 мес. При назначении детям в возрасте от 1 мес. до 3 лет таблетку рекомендуется растворять в 1 столовой ложке кипяченой воды комнатной

температуры, в остальных случаях – держать во рту до полного растворения вне приема пищи. При необходимости препарат можно сочетать с другими противовирусными и симптоматическими средствами.

Сегодня существует доказательная база по исследованиям Анаферона детского. Перечень научных публикаций по препарату обширен и составляет около 800 источников, включая более 50 статей на иностранных языках, в том числе данные выполненных за рубежом доклинических и клинических исследований [11]. Результаты, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований Анаферона детского, представлены в отечественной и зарубежной печати, включая журналы с высоким международным индексом цитируемости/импакт-фактором, такие как «Antiviral Research», «PLOS ONE», «Антибиотики и химиотерапия», «Успехи физиологических наук», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» [1, 4–8]. Отчеты исследований доступны на крупнейших научных интернет-ресурсах, включая Кокрановскую библиотеку, где индексируются 12 публикаций, посвященных Анаферону детскому, Национальную библиотеку американского конгресса (PubMed), где представлено 14 публикаций, а также сайт ведущего мирового поставщика актуальной научной медицинской информации www.elsevier.com. Так, например, доклад на 27-м Всемирном конгрессе по педиатрии содержал именно результаты мета-анализа трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении гриппа и ОРВИ, проведенных в 2009–2012 гг. с участием 489 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет. Установлено, что частота вирусывыделения на 3-й день заболевания была достоверно ниже в группе детей, получавших Анаферон детский, и составляла 18% по сравнению с группой плацебо, где данный показатель составил 59% ($p < 0,05$). По данным мета-анализа, прием Анаферона детского статистически значимо по сравнению с плацебо сокращал интенсивность и

длительность лихорадки, и продолжительность ОРВИ в среднем на 2 дня ($p < 0,05$).

Также отмечено отсутствие данных о нежелательных явлениях, совместимость препарата с симптоматическими и антибактериальными средствами и отсутствие гипореактивности системы ИФН, типичной при применении других индукторов ИФН. Анаферон детский оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций у детей, назначался для предупреждения вирусных заболеваний, при частых заболеваниях или нахождения в контакте с больными детьми. Снижает болезненные проявления вирусных и респираторных заболеваний, не дает вирусу видоизменяться в организме и противостоят лечению.

Наблюдение за 205 детьми проводилось в условиях стационара и консультативного диспансерного кабинета на протяжении первого года (через 3, 6 и 12 мес.). Катамнестическое наблюдение проводили в течение длительного времени в среднем от 1 до 3 лет.

Эффективность терапии оценивалась по регрессу клинических симптомов, а также по динамике лабораторных показателей, включая биохимических и иммунологических.

Оценка клинического течения МП, ассоциированной ВПГ-1 у детей выявила зависимость частоты основных клинических проявлений заболевания от варианта проводимой терапии (рис. 9), на 6 сутки с начала лечения уменьшалась одышка, на фоне же комплексного лечения с глицерином число детей увеличилось до 38 (86,4%). Кашель становился мягче, уменьшалось количество мокроты, и более выраженную положительную динамику имели физикальные данные. К 3-4-му дню лечения у преобладающего большинства больных 37 (84,1%) симптомы выраженной интоксикации уже не определялись, на фоне же традиционной терапии эти признаки исчезали лишь у 10,0%, на 5-й день - у 40% детей. Кроме того, нормализация температуры тела происходила в 2 раза быстрее (в

среднем на $2,8 \pm 0,2$ день, $P < 0,001$), чем у больных на фоне традиционной терапии (на $5,7 \pm 0,4$ день). У 28 (63,6%) детей, получавших комплексное лечение на 3-4 сутки улучшился аппетит, на фоне традиционной терапии в эти сроки улучшение аппетита наблюдалось всего лишь у 7 (35,0%) детей.

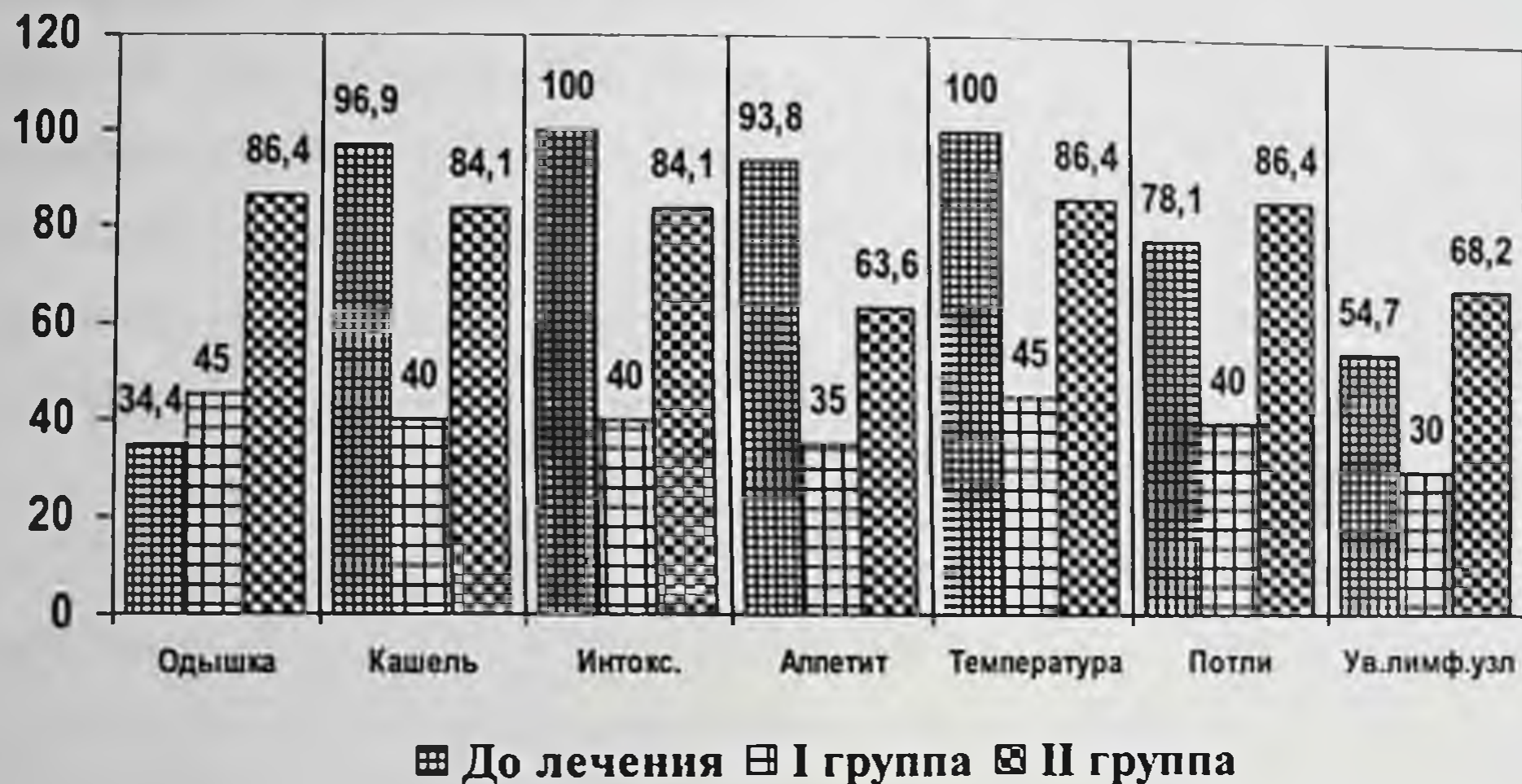


Рис. 9. Основные клинические симптомы у больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 после дифференцированной терапии, (%)

В первой группе на фоне базисной терапии в среднем у 9 (45,0%) детей купировались катаральные явления, количество и распространенность крепитации и мелкопузырчатых влажных хрипов уменьшились после применения комплексного лечения. Уменьшение размеров увеличенных периферических лимфатических узлов наступила на 5-6 день лечения, но полное восстановление их размеров до нормы проходило на протяжении 1 месяца.

Таким образом, традиционная терапия с включением глицирона у детей, больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с вирусом простого герпеса, является действенным средством лечения.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных у больных МП с ВПГ-1 выявил положительный

эффект в исследуемых параметрах. Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели оксида азота, представлены на рисунке 10.

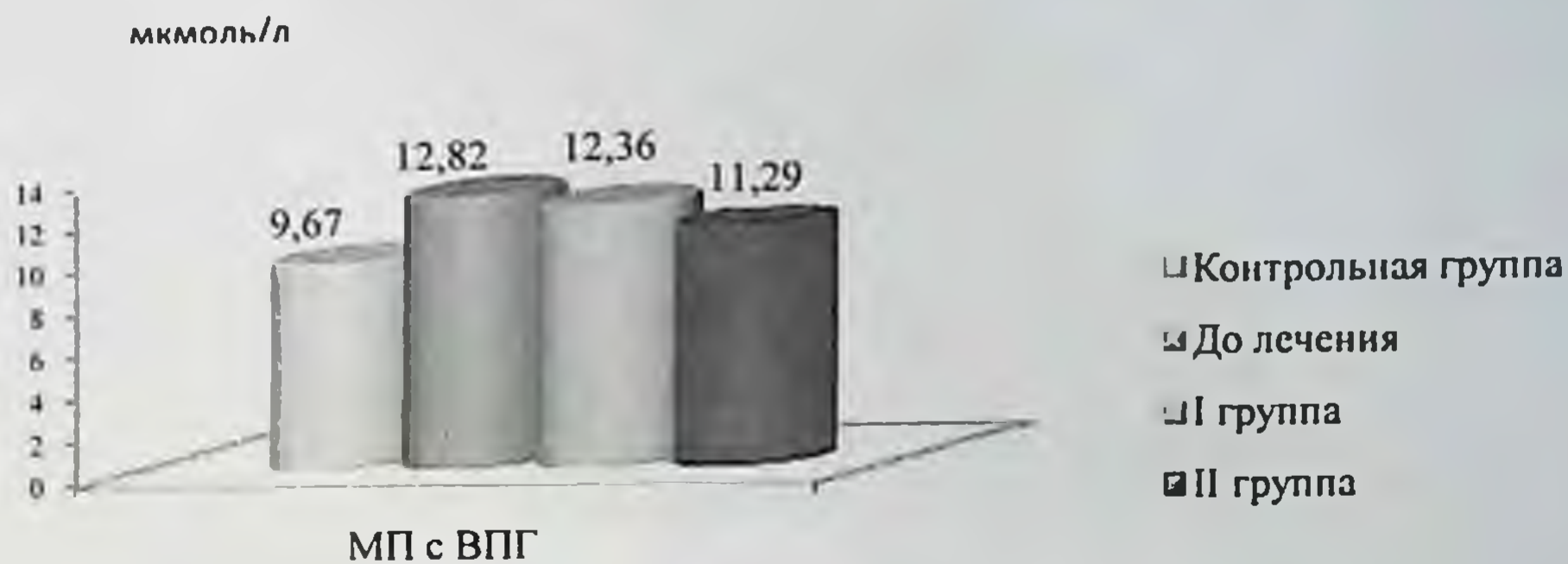


Рис. 10. Динамика показателей системы оксида азота у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

Как следует из представленных данных, у детей II группы, получавших глицирон в комплексе традиционной терапии, достоверно снижается уровень оксида азота до $11,29 \pm 0,35$ мкмоль/л по сравнению с данными I группы ($12,36 \pm 0,38$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Как видно из приведенных данных, показатели системы оксида азота крови больных МП с ВПГ-1 в процессе лечения приблизились к показателям практически здоровых детей. В группе детей с МП с ВПГ-1 и МП с ЦМВ после проведения базисной фармакотерапии мы наблюдали тенденцию к снижению высокого уровня NO.

Таким образом, включение в комплексную терапию глицирона по сравнению с традиционной терапией, приводит к нормализации в крови показателей оксида азота у детей, больных МП, ассоциированной с ВПГ-1.

Для оценки эффективности проводимого лечения у обследованных детей провели анализ динамики показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Включение в комплекс лечебных мероприятий данной группы детей глицирона способствовало более ранней стабилизации

показателей ПОЛ-АОС. Результаты изменения уровня МДА в сыворотке крови у детей представлены в рисунке 11.

нмоль/мл

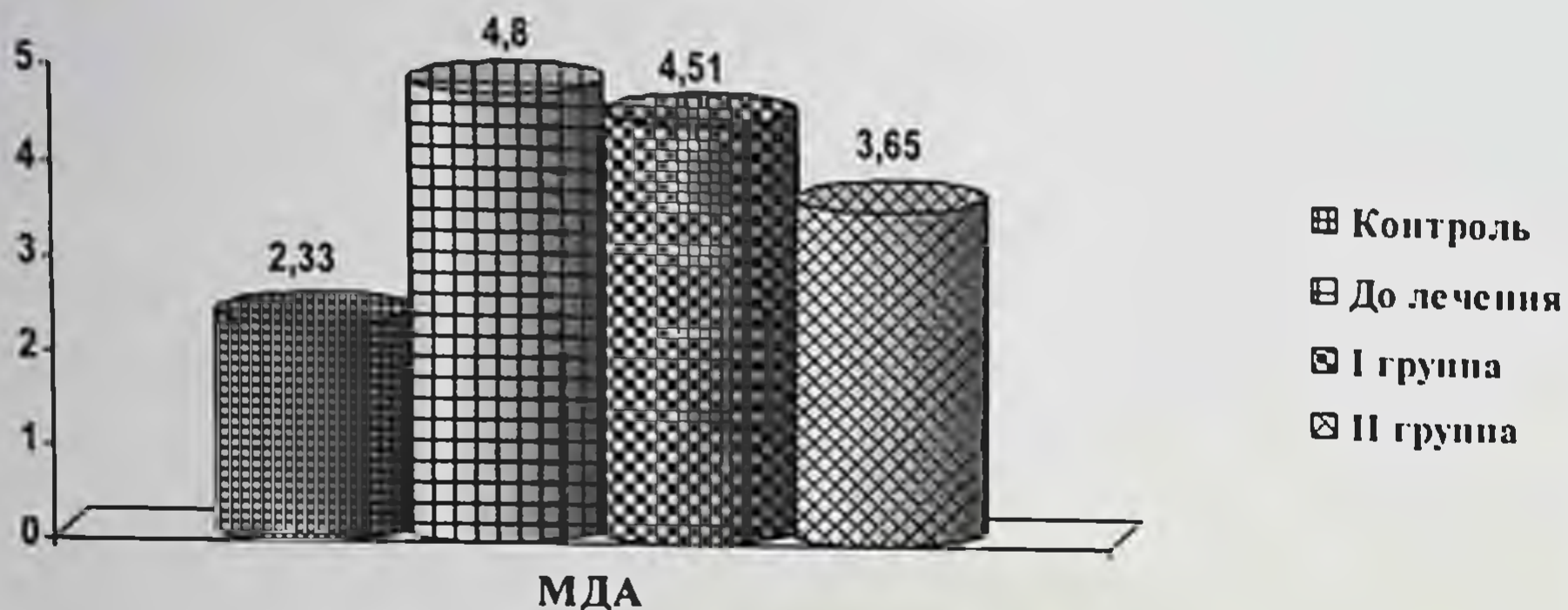


Рис. 11. Динамика показателей МДА у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

Как видно из приведенных данных, анализ эффективности комплексной терапии МП в сочетании с ВПГ-1 после лечения у детей II группы показал достоверное снижение высокого уровня МДА до $3,65 \pm 0,12$ нмоль/мл по сравнению с данными I группы ($4,51 \pm 0,34$ нмоль/мл, $P < 0,05$).

После лечения уровень МДА отличалось от значений практически здоровых детей в 1,6 раза выше и в 1,24 раза ниже по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение. Снижение уровня МДА крови у больных МП в сочетании с ВПГ-1 на фоне проведенной терапии свидетельствует об снижении образования свободных радикалов и увеличении интенсивности АОС.

Динамика уровня СОД на фоне лечения, с применением глицирона у больных МП с ВПГ-1 представлена в рисунке 12. Как следует из представленных данных у детей II группы выявлено достоверное повышение уровня СОД до $7,59 \pm 0,35$ усл.ед/мин·мг белка по сравнению с показателями I группы $6,58 \pm 0,34$ усл.ед/мин·мг белка ($P < 0,05$). Однако изучаемый показатель все еще в 1,1 раза был снижен по сравнению с практически здоровыми детьми.

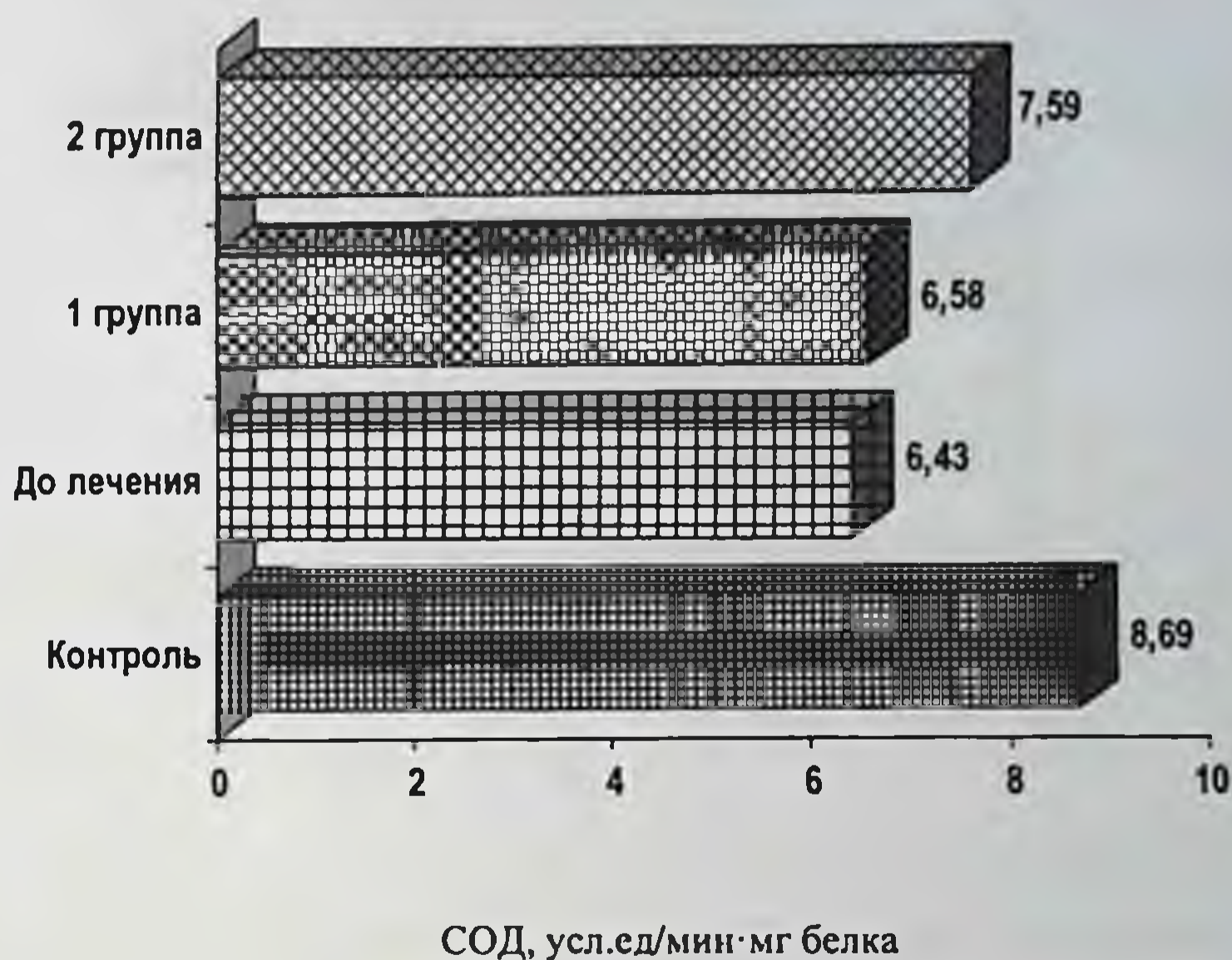
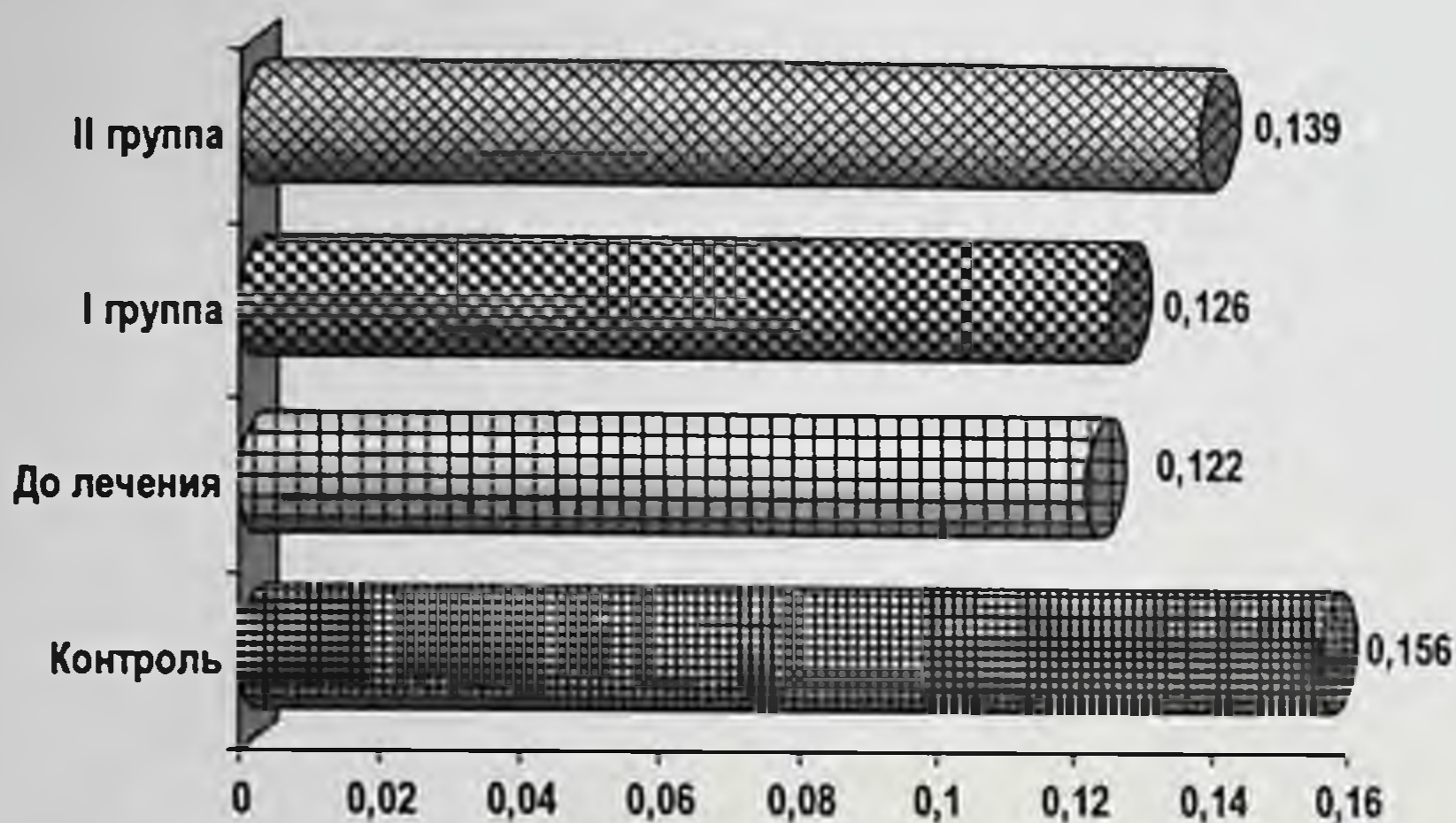


Рис.12. Динамика показателей СОД у больных МП с ВПГ-1, (M±m)

Динамика уровня каталазы в крови у больных МП с ВПГ-1 представлена в рисунке 13. На фоне проведенной комплексной терапии концентрация каталазы достоверно повышается до $0,139 \pm 0,003$ мкмоль/мг белка по сравнению с показателями I группы $0,126 \pm 0,005$ мкмоль/мг белка ($P < 0,05$).

При этом повышение концентрации каталазы после лечения указывает на активацию антиоксидантной системы. Сравнивая показатели АОЗ у обследованных детей надо сказать, что баланс в этой системе восстанавливался в более ранние сроки во II группе. Подтверждением этому является повышение компенсаторных возможностей АОЗ: его значения возросли с $1,76 \pm 0,07$ до $2,56 \pm 0,13$ ($P < 0,01$). На основании полученных результатов по изменению показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных МП с ВПГ-1 можно заключить, что комплексная терапия с применением глицирона более эффективна, чем базисное лечение.



Каталаза, мкмоль/мг белка

Рис. 13. Динамика показателей каталазы у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

Таким образом, результаты исследования позволят заключить, что применение в комплексной терапии глицирона у больных МП с ВПГ-1 способствует снижению интенсивности оксидативного процесса, эффективному функционированию антиоксидантной системы, и как следствие, уменьшению активности воспалительного процесса.

После проведенного лечения у больных МП с ВПГ-1, получавших глицирон в комплексе традиционной терапии со стороны иммунной системы был выявлен ряд показателей, свидетельствующих о положительном воздействии препарата на изученные параметры. Об этом убедительно свидетельствуют данные, представленные в рисунке 14. Как видно из рисунка, у детей II группы под влиянием комплексной терапии содержание $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно повышались до $55,2 \pm 1,0\%$ и $35,3 \pm 0,6\%$ соответственно по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$).

Уровень абсолютного значения $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$).

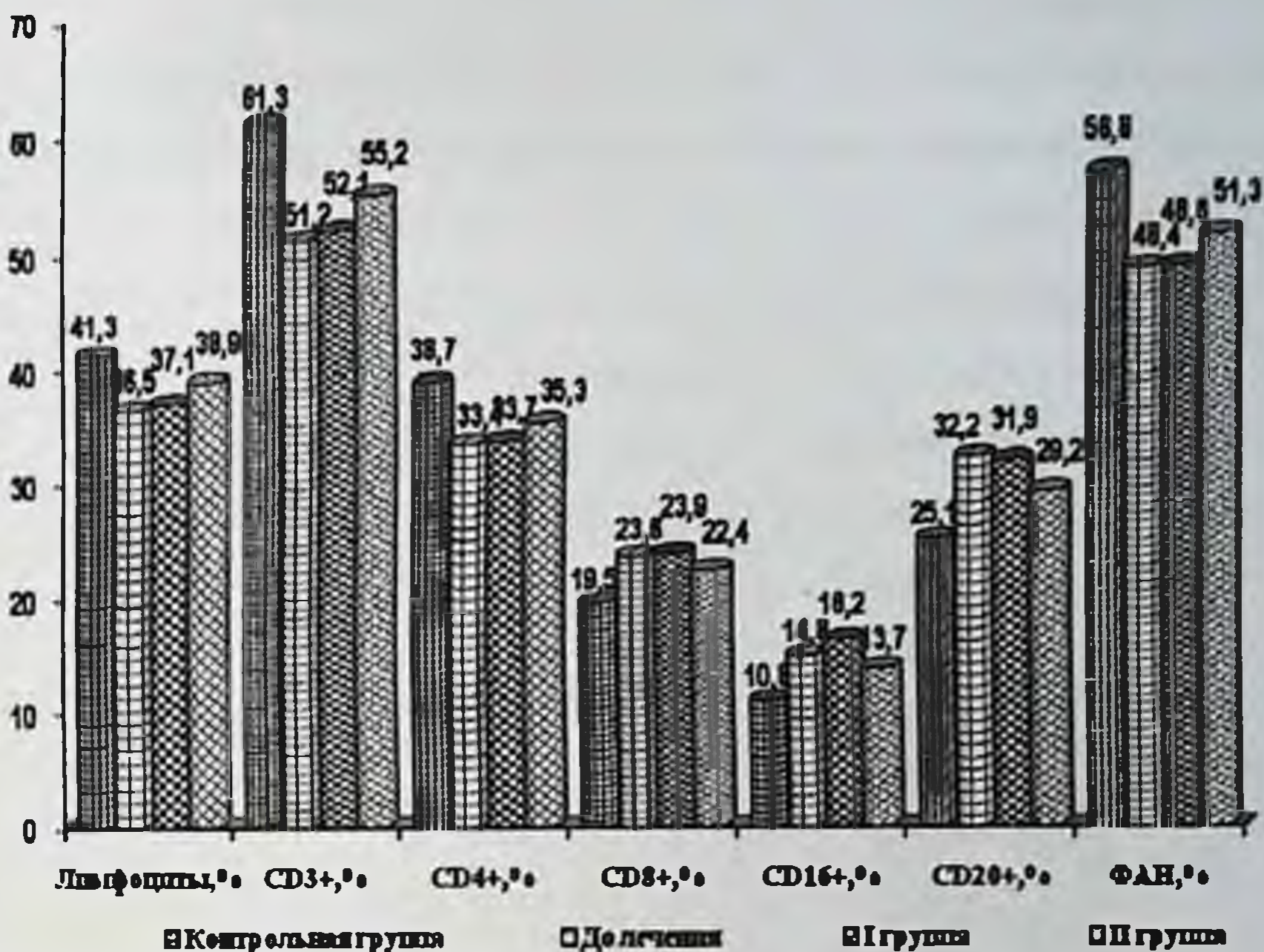


Рис. 14. Динамика показателей иммунитета у больных МП с ВПГ-1, (M±m)

У детей II группы, получавших комплексное лечение с включением глицирона отмечалось снижение уровня CD8⁺- лимфоцитов до 22,4±0,4% по сравнению с показателями I группы (P<0,05). Такая же закономерность прослежена и со стороны абсолютных показателей CD8⁺- клеток (P<0,05).

Изучение гуморального иммунитета показало, что проведенное комплексное лечение положительно отразилось на количестве CD20⁺ - лимфоцитов, выявлялось его снижение до 29,2±0,9% по сравнению с показателями I группы (P<0,05).

Уровень абсолютного значения CD20⁺ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы (P<0,05).

Отмечалось достоверное снижение уровня CD16⁺- лимфоцитов до 13,7±0,5% по сравнению с показателями I группы (P<0,05).

Уровень абсолютного значения CD16⁺-лимфоцитов значимо снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы (P<0,05).

Соответственно индекс иммунной регуляции в группе больных, получивших глицирон, приближался к нормативным показателям $1,6 \pm 0,05$, в отличие от показателей ИИР в I группе, где он оставался стабильно низким ($1,4 \pm 0,04$ $P < 0,01$).

После проведенного лечения у детей II группы ФАН увеличивался до $51,3 \pm 0,9\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Включение глицирона способствовало достоверному повышению уровня IgG, IgA и снижению IgM по сравнению с показателями I группы (рис. 15).

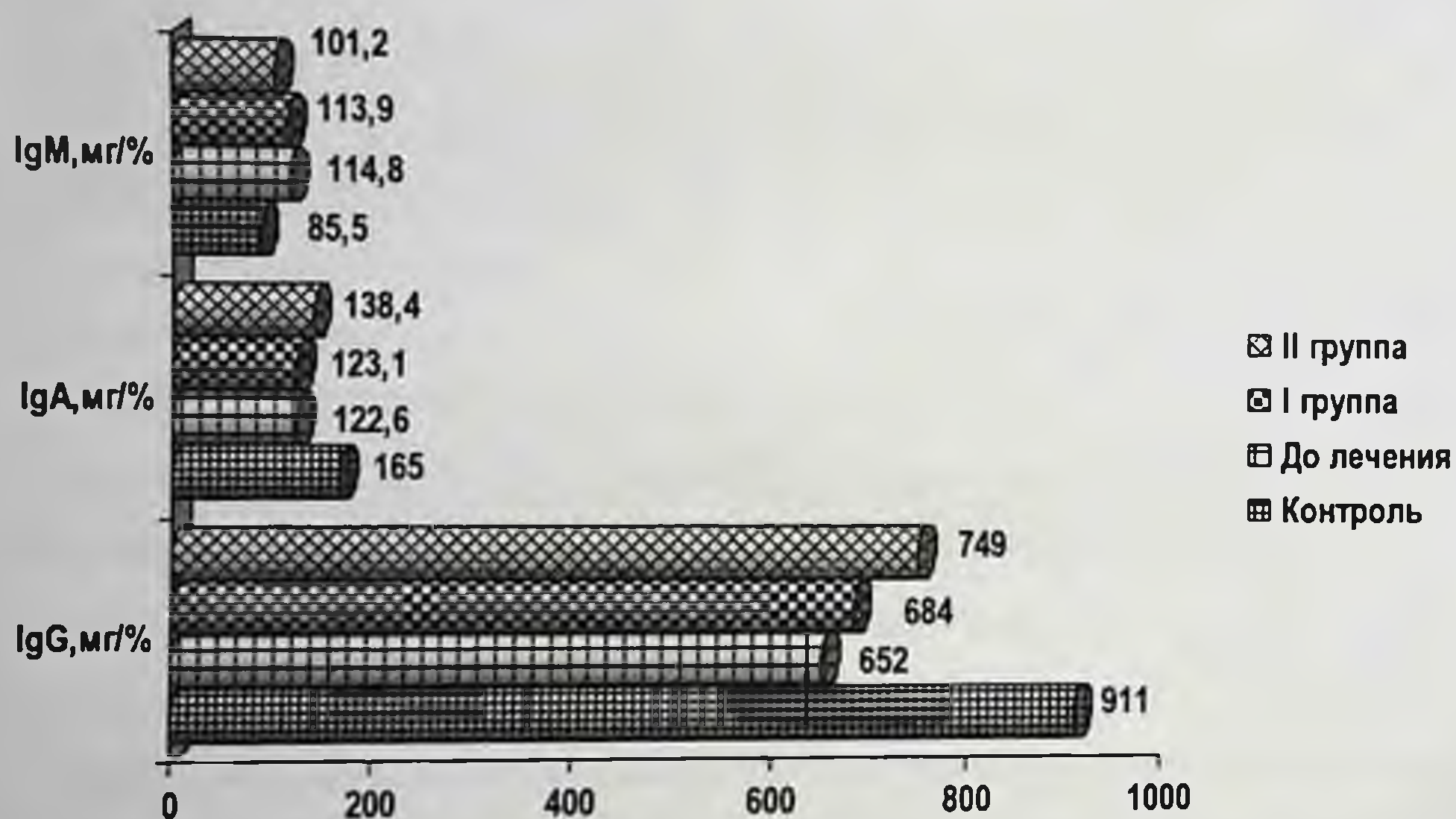


Рис. 15. Динамика уровней иммуноглобулинов у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

Их содержание у детей II группы, более существенно приближается к нормативным показателям и составляет $749,0 \pm 20,9$ мг/%; $138,4 \pm 5,6$ мг/%; $101,2 \pm 4,1$ мг/% соответственно, в отличие от больных I группы ($P < 0,05$).

Динамика уровня $CD95^+$ - лимфоцитов в результате комплексного лечения (рис. 16) значимо снизился до $32,9 \pm 0,6\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD95^+$ -

лимфоцитов достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). Во II группе содержание $CD25^+$ -лимфоцитов достоверно повысился до $10,8 \pm 0,5\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD25^+$ -лимфоцитов достоверно повысился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы и в 1,3 раза меньше по сравнению с практически здоровыми детьми.

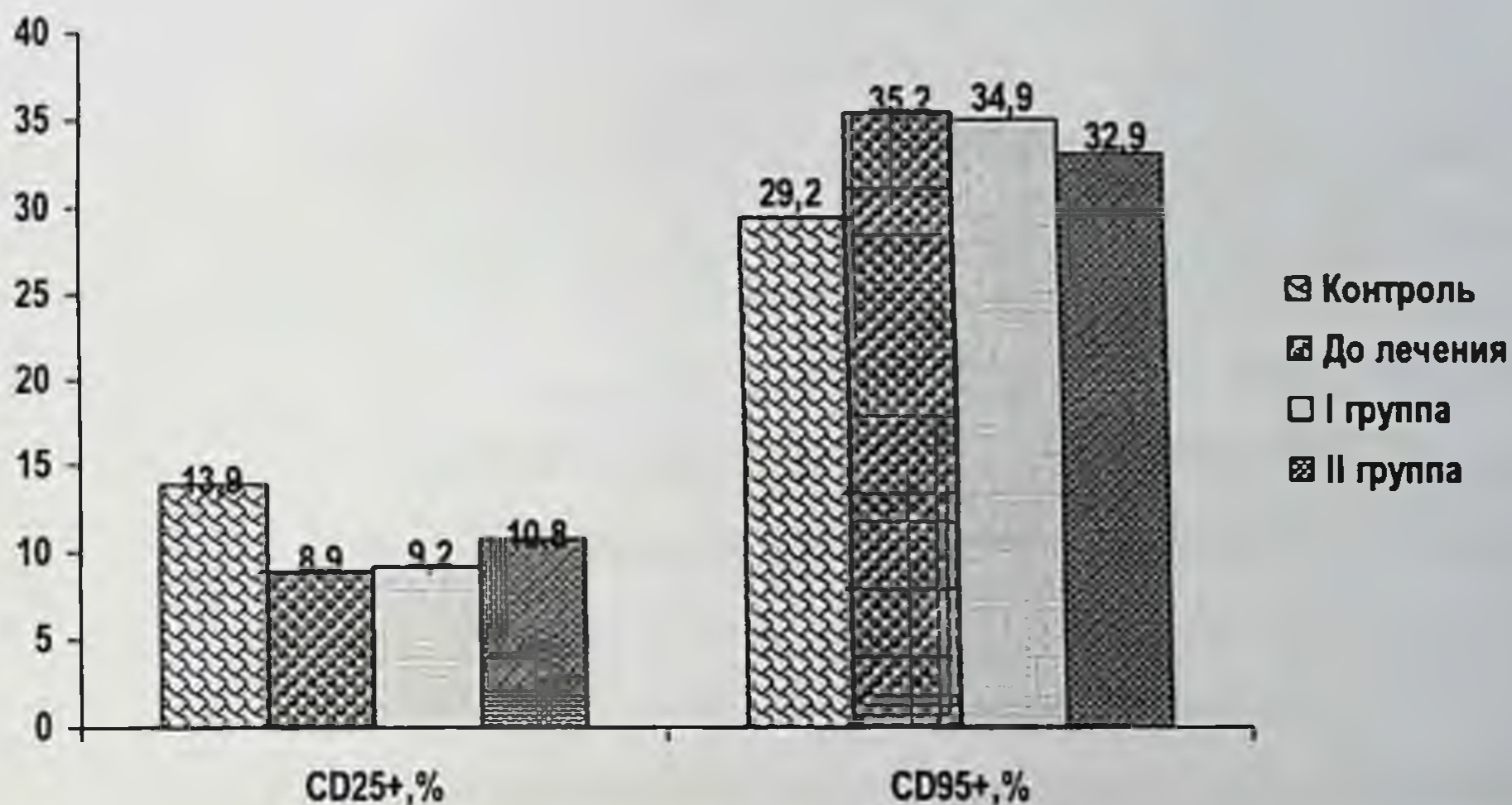


Рис. 16. Динамика уровней лимфоцитов с маркером активации и апоптоза у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

Анализ показателей цитокинового профиля при комплексном лечении показал, что у детей II группы происходит положительная динамика изученных показателей. Динамика продукции цитокинов после различных методов лечения представлена в рисунке 17. Как видно из рисунка, уровень ИЛ-1 β после лечения снизился у больных обеих групп, составляя в среднем $95,7 \pm 3,6$ пг/мл и $77,4 \pm 5,9$ пг/мл по сравнению с показателями до лечения ($P > 0,05$ и $P < 0,01$). Во II группе уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$) и в 2,8 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень ИЛ-4 в результате комплексного лечения достоверно снизился до $7,8 \pm 0,6$ пг/мл по сравнению с показателями I

группы ($P < 0,05$), в 1,2 раза ниже по сравнению с данными I группы и в 1,7 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми.

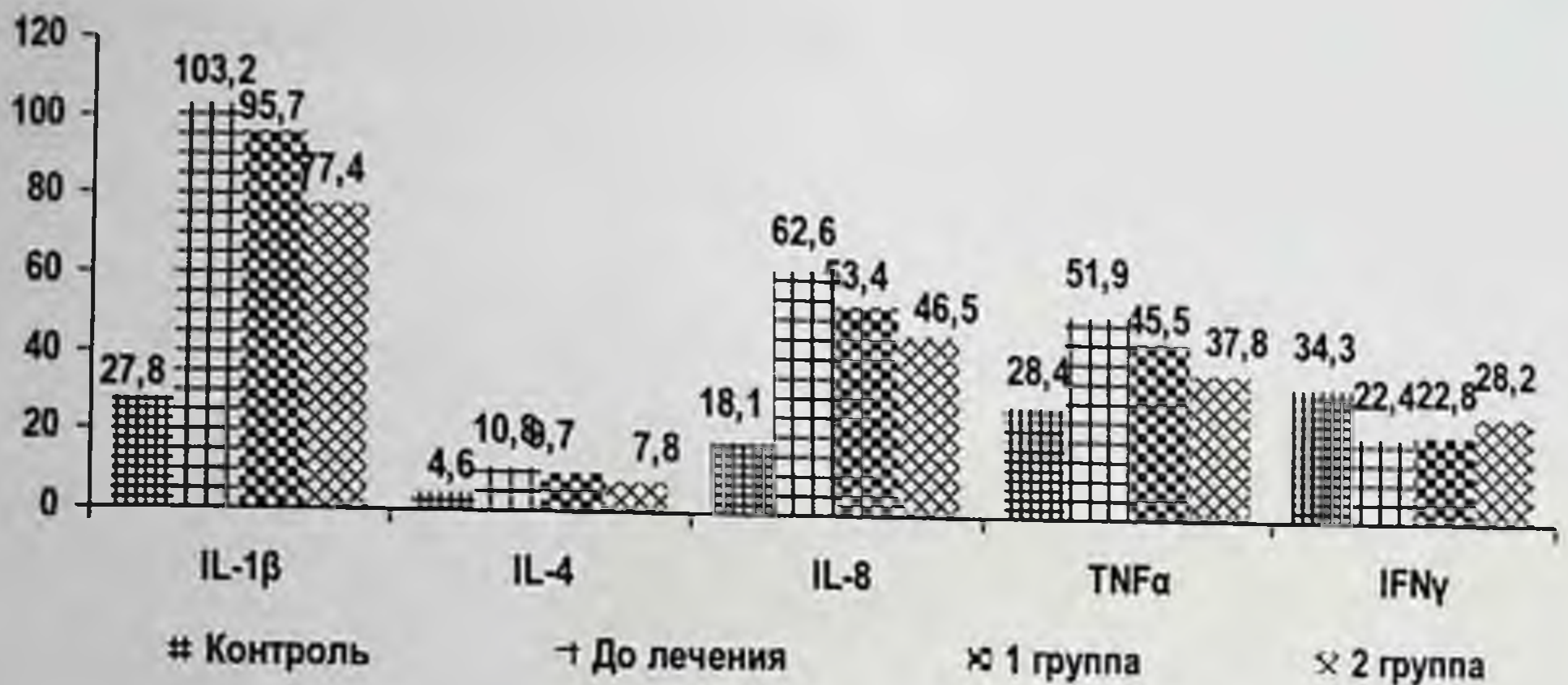


Рис. 17. Динамика уровней цитокинов у больных МП с ВПГ-1, ($M \pm m$)

В результате комплексного лечения с применением глицирона у больных МП с ВПГ-1 уровень IL-8 достоверно снизился до $46,5 \pm 1,6$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$), что в 1,2 раза ниже по сравнению с данными I группы и в 2,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень TNF α снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы, что составило ($37,8 \pm 1,8$ пг/мл) против $45,5 \pm 2,4$ пг/мл ($P < 0,05$). С включением глицирона у детей II группы отмечено повышение IFN γ в 1,2 раза по сравнению с данными I группы, что составило ($28,2 \pm 1,2$ пг/мл) против $22,8 \pm 0,9$ пг/мл ($P < 0,05$). Проведенные нами исследования показали, что включение в традиционное лечение глицирона у детей с МП, ассоциированной с ВПГ-1, способствует восстановлению некоторых изученных параметров клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового статуса. Показано, что именно комплексный подход к лечению снижает вероятность возникновения рецидивов заболеваний.

Таким образом, включение глицирона к базисной терапии при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с ВПГ-1 не только оказывает клинический эффект, но и способствует улучшению биохимических и иммунологических параметров.

Следующим этапом мы оценили эффективность включения глицирона в комплекс лечения больных МП, ассоциированной с ЦМВ. При сопоставлении динамики клинических симптомов у детей без ГВИ нами не было выявлено достоверных различий между подгруппами (в рис. 18). В первой группе на фоне традиционной терапии в среднем у 9 (45,0%) детей на 6 сутки с начала лечения уменьшалась одышка, во II группе число детей увеличилось до 40 (85,1%). Во II группе кашель становился мягче, уменьшалось количество мокроты, улучшение наблюдалось более чем в 40 (85,1%) случаях, по сравнению с детьми I группы – в 7 (35,0%). К 3-4-му дню лечения у преобладающего большинства больных – 39 (82,9%) симптомы выраженной интоксикации уже не определялись, на фоне же традиционной терапии на 5-й день эти признаки исчезали – у 6 (30,0%) детей.

Во II группе нормализация температуры тела происходила у 40 (85,1%) детей, чем у больных на фоне традиционной терапии – 8 (40,0%). У 30 (63,8%) детей, получавших комплексное лечение, на 3-4 сутки улучшился аппетит, на фоне традиционной терапии в эти сроки улучшение аппетита наблюдалось всего лишь у 7 (35,0%) детей. Физикальные данные также имели положительную динамику.

Купировались катаральные явления, уменьшились влажные хрипы после применения комплексного лечения. Уменьшение размеров увеличенных периферических лимфатических узлов наступила на 5-6 день лечения у 30 (68,2%) детей II группы, но полное восстановление их размеров до нормы проходило на протяжении 1 месяца.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных у больных МП с ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах.

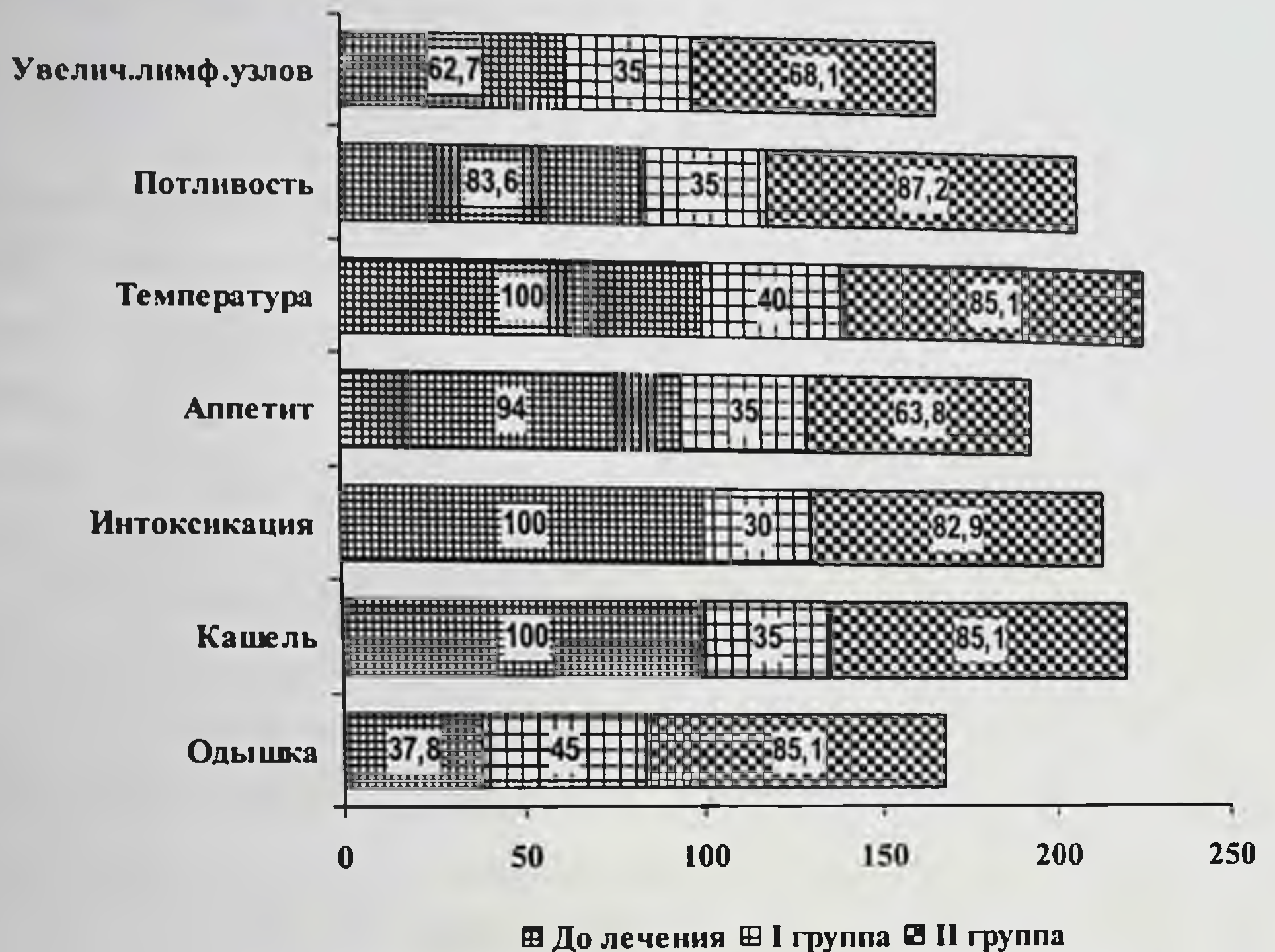


Рис. 18. Основные клинические симптомы у больных МП, ассоциированной с ЦМВ после дифференцированной терапии, (%)

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели оксида азота, представлены в рисунке 19. У детей II группы, получавших глицирон в комплексе традиционной терапии, достоверно снижается уровень оксида азота до $12,64 \pm 0,46$ мкмоль/л по сравнению с данными I группы ($13,96 \pm 0,44$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Сравнивая результаты обследованных детей, следует сказать, что во II группе нормализация показателей системы оксида азота происходила раньше, тогда, как в группе сравнения они все еще отличались от значений практически здоровых лиц. Включение в комплексную терапию глицирона по сравнению с традиционной терапией, приводит к улучшению показателей оксида азота у детей, больных МП, ассоциированной с ЦМВ.

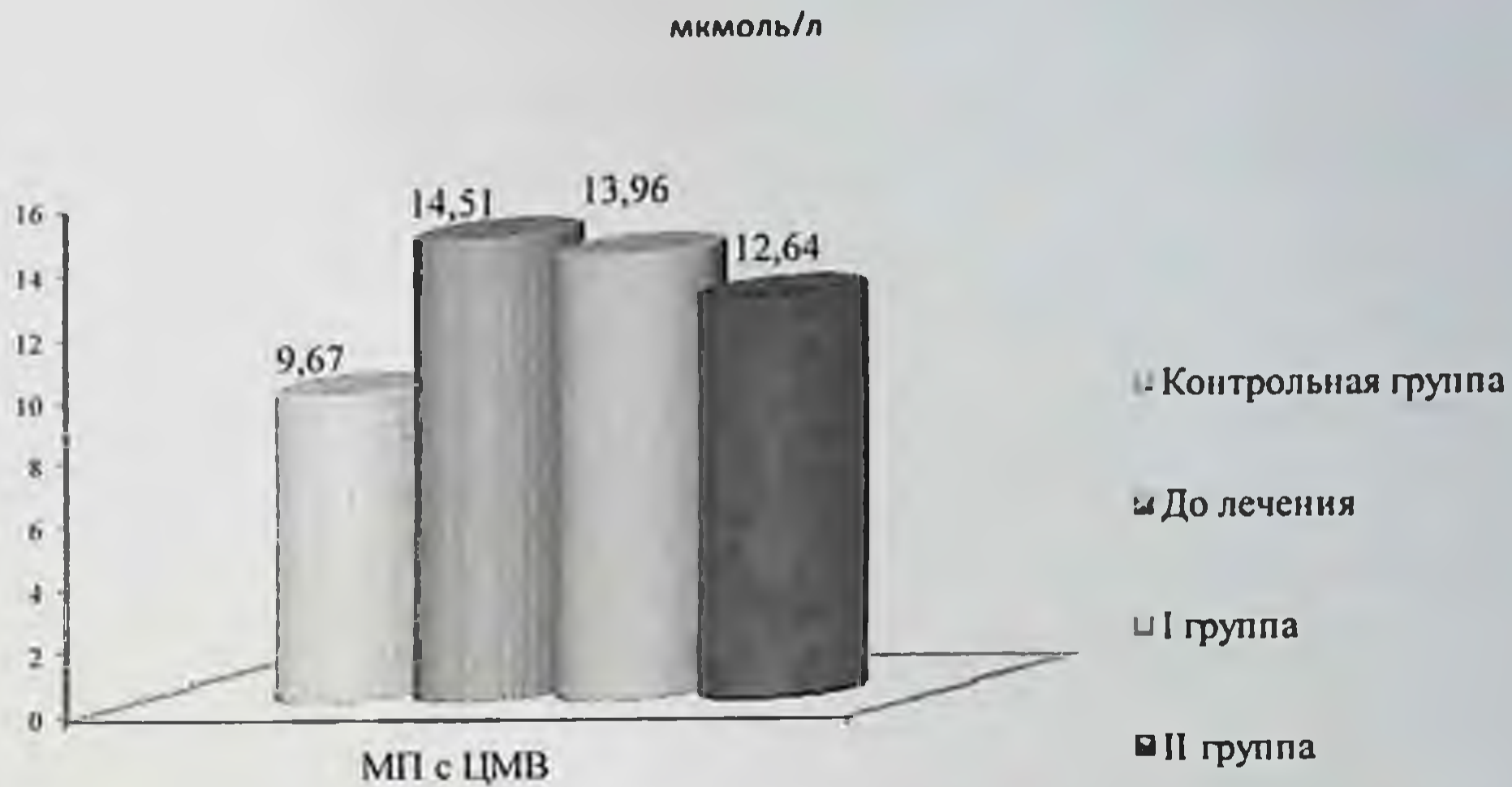


Рис. 19. Динамика показателей оксида азота у больных МП с ЦМВ, (M±m)

Результаты изменения динамики уровня МДА в крови у больных МП с ЦМВ представлены в рисунке 20.

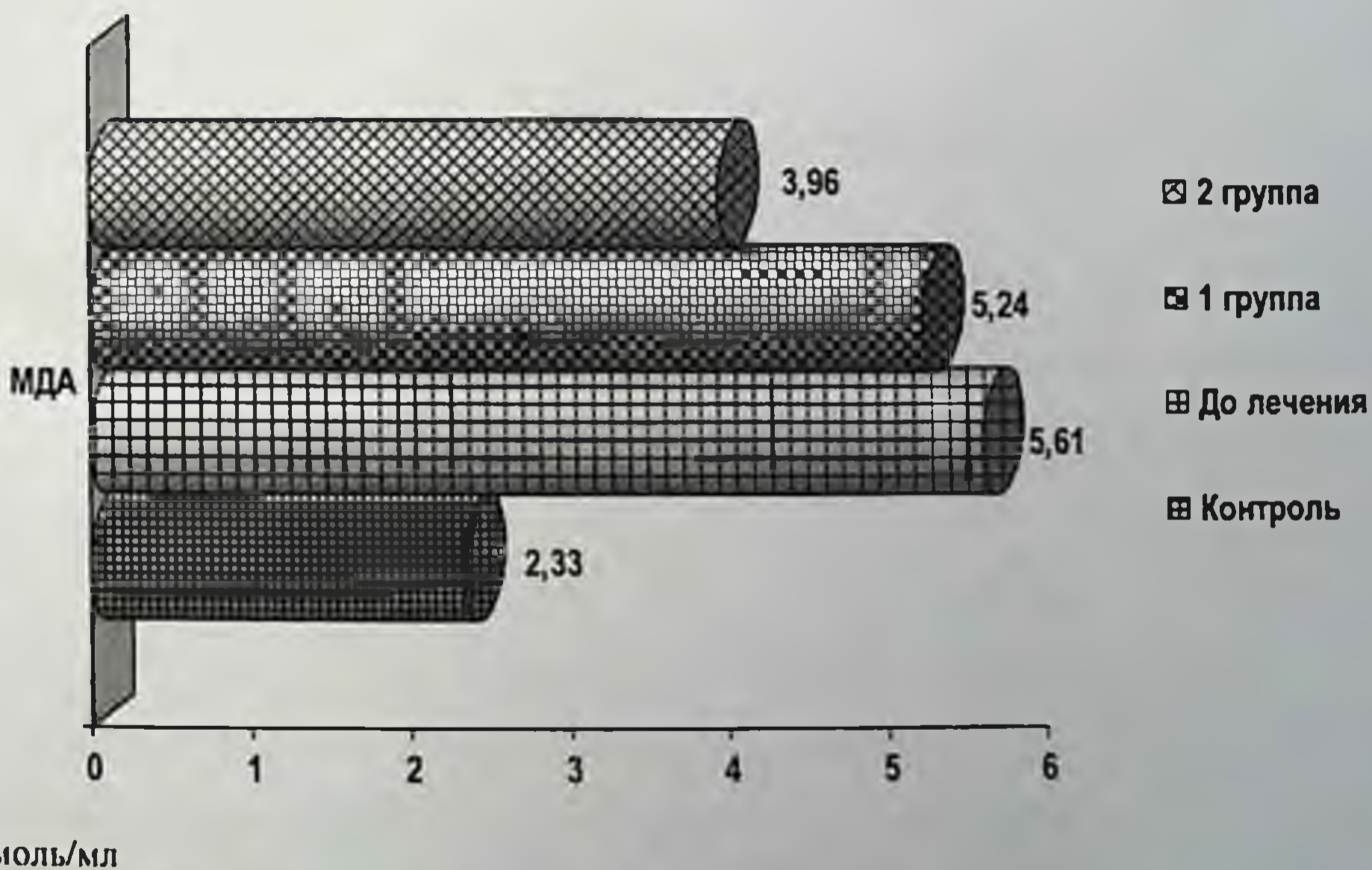


Рис. 20. Динамика показателей МДА у больных МП с ЦМВ, (M±m)

При сравнении значений уровня МДА мы обнаружили следующие особенности: у детей II группы отмечалось достоверное снижение уровня МДА до $3,96 \pm 0,34$ нмоль/мл по сравнению с данными I группы ($5,24 \pm 0,36$ нмоль/мл, $P < 0,05$). После лечения уровень МДА отличалось от значений практически здоровых детей в 1,7 раза выше и в 1,3 раза ниже по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение. Анализ динамики уровня СОД на фоне применения комплексного лечения у больных МП с ЦМВ представлено в рис.21.

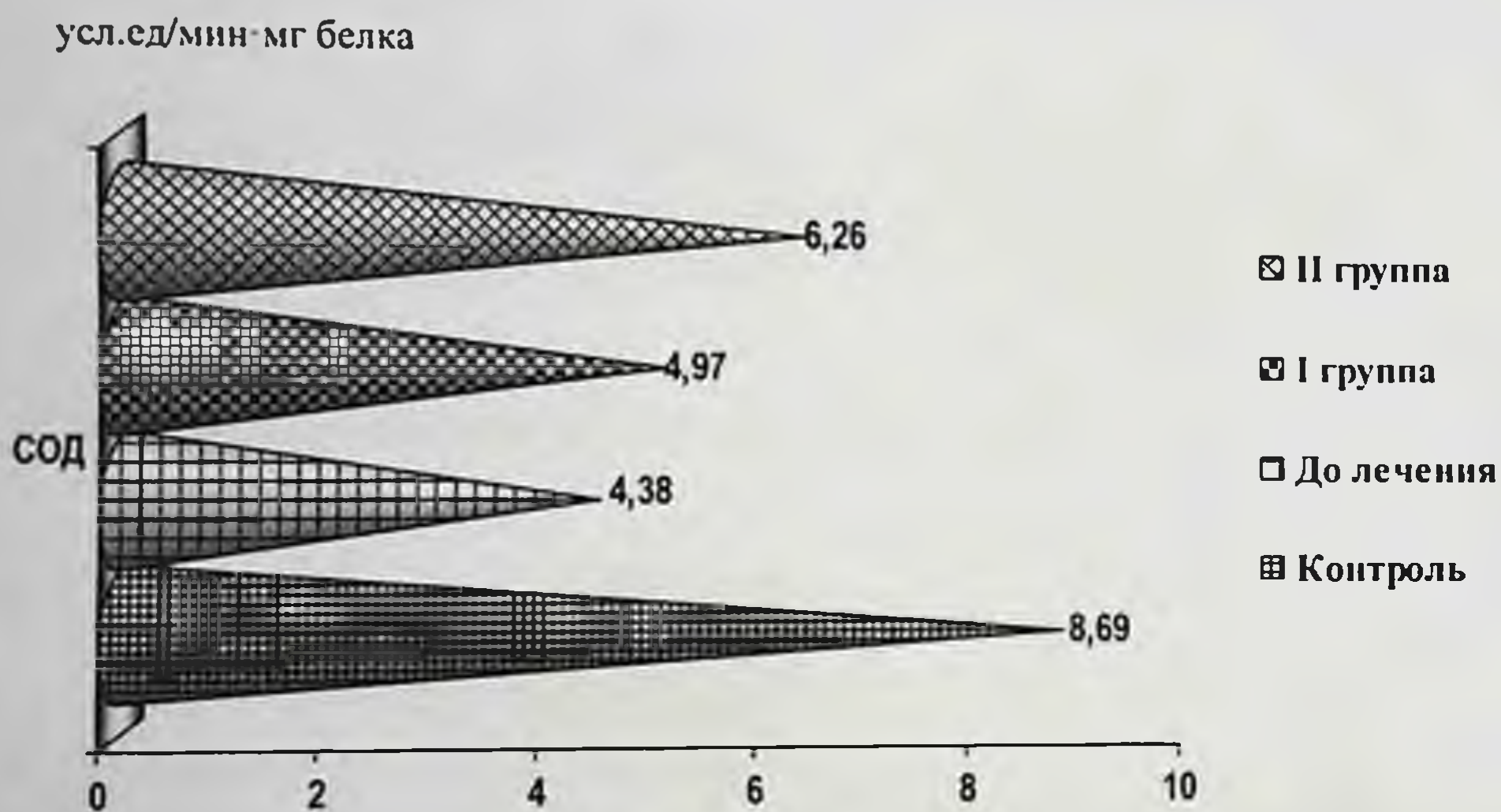


Рис. 21. Динамика показателей СОД у больных МП с ЦМВ, ($M \pm m$)

Как следует из представленных данных у детей II группы показало достоверное повышение уровня СОД до $6,26 \pm 0,53$ усл.ед/мин·мг белка по сравнению с показателями I группы $4,97 \pm 0,28$ усл.ед/мин·мг белка ($P < 0,05$). Однако изучаемый показатель все еще в 1,4 раза был снижен по сравнению с практически здоровыми детьми.

Анализ динамики уровня каталазы в крови у больных МП с ЦМВ представлены в рис. 22. Как следует из представленных данных у детей II группы на фоне проведенной комплексной терапии концентрация каталазы достоверно повышается до $0,118 \pm 0,005$ мкмоль/мг белка по сравнению с

показателями I группы $0,098 \pm 0,007$ мкмоль/мг белка ($P < 0,05$). При этом повышение концентрации каталазы после лечения указывает на активацию АОС. После лечения данные каталазы отличалась от значений практически здоровых детей в 1,3 раза выше и в 1,2 раза по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение. Сравнивая показатели АОС у обследованных детей надо сказать, что баланс в этой системе восстанавливался в более ранние сроки во II группе. Действительно, данный показатель возрос с $0,82 \pm 0,05$ до $1,26 \pm 0,08$ после лечения у детей II группы по сравнению с данными I группы - $1,03 \pm 0,07$ при исходном значении $0,87 \pm 0,06$ ($P < 0,01$).

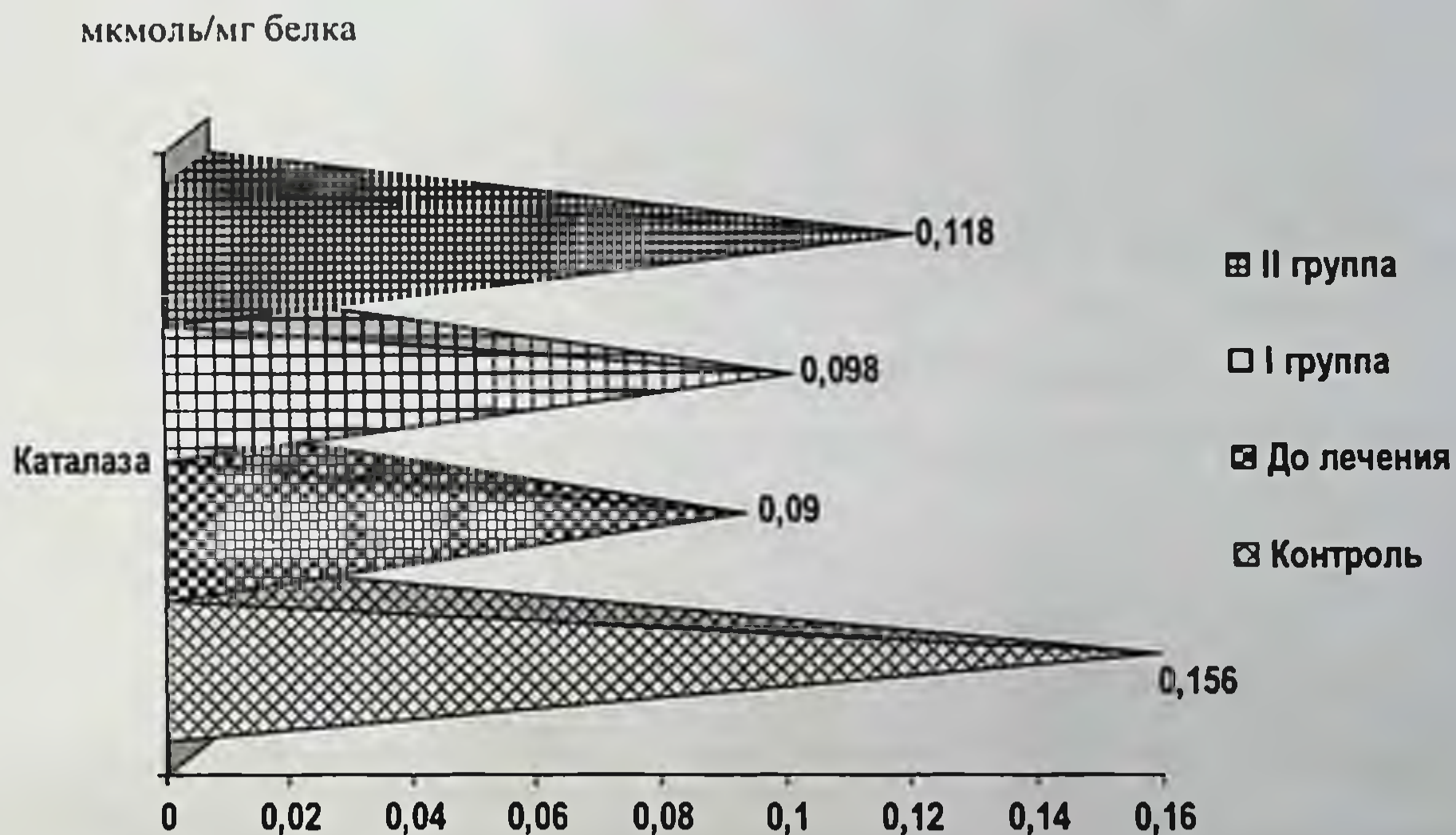


Рис. 22. Динамика показателей каталазы у больных МП с ЦМВ, ($M \pm m$)

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного статуса у больных МП с ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Результаты исследований влияния комплексного лечения на показатели иммунитета, представлены в рисунке 23.

Как видно из рисунка, к концу курса в группе больных детей, в схему

лечения которых был включен глицирон, отмечалось отчетливое повышение относительного числа $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов до $52,4 \pm 1,0\%$ и $34,5 \pm 0,7\%$ соответственно по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD3^+$ - и $CD4^+$ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,2 и 1,3 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$).

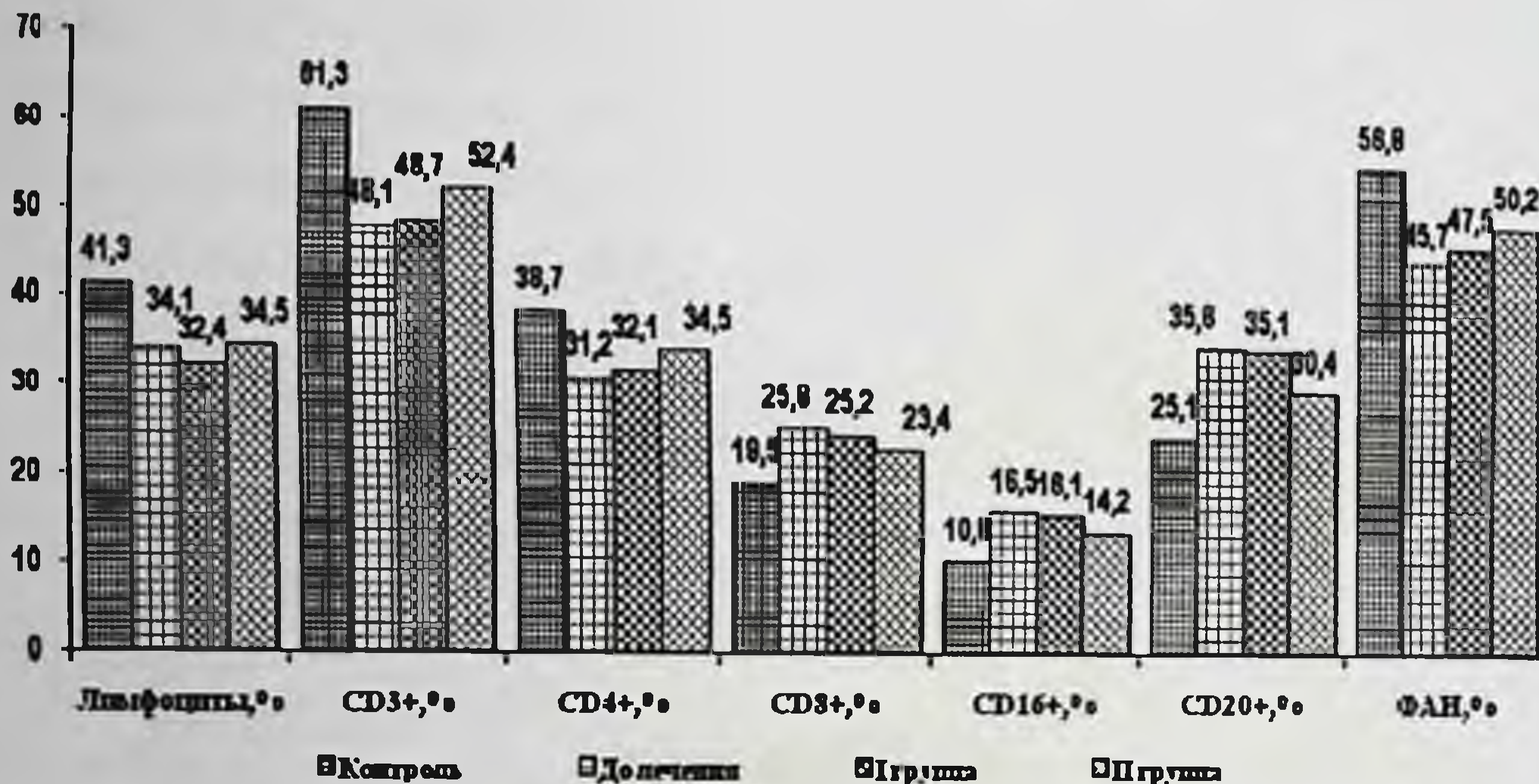


Рис. 23. Динамика показателей иммунитета у больных МП с ЦМВ, ($M \pm m$)

Динамика уровня $CD8^+$ - лимфоцитов у детей 2 группы, получавших комплексное лечение с включением глицирона показало снижение показателей до $23,4 \pm 0,7\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$).

Такая же закономерность прослежена и со стороны абсолютных показателей $CD8^+$ - клеток ($P < 0,05$).

Анализ динамики изучения гуморального иммунитета показало, что проведенное комплексное лечение положительно отразилось на количестве $CD20^+$ -лимфоцитов, выявлялось его снижение до $30,4 \pm 1,0\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения $CD20^+$ -лимфоцитов достоверно снизился в 1,1 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). У детей II группы под влиянием комплексной терапии

отмечалось достоверное снижение уровня CD16⁺- лимфоцитов до $14,2 \pm 0,6\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$). Уровень абсолютного значения CD16⁺- лимфоцитов достоверно снизился в 1,1 раза по сравнению с данными I группы ($P < 0,05$). Анализ динамики индекса иммунной регуляции в группе больных, получивших глицирон, приближался к нормативным показателям $1,5 \pm 0,04$, в отличие от показателей ИИР в I группе, где он оставался стабильно низким ($1,3 \pm 0,03$, $P < 0,01$). У детей II группы ФАН увеличивался до $50,2 \pm 1,0\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,05$).

При изучении динамики иммуноглобулинов (рис. 24), необходимо отметить, что включение глицирона способствовало достоверному повышению уровня IgG, IgA и снижению IgM по сравнению с показателями I группы. Их содержание у детей II группы, более существенно приближается к нормативным показателям и составляет $715,0 \pm 26,9$ мг/%; $128,1 \pm 6,2$ мг/%; $112,6 \pm 5,2$ мг/% соответственно, в отличие от больных I группы ($624,0 \pm 18,5$ мг/%; $110,7 \pm 5,8$ мг/%; $128,3 \pm 6,3$ мг/% соответственно $P < 0,05$).



Рис. 24. Динамика показателей иммуноглобулинов у больных МП с ЦМВ, ($M \pm m$)

Анализ динамики уровня CD95⁺ - лимфоцитов в результате комплексного лечения достоверно снизился до 34,5±1,1% по сравнению с показателями I группы (P<0,05). Уровень абсолютного значения CD95⁺ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,06 раза по сравнению с данными I группы (P<0,05) (табл.25).

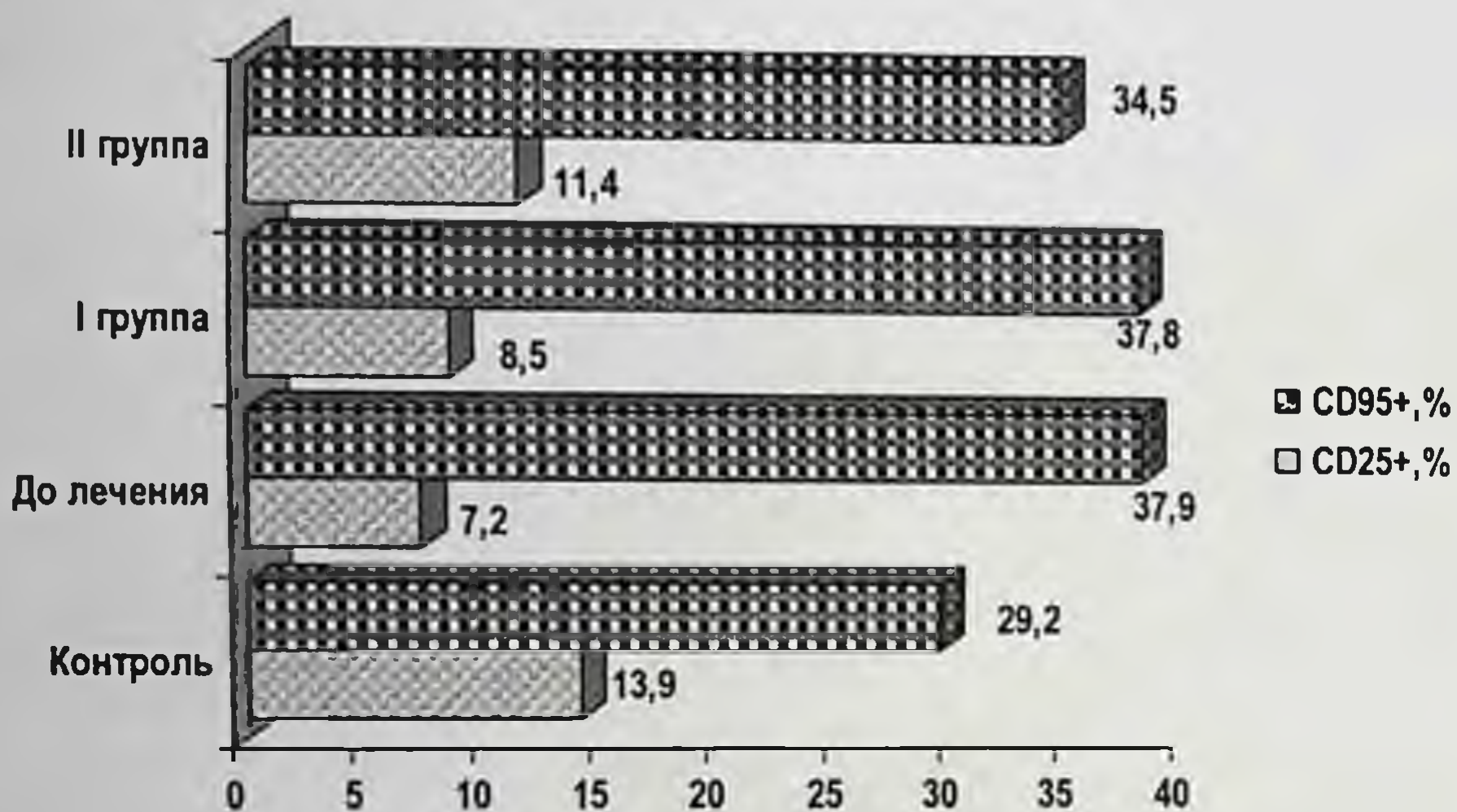


Рис.25. Динамика уровней лимфоцитов с маркером активации и апоптоза у больных МП с ЦМВ, (M±m)

У больных МП с ЦМВ во II группе содержание CD25⁺ - лимфоцитов достоверно повысился до 11,4±1,0% по сравнению с показателями I группы (P<0,05). Уровень абсолютного значения CD25⁺ - лимфоцитов достоверно повысился в 1,5 раза по сравнению с данными I группы и в 1,0 раза меньше по сравнению с практически здоровыми детьми.

Результаты исследований влияния комплексного лечения на показатели цитокинов, представлены в рисунке 26.

Как видно из рисунка, уровень ИЛ-1β после лечения снизился у больных обеих групп, составляя в среднем 112,4±3,8пг/мл и 95,4±4,9пг/мл по сравнению с показателями до лечения (P>0,05 и P<0,01). Во II группе

уровень ИЛ-1 β был снижен в 1,2 раза по сравнению с данными I группы ($P<0,05$) и в 3,4 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Уровень ИЛ-4 в результате комплексного лечения достоверно снизился до $9,6\pm 0,9$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P<0,05$). Значения ИЛ-4 достоверно снизился в 1,3 раза по сравнению с данными I группы и в 2,1 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми.

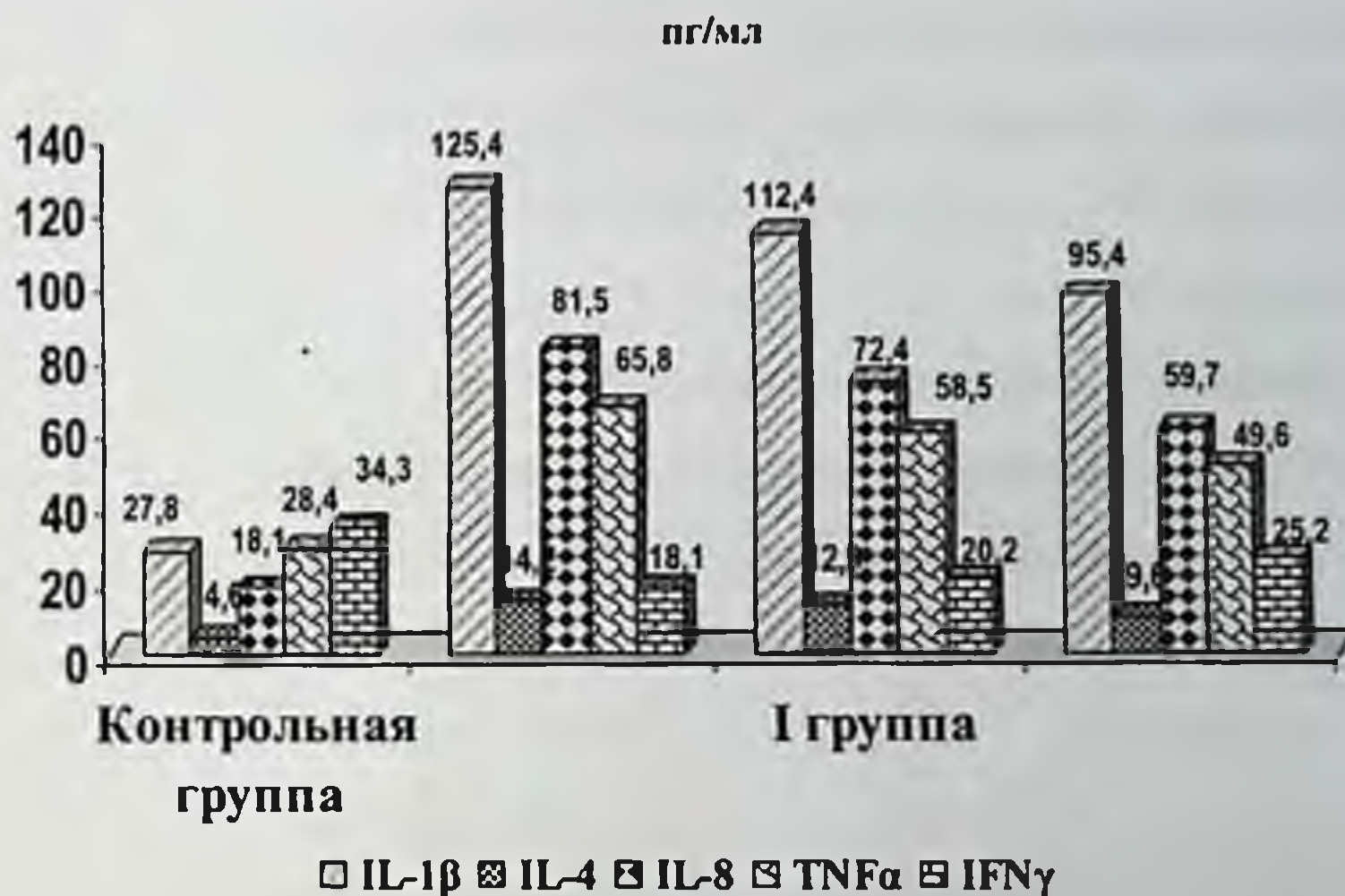


Рис.26. Динамика уровней цитокинов у больных МП с ЦМВ, ($M\pm m$)

У больных МП с ЦМВ уровень ИЛ-8 в результате комплексного лечения с применением глицирона достоверно снизился до $59,7\pm 3,0$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P<0,05$). Значения ИЛ-8 достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы и в 3,3 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Анализ динамики уровня TNF α в группе детей показал достоверное снижение показателей до $49,6\pm 2,0$ пг/мл по сравнению с данными I группы ($P<0,05$). Значения TNF α достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы и в 1,8 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У детей II группы отмечено

повышение IFN γ в 1,3 раза по сравнению с данными I группы, что составило ($25,2 \pm 1,5$ пг/мл) против $20,2 \pm 1,0$ пг/мл ($P < 0,05$). Проведенные нами исследования показали, что включение в традиционное лечение глицирона у детей с МП, ассоциированной с ЦМВ, способствует восстановлению некоторых изученных параметров иммунитета, а также цитокинового статуса.

Таким образом, применение глицирона при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с ЦМВ не только, оказывает клиническое улучшение, но и способствует положительной динамике биохимических и иммунологических параметров, позволяющего достигнуть длительной ремиссии заболевания.

Проблема эффективной профилактики и лечения вирусных инфекций далека от окончательного решения, что связано с высокой контагиозностью и скоростью распространения возбудителей, многочисленностью антигенно-самостоятельных вирусов, изменчивостью антигенных свойств вирусов, часто смешанным характером инфекции, быстро развивающейся резистентностью к препаратам, развитием вторичного иммунодефицита, специфичностью большинства средств лечения [232]. Проблема лечения сочетанных форм пневмонии представляет собой трудную задачу, подход к которой должен быть комплексным [232]. Повышение общей реактивности организма, и в частности иммунокоррекция, рассматривается как один из компонентов патогенетической терапии бронхолегочной патологии и профилактики осложнения микст инфекциями у детей [244]. За последнее десятилетие разработано и внедрено в клиническую практику несколько противовирусных препаратов с принципиально новым механизмом действия, обладающих высоким профилем безопасности, эффективных в лечении и профилактике широкого спектра вирусных инфекций, микст инфекций, предупреждающих угнетение иммунной системы. Препараты этиотропного и иммунокорригирующего действия хорошо сочетаются, что позволяет усилить их противовирусную активность, нормализовать иммунитет, а также

способствует эрадикации герпесвирусов и снижению частоты рецидивов заболевания. Современные методы лечения МП, ассоциированной с ГВИ не всегда, дают желаемые результаты, поэтому мы пытались разработать оптимальные схемы лечения. На наш взгляд, в этом плане перспективным является дифференцированное включение в базисную терапию МП с ГВИ глицирона и анаферона.

Для оценки эффективности дифференцированного лечения больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ проводилось клиническое наблюдение в динамике заболевания (табл.27). Результаты клинической эффективности дифференцированного лечения представлены в рисунке 26. Как следует из представленных данных, у больных в первой группы на фоне традиционной терапии в среднем у 8 (40,0%) детей на 6 сутки с начала лечения уменьшалась одышка, в III группе число детей увеличилось до 44 (81,5%).

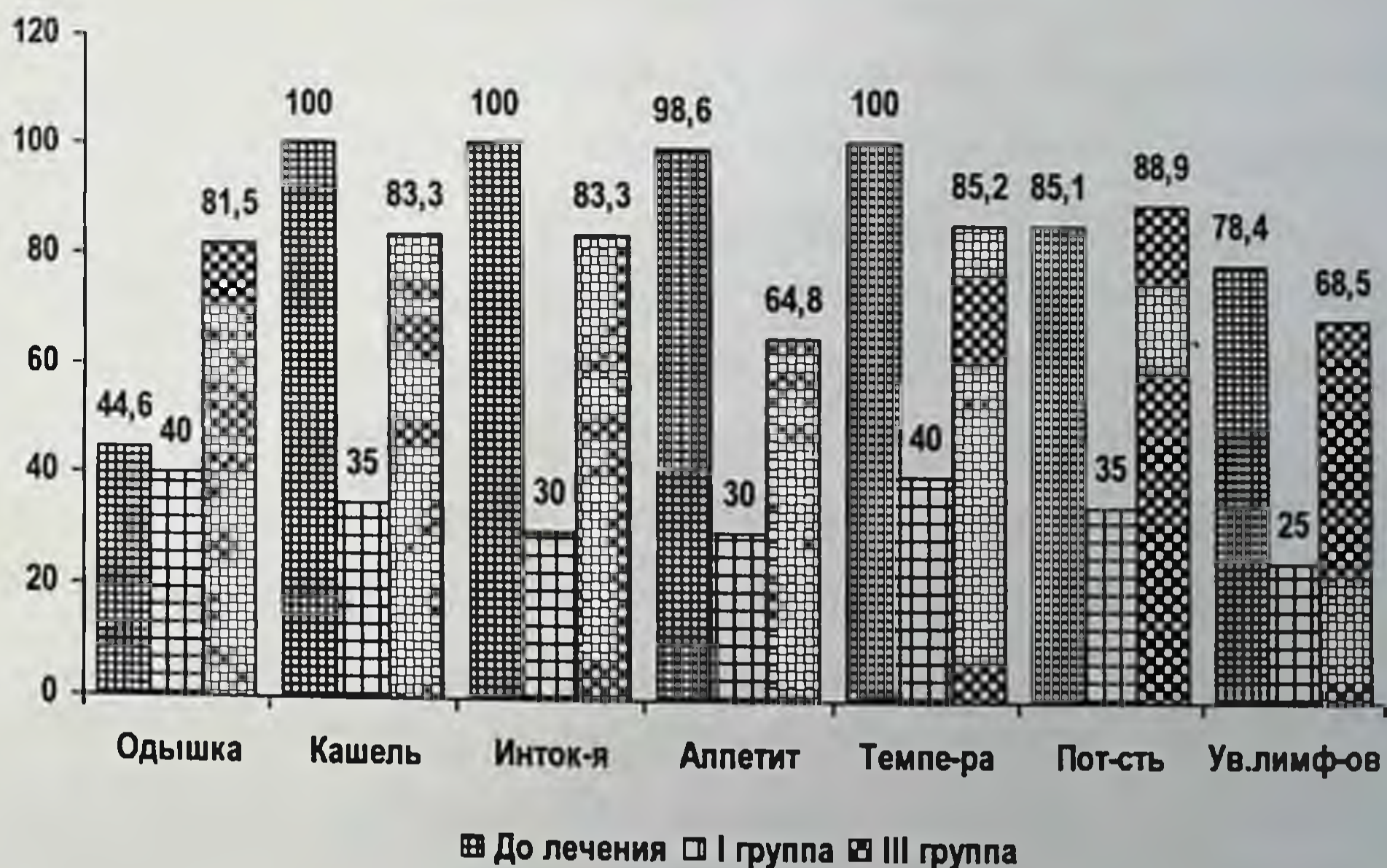


Рис. 27. Основные клинические симптомы у больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ после дифференцированной терапии, (%)

В III группе кашель становился мягче, уменьшалось количество мокроты, улучшение наблюдалось более чем в 45 (83,3%) случаях, по сравнению с детьми I группы – в 7 (35,0%). К 3-4-му дню лечения у преобладающего большинства больных – 45 (83,3%) симптомы выраженной интоксикации уже не определялись, на фоне же традиционной терапии на 5-й день эти признаки исчезали – у 6 (30,0%) детей.

В III группе нормализация температуры тела происходила у 46 (85,2%) детей, чем у больных на фоне традиционной терапии – 8 (40,0%). У 35 (64,8%) детей, получавших дифференцированное лечение на 3-4 сутки улучшился аппетит, на фоне традиционной терапии в эти сроки улучшение аппетита наблюдалось всего лишь у 3 (30,0%) детей.

Уменьшилась потливость – в 48 (88,9%) случаях в III группе, чем у больных на фоне традиционной терапии – 7 (35,0%). Физикальные данные также имели более выраженную положительную динамику, купировались катаральные явления, уменьшились влажные хрипы.

Уменьшение размеров увеличенных периферических лимфатических узлов наступила на 5-6 день лечения у 37 (68,5%) детей III группы, но полное восстановление их размеров до нормы проходило на протяжении I месяца.

Таким образом, представленные данные на клиническом уровне свидетельствуют о существенной эффективности применения дифференцированного лечения детей, больных МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели биохимических данных у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах.

Результаты исследований влияния дифференциального лечения на показатели оксида азота, представлены в рисунке 28.

Включение в комплекс лечебных мероприятий МП, ассоциированной с ГВИ, глицирона и анаферона способствовало достоверному снижению

уровня оксида азота до $12,64 \pm 0,47$ мкмоль/л по сравнению с данными I группы ($14,98 \pm 0,36$ мкмоль/л, $P < 0,01$).

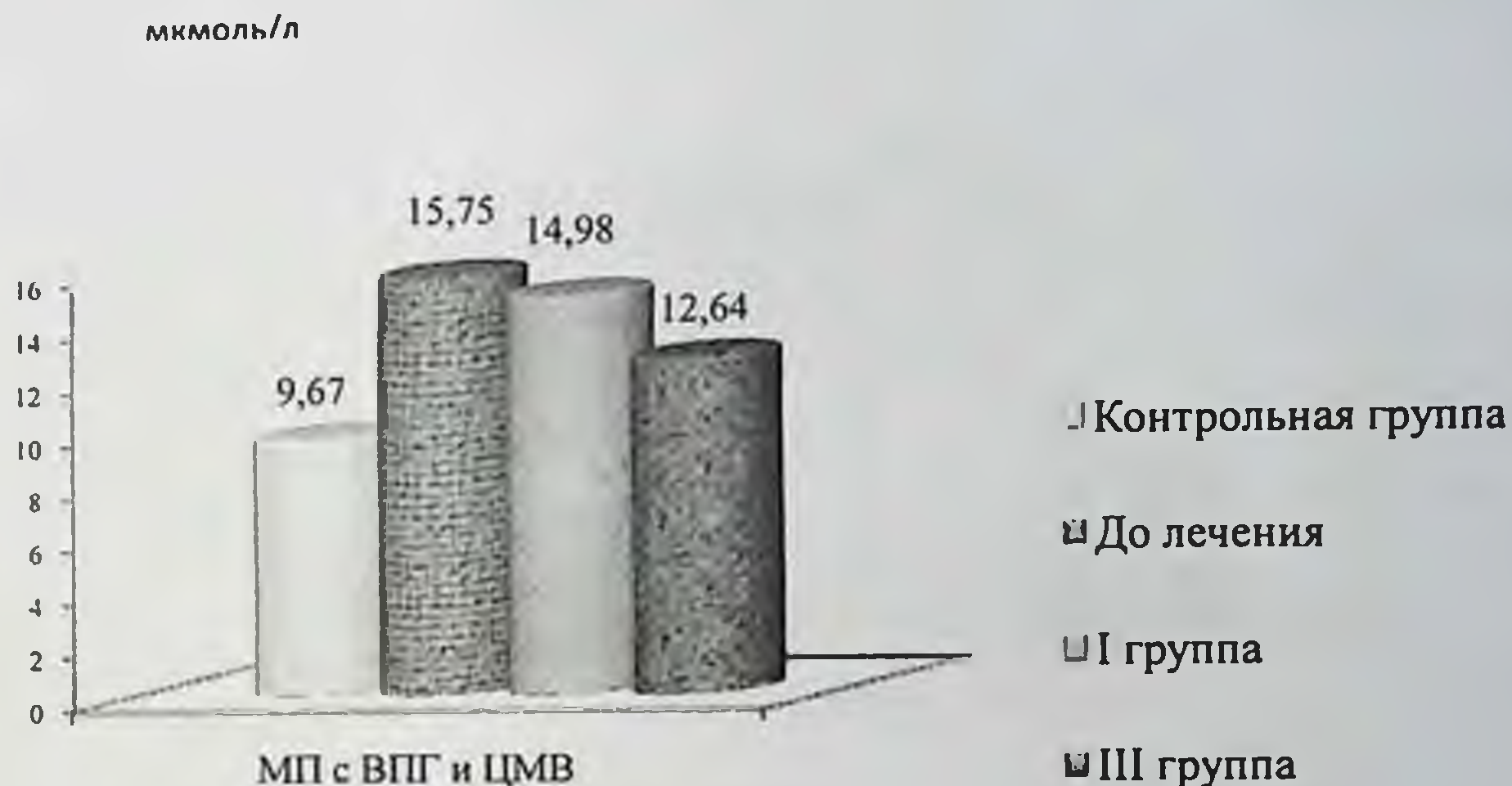


Рис.28. Динамика показателей оксида азота у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

Сравнивая показатели системы оксида азота у обследованных детей следует сказать, включение в комплекс противовирусных и иммуномодулирующих препаратов способствовало снижению содержания NO в 1,2 раза ($P < 0,01$), относительно значений I группы.

Результаты изучения динамики уровня МДА в крови у больных МП с ЦМВ представлены в рисунке 29.

При сравнении значений уровня МДА мы обнаружили следующие особенности: у детей III группы отмечалось достоверное снижение уровня МДА до $5,01 \pm 0,32$ нмоль/мл по сравнению с данными I группы ($6,44 \pm 0,27$ нмоль/мл, $P < 0,01$).

После лечения уровень МДА отличалось от значений практически здоровых детей в 2,2 раза выше и в 1,3 раза ниже по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение.

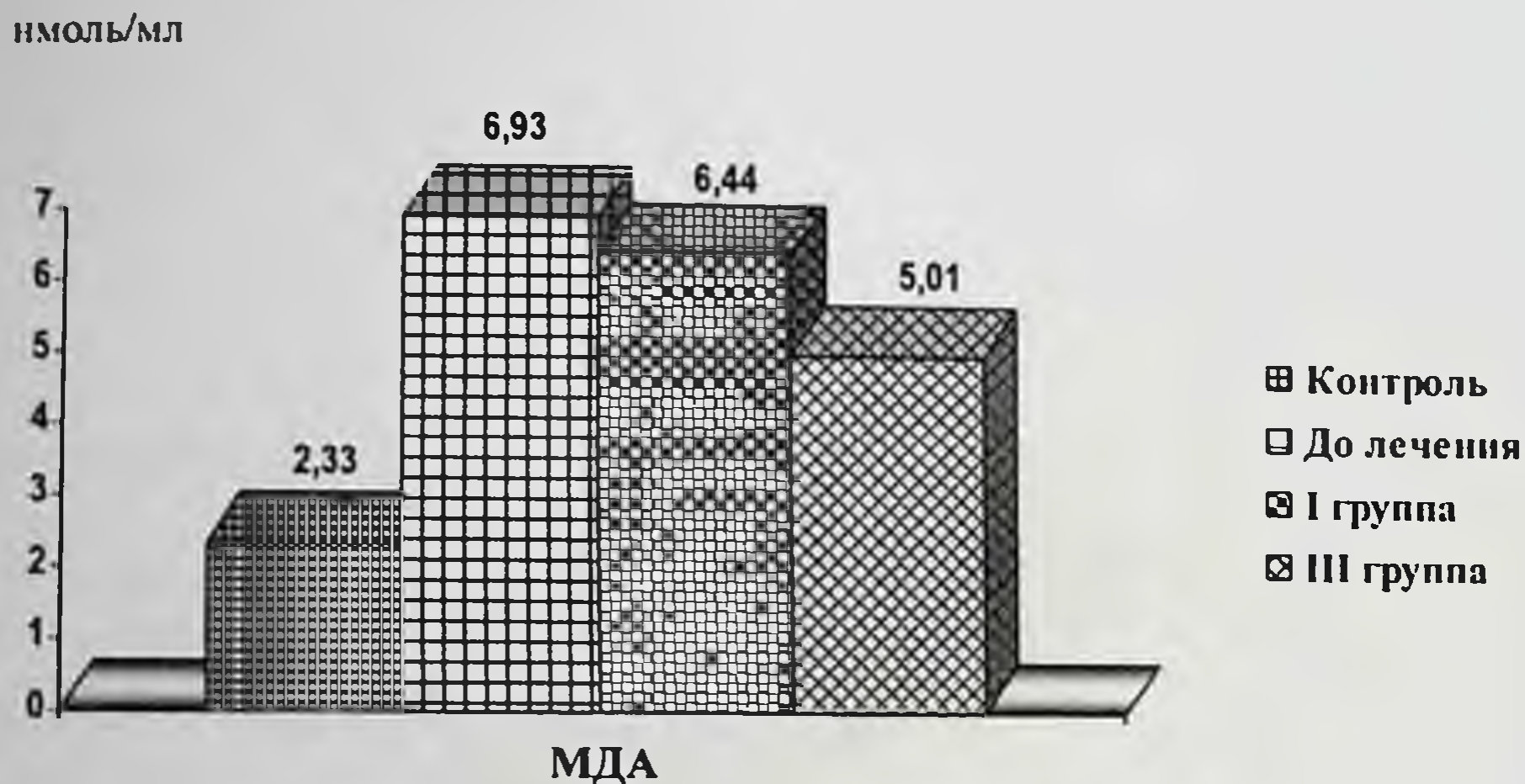


Рис. 29. Динамика показателей МДА у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

Снижение уровня МДА в крови у больных МП в сочетании с ВПГ-1 и ЦМВ на фоне проведенной терапии свидетельствует об снижении образования свободных радикалов и увеличение интенсивности антиоксидантной системы.

Анализ динамики уровня СОД на фоне применения дифференцированного лечения у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ представлено в рис. 30. Как следует из представленных данных у детей III группы показало достоверное повышение уровня СОД до $5,88 \pm 0,37$ усл.ед/мин·мг белка по сравнению с показателями I группы $3,85 \pm 0,27$ усл.ед/мин·мг белка ($P < 0,01$). Однако изучаемый показатель все еще в 1,5 раза был снижен по сравнению с практически здоровыми детьми.

Анализ динамики уровня каталазы в крови у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ представлены в рис. 31. Как следует из представленных данных у детей

III группы на фоне проведенной комплексной терапии концентрация каталазы достоверно повышается до $0,111 \pm 0,005$ мкмоль/мг белка по сравнению с показателями I группы $0,081 \pm 0,008$ мкмоль/мг белка ($P < 0,01$).



Рис. 30. Динамика показателей СОД у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

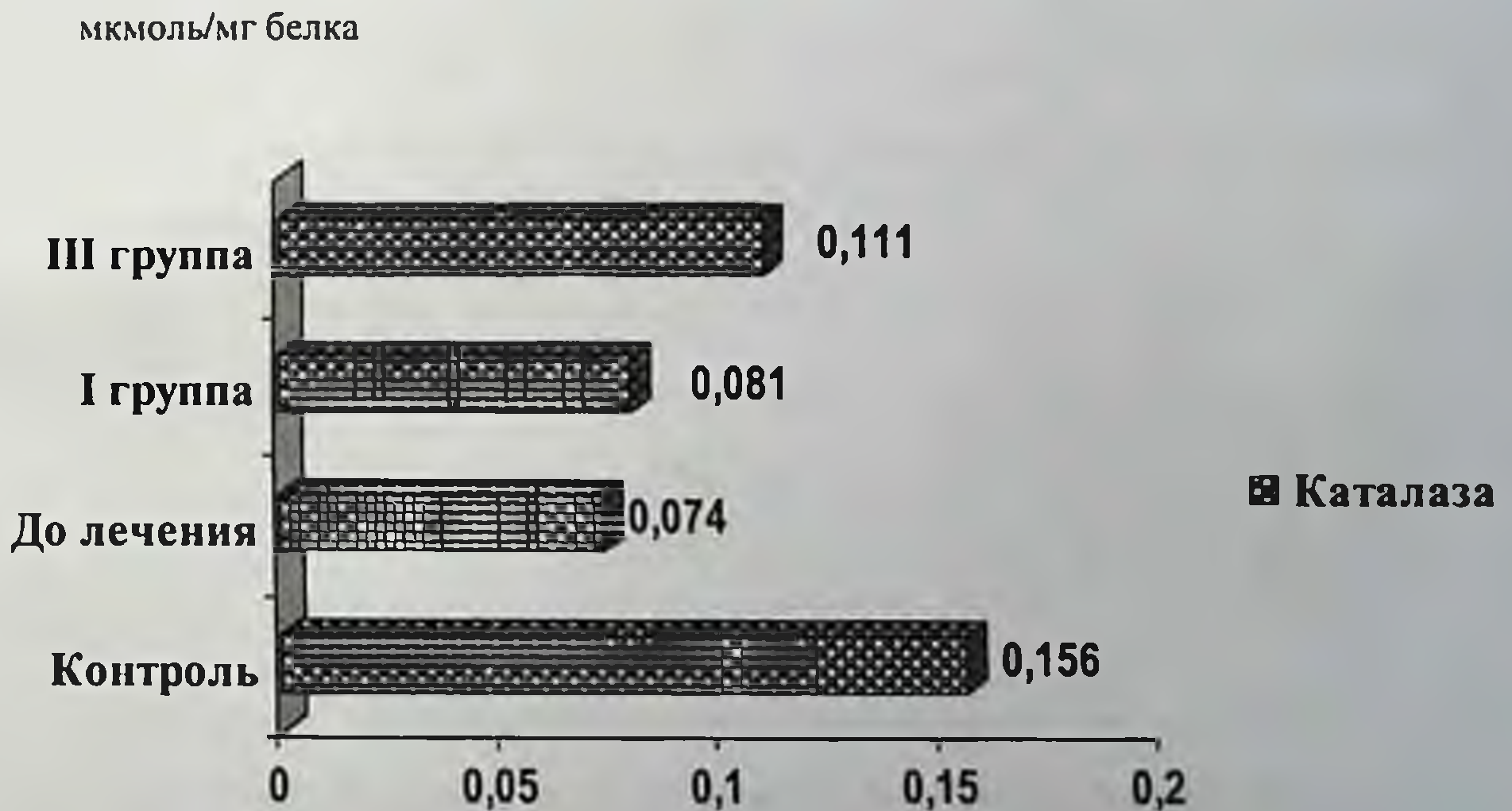


Рис. 31. Динамика показателей каталазы у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

При этом повышение концентрации каталазы после лечения указывает на активацию АОС. После лечения данные каталазы отличалась от значений практически здоровых детей в 1,4 раза ниже и в 1,4 раза выше по сравнению с показателями детей, получавших базисное лечение. Сравнивая показатели АОЗ у обследованных детей надо сказать, что баланс в этой системе восстанавливался в более ранние сроки в III группе. Так, данный показатель возрос с $0,58 \pm 0,03$ до $0,92 \pm 0,05$ после лечения у детей III группы по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$).

Таким образом, на основании полученных результатов по изменению показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных МП с ЦМВ можно заключить, что комплексная терапия с применением глицирона и анаферона более эффективна, чем базисное лечение и приводит к нормализации вышеизложенных показателей.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного статуса у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Результаты исследований влияния комплексного лечения на показатели иммунитета, представлены в рисунке 32.

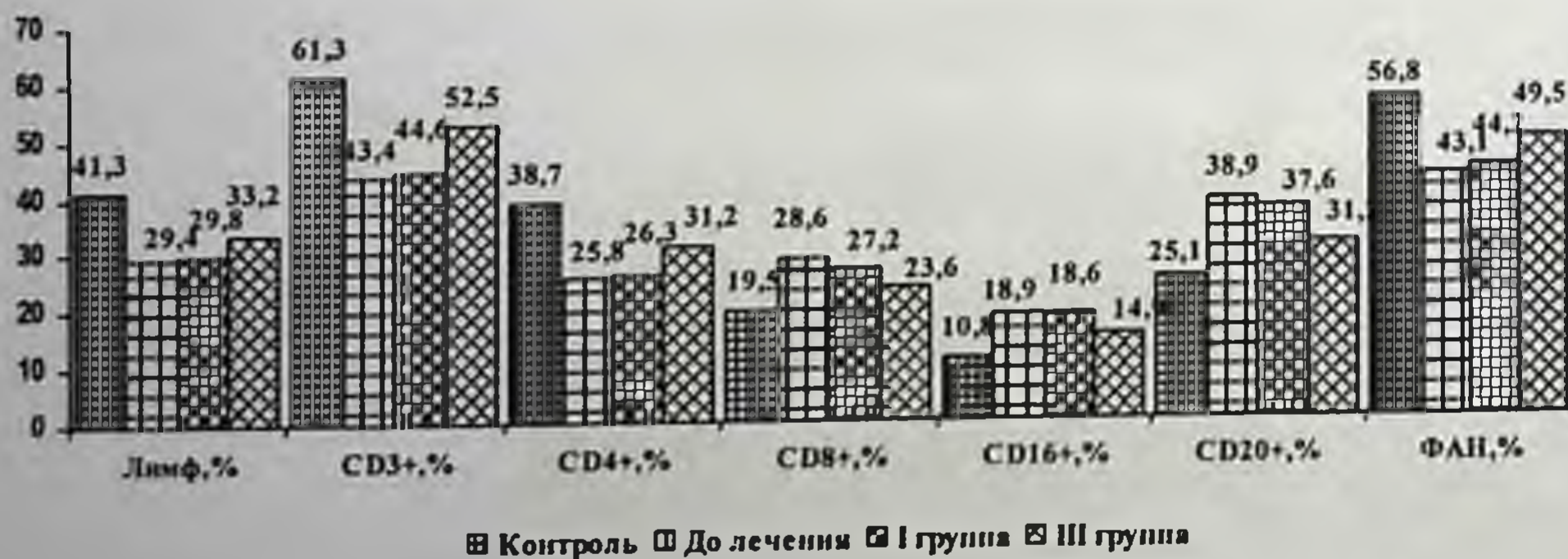


Рис.32. Динамика показателей иммунитета у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, ($M \pm m$)

Как видно из рисунка, к концу курса в группе больных детей, в схему лечения которых был включен глицирон и анаферон, отмечалось отчетливое повышение относительного числа CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов до 52,5±1,5% и 31,2±0,9% соответственно по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов достоверно повышен в 1,2 и 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01).

Динамика уровня CD8⁺- лимфоцитов у детей III группы, получавших дифференцированное лечение показало снижение показателей до 23,6±0,5% по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Такая же закономерность прослежена и со стороны абсолютных показателей CD8⁺- клеток (P<0,01). Отмечалось достоверное снижение количества CD20⁺ -лимфоцитов до 31,2±1,0% по сравнению с показателями I группы (P<0,01), что явилось показателем уменьшения числа клеток, принимающих непосредственное участие в формировании гуморального иммунитета.

Уровень абсолютного значения CD20⁺- лимфоцитов достоверно снизился в 1,3 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). У детей III группы отмечалось достоверное снижение уровня CD16⁺- лимфоцитов до 14,9±0,8% по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD16⁺- лимфоцитов достоверно снизился в 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01).

Анализ динамики индекса иммунной регуляции в группе больных показало повышение показателей до 1,3±0,04, в отличие от показателей ИИР в I группе, где он оставался стабильно низким (1,0±0,05, P<0,01). У детей III группы ФАН увеличивался до 49,5±1,2% по сравнению с показателями I группы (P<0,01).

При изучение уровней иммуноглобулинов (рис. 33) у детей III группы, отмечалось более существенное приближение к нормативным показателям и составило 726,4±19,2 мг/%; 124,6±6,4 мг/%; 116,4±6,8 мг/% соответственно, в отличие от больных I группы (563,0±16,9 мг/%; 96,7±6,4 мг/%; 145,8±6,3 мг/% соответственно P<0,01).



Рис. 33. Динамика показателей иммуноглобулинов у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, (M±m)

Кроме того, отмечалось снижение количества лимфоцитов (рис. 34), экспрессирующих рецептор для Fas-зависимого апоптоза CD95⁺, что к концу наблюдения составило 35,4±1,2%, что достоверно ниже в 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD95⁺ - лимфоцитов достоверно снизился в 1,2 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01).

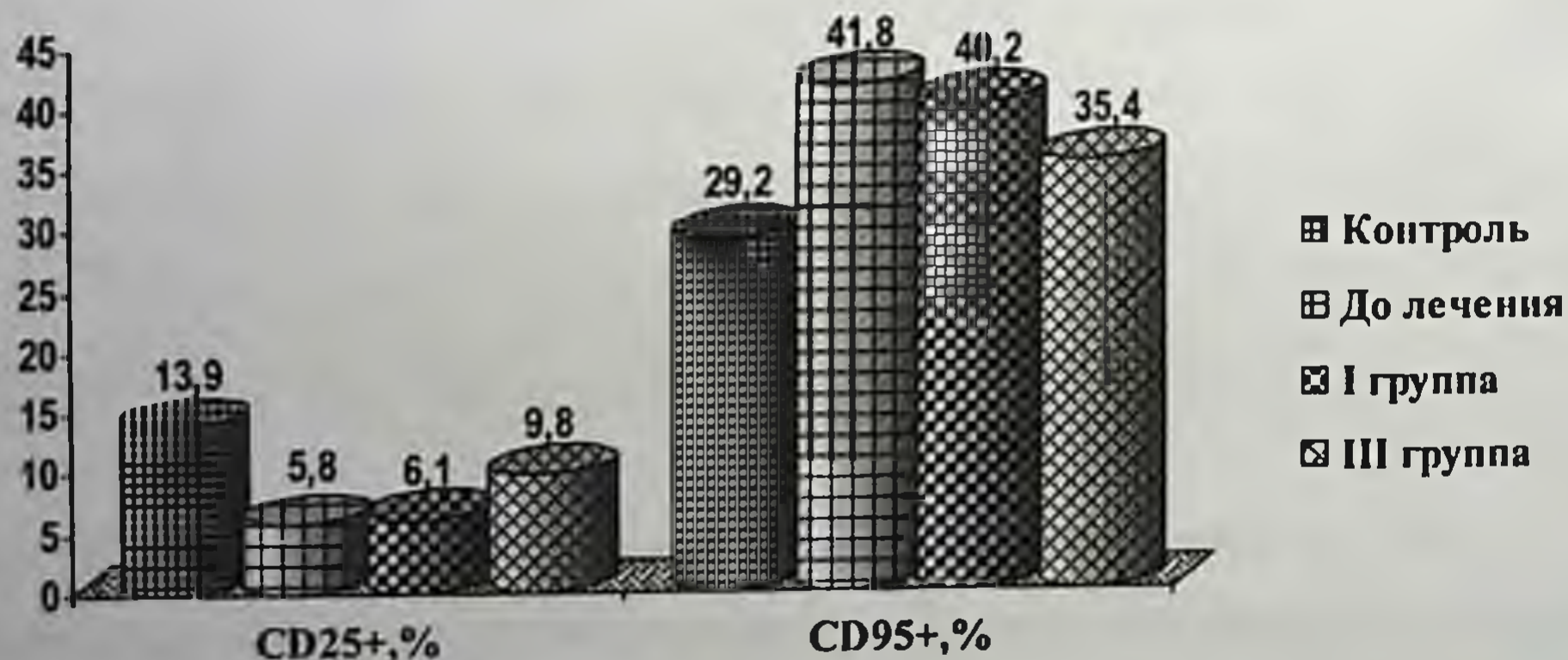


Рис.34. Динамика уровней лимфоцитов с маркером активации и апоптозау больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, (M±m)

Показатели CD95⁺-лимфоцитов в группе больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ под действием комплексного лечения с включением глицирона и анаферона почти достиг уровня показателей практически здоровых детей. У больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ в III группе содержание CD25⁺- лимфоцитов достоверно повысился до 9,8±0,8% по сравнению с показателями I группы (P<0,01). Уровень абсолютного значения CD25⁺- лимфоцитов достоверно повысился в 1,6 раза по сравнению с данными I группы и в 1,1 раза меньше по сравнению с практически здоровыми детьми.

Результаты исследований влияния комплексного лечения на показатели цитокинов, представлены в рисунке 35.

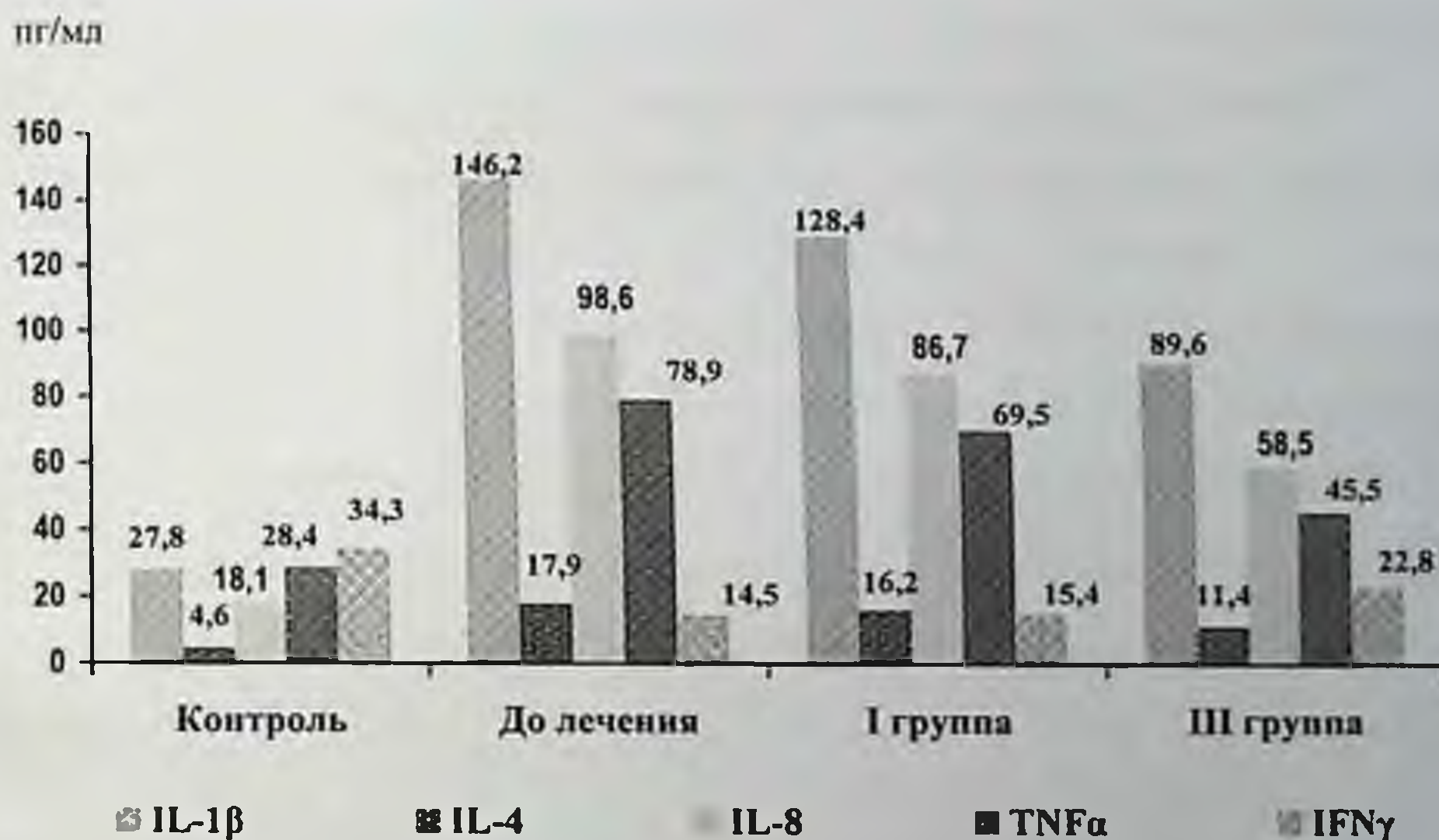


Рис. 35. Динамика уровней цитокинов у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, (M±m)

Как видно из рисунка, содержание сывороточного ИЛ-1β после лечения снизился у больных обеих групп, составляя в среднем 128,4±7,9пг/мл и 89,6±6,4пг/мл по сравнению с показателями до лечения (P>0,05 и P<0,01). В III группе уровень ИЛ-1β был снижен в 1,4 раза по сравнению с данными I группы (P<0,01) и в 3,2 раза больше по сравнению с практически здоровыми

детьми. Уровень сывороточного IL-4 достоверно снизился до $11,4 \pm 0,6$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$).

Значения IL-4 достоверно снизился в 1,4 раза по сравнению с данными I группы и в 2,5 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми.

У больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ уровень сывороточного IL-8 достоверно снизился до $58,5 \pm 2,7$ пг/мл по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$).

Значения IL-8 достоверно снизился в 1,5 раза по сравнению с данными I группы и в 3,2 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. Анализ динамики уровня сывороточного TNF α показал достоверное снижение показателей до $45,5 \pm 1,9$ пг/мл по сравнению с данными I группы ($P < 0,01$).

Значения TNF α достоверно снизился в 1,5 раза по сравнению с данными I группы и в 1,6 раза больше по сравнению с практически здоровыми детьми. У детей III группы отмечено повышение содержания сывороточного IFN γ в 1,5 раза по сравнению с данными I группы, что составило ($22,8 \pm 1,4$ пг/мл) против $15,4 \pm 1,0$ пг/мл ($P < 0,01$).

Основной эффект IL-4 состоит в подавлении продукции Th1. IL-4 является антагонистом IFN γ и направляет развитие иммунитета по гуморальному пути [109]. В целом в цитокиновом звене иммунитета выявлена отчетливая положительная динамика, свидетельствующая об эффективности иммунного ответа.

Следовательно, сочетанное включение глицирона и анаферона к базисной терапии при МП, ассоциированной с ВПГ-1 и ЦМВ, способствует разрешению клинической симптоматики и восстановлению основных параметров клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса. Комбинированное применение препаратов с различными механизмами противовирусного действия или точками приложения может дать эффект синергизма в отношении герпесвирусных инфекций. Это позволяет полнее использовать положительные качества одних, усиливая проникновения в

ткани, задерживая выделение, повышая реактивность организма и устраняя недостатки других (формирование резистентности, токсичность).

Таким образом, исследование показало, что направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия у больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом способствует клиническому улучшению состояния, нормализации биохимических и иммунологических показателей, позволяющих достигнуть длительной ремиссии с уменьшением частоты повторных заболеваний.

Катамнестическое наблюдение в течение 12 месяцев за детьми всех групп показало достаточно высокую эффективность дифференцированных схем лечения больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией. Отдалённые результаты обследования проводились через 6 месяца у 195 (95,1%) детей; через 12 месяцев – 176 (85,9%) детей.

Динамика результатов исследования крови методом ИФА на наличие специфических IgG антител у больных II группы МП с ВПГ-1 представлена на рисунке 36.

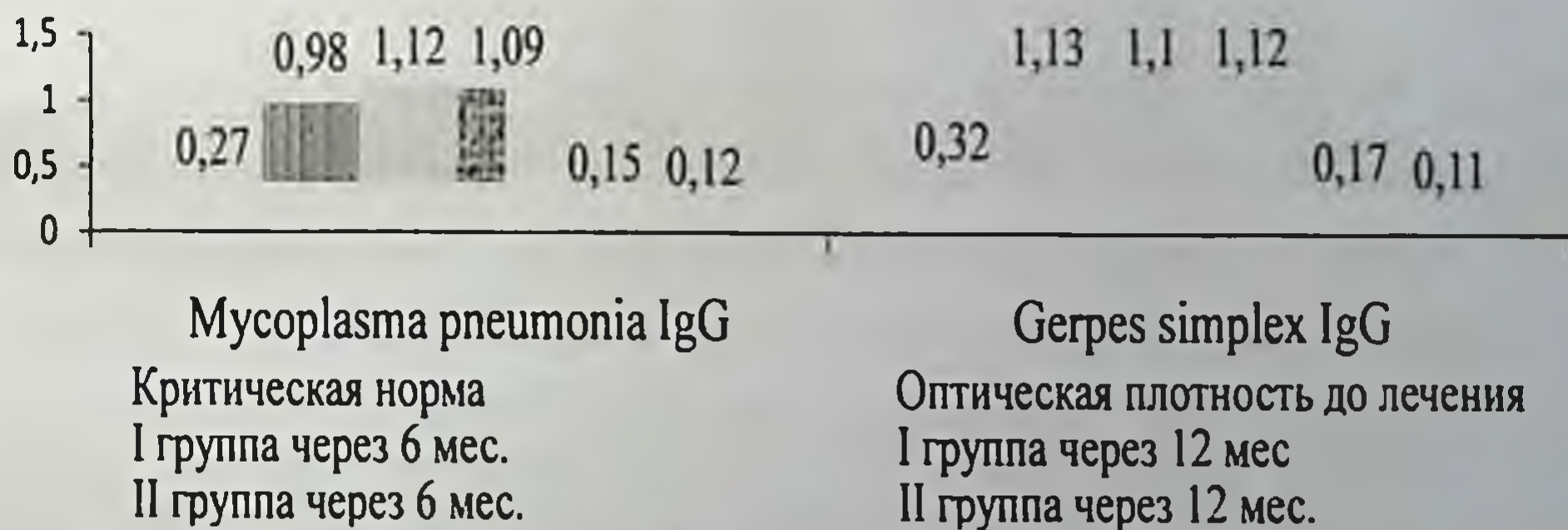


Рис. 36. Динамика результатов ИФА у больных МП с ВПГ-1, (Е/мл)

Как видно из полученных данных через 6 и 12 мес. были выявлены существенное снижение титра антител IgG к микробной ассоциации к Mycoplasma в 7,5 и 9,1 раза, Herpes simplex в 6,5 и 10,2 раза по сравнению с

показателями I группы. Динамика результатов исследования специфических IgG антител у больных II группы МП с ЦМВ представлена на рисунке 37.

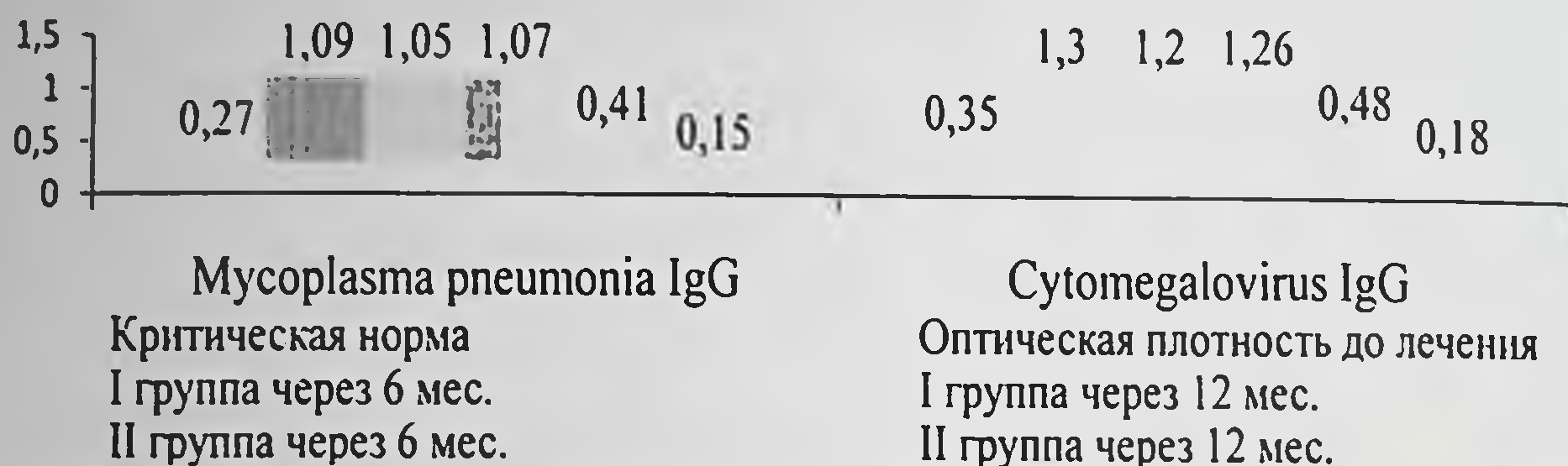


Рис.37. Динамика результатов ИФА у больных МП с ЦМВ, (Е/мл)

Как видно из полученных данных через 6 и 12 мес. были выявлены снижение титра антител IgG к микробной ассоциации к Mycoplasma в 2,6 и 7,1 раза, Cytomegalovirus в 2,5 и 7,0 раза по сравнению с показателями I группы.

Динамика результатов исследования специфических IgG антител у больных III группы МП с ВПГ-1 и ЦМВ представлена на рисунке 38.

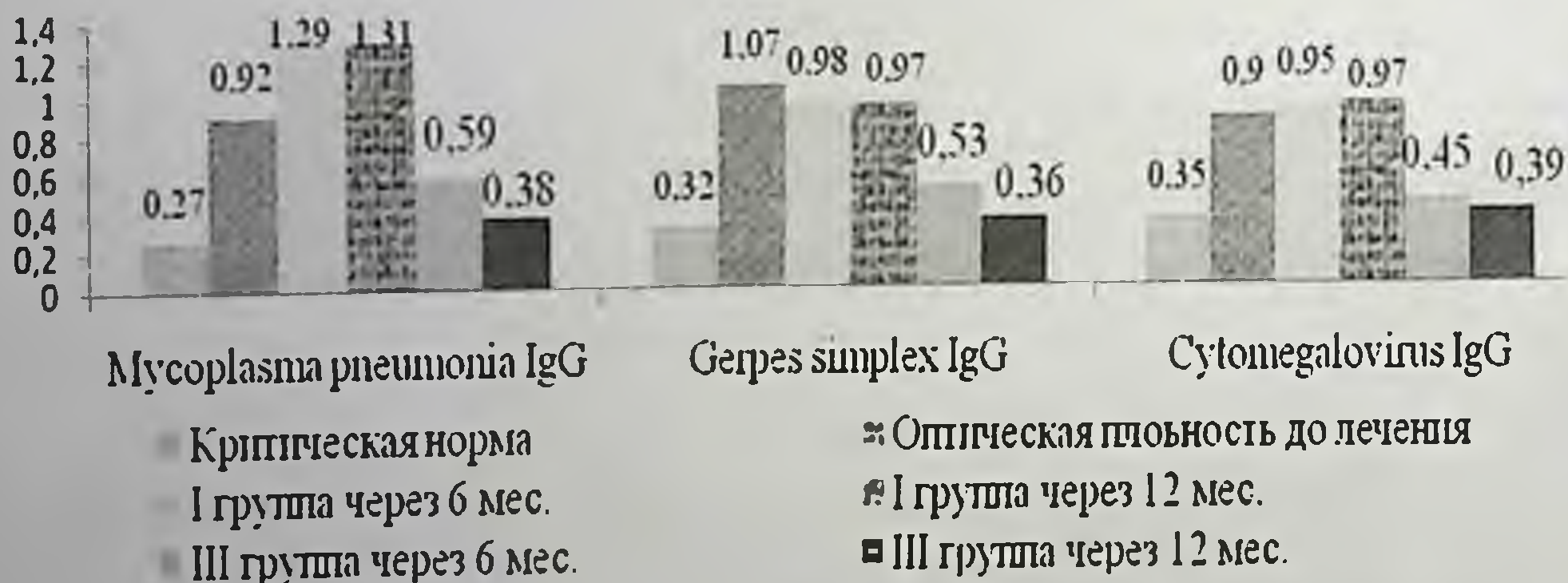


Рис.38. Динамика результатов ИФА у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, (Е/мл)

Как видно из полученных данных через 6 и 12 мес. были выявлены снижение титра антител IgG к микробной ассоциации к Mycoplasma в 2,2 и

3,4 раза, *Herpes simplex* в 1,8 и 2,7 раза, *Cytomegalovirus* в 2,1 и 2,5 раза по сравнению с показателями I группы.

Таким образом, результаты проведенного лечения у детей всех групп показали снижение титра антител IgG к микробной ассоциации, что свидетельствует об отсутствии признаков активности герпетической инфекции.

Также у всех детей отмечалось снижение частоты респираторных заболеваний в течение периода наблюдения. Анализ заболеваемости изучаемых групп при катamnестических наблюдениях выявило, что первое место в структуре у детей всех групп занимали болезни органов дыхания, а именно, ОРИ и их осложнения.

Анализ полученных данных показал, что после базисной терапии у детей I группы в течение года продолжали наблюдаться, повторные случаи ОРИ, и такие их осложнения, как назофарингит, тонзиллит, острый бронхит, пневмония.

При использовании предложенных дифференцированных схем терапии частота повторных ОРИ и их осложнений снижалась у больных II группы МПс ВПГ-1.

Так, назофарингит, тонзиллит отмечались – 11,1% и 25,0% случаев, острый бронхит и пневмония не зарегистрирована.

В группе больных МП с ЦМВ частота повторных ОРИ и их осложнений отмечалась у 14,6% детей, пневмония не зарегистрирована. При сочетанном применении глицирона и анаферона (III группа) у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ через 12 мес. частота повторных ОРИ и их осложнения наблюдались у 12,5% детей, пневмония не зарегистрирована по сравнению с первой группой больных.

Применение глицирона у больных МП с ВПГ-1 и МП с ЦМВ во II группе, в течение года привело к тому, что ОРИ с осложнениями зарегистрировано в 3,5 – 2,2 раза реже соответственно по сравнению с детьми I группы. У больных МП с ВПГ-1 и МП с ЦМВ в III группе в 2,3 раза реже по сравнению с детьми I группы. Оценка результатов катamnестических

наблюдений за детьми в течение года показала, уменьшение частоты повторных заболеваний бронхолегочной системы, характеризующие эффективность лечения.

Анализ частоты развития заболеваний у обследованных детей в динамике через 12 месяцев показал, что, при использовании дифференцированных схем лечения у больных II группы МП с ВПГ-1 наблюдались повторные заболевания, таких как, синусит у 2,8%, фарингит и тонзиллит у 5,6%, бронхит у 2,8%, пневмония не зарегистрирована по сравнению с первой группой больных. У больных МПс ЦМВ повторные заболевания зарегистрировано в 2,0, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0 и 4,0 раза реже соответственно по сравнению с детьми I группы. В III группе больных МПс ВПГ-1 и ЦМВ все заболевания наблюдались у 4,8% детей по сравнению с детьми I группы.

Таким образом, катamnестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии у больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

Биохимические исследования, проведенные в периоде катamnестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. Включение дифференцированных схем лечения больных МП, ассоциированной с ГВИ, способствовало нормализации показателей оксида азота по сравнению с традиционной терапией.

У детей II группы МП с ВПГ-1 через 6 месяцев после лечения уровень МДА статистически значимо снизился в 1,4 раза по сравнению с детьми I группы ($P < 0,01$).

Уровень СОД и каталазы имели тенденцию к повышению по сравнению с детьми I группы ($P < 0,05$). Через 12 месяцев после лечения уровень МДА статистически значимо снизился в 1,9 раза по сравнению с показателями детей I группы ($P < 0,001$). Уровень СОД и каталазы имели

тенденцию к повышению по сравнению с детьми I группы ($P < 0,05$). Сравнивая показатели ПОЛ-АОЗ надо сказать, что баланс в этой системе восстанавливался в более ранние сроки во II группе. Подтверждением этому является повышение компенсаторных возможностей АОЗ: его значения возросли с $1,72 \pm 0,07$ до $2,56 \pm 0,13$ ($P < 0,01$); $3,01 \pm 0,17$ ($P < 0,001$) и $2,75 \pm 0,14$ ($P < 0,01$).

Анализ эффективности комплексной терапии МП с ЦМВ через 6 месяцев (табл. 4.5, приложение 2). показал тенденцию к снижению высокого уровня МДА в 1,7 раза ($P < 0,01$), активность СОД повысилась в 1,4 раза ($P < 0,01$) и каталазы – в 1,4 раза ($P < 0,01$) по сравнению с детьми I группы. Через 12 месяцев после лечения уровень МДА статистически значимо снизился в 2,2 раза по сравнению с показателями детей I группы ($P < 0,001$). Уровень СОД и каталазы имели тенденцию к повышению по сравнению с детьми I группы ($P < 0,01$). Действительно, данный показатель возрос с $1,26 \pm 0,08$; $2,06 \pm 0,11$ и $2,72 \pm 0,14$, соответственно от начала лечения и в катамнезе, тогда как в группе сравнения они составили $1,03 \pm 0,05$; $1,29 \pm 0,08$ и $1,90 \pm 0,11$ при исходном значении $0,87 \pm 0,06$.

В группе же больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ через 6 месяцев, получавших дифференцированную терапию наблюдалось снижение высокого уровня МДА в 1,8 раза ($P < 0,01$), активность СОД повысилась в 1,9 раза ($P < 0,01$) и каталазы – в 1,8 раза ($P < 0,01$) по сравнению с детьми I группы. Через 12 месяцев после лечения уровень МДА статистически значимо снизился в 2,33 раза по сравнению с показателями детей I группы ($P < 0,001$). Уровень СОД и каталазы имели тенденцию к повышению по сравнению с детьми I группы ($P < 0,001$). Так, данный показатель возрос с $0,58 \pm 0,03$ до $0,92 \pm 0,05$, через 6 мес. до $1,50 \pm 0,09$, через 12 мес. до $2,26 \pm 0,17$.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде катамнестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. В иммунологических показателях наблюдалась позитивная динамика: через 6 и 12 месяцев у детей

II группы МП с ВПГ-1 наблюдалось достоверная динамика со стороны показателей CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD25⁺ - лимфоцитов по сравнению с детьми I группы (P<0,01) (таблица 8).

Отмечалось снижение уровней CD20⁺-, CD95⁺- лимфоцитов по сравнению с данными I группы (P<0,01). Необходимо отметить стабилизацию неспецифических факторов защиты, которая выражалась нормализацией ФАН (P<0,01). Зарегистрировано повышение исходно высокой концентрации IgG и IgA и уменьшение IgM до нормальных значений (P<0,01).

У детей II группы МП с ВПГ-1 через 6 и 12 месяцев наблюдалось достоверная динамика со стороны цитокинов: IL-1 β , IL-4, IL-8 и TNF α по сравнению с данными I группы (P<0,01).

Отмечалось повышение концентрации ИФН γ по сравнению с данными I группы (P<0,01). Через 6 и 12 месяцев у детей II группы МП с ЦМВ (табл. 10) наблюдалось достоверная динамика со стороны показателей CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD25⁺ - лимфоцитов по сравнению с детьми I группы (P<0,01).

Об иммунорегуляторном действии препаратов глицирона и анаферона свидетельствуют снижение уровней CD20⁺ - лимфоцитов (P<0,01), а снижение количества CD95⁺- лимфоцитов (P<0,01) указывает на ослабление гиперактивности воспалительного процесса у детей III группы, что является положительным моментом для предупреждения истощения защитных реакций.

Необходимо отметить стабилизацию неспецифических факторов защиты, которая выражалась нормализацией ФАН (P<0,01). Зарегистрировано повышение исходно высокой концентрации IgG и IgA (P<0,01) и уменьшение IgM до нормальных значений за счет активизации клеточного звена иммунитета и подавления общего напряжения иммунитета.

Динамика показателей иммунитета у детей МП с ЦМВ в процессе
катамнестического наблюдения, (M±m)

Анализируемые показатели	Практически здоровые дети (n=20)	I группа (n=20)	II группа	
			через 6 мес. (n=44)	через 12 мес. (n=41)
CD3+, %	61,3±1,9	48,7±1,5***	57,2±1,2^^	60,9±1,1^^°
CD4+, %	38,7±1,1	32,1±0,8***	36,3±0,5^^	37,9±0,6^^°
CD8+, %	19,5±0,2	25,2±0,5***	21,5±0,6***^^	19,8±0,5^^°
ИРИ	2,0±0,16	1,3±0,03	1,7±0,04	1,9±0,05°°°
CD20+, %	25,1±0,7	35,1±1,4***	27,8±0,7***^^	25,6±0,8^^°
CD16+, %	10,8±0,6	16,1±0,7***	12,6±0,5*^^	11,0±0,6^^°
CD25+, %	13,9±0,6	8,2±0,8***	11,8±0,4***^^	13,2±0,5^^°
CD95+, %	29,2±1,1	37,8±1,2***	31,6±0,9^^	29,3±0,7^^°
ФАН, %	56,8±1,1	47,5±0,9***	53,1±0,8***^^	55,7±1,0^^°
IgG, мг/%	911,0±37,0	624,0±18,5***	826,4±22,4^^	897,5±20,2^^°
IgA, мг/%	165,0±7,2	110,7±5,8***	145,2±5,7*^^	163,0±5,6^^°
IgM, мг/%	85,5±4,9	128,3±5,3***	98,4±4,0*^^	85,8±4,8^^°

Примечание: * - различия относительно данных группы практически здоровых детей значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных I группы значимы (^^ - P<0,001), ° - различия относительно данных 2 группы значимы (° - P<0,05, °°° - P<0,001)

При проведении дифференцированного лечения отмечается положительная динамика цитокинового статуса, полученные результаты представлены в таблице 9. Как видно из таблицы у детей II группы МП с ЦМВ через 6 и 12 месяцев наблюдалась достоверная динамика со стороны цитокинов: IL-1β, IL-4, IL-8 и TNFα по сравнению с данными I группы (P от <0,01 до <0,001). Наблюдалось повышение концентрации ИФНγ по сравнению с данными I группы (P<0,01). В группе же больных МП с ВПГ-группы (P от <0,01 до

<0,001). Наблюдалось повышение концентрации ИФН γ по сравнению с данными I группы (P<0,01).

Таблица 9

Динамика показателей цитокинового статуса у детей МП с ЦМВ в процессе катамнестического наблюдения, (M \pm m)

Анализируемые показатели пг/мл	Здоровые дети (n=20)	I группа (n=20)	II группа	
			через 6 мес. (n=44)	через 12 мес. (n=41)
IL-1 β	27,8 \pm 2,6	112,4 \pm 3,8***	54,5 \pm 4,2***^^	31,2 \pm 4,7^^^ooo
IL-4	4,6 \pm 0,6	12,9 \pm 0,7***	6,8 \pm 0,6*^^	5,2 \pm 0,5^^^o
IL-8	18,1 \pm 2,4	72,4 \pm 3,2***	32,6 \pm 2,0***^^	22,3 \pm 1,8^^^ooo
TNF α	28,4 \pm 1,5	58,5 \pm 2,3***	36,8 \pm 1,6***^^	30,2 \pm 1,3^^^oo
IFN γ	34,3 \pm 2,7	20,2 \pm 1,0***	29,4 \pm 1,2^^	34,0 \pm 1,6^^^o

Примечание: * - различия относительно данных группы практически здоровых детей значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных I группы значимы (^^ - P<0,001), ° - различия относительно данных 3 группы значимы (° - P<0,05, °°° - P<0,001)

В группе же больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ через 6 и 12 месяцев, получавших дифференцированную терапию наблюдалось достоверная динамика со стороны показателей CD3 $^{+}$ -, CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ -, CD20 $^{+}$ -, CD25 $^{+}$ -, CD95 $^{+}$ - лимфоцитов и ФАН по сравнению с детьми I группы (P от <0,01 до <0,001). Отмечалось достоверное повышение концентрации IgG и IgA и уменьшение IgM по сравнению с данными I группы (P от <0,01 до <0,001). У детей III группы МП с ВПГ-1 и ЦМВ через 6 и 12 месяцев наблюдалось достоверная динамика со стороны цитокинов: IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α и ИФН γ по сравнению с данными I группы (P<0,001).

Таким образом, при проведении дифференцированных схем лечения у больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией спустя 6 и 12 месяцев после выписки из

стационара, приводило к снижению частоты ОРИ и их осложнений, частоты повторных заболеваний, стабилизацию биохимических, иммунологических показателей и цитокинового статуса, за счет подавления размножения возбудителя, иммуномодулирующего и противовирусного эффекта, позволяющего достигнуть длительной ремиссии.

Данные исследования позволили сформулировать конкретные рекомендации и расширить возможности педиатров и пульмонологов в лечении больных МП, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей раннего возраста с внебольничной пневмонией частота *M. pneumoniae* составила 11,0%. Методами серологических исследований в 26,1% случаев выявлены ВПГ-1, в 27,3% - ЦМВ, в 30,2% - сочетание ВПГ-1 и ЦМВ. Характерными клиническими особенностями течения микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией (ВПГ-1 и ЦМВ), являются: выраженная интоксикация (66,2%), длительная лихорадка (63,7%), сухой приступообразный кашель (82,4%), лимфаденопатия (78,4%), перинатальное поражение ЦНС (95,9%) и белково-энергетическая недостаточность (63,5%).

У больных микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, установлен дисбаланс в NO-системе, сопровождающийся увеличением $NO_2(NO_3)$. Выраженные изменения наблюдались у МП с ВПГ-1 и ЦМВ, которые характеризуют активность и распространенность воспалительного процесса. Выявлено повышение уровня МДА, снижение уровней СОД и каталазы, наиболее выраженные у больных МП с ВПГ-1 и ЦМВ, что свидетельствует о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания прооксидантных потенциалов.

Микоплазменная пневмония, ассоциированная с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, сопровождается более глубокими изменениями в иммунном статусе, проявляющиеся снижением количества $CD3^+$, $CD4^+$ - лимфоцитов, ФАН, повышением $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов, активацией клеточного апоптоза ($CD95^+$), супрессией пролиферативных лимфоцитов ($CD25^+$) и изменениями IgA, M, G. Выявлен дисбаланс цитокинового статуса, выражающийся повышением уровней IL-1 β , IL-8, IL-4, TNF α , снижением концентрации IFN γ , что способствует длительной активной персистенции вирусной инфекции.

Разработаны и предложены в практику здравоохранения схемы дифференцированной терапии микоплазменной пневмонии,

ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, с включением противовирусных, антиоксидантных и иммунокорректирующих препаратов, оказывающих положительное влияние на клиническое течение заболевания, нормализацию биохимических (предотвращая гиперпродукцию оксида азота, ПОЛ и АОС) и иммунологических показателей, позволяющих повысить эффективность лечения и уменьшить частоту повторных случаев заболевания.

Оценена эффективность дифференцированной этиопатогенетической терапии при микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста, выражавшаяся достижением длительной ремиссии, улучшением исходов заболевания и утверждена катamnестическими наблюдениями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А. Е., Герасименко О. Н. Применение цефподоксима проксетила при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста // Совр. педиатрия. - 2008. - № 2 (19). - С. 26-31.
2. Абатуров А. Е., Герасименко О. Н. Цефалоспорины для орального применения при лечении неосложненных форм пневмоний у детей // Современная педиатрия. - 2006. - № 4. - С. 56-58.
3. Абатуров А. Е., Герасименко О. Н., Агафонова Е. А., Высочина И. Л. и др. Возможности антибактериальной терапии пероральными цефалоспорины // Здоровье ребенка. - 2009. — № 3 (18). - С. 31-35.
4. Абрамова Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности псориаза в субрегионах Чувашии, диагностика и лечение: Автореф. дис... кан. мед. наук. – М., 2006. – 27 с.
5. Агаджанова Е.А. Диагностика и лечебная тактика при герпесвирусной инфекции у беременных: Дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 2012. - 24 с.
6. Агаронян Н. Г., Орджоникидзе Н. В. Анализ акушерских и перинатальных исходов при внутриутробной инфекции // Мат. 1-го Международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». - Москва, апрель 2007. - С. 20-21.
7. Агеева Т. С., Жаворонок Т. В., Тетенев Ф. Ф. и др. Внебольничные пневмонии: клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 43-48.
8. Агзамова Ш. А. TORCH инфекции у детей: факторы риска, особенности течения и прогнозирование исходов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Ташкент. - 2012. – 43 с.
9. Адиева А. А. Герпесвирусные инфекции и перинатальная патология // Российский Педиатрический журнал. - 2010. - № 1. - С. 39-44.
10. Азимов Р. К., Комарин А. С. Патофизиология обмена монооксида

азота: Метод. рекомендации. - Ташкент, 2005. - 29 с.

11. Азнабаева Л. Ф., Шарипова Э. Р., Арефьева Н. А., Зайнуллина А. Г. Иммуногенетические особенности продукции интерлейкина-1 бета при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) //Медицинская иммунология. - 2007. - Том 9, № 4-5. - С. 535–540.

12. Алибекова М. Б. Клинико-иммунологические особенности микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2012. – 17 с.

13. Алибекова М.Б., Мухамедова Х.Т., Камалов З.С. с соавт. Клинико-иммунологические особенности течения микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста //Вестник экстренной медицины. - 2009. - № 4. – С. 18-20.

14. Алибекова М. Б., Мухамедова Х. Т., Камалов З. С., Мансурова Ф. З., Исмагилова Г. Х., Носиченко Л. Е. Изменение некоторых показателей иммунного статуса при микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста. Иммунокоррекция циклофероном //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - Москва, 2010. - № 2. - С. 34-38.

15. Алимов А. В., Туйчиев Л. Н., Ахмедова Д. И. Охрана здоровья матерей и детей - приоритетное направление реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан //Педиатрия. - 2015. - № 3. - С. 4-9.

16. Амбалов Ю. М., Васильева И. И., Рязанова О. А. с соавт. Клинико-патогенетические особенности простого герпеса в разные периоды болезни //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 3. – С. 22-27.

17. Андреева А. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой //Лабораторное дело. – 1989. - № 7. - С. 41-49.

18. Антимикробная терапия на перекрестке медицинских наук//Вестник практического врача. - 2012. – Том 2, № 1. - С. 3–4.

19. Архипова Е. И., Исаков В. А. Социальная значимость

распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению //Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. научн. трудов). - В. Новгород: Медицина, 2003. – Том 2. - С. 66-76.

20. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов //Леч.врач. - 2010. - № 4. - С. 9-13.

21. Ахмедов Х. Б. Клинико-лабораторная характеристика и лечение хламидийной инфекции, ассоциированной с генитальными микоплазмами: Дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 2011. - 115 с.

22. Ахмедова Д. И., Султанова З. О. Система гемостаза новорожденных и влияние на него цитомегаловирусной и герпетической инфекций: обзор // Медицинский журнал Узбекистана. - 2008. - № 6. - С. 68-72.

23. Балтина Л. А., Кондратенко Р. М., Плясунова О. А., Покровский А. Г., Толстиков Г. А. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных (обзор) //Химико-фармацевтический журнал. - 2009. –Том 43, №10. - С. 3-12.

24. Баннова С. Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб, 2011.– 23 с.

25. Баранов А. А., Страчунский Л. С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. - Том 9, № 3. - С. 200-210.

26. Баранова И. П., Каримова Ж. Н., Каннова О. А. с соавт. Дискуссионные вопросы классификации цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - № 6. – С. 102-106.

27. Барденикова С. И., Зайцева О. В., Мельникова Е. А. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний нижних дыхательных путей в практике педиатра: проблемы и возможности "Эффективная фармакотерапия

//Педиатрия. – 2014. - № 2 (16). - С. 38-44.

28. Баринский И. Ф., Махмудов Ф. Р., Мордвинцева Э. Ю., Сергеев О. В. Специфические инактивированные вакцины и иммуномодуляторы как средство экстренной профилактики острых вирусных инфекций и рецидивов хронических вирусных заболеваний //Тетра Medica. - 2014. - № 4. - С. 22-26.

29. Баринский И. Ф., Самойленко И. И., Зайцев А. В., Махмудов Ф. Р. Комплексный метод лечения хронической рецидивирующей герпетической инфекции //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - № 1. - С. 43-47.

30. Барычева Л. Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 3. – С. 48-54.

31. Башкина О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2006. – 50 с.

32. Белова Е. Г., Кускова Т. К. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов //Лечащий врач. - 2006. - № 2. – С. 76-79.

33. Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И., Иоанниди Е. А. и др. Медленные инфекции (монография). – Элиста: Джангар, 2009. – 320 с.

34. Беляев Д. Л., Бабаянц А. А., Фролова И. С., Хатунцева Н. В. Участие хронических микст-инфекций с вирусами группы герпеса в формировании тяжелого синдрома смешанных инфекций микробно-вирусной этиологии //Рос. Аллергологич. журнал. – 2011. - № 4, вып.1. – С. 49-50.

35. Беляева Т. В., Щерба Ю. В., Шалгинская Е. Г. Пневмония, ассоциированная с *chlamydia pneumoniae*//Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2008. - № 4. - С. 58-62.

36. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. - 2007. – Том 6, № 2. - С. 26-34.

37. Богайчук Е. А., Бабик Р. К. Эпидемиологические, иммунологические особенности бактериальных и вирусных острых нейронных инфекций у детей //Вестник ЮУрГУ. – 2011. - № 26. - С. 91-94.

38. Божбанбосва Н. Сочетанная цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста в Казахстане //Врач. - 2008. - № 2. - С. 46-48.

39. Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - № 6. - С. 34-38.

40. Боковой А. Г., Ковалев И. В., Маккавеева Л. Ф., Володина О. В., Танина Н. Б., Полякова Ю. В., Гришина Н. А., Дегтярева В. А., Лория О. В. Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей //Детские инфекции. - 2013. - № 2. - С. 8-11.

41. Боковой А. Г., Таратина М. Э. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей: Методические указания. — Москва: МАКС Пресс, 2006. — 26 с.;

42. Бортникова Ю.Ю. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой пневмонии у детей с герпетической инфекцией. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 2015.—148 с.

43. Ботвиньев О. К., Орехова С. К., Романцев М. Г. Эффективность применения циклоферона при пиелонефрите //Российский педиатрический журнал. - 2010. - № 1. - С. 25-27.

44. Бруснигина Н. Ф., Мазепа В. Н., Самохина Л. П., Черневская О. М., Орлова К. А., Сперанская Е. В., Скобло Л. Е., Клемина Н. Н., Барышева Н. Н. Этиологическая структура внебольничной пневмонии //Медицинский альманах. - 2009. - № 2 (7). - С. 118-121.

45. Вавилова Т. П., Петрович Ю. А. Определение активности нитратредуктазы в смешанной слюне //Вопр. мед. химии. - 1991. - № 2. – С. 69-72.

46. Васильев В. В. Врожденные инфекции в практике семейного врача

//Российский семейный врач. - 2013. - Том 17, №1. - С. 16-27.

47. Веретенникова М. А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм //Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8-7. – С. 1630-1634.

48. Власов А. П. О влиянии антиоксидантов на течение экспериментального панкреатита //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. - № 3. – С. 43-51.

49. Волкова Л. И., Капитанова Д. В., Боярко В. В., Сапрынкина Э. В. Клеточный состав индуцированной мокроты и оксид азота в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме//Бюллетень сибирской медицины. – 2007. - № 4. - С. 17- 44.

50. Высочина И. Л., Кривуша Е. Л., Русакова Е. А. Внебольничная пневмония у детей //Здоровье ребенка. - 2014. - № 2 (53). - С. 101-105.

51. Габитова Д. М., Рыжикова В. О., Рыжикова М. А. Антиоксидантная защитная система организма//Башкирский химический журнал. - 2006. – Том 13, № 2. - С. 94-96.

52. Гадля Д. Д., Бакрадзе М. Д., Таточенко В. К., Петровская М., Хохлова Т. А., Зубкова И. В. Вспышка микоплазменной инфекции//Фарматека. – 2015. - № 11 (304). - С. 63-67.

53. Галкина О. В., Грязева И. В., Климович Б. В., Тотолян А. А. Количественное определение секреторного иммуноглобулина А в биологических жидкостях с помощью моноклональных антител//Медицинская иммунология. - 2000. – Том 2, №2. - С. 155.

54. Гао, Л. Прогностическое значение маркеров оксидативного стресса у больных стабильной ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 32 с.

55. Гариб Ф. Ю., Гурарий Н. И., Петрова Т. А., Хусаинова Н. Ш., Гариб В. Ф. Разработка методов регистрации субпопуляций лимфоцитов человека и животных моноклональными антителами в реакции непрямого розеткообразования//Сб.н.тр. Актуальные вопросы иммунологии и

аллергологии. - Ташкент, 1994. - Том 6. - С. 69-71.

56. Гарюк Г. И., Куликова Е. А., Панченко Л. А., с соавт. Инфицированность больных воспалительными заболеваниями глотки и гортани ассоциацией микоплазмы и герпесвирусов (ВПР и ВГЧ-6 типа)//Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. - 2009. - № 2. – С. 25-296.

57. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей: Российское респираторное общество. - 2009. - 18 с.

58. Геппе Н. А., Малахов А. Б., Волков И. К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей//Рус. мед. журн. - 2014. - Том 22, № 3. - С. 188-193.

59. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Козлова Н. В. и др. Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей //Клин. неотл. пед. - 2015. - Том 1, № 1. - С. 24.

60. Гизингер О. А., Долгушин И. И. Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом // Цитокины и воспаление. - 2006. – Том 5, № 4. - С. 13-16.

61. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / Пат. физиол.и эксп.терапия. - 2000. - № 2. - С. 6-9.

62. Голубенко А. В. Возможные пути коррекции антиоксидантной системы организма спортсменок высокой квалификации // Вестник ЗНУ. - 2014. - № 2. - С. 129-137.

63. Григорян С. С., Ершов Ф. И. Методические принципы определения интерферонового статуса //Система интерферона в норме и при патологии. - М., 2001. – С. 147-155.

64. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Раимкулова Д. Ф. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей //Детские инфекции. - 2013. - № 2. - С. 20-24.

65. Дворецкий Л. И. Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. *Врачебный консилиум/ Пульмонология* - 2014. - № 2. - С. 122-126.
66. Дегтярева Н. В., Пилипко А. А., Шушкова И. Г. Современные подходы к оценке антиоксидантного статуса в клинико-лабораторной диагностике // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2008. - № 9. - С. 59.
67. Демидова М. В., Кравченко Л. В., Левкович М. А., Афонин А. А. Современное состояние проблемы герпесвирусной инфекции 6 типа у детей // *Детские инфекции*. - 2013. - № 3. - С. 20-23.
68. Джагарян А. Д. Стратификация риска внутриутробного инфицирования детей вирусом простого герпеса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2010. – 22 с.
69. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Танасова А. Н. с соавт. Герпетическая инфекция тяжелого течения // *Терапевтический архив*. - 2007. - № 11. - С. 52-57.
70. Долгих Т. И., Дроздова С. Г., Кадцына Т. В., Гашина Е. А., Синибок Е. А., Малыгина А. А. Клинико-иммунологическая характеристика смешанных герпесвирусных инфекций у детей первого года жизни // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. - № 3. - выпуск 1. - С.19-22.
71. Долгих Т. И., Соколова Т. Ф., Минакова Е. Ю. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* // *Медицинская иммунология*. - 2010. - Том 12, № 4. - С. 433-436.
72. Донтурей Е. А, Осидак Л. В, Головачева Е. Г. с соавт. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей // *Детские инфекции*. - 2006. - № 1. - С. 55-60.
73. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. - К., 2010. - 552 с.
74. Дроздовская Н. Е., Панферова Т. В., Жерносек В. Ф., Почкайло А. С., Колюпанова Т. Б., Андросюк Н. А. Течение и стартовая

антибиотикотерапия внебольничных пневмоний у детей с наличием показаний для госпитализации //Мед. новости. – 2011. – № 4. – С. 62- 65.

75. Дуда А. К., Коцюбайло Л. П., Окружнов Н. В. Применение противовирусного препарата нового поколения аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций //Актуальная инфектология. - 2014. -№ 4 (5). - С. 32-41.

76. Елисеева Т. И., Соодаева С. К., Прахов А. В. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана //Пульмонология. - 2012. - № 1. - С. 56-60.

77. Ершов Ф. И. Антигерпетики //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. - № 1. - С.5-10.

78. Ершов Ф. И., Халдин А. А., Наровлянский А. Н., Чистик О. В., Орехов Д. С., Гетия Т. Б. Интерферон – У новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. - № 2. - С.11-13.

79. Жаворонок Т. В., Степовая Е. А., Рязанцева Н. В. и др. Нарушение окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях //Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 12. – С. 10-14.

80. Железникова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. - 2009. – Том 8, № 1. - С.10-17.

81. Зайцев В. Г., Островский О. В. Маркеры окислительного повреждения и состояния антиоксидантной системы для использования в клинической лабораторной диагностике //Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 9. - С. 61.

82. Зайцева О. В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра //Детские инфекции. - 2015. - № 1. - С. 36-43.

83. Замахина Е. В., Кладова О. В. Персистенция респираторных вирусов //Детские инфекции. - 2009. - № 2. – С. 36-43.

84. Заплатников А. Л., Короид Н. В., Гирина А. А., Нейман И. В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей //ВСП. - 2012. - № 2. - С. 22-29.

85. Запольский М. Э. Особенности иммуноцитокринового статуса у пациентов с герпес-ассоциированной многоморфной эксудативной эритемой //Дерматология та венерология - 2013. —№ 4 (62). - С. 25-33.

86. Зарубаев В. В., Аникин В. Б., Смирнов В. С. Противовирусная активность глицерретовой и глицирризиновой кислот // Инфекция и иммунитет. – 2016. - Том 6, № 3. - С. 199-206.

87. Зубков М. Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей//Русский медицинский журнал. - 2009. - № 2. - С. 123-130.

88. Зуев В. А. Прионы – возбудители медленных инфекций человека и животных //Русский Медицинский Журнал. - 2010. - № 6. - С. 381.

89. Зуев В. А. Прионы – особый класс возбудителей медленных инфекции человека и животных //Русский Медицинский Журнал. - 2013. - № 30. - С. 1559-1566.

90. Иванова В. В., Бабаченко И. В., Левина А. С. Современное представление об инфекционном мононуклеозе //Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39-47.

91. Иванова З. О. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови при пневмонии бактериальной и вируснобактериальной этиологии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 28 с.

92. Ильенко Т. Л., Башкина О. А., Макаров В. А., Курашова Е. В. Взаимосвязь митохондриальных дисфункций и показателей липидной пероксидации у больных ацетонемической рвотой //Журнал «Аллергология и иммунология». - М., 2011. – Том 12, № 1. – С. 156.

93. Ильенкова Н. А. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации //Российский вестник перинатологии и

педиатрии. – 2005. - № 3. – С. 4-8.

94. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. - СПб.; Спец. лит., 2006. - 96 с.

95. Исаков В. А., Исаков Д. В., Смирнов А. В., Айзсилниекс О. В. Использование иммуномодуляторов в терапии рецидивирующего герпеса //Тегга Medica. - 2015. - №1-2. - С. 45-53.

96. Исамухамедова М. Т. Клинико-иммунологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей раннего возраста: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Ташкент, 2011. – 23 с.

97. Исамухамедова М. Т., Шарипова М. К., Мусаходжаева Д. А. Уровень интерферонов в сыворотке крови у новорожденных внутриутробно инфицированных TORCH- инфекциями //Научные труды II съезда физиологов СНГ. - Кишинев, Молдова, 2008 (29-31 окт., 2008). - С. 168-169.

98. Калмиков А. А., Кондрашин Ю. И., Денисов А. К. Иммуотропная терапия при вирусно-бактериальных инфекциях репродуктивных органов у детей // Лечащий врач. - 2008. - № 10. – С. 56-58.

99. Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж. Обоснование иммуотропной терапии при внутриутробных герпесвирусных инфекциях: научное издание //Журнал теоретической и клинической медицины. - Т, 2010. - № 5. - С.20-23.

100. Камалтынова Е. М., Огордонова Л. М., Деев И. А., Белоногова Е. Г., Екимовских А. В. Уровень оксида азота в популяционном исследовании астмы и аллергии у детей школьного возраста //Лабораторная диагностика в педиатрии. – 2010. - № 2. - С. 26-32.

101. Камбачокова З. А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующим генитальным герпесом //Медицинский вестник Башкорстана. - 2012. –№ 1 (7). – С. 46–49.

102. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 896 с.

103. Караулов А. В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении

респираторных инфекций у детей //Фарматека. - 2012. - С. 10-13.

104. Каримджанов И. А., Исканова Г. Х., Исраилова Н. А. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у детей //Здоровье ребенка. - 2014. - № 3. - С. 70-73.

105. Каримджанов И. А., Исканова Г. Х., Исраилова Н. А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей //Здоровье ребенка. - 2016. - № 1 (69). - С. 133-138.

106. Касымова Е. Б. Клинико-диагностическое значение некоторых показателей антиоксидантной системы и железосодержащих белков у детей с Эпштейна-барр вирусной инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2014. – 162 с.

107. Каюмова Ю. Д. Изучение оксидативного стресса и фосфолипидной структуры мембран эритроцитов у больных с хронической обструктивной болезнью легких //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2012. - № 1. - С. 34-37.

108. Керимова Ж. Н. Клиническая структура манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста и эффективность противовирусной терапии: Дисс. ... канд. мед. наук – Саратов, 2009. – 182 с.

109. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. - СПб.: Фолиант, 2008. - 552 с.

110. Климанов И. А. Изменение маркеров оксидативного стресса при атопии и современные методы коррекции окислительного метаболизма. Атмосфера //Пульмонолог. и аллергол. – 2009, -№3. – С. 47-50.

111. Климанов И. А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2006. – 20 с.

112. Климанов И. А., Соодаева С. К., Лисица А. В., Чучалин А. Г. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме //Пульмонология. – 2006. - № 4. – С. 30-32.

113. Климова Р. Р., Околышева Н. В., Чичев Е. В., Тюленев Ю. А. с соавт. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто

болеющих детей с острой респираторной инфекцией //Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - 2014. -Том 93, № 1. - С. 44-49.

114. Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей. Рекомендации Рабочей группы Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям //Пульмонология. 2006. № 3. С. 14–61.

115. Ключников С.О., Продеус А.П., Снимщикова И.А. Клинико-иммунологические обоснования целесообразности применения бета-каротина у детей дошкольного возраста //Вопросы современной педиатрии. - 2010. - № 1. - С. 32-36.

116. Коган А. Х., Грачев С. В., Елисеева С. В. Модулирующая роль CO₂ в действии активных форм кислорода. - М.: ГЕОТАР-медиа, 2006. – 224 с.

117. Кожевина Г. И. и др. Цитомегаловирусный мононуклеоз у ребёнка //Журнал инфектологии. – 2010. – Том 2, № 3. – С. 100-101.

118. Козлов Р. С., Чагарян А. Н., Козлова Л. В., Муравьев А. А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации //Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. - 2011. - Том 13, № 2. - С. 177-187.

119. Козлова Л. В., Мизерницкий Ю. Л., Галкина Е. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей //Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 1. - С. 9-11.

120. Колосов В. П., Кочегарова Е. Ю., Нарышкина С. В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). - Благовещенск, 2012. - 124 с.

121. Кореева Н. В., Доброхотова Ю. Э. Применение локальной цитокинотерапии в акушерскогинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 5. - С. 102-107.

122. Коркоташвили Л. В., Романова С. В., Колесов С. А. Оксид азота,

его метаболиты и система глутатиона у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С //Вестник РАМН. - 2013. - № 10. - С. 26-30.

123. Короид Н. В., Заплатников А. Л., Мингалимова Г. А., Глухарева Н. С. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение //РМЖ. - 2011. - № 22. - С. 1365-1370.

124. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы //Лабораторное дело.-1988.- № 1. - С. 20-23.

125. Корсун О. Р. Роль вегетативной нервной системы и особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в слюне при эрозивном гастродуодените у детей в период полового созревания: Автореф. дис. ... кан. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2012. – 24 с.

126. Коршунова Е. В., Сорока Н. Д., Орлова Н. В. Особенности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей //Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 1. - С. 37-43.

127. Кравченко А. В. Состояние иммунной системы у детей первых месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией //Педиатрия. - 2008. – Том 87, № 1. – С. 52-58.

128. Кравченко Л. В, Афонин А. А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией //Педиатрия. - 2011. - № 1. - С. 39-43.

129. Кравченко Л. В. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни //Педиатрия (журнал имени Г. Н. Спиранского). - 2009. - Том 87, №1. - С. 33-38.

130. Кравченко Л.В. Клинико-патогенетические аспекты герпесвирусных инфекций у детей первых месяцев жизни: Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. - 2009. - Ростов–на–Дону. – 49 с.

131. Кравченко Л. В., Афонин А. А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией //Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Том 90,

№ 1. – С. 39-43.

132. Краснова Е. И., Весюнин А. В., Никифорова Н. А., Писаренко О. В. Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии //Инфекционные болезни. -2006. - № 2. – С. 29-32.

133. Кудашов Н. И., Орловская И. В. О клинике и диагностике герпетических повреждений мозга у новорожденных детей //Нейродиагностика и высокие медицинские технологии. - 2006. - № 2. – С. 43-46.

134. Кудряшева И. А., Галимзянов Х. М., Полунина О. С. Оценка про- и противовоспалительных цитокинов при пневмонии на фоне «скрытых» герпесвирусных инфекций //Фундаментальные исследования. - 2008. - № 4. - С. 62-63.

135. Кудряшева И. А., Галимзянов Х. М., Полунина О. С. Характер изменений цитокинового статуса при пневмонии у пациентов различных возрастных групп в динамике //Фундаментальные исследования. - 2008. - № 4. - С. 63-64.

136. Курилина Е. И., Чурюмов Д. С. Роль метоболического звена оксида азота в механизмах развития глаукомной оптической нейропатии и перспективы нейропротекции при глаукоме: современные аспекты //Международный медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 53-59.

137. Курмаева Д. Ю. Сравнительная эффективность применения циклоферона и виферона в комплексном лечении инфекционного мононуклеоза //Актуальные проблемы медицинской науки и образования. - Пенза, 2009. – С. 187-188.

138. Кушелевская О. В. Сенцова Т. Б., Волков И. К. Роль *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в развитии инфекционного процесса у детей с хроническими заболеваниями легких //Вопр. совр. педиатрии. - 2007. - Том 6, № 2. - С. 148-149.

139. Кушелевская О.В., Зубкова И.В., Сенцова Т.Б. Частота микоплазменной и хламидийной инфекции у детей с врожденными пороками

развития легких или бронхов //Вопр. совр. педиатрии – 2006. – Том 5, № 1. – С. 321.

140. Лебедева Т. М., Егорова Н. Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н., Калугина М. Ю., Анджель А. Е., Учайкин В. Ф. Роль герпесвирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей //Детские инфекции. - 2013. -№ 4. – С. 23-27.

141. Левина А. С., Бабаченко И. В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии //Детские инфекции. - 2014. - № 4. - С. 41-45.

142. Левина А. С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 24 с.

143. Левина А. С., Бабаченко И. В., Шарипова Е. В., Ибрагимова О. М., Кветная А. С., Калиногорская О. С., Мурина Е. А., Гостев В. В. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста //Пульмонология. - 2014. - № 5. - С. 62-66.

144. Левкович А. Ю., Афонин А. А., Сизякина Л. П., Левкович М. А., Кравченко Л. В., Андреева В. О., Плахотя Т. Г., Демидова М. В. Особенности иммунного реагирования новорожденных при внутриутробной герпесвирусной инфекции //Цитокины и воспаление. – 2012. – Том 11. – № 3. – С. 78.

145. Локтионова И. П., Покровский М. В., Рагулина В. А., с соавт. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии //Медицина. Фармация. - 2012. - № 4 (123). - Выпуск 17/1. -С. 20-31.

146. Лусс Л. В., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н. Интерфероны в комплексной терапии и профилактике гриппа и респираторных инфекций //Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология - 2014. - № 1. - С. 14-19.

147. Лучшев В. И., Люсов В. А., Жаров С. Н. с соавт. Атипичные

пневмонии //Российский медицинский журнал. - 2008. - № 5. – С. 37-42.

148. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек //Рос.вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 6. - С. 69-75.

149. Любошенко Т. М., Долгих Т. И. Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести //Инфекция и иммунитет. - 2014. – Том 4, № 4. - С. 359-364.

150. Мазо Е. Б., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. и соавт. Эффективность применения цитокинов (Суперлимф) в лечении больных синдромом хронической тазовой боли //Вестн. РГМУ. – 2006. - № 6 (53). - С. 51-56.

151. Майданник В. Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины //Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2012. - Том 2, № 1. - С. 95-111.

152. Малахов А.Б., Дронов И.А. Фармакотерапия кашля у детей с респираторными инфекциями. Consilium Medicum//Педиатрия. - 2014. - № 1. - С. 45-49.

153. Малый В. П., Лядова Т. И., Волобуева О. В. Современные направления медикаментозного лечения герпесвирусных инфекций //Международный медицинский журнал. – 2009. - № 4. - С.76-79.

154. Малюжинская Н. В., Полякова О. В. Лечение внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет на амбулаторном этапе //Лекарственный вестник. - 2014. - Том 8, № 1 (53). - С. 39-42.

155. Маматказина Р. Р., Остроумов О. А., Ищенко А. И. с соавт. Герпесвирусная инфекция и особенности противовирусного иммунитета //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - № 6 (4). - С. 49-57.

156. Марков И. С. Эпштейна-Барр вирус – хроническая инфекция? //Медицинские новости. - 2010. – Том 1, № 4. – С. 54-57.

157. Мельник О. В. Бабаченко И. В., Цветная А. С., Левина А. С. Патогенетические аспекты формирования частых респираторных

заболеваний у детей с цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекцией //Журнал Инфектологии. - 2011. – Том 3., № 4. - С. 67-73.

158. Мизерницкий Ю. Л. Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии //Педиатрия. – 2011. - № 4. – С. 11-15.

159. Мизерницкий Ю. Л. Место современных макролидов в терапии пневмоний //Пульмонология. - 2008. – Том 10, № 1. - С. 10-16.

160. Мокия-Сербина С. А., Литвинова Т. В., Плохинов Г. А. Внебольничные пневмонии у детей: современные подходы к продолжительности антибиотикотерапии //Здоровье ребенка. - 2016. - № 2 (70). - С. 138-141.

161. Мороз Т. Б., Пикуза О. И., Ибрагимова Ж. Р. и др. Опыт применения динамической электронейростимуляции в комплексном лечении острых пневмоний у детей раннего возраста //Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. - 2008.- № 4 (63). - С. 78.

162. Морозов С. Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения //Русский медицинский журнал: РМЖ. - 2008. - Том 16, № 4. - С. 242-245.

163. Мухамедова Х. Т., Алибекова М. Б., Мансурова Ф. З. с соавт. Атипичная микоплазменная пневмония у детей //Вестник экстренной медицины. - 2008. - № 4. – С. 87-90.

164. Мухамедова Х. Т., Алибекова М. Б., Носиченко Л. Е., Мансурова Ф. З., Исмагилова Г. Х. Диагностика и лечение микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста: научное издание //Педиатриянинг замонавий кирралари. Фан ва амалиёт: республика илмий-амалий анжумани материаллари. 25 март. – Ташкент, 2008. - С. 113-114.

165. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Определение активности супероксимуказы //Журнал экспериментальной и клинической медицины. - 1978. - № 6. - С. 7-11.

166. Мязин Р. Г., Хабибуллин Э. Р. Противовирусный препарат Аллокин-альфа как стимулятор лейкопоза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.,

колопроктол. — 2009. — № 19 (5), приложение 34. - С. 98.

167. Нагоев Б. С., Камбачокова З. А., Дубинина Н. В., Калюжин О. В. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующим генитальным герпесом //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2011. - №4. - С.144-148.

168. Нестерова И. В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей //Педиатрия. - 2009. - № 6. — С. 26—29.

169. Новиков В. Е., Илюхин С. А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении //Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - № 4. - С. 32-35.

170. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - № 8. - С. 173-177.

171. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Часовских Н.Ю. и др. Модуляция апоптоза мононуклеаров в условиях окислительного стресса //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Том 145, № 3. – С. 251-254.

172. Новоселов В. И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания //Пульмонология. - 2012. - № 1. - С. 83-87.

173. Ноников В. Е., Воробьева М. Г. Атипичные пневмонии (микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез): диагностика и лечение: Справочник поликлинического врача. – 2006. - № 10. – С. 6-11.

174. Ноников В. Е. Антибиотики-макролиды при лечении пневмоний в поликлинике //Пульмонология. - 2008. - № 1. - С. 5-9.

175. Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. с соавт. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - № 8. – С. 22-26.

176. Овчаренко Л. С., Вертегел А. А., Андриенко Т. Г., Медведев В. П., Редько И. И., Жихарева Н. В., Самохин И. В. Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей со вторичным иммунодефицитом //Перинатология и педиатрия. – 2006. - № 3 (27). - С. 60-65.

177. Околышева Н. В., Климова Р. Р., Чичев Е. В., Кистенева Л. Б., Малышев Н. А., Куш А. А. Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции //Детские инфекции. - 2014. - № 3. - С. 19-23.

178. Охотникова Е. Н., Поночевная Е. В., Шарикадзе Е. В., Усова Е. И. Насущные вопросы рациональной антибиотикотерапии воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей в детской практике//Здоровье ребенка. - 2015. - № 2 (61). - С. 141-148.

179. Палеев Н. Р., Стоцкая Т. В., Галиков П. П., Николаева Н. Ю. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови у больных бронхиальной астмой //Клиническая медицина. – 2003. - № 2. – С. 28-31.

180. Полукчи А. К. и др. Герпесвирусная инфекция //Под ред. В. П. Малого. – М.: Эксмо, 2009. – 304 с.

181. Применение комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон» в педиатрии (пособие для врачей). – Москва, 2007. – 54 с.

182. Пронькина Н. С., Булыгин Г. В., Камзалакова Н. И., Тихонова Ю. С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции //Фундаментальные исследования. - 2013. - № 5. - С. 124-128.

183. Протасова И. Н., Перьянова О. В., Ильенкова Н. А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей //Пульмонология. - 2014. - № 5. - С.78-82.

184. Прохорова Н. А. Диагностические возможности ПЦР в верификации диагноза инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом

Эпштейна – барр: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 99 с.

185. Разуваев О. А., Кокорева С. П., Трушкина А. В. Особенности микоплазменной инфекции при вспышечной и спорадической заболеваемости у детей //Лечение и профилактика. – 2015. - № 4 (16). - С. 5-9.

186. Раковская И. В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2008. - № 5. - С. 60-65.

187. Рачина С.А., Бобылев А.А., Козлов Р.С., с соавт. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*: обзор литературы и результаты собственных исследований //Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2013. – Том 15, № 1. - С. 4-13.

188. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ-М. - 2006. – 312 с.

189. Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма //Клин. лабор. диагностика.- 2007.- № 2.- С. 23-39.

190. Редькин Ю. В., Одокиенко А. Ю. Основные иммунологические нарушения при рецидивирующей и атипичной герпетической инфекции //Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. - 2006. - № 1. - С. 39-43.

191. Рыбалкина Т.Н. и др. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст инфекциях//Детские инфекции.- 2013. - № 3. - С. 40-43.

192. Рычкова О. А., Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г. и др. Иммунопатогенез генерализованных форм менингококковой инфекции у детей раннего возраста //Вестник Уральской государственной медицинской академии. - 2010. - Вып. 21. - С. 270-279.

193. Рябчук Ф. И., Пирогова З. И. Клинико-лабораторная

характеристика персистирующих форм герпесвирусной инфекции у детей
//Лечащий врач. - 2011. - № 8. – С. 62-65.

194. Рязанцева Л. Т. Ферменты-антиоксиданты: структурнофункциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов //Вестник Воронежского гос. техн. ун-та. - 2011. - Том 7, № 2. - С. 126-129.

195. Рязанцева Н. В. Молекулярная медицина и вирусные инфекции: современный взгляд на проблему и стратегию взаимоотношений //Бюллетень сибирской медицины. – 2008. - № 2. - С. 5-13.

196. Савенкова М. С., Савенков М. П. Микоплазмоз у детей //Медицинская газета. - 2007. - № 66. – С. 9.

197. Савенкова М. С., Савенков М. П., Самитова Э. Р., Буллик А. В., Журавлёва И. А., Якубов Д. В., Кузнецова Е. С. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики //Вопросы современной педиатрии. - 2013. – Том 12, № 6. - С.108-114.

198. Савченко А. Ю., Чугаев Ю. П. Влияние анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом //Педиатрия. - 2008. - № 2. - С. 129-132.

199. Сагатова М. К. Состояние иммунной системы у детей, больных острой пневмонией, ассоциированной с вирусом простого герпеса //Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2011. - № 8. - С.117-121.

200. Сагатова М. К. Иммунокорригирующее действие полиоксидония у детей при острой пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией. //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2010. - № 3. – С. 52-54.

201. Сайфутдинов Р. Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) //Вестник современной клинической медицины. - 2009. - Том 2, вып. 3. - С. 48-53.

202. Самыкина Л. Н., Сказкина О.Я., Дроздова Н.И., Ибрагимов И.М. Определение активности каталазы эритроцитов как показателя

антиоксидантной защиты организма лабораторных животных при воздействии пятиоксида ванадия //Изв. Самарского научного центра РАН. - 2010. - Том 12, № 1. - С. 1497-1502.

203. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов //Ж. Цитокины и воспаление. - 2005. –Том 4, № 1. - С. 22-27.

204. Серебряная Н. Б. Иммунные дисфункции при герпесвирусной инфекции: новые подходы к терапии //Медицинская Иммунология. - 2005. – Том 7, № 2-3. – С. 321.

205. Серeda Е. В., Катосова Л. К. Место азитромицина в педиатрической практике //Лечащий врач. - 2009. - № 8. - С. 36-38.

206. Серeda Е. В., Катосова Л. К. Применение новой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата при болезнях органов дыхания у детей //Российский педиатрический журнал. - 2009. - № 4. - С. 55-60.

207. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 32 с.

208. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека //Медицинский академический журнал, - 2013. - Том 13, № 3. - С.18-41.

209. Синопальников А. И. Атипичные возбудители и «атипичная» пневмония //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2010. - № 3. - С. 10-14.

210. Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В., Боровская Н. А., Зима Л. Г., Гапоненко Е. К. Клинико-иммунологические особенности герпесвирусных заболеваний при Вич-инфекции //Тихоокеанский медицинский журнал. - 2010. - № 3. - С. 62-64.

211. Скребкова Л. Д. Спектр возбудителей и характер иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц разных возрастных групп: Дисс. ... канд. мед. наук. - Владивосток, 2010. – 106 с.

212. Смирнов В. С., Зарубаев В. В., Анфимов П. М., Штро А. А.

Влияние комбинации глутамил-триптофана с глицирризиновой кислотой на течение острой инфекции у мышей, вызванной вирусом гриппа (H3N2). //Вопросы вирусологии. - 2012. - Том 57, № 3. - С. 23-27.

213. Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г., Уртнасан Цэвэгмид., Тыло О. В., Сорокина Т. Е., Волков И. К. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей //Российский Педиатрический журнал. – 2010. - № 1. - С.12-17.

214. Смолягин А. И., Фролов Б. А., Филиппова Ю. В., Чайникова И. Н., Панфилова Т. В., Железнова А. Д., Сарычева Ю. А. Милиацин как природный ингибитор продукции оксида азота перитонеальными макрофагами //Российский иммунологический журнал. – 2015. - Том 9, № 2 (1). - С. 37-39.

215. Сокович О. Г. Болезни органов дыхания как предотвратимая причина потери здоровья у детей и подростков //Вопросы современной педиатрии. - 2009.- № 2.- С.148-149.

216. Соколов С. А., Шамшева О. В. Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ // Детские инфекции. - 2013. - Том 12, № 3. - С. 9-15.

217. Соколовский Е. В., Игнатовский А. В. Герпетическая инфекция – новые перспективы терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - №2. - С. 52-54.

218. Сомова Л. М., Беседнова Н. Н., Плехова Н. Г. Апоптоз и инфекционные болезни // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Том 4, № 4. - С. 303-318.

219. Сомова Л. М., Плехова Н. Г. Оксид азота как медиатор воспаления //Вестник ДВО РАН. - 2006. - №2. - С. 77-80.

220. Соодаева С. К., Климанов И. А. Изменение маркеров оксидативного стресса при атопии и современные методы коррекции окислительного метаболизма //Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. – 2009. - № 3. – С. 47-50.

221. Соодаева С. К., Климанов И. А., Ли Т. В., Миронова О. П., Федин А. И., Постникова Л. Б., Кубышева Н. И. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга //Пульмонология. - 2012. - № 1. - С. 31-34.

222. Спиридонова Т.И. Особенности нарушений в системе цитокинов больных опоясывающим лишаем: Дисс. ... к.м.н. - Саратов, 2009. –26 с.

223. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., с соавт. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей //Педиатрия.– 2014.–Т 93, № 3. – С. 46-51.

224. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., с соавт. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей//Педиатрия.– 2012.– Т 73, №2. – С. 38-42.

225. Спичак Т. В., Катосова Л. К., Сенцова Т. Б., Коротков Т. Н., Зубкова И. В., Сальникова С. И., Кушелевская О. В. Атипичные возбудители при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей //Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – Том 5, № 1. – С. 546-547.

226. Спичак Т. В., Ким С. С., Катосова Л. К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничных пневмоний у детей современным стандартам //Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Том 2, № 6. - С. 31-34.

227. Стальная И. Д. Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты //Сб. науч. тр. Современные методы в биохимии. Под ред, В. Н. Ореходича. - М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

228. Стариков Ю. В. Роль молекул оксида азота в программированной гибели нейтрофилов при окислительном стрессе: Авторсф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2008. – 22 с.

229. Струков Д. В., Васильев А. Г., Александрович Ю. С.

Положительное влияние ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота на показатели центральной гемодинамики при септическом шоке у крыс //Педиатр. - 2015. –Том 6, № 4. - С. 45-50.

230. Суколина О. Г., Баткаев Э. А. Роль оксида азота в патогенезе псориаза //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - № 4. - С. 21-24.

231. Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс //Совр. пробл. токсикол. - 2000. - № 3. - С. 3-7.

232. Тарасов С. А., Качанова М. В., Горбунов Е. А., Заболотнева Ю. А., Хейфец И. А., Белопольская М. В., Бородавкина М. В., Дугина Ю. Л., Сергеева С. А., Эпштейн О. И. Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний //Вестник международной академии наук (русская секция). - 2010. - № 1. - С. 23-27.

233. Таточенко В. К. Внебольничная пневмония у детей //Фарматека. - 2012. - № 1. - С. 58–63.

234. Таточенко В. К. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. - М.:Пульс, 2013. - 260 с.

235. Таточенко В. К. Внебольничная пневмония у детей //Фарматека. - 2010. - № 2. - С. 46-51.

236. Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике //Практика педиатра. — 2009. - С. 5-11.

237. Таточенко В. К. Пневмонии у детей: этиология и лечение // Лечащий врач. - 2008. - № 8. - С. 5-9.

238. Терехина Н. А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите //Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 4. - С. 41- 43.

239. Тимченко В. Н, Баннова С. Л, Федерова А. В, Назарова А. Н.

Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза эпштейна-барр вирусной этиологии у детей// ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. - 2015. - № 4. - С.147-153.

240. Титов В. Н. Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии //Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 4. - С. 3–15.

241. Тузанкина И. А., Истомина Е. Л. Клинико-иммунологические аспекты раннего онтогенеза социально-депривированных детей//Педиатрия. – 2016. - № 1. - С. 86-92.

242. Туйчиев Л.Н., Ахмедова Д.И. Приоритетные направления в охране здоровья матери и ребенка в Узбекистане//Педиатрия. - 2014. - № 3-4. -С. 4-9.

243. Убайдуллаев А. М., Гафнер Н. В.Оксид азота при заболеваниях бронхолегочного аппарата //Медицинский журнал Узбекистана. – 2006. - № 4. – С. 76-80.

244. Усенко Д. В. Анаферон детский: эффективность и безопасность в профилактике и терапии вирусных и бактериальных инфекций. Обзор литературы //Consilium Medicum. Педиатрия. - 2016. - № 3. - С. 6-14.

245. Ушакова Г. М., Васильев В. В., Осипова З. А., Куюмчъян С. Х., Туктарова А. Ю. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей врожденной герпесвирусной инфекции у детей с особенностью течения беременности у матери //Педиатр. - 2015. - Том 6, № 2. - С. 32-38.

246. Филипенко П. С., Ивченко Г. С., Потапов Г. В. Изменение активности глутатионпероксидазы и каталазы в крови у больных острым панкреатитом //Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2006. - № 4. - С. 71-73.

247. Хаитов Р. М. Иммунология: Учебник. – М., 2010. – 320 с.

248. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии //Педиатрия. - 2007. - № 3. – С.4-5.

249. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Руководство по

клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. – М., 2009. – 352 с.

250. Хаитова Р. М., Ильиной Н. И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – М., 2009. – 656 с.

251. Хайтович Н. В. Рациональная антибиотикотерапия респираторной инфекции у детей //Здоровье ребенка. - 2013. - № 8 (51). - С. 139-146.

252. Ханин А. Л., Чернушенко Т. И. Проблемы болезней органов дыхания и возможные пути их решения на уровне муниципального здравоохранения //Пульмонология. - 2011. - № 2. - С.115-118.

253. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Легкова Т. П., Фельдфикс Л. И. Комбинированная терапия при персистирующей герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей //Детские инфекции. - 2012. - Спецвыпуск. - С. 31-36.

254. Харламова Ф. С., Егорова Н. Ю., Гусева Л. Н. с соавт. Вирусы семейства герпеса и иммунитет //Детские инфекции. - 2006. - № 3. - С. 3-10.

255. Хахалин Л. Н. Вирусы простого герпеса у человека //Consilium medicum. - 1999. - № 1 (1). – С. 517.

256. Хмилевская С. А., Зайцева И. А. Использование иммунотропных препаратов в терапии больных с реактивацией эпштейна-барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза //Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Том XVII, № 3. – С. 142-145.

257. Хмилевская С. А., Зайцева И. А., Михайлова Е. В. Эндогенная интоксикация и иммунопатологические реакции у детей Эпштейна-Барр вирусной инфекцией //Инфекционные болезни. – 2009. - № 2. – С. 26-31.

258. Холдин А. А., Камратова О. Н., Гетия Т. Б. Возможности индивидуального назначения индукторов интерферона при вторичной профилактике рецидивов простого герпеса (клинико-иммунологическое исследование) //Вестник последипломного медицинского образования. Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье. - 2009. - № 1. - С. 68-70.

259. Целипанова Е. Е., Россошанская Н. В. Вспышки пневмонии

микоплазменной этиологии у детей Московской области //Лечение и профилактика. – 2014. - № 4 (12). - С. 64-66.

260. Чернега Н. Ф., Шадрин В. О. Особенности экспрессии фактора некроза опухоли D и фактора роста гепатоцитов у детей с герпесвирусным поражением печени //Гастроэнтерология. - 2014. - № 5 (79). - С. 38-43.

261. Чеснокова Н. П., Понукалина Е.В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. В.Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии //Современные проблемы науки и образования. - 2006. - № 6. - С. 21-26.

262. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. В.Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине //Успехи современного естествознания. - 2006. - № 8. - С. 18–25.

263. Чеснокова Н. П. Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 7. - С. 37–41.

264. Чистяков В. А. Биохимические механизмы неспецифической защиты от окислительного стресса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2011. - 44 с.

265. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. - Москва, 2010. - 106 с.

266. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Мизерницкий Ю.Л. и др. Внебольничная пневмония у детей//Вестник практического врача.- 2012. - № 1. - С. 28-32.

267. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике //КМАХ. - 2006. - № 8. - С. 54-86.

268. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С.. Пневмония. - М.: МИА, 2006. - 464 с.
269. Шабашова Н. В. Иммуитет и «скрытые инфекции» //РЖМ. -2004. - №5. - С. 362-363.
270. Шамсиев Ф.М. Пути коррекции микоплазменной пневмонии, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией у детей: научное издание //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - №3. - С. 56-58.
271. Шамсиев Ф. М., Хайдарова М. М., Сагатова М. К., Абдуллаева М. К. Современные подходы к лечению острой пневмонии у детей, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией //Вестник врача. - 2009. - № 4. - С93 -96.
272. Шарапова М. Х. Особенности течения, лечения и профилактика пневмоний у детей, обусловленных внутри- и внебольничной инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ташкент, 2006. - 44 с.
273. Шарипова Е. В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. – 26 с.
274. Шарипова Е. В., Бабаченко И. В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) //Журнал Инфектологии. - 2013. – Том 5, №2. - С. 5-12.
275. Шихнебиев Д. А. Современные подходы к антимикробной терапии внегоспитальных пневмоний (обзор литературы) //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 4. - С. 101-104.
276. Шульженко А. Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - №1. - С. 51-57.
277. Щеплягина Л. А., Римарчук Г. В., Круглова И. В. Новые технологии в лечении острых респираторных заболеваний у детей //Лекции для врачей. - М., 2008. - 28 с.

278. Юлдашева И. А., Арипова М. И. Роль оксида азота и процессов липопероксидации в формировании обструкции бронхов при бронхиальной астме //Клиническая лабораторная диагностика – 2003. - № 5. – С. 3-5.

279. Юлиш Е. И. Возможности «новых» макролидов в лечении бактериальных заболеваний органов дыхания //Здоровье ребенка. - 2013. — № 7(50). — С. 109-114.

280. Юлиш Е. И., Балычевцева И. В., Висягин В. Б. Кривущев Б. И., Гадецкая С. Г., Ярошенко С. Я., Лютова Т. А., Щур Н. В. Метод дифференцированного подхода к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей при различном течении персистирующих инфекций //Здоровье ребенка. — 2010. — № 1. — С. 20-29.

281. Юлиш Е. И., Сорока Ю. А., Левченко С. А. Подходы к оптимизации антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей //Здоровье ребенка. - 2007. - № 4. - С. 29-32.

282. Юлиш Е. И., Чернышева О. Е., Сорока Ю. А. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии //Актуальные вопросы педиатрии. - 2011. - № 1 (35). - С. 67-72.

283. Яковлев А. Ю., Заречнова Н. В., Петрова О. С. и др. Метаболическая профилактика и лечение респираторных осложнений //Здравоохранение Башкортостана. – 2005. - № 9. – С.120-122.

284. Ярилин А. А. Интерфероны. Молекулярное многообразие и биологические свойства //Иммунол. – 2006. - № 1. - С.2-6.

285. Ярцев М. Н., Яковлев К. П., Плахтиенко М. И. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети //Педиатрия (приложение к журналу Consilium Medicum). - 2006. - № 1. - С. 13-18.

286. Ярцев М. Н., Яковлев К. П., Плахтиенко М. И. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии //Педиатрия (приложение к журналу Consilium Medicum) - 2006. - №1. - С. 9-13.

287. Affronti M., Mansueto P., Soresi M. Low-grade fever: how to

distinguish organic from nonorganic forms //J. Clin.Pract. - 2010. - № 3. - P. 316-321.

288. Anderson R. A., Feathergill K. A., Jain S., Kronic A. Nitric oxide-dependent human acrosomal loss induced by PPCM (SAMMA) and by nitric oxide donors occurs by independent pathways: basis for synthesis of an improved contraceptive microbicide //J. Androl. - 2009. - Vol. 30. - P. 168-182.

289. Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds //Phytother. Res., - 2008. – Vol. 22. - P.709-724.

290. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases //Immunol. Rev. -2009. - Vol. 227.-P. 248-263.

291. Bilkis M. D., Gorgal N., Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, Alterman E, Rodriguez D, Orellana L, Pedrosa O. B. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care.* – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 399-405.

292. Bradley J. S., Byington C. L., Shah S. S., et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age:clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America //Clin. Infect. Dis. - 2011. - Vol. 53, № 7. – P. 25-76.

293. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // *Adolesc. Med. State Art Rev.* – 2020. – Vol. 21, № 2. – P. 251–264.

294. Broderick K. E., Singh V., Zhuang S. et al. Nitric oxide scavenging by the cobalamin precursor cobinamide //J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 8726 (280). – P. 8678-8685.

295. Brown L. A., Gardeella C., Wald A. et al. Genital Herpes Complicating Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* - 2011. – Vol. 106. – P. 845-856.

296. Caimmi S., Galera C., Bousquet-Rouanet L. et al. Safety of Cefuroxime

as an Alternative in Patients with a Proven Hypersensitivity to Penicillins//A DAHD Cohort Survey. *Int. Arch. Allergy Immunol.*-2010.-Vol.153.- №1.- P.53-60.

297. Carratu P., Scoditti C., Maniscalco M. Exhaled and arterial levels of endothelin1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension//*BMC Pulm. Med.* - 2008. - Vol. 8, №5.- P.154-158.

298. Celum C., Wald A., Hughes J., Sanchez J., Reid S., DelanyMoretlwe S. et al. Effect of aciclovir on HIV1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2008. – Vol. 371(9630). – P. 210-219.

299. Chalker V. J., Stocki T., Mentasti M., et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in primary care investigated by realtime PCR in England and Wales // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2011. – Vol. 30. – P. 915-921.

300. Chang C. C., Cheng A. C., Chang A. B. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults//*Cochrane Database Syst. Rev.* - 2014. - Vol. 10, № 3. CD006088.

301. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidencebased care guideline. Community acquired pneumonia in children 60 days through 17 years of age.-org service j andersoncenter evidence-based-care community-acquired-pneumonia //Accessed February. – 2012. – Vol. 14.

302. Ckless K., Van der Vliet A., Janssen-Heininger Y. Arginase modulates NF-kB activity via a nitric oxide-dependent mechanism //*Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 645-653.

303. CklessK., VanderVlietA., Janssen-HeiningerY. ArginasemodulatesNF-kBactivityviaanitricoxide-dependentmechanism //*Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 526-530.

304. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis //Xia Wang [et al.] // *Virol. J.* – 2010. – Vol.7. – P. 247.

305. Coto-Segura P., Coto E., Mas-Vidal A. et al. Influence of endothelial

nitric oxide synthase polymorphisms in psoriasis risk //Archives of dermatological Research. - 2011. - Vol. 303, №6. - P. 445-454.

306. Diaz N., Dessi D., Dessole S., Fiori P.L., Rappelli P. Rapid detection of coinfections by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* by a new multiplex polymerase chain reaction //Diagn.Microbiol. InfectDis. - 2010. - Vol. 67(1). - P.30-36.

307. Dinarello C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family //Ann. Rev. Imm. - 2009. - Vol. 27. - P. 519-550.

308. Discovering and Differentiating New and Emerging Clonal Populations of *Chlamydia trachomatis* with a Novel Shotgun Cell Culture Harvest Assay // EID J. Home. - 2008. - Vol.14, №3. - P. 445-452.

309. Domenech C, Leveque N, Lina B, Najioullah F, Floret D. Role of *Mycoplasma pneumonia* in pediatric encephalitis //Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2009. – Vol. 28(1). – P. 91-94.

310. Don M., Canciani M., Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old What's new //Acta Paediatr. - 2010. – Vol. 99(11). - P. 1602-1608.

311. Donath M., Shoelson S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease //Nat. Rev. Immunol. -2011. - Vol. 11. - P. 98-107.

312. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 184, №5. – P.602-615.

313. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). WHO/UNICEF. - 2013.

314. Esposito S., Patria M. F., Tagliabue C., et al. CAP in children//European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/редакторы //J. Chalmers, M.Pletz, S.Aliberti. - 2014. - P. 130-139.

315. Finney S. J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be

beneficial //Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 261-262.

316. Gibson D. G., Benders G. A., Andrews- Pfannkoch C. et al. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome //Science. - 2008. - Vol. 319, №5867. - P.1215-1220.

317. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K Acute Respiratory Diseases Study Group. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia //J Infect Chemother. – 2008. – Vol. 14, №6. – P. 424-432.

318. Harris M., Clark J., Coote N., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 //Thorax. - 2011. - Vol. 66. – P. 2–23.

319. Hartmann M. Genitale Mycoplasmen-Infektionen //JDDG. - 2009. - Band 9, Ausgabe4.-P.371-378.

320. Herberhold S., Eis-Hubinger A., Panning M. Frequent Detection of Respiratory Viruses by RealTime PCR in Adenoid Samples from Asymptomatic Children //J Clin Microbiol. - 2009. - V. 47 (8). - P. 2682–2683.

321. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin [et al.] //Cambridge University Press. - 2007. – 1408 p.

322. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus // J. Nishikawa [et al.] J Infect Chemother. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 686–688.

323. Kannan T. R., Hardy R. D., Coalson J. J., et al. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae* //Clinical Infectious Dis. – 2012. – Vol. 54, №2. – P. 225-231.

324. Karlidag T., Bulut Y., Keles E. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis //Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. - 2012. – Vol. 22 (1). - P. 32-37.

325. Ketlinsky S. A. Cytokines. – SPb.: Folio, 2008. – 552 p.

326. Khadisova M. K., Feklisova L. V., Rusanova E. V., Kudryavtseva E.

N., Tselipanova E. E. Kataralniy respiratorniy sindrom u detey s mikoplazmozom [Catarrhal respiratory syndrome in children with mycoplasmosis] //Infektsionniy bolnoy — Infectious patient. — 2012. — Vol. 10 (4). — P. 85-86.

327. Kimberly S. S., Burton L. H., Christa M.G. Community acquired pneumonia in children //Am. Fam. Physician. - 2012. — Vol.86, №7. — P. 661-667.

328. Koelle D. M., Corey L. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines //Annu Rev Med. — 2008. — Vol. 59. — P. 381-395.

329. Kogan R., Martinez M. A., Rubilar L. et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children //Pediatric Pulmonol. — 2003. — Vol. 35, №2. — P. 91-98.

330. Koj A. From the obscure and mysterious acute phase response to toll-like receptors and the cytokine network //Current Immunology Reviews. - 2008. — Vol. 4. - P. 199-214.

331. Kono H., Rock K. How dying cells alert the immune system to danger //Nat. Rev. Immunol. - 2018. - Vol. 8. - P. 279-289.

332. Koskela, L. R. Thiel T., Ehrén I. [et al.]. Localization and expression of inducible nitric oxide synthase in biopsies from patients with interstitial cystitis //J. Urol. - 2008. - Vol. 180. - P. 737-741.

333. Lester S. N., Li K. Toll-Like Receptors in Antiviral Innate Immunity // J. Mol. Biol. - 2014. - P. 1246-1264.

334. Lim W. S. et al. // Thorax. - 2009. — Vol. 64. - Suppl. III. - P. 1.

335. Lim W. S., Baudouin S. V., George R. C. et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 //Thorax. - 2009. - Vol. 64 (Suppl 3). - P. 1-55.

336. Loutfy S. A., Alam El-Din H. M., Ibrahim M. F., Hafez M.M. (2006). Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt Kundi //Saudi Med J. — 2006. — Vol. 27, № 8. — P. 1139-1145.

337. Manchini G., Carbonara A. O., Heremas J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion //Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-254.

338. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A. et al. IDSA / ATS Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults //Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44 (suppl. 2) – S. 27-72.

339. Mavrov G. I., Nagorniy A. E. Immune disorder in the etiology of multiple sexual infections (Herpes simplex- 2, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) //Ukrainsky Journal dermatologii, venerologii, kosmetologii. – 2010. – Vol. 38. – P. 117-122.

340. Mc Innes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis //Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7. – P. 429–442.

341. Michelow I. C., Olsen K., Lozano J. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children //Pediatrics. – 2004. – Vol. 113, №4. – P. 701-707.

342. Mulholland S., Gavranich J. B., Chang A. B. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Issue 7, Art. No.: CD004875.

343. Nagy B., Gaspar I., Papp A., et al. Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia //Pediater. Pulmonol. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 168-175.

344. Nelson C. T. Mycoplasma and Chlamydia pneumonia in pediatrics //Sem Respiratory Infect. – 2012. – Vol. 17 (1). – P. 10-14.

345. Nie H., Zheng Y., Li R. et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF- α in rheumatoid arthritis //Nature Med. – 2013. – Vol. 19. – P. 322-328.

346. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria //J Clin Microbiol. – 2011. – Vol. 47, №4. – P. 1411-1420.

347. Oksidativnij stres u patogenezi vazotoksichnoi dii svincju // [Apihtina

O. L., Kocjuruba A. V., Korkach Ju. P. ta in.] //Zdobutki klinichnoii eksperimental'noi medicini. – 2011. – № 2. – P. 19-21.

348. Pedra J., Cassel S., Sutterwala F. Sensing Pathogens and Danger Signals by the Inflammasome//Curr. Opin. Immunol. - 2009.- Vol.21, № 1. - P. 10-16.

349. Cassel S., Sutterwala F. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome //Eur. J. Immunol. - 2010. - Vol. 40, № 3. - P. 607-611.

350. Polkowska A., Harjunpää A., Toikkanen S., et al. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010-2011 //Euro Surveill. – 2012. – Vol. 17, №5. – P. 20072.

351. Principi N., Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections. Lancet Infect Dis. 2001; 1:334–344.

352. Rakshit S. Bagchi J., Mandal L. [et al.] N-acetyl cysteine enhances imatinib-induced apoptosis of Bcr-Abl+ cells by endothelial nitric oxide synthasemediated production of nitric oxide //Apoptosis. - 2009. - Vol. 14. - P. 298-308.

353. Rezk S., Weiss L. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders //Hum. Pathol. - 2007. – Vol. 38. - P. 1293-1304.

354. Saux N. L., Robinson J. L. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management //J Paediatr Child Health. – 2011. – Vol. 16, №7. - P.417-420.

355. Shimizu I. Trends in alcoholic liver disease research — clinical and scientific aspects //Chapter 8/Hepatic Myofibroblasts in Liver Fibrogenesis. - 2012. - P. 220.

356. Shipitsyna E., Savicheva A., Solokovskiy E. et alt Guidelines for the laboratory diagnosis of mycoplasma genitalium infections in East European countries //Acta Derm.Venereol. - 2010. - Vol.90, №5. - P. 461-467.

357. Smirnov V. V., Gorbunov G. E. Pediatriya - Pediatrics. – 2010. – Vol. 89, №6. – P. 182-188.

358. Sparrows A. A. Bykov A. S., Karaulov A. V. Immunologiya and allergology. - 2016. 287 p.
359. Fatahzadeh M., Schwartz R.A. (2007). Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management //J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57, №5. – P.737–763.
360. The Management of Community–Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 month of Age //Clin Infect Dis. - 2011, 30 august.
361. Ting J., Lovering R., Alnemri E. et al. The NLR gene family: a standard nomenclature //Immunity. - 2018. - Vol. 28. - P. 285-287.
362. Torres A., Menendez R., Wunderink R. Chapter 32 — Pyogenic Bacterial Pneumonia, Lung Abscess, and Empyema //Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Copyright © - 2010.Saunders, An Imprint of Elsevier.
363. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma //Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.- 2008. - Vol. 8. - P. 70-76.
364. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I. et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective //BMC Infect. Dis. – 2012. - №. 12. – P. 207.
365. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections //Clin Microbiol Infect. - 2011. - Vol. 17 (Suppl 6). - P. 1–59.
366. Ye Z., Ting J. NLR, the nucleotide-binding domain leucinerich repeat containing gene family //Curr. Opin. Immunol.- 2008.- Vol. 20.-P. 3–9.
367. Youn Y. S., Lee K. Y. Mycoplasma pneumonia pneumonia in children. Korean //J Pediatr. – 2012. – Vol. 55, №2. – P. 42-47.
368. Zhao L., Burt A. D. The diffuse stallate cell system //J. Mol. Hist. — 2016. - Vol. 38. - P. 53-64.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОЗ	- антиоксидантная защита
АОС	- антиоксидантная система
ВП	- внебольничная пневмония
ВПГ	- вирус простого герпеса
ГВИ	- герпесвирусная инфекция
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИФН	- интерферон
МДА	- малоновый диальдегид
МП	- микоплазменная пневмония
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СОД	- супероксиддисмутаза
ФАН	- фагоцитарная активность нейтрофилов
ЦМВ	- цитомегаловирус
CD20	- В-лимфоциты
CD25	- лимфоциты ранней активации, несущие рецепторы к α -цепи ИЛ-2
CD3	- Т-лимфоциты
CD4	- Т-хелперы/индукторы
CD8	- Т-супрессоры/цитотоксические
CD95	- лимфоциты, несущие рецептор для Fas зависимого апоптоза
IL	- интерлейкин
НК-клетки	- естественные киллерные клетки



Шамсиев Фуркат Мухитдинович
д.м.н., профессор, руководитель
отдела пульмонологии Республиканского
специализированного научно-практического
медицинского центра педиатрии МЗ РУз



Таджиханова Доно Пулатовна
к.м.н., старший научный сотрудник отдела
пульмонологии Республиканского
специализированного научно-практического
медицинского центра педиатрии МЗ РУз