

На правах рукописи

Бортникова Юлия Юрьевна

**Клинико-иммунологическое обоснование применения
индуктора интерферона в комплексной терапии
острой пневмонии у детей с герпетической инфекцией**

14.01.09 – Инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Горелов Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

Боковой Александр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Харитоновна Любовь Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор факультета дополнительного постдипломного образования ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» декабря 2015 г. в 12 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 при ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института www.crie.ru.

.

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Проблемы пневмонии у детей остаются в центре внимания исследователей и практического здравоохранения в связи со значительной распространенностью, тяжелым течением и высоким риском неблагоприятных исходов. В мире ежегодно пневмонии уносят более миллиона детских жизней (Бюллетень ВОЗ, №331, ноябрь 2012 г.). В Российской Федерации смертность на 100 тысяч населения варьирует в диапазоне от 5,9 до 13,1, наивысший показатель приходится на первые 4 года жизни (Мизерницкий Ю.Л., 2009).

В основе иммунопатогенеза пневмонии лежит угнетение активности всех звеньев иммунитета, а исход инфекционного процесса во многом определяется состоянием реактивности макроорганизма. В этом отношении большая роль придается вирусным инфекциям, чрезвычайно широко распространенным в детской популяции. Острая вирусная инфекция предшествует бактериальной пневмонии примерно в половине случаев. Еще более важной представляется проблема персистенции вирусов, многие из которых обладают иммуноотропными свойствами.

Уже к 3 годам по данным В.Ф.Учайкина, 2006 у большинства детей обнаруживаются маркёры герпес вирусной инфекции (ГВИ). Их персистенция сопровождается существенными изменениями в иммунной системе детей – снижением активности Т-хелперов, естественных киллеров, способности к стимулированной продукции интерферона (ИФН), дисбалансе цитокинов. индуцированная иммуносупрессия, что может привести к тяжелому течению бактериальных инфекций, их генерализации. Поэтому закономерна постановка вопроса об обоснованности включения в комплексную терапию пневмонии препаратов, нормализующих иммунологическую реактивность.

Применение синтетических индукторов интерферонов (ИИ) рассматривается как рациональный способ стимуляции противовирусных механизмов, который доказал свою состоятельность как в предотвращении, так и в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (Г.П.Ковтун, 2011). В этом отношении внимание исследователей привлекает отечественный низкомолекулярный индуктор интерферона - меглюмина акридонатацетат, обладающий противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью (М.Г.Романцов, 2004).

Есть основания полагать, что учитывая высокую распространенность в популяции и патогенетическое значение в развитии пневмонии вирусных инфекций, применение индуктора интерферона в составе комплексной терапии, должно ускорить выздоровление и улучшить прогноз при этом заболевании.

Цель исследования: обосновать и оценить эффективность применения иммуномодулирующего средства с противовирусным эффектом меглюмина акридоната в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста с герпетической инфекцией.

Задачи исследования

1. Установить частоту и структуру герпесвирусных инфекций у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией.
2. Выявить клинико-anamnestические, лабораторные и рентгенологические особенности пневмонии у детей дошкольного возраста, протекающей на фоне герпесвирусной инфекции.
3. Изучить показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей дошкольного возраста с пневмонией и герпетической инфекцией их динамику в процессе стандартного лечения и терапии с включением меглюмина акридоната.
4. Оценить эффективность применения и разработать алгоритм применения иммуномодулирующего средства с противовирусным эффектом меглюмина акридоната в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей с герпетической инфекцией дошкольного возраста.

Научная новизна

Впервые получены данные о частоте выявления и структуре ГВИ, у детей дошкольного возраста, больных ВП, установлены клинические, лабораторные и рентгенологические особенности.

Впервые установлено негативное влияние активной ГВИ на динамику показателей гуморального и клеточного иммунитета, ИНФ - статуса у детей с ВП.

Научно обосновано применение индуктора интерферона в комплексном лечении пневмонии, разработан алгоритм его назначения.

Практическая ценность работы

Изучение клинико-лабораторных особенностей внебольничной пневмонии, на фоне вирусной инфекции, создало доказательную основу для совершенствования алгоритма диагностики и лечения этого заболевания. Обоснованное включение индуктора интерферона способствовало повышению эффективности лечения пневмонии у детей с герпесвирусными инфекциями.

Внедрение алгоритма диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей на фоне герпесвирусной инфекции для врачей-педиатров и врачей общей практики обеспечило улучшение исходов болезни и уменьшение экономических затрат на лечение.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, клиническое обследование и назначение лечения больным, наблюдение их в динамике,

оценка клинической эффективности и переносимости лечения, катамнестическое наблюдение, забор материалов для исследования. Автор самостоятельно провела анализ, статистическую обработку полученных данных, сформулировала научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовила материалы для публикаций.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на X Конгрессе детских инфекционистов России « Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» Москва, 7-9 декабря 2011года, VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 30 марта- 1 апреля 2015г.) .

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 в журналах поименованных в перечне ВАК РФ.

Внедрение в практику

Разработанные принципы диагностики и комплексной патогенетической терапии детей с герпесвирусными инфекциями, больных ВП, внедрены в работу ГУЗ «Детской областной клинической больнице №2» г.Воронежа .

Разработанные схемы комплексной терапии ВП внедрены и используются в детских поликлиниках города Воронежа.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы материал и методы исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 212 источников, в том числе 60 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 23 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ГУЗ «Детская областная клиническая больница №2» г.Воронежа в 2010-2013 гг. В процессе реализации поставленной цели было проведено комплексное обследование 196 детей в возрасте от 4 до 7 лет (104 мальчика и 92 девочки), госпитализированных по поводу острой внебольничной пневмонии. Средний возраст пациентов составил $5,3 \pm 0,3$ лет. Все пациенты поступали в стационар на 3-8 день заболевания ОРВИ (в среднем $4,6 \pm 0,4$). Продолжительность пребывания детей в стационаре колебалась от 14 до 19 дней (в среднем $16,8 \pm 0,5$).

Критерием включения в исследование было наличие внебольничной пневмонии у детей в возрасте от 4 до 7 лет. Критериями исключения – деструкция легких, наличие тяжелых фоновых заболеваний, пороков развития. Диагноз ВП выставлялся по комплексу клинических, лабораторных и рентгенологических данных в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации (Клинические рекомендации. Пульмонология, 2011).

Дети были разделены на две группы: I группа (основная) - 62 ребёнка с признаками первичной ГВИ или ее реактивации («ГВИ+»); II группа (сравнения) - 134 ребёнка без признаков первичной ГВИ («ГВИ-»).

Всем детям выполнялись клинические, лабораторные и инструментальные обследования при поступлении, в динамике пребывания ребенка в стационаре, а так же на амбулаторном визите после выписки.

Диагноз ГВИ и оценка стадии инфекционного процесса (латентная или активации) устанавливался на основании методов: ПЦР, где чувствительность определения вирусной ДНК составляла 1000 ГЭ/млн кл (для крови); иммуноферментных анализов (ИФА), с помощью которых определяли вирусспецифические иммуноглобулины классов М и G к различным белкам ГВ с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Суждение об инфицировании ГВ и его фазе выносили по наличию и комбинации вирусспецифических антител в сыворотках крови. При этом были возможны следующие варианты: антитела IgG и IgM не выявляются - отсутствие инфекции (серонегативность); отсутствие IgG-антител при выявлении IgM антител - первичная инфекция; выявление IgM-антител и/или IgG-ЕА-антител при наличии IgG-антител - активная инфекция; отсутствие IgM- и IgG-ЕА-антител при наличии титра/ количества IgG, превышающего нормальные значения в 4 и более раз (т.е. >1:3200 для ВПГ 1-2 или ЦМВ и >40 у.е. для ВЭБ) - персистенция вируса; отсутствие IgM- и IgG-ЕА-антител при наличии титров IgG к ВПГ 1-2 или ЦМВ меньше 1:3200 и количестве IgG-ЕВНА-1-антител меньше 40 у.е. - бессимптомная инфекция. Обнаружение в биологическом материале ДНК вирусов (ПЦР) расценивали в качестве маркера активной инфекции.

С целью обнаружения специфических антигенов респираторных вирусов всем детям было проведено ИФА мазков-отпечатков со слизистой носоглотки (ООО "Мединст") (Табл.1). А так же, бактериологическое исследование слизи из ротоглотки для выявления бактериального возбудителя заболевания (ООО "Биорад Лаборатории"). Кроме того у всех наблюдаемых детей изучалось состояние иммунного и интерферонового статусов, а так же содержания цитокинов в сыворотке крови (ООО «Цитокин»).

Согласно литературным данным, герпесвирусная инфекция значительно подавляет иммунологическую реактивность, в связи с этим представляется интерес оценить целесообразность и эффективность применения индуктора интерферона (ИИ) в комплексной терапии пневмонии у детей. С этой целью нами был использован отечественный индуктор интерферона - меглюмина акридоната (Циклоферон®). Препарат вводился через рот из расчета 10 мг/кг массы тела по следующей схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день. Кроме

того, все дети получали стандартную стартовую терапию внебольничной пневмонии, включающую антибиотик, а так же симптоматическое лечение.

Таблица 1

Перечень и количество лабораторных и инструментальных исследований

№	Наименование исследований	Кол-во детей	Кол-во иссл-ий
1.	Клинический анализ крови	196	588
2.	Общий анализ мочи	196	588
3.	Иммунологические показатели: CD3,4,8,16,20.	29	58
	IFN спонтанный, индуцированный; IL-4 индуцированный	54	110
	Ig A, M, G, E; Ат Ig M к герпесам I,II,IV, V, VI типа; Ат Ig G к герпесам I,II,IV, V, VI типа	51	102
4.	ПЦР крови к ДНК вирусов герпеса	51	102
5.	ИФ исследование мазков – отпечатков из носоглотки (Вирусы гриппа А H3N2, H1N1, H2N1, В; Аденовирус; парагриппа; РС; Микоплазма пневм.)	39	78
6.	Бак. исследование мазков слизи носоглотки	39	78
7.	Рентгенограмма грудной клетки	196	293

Для оценки достоверности результатов проводимых исследований использовались: средняя арифметическая (\bar{X}), стандартная ошибка от средней арифметической (m), медиана (Me), среднее значение, различия между средними двух выборок определялось с помощью t-критерия Стьюдента, а при оценке непараметрических данных - χ^2 .

Анализ проводился при помощи современных пакетов статистического анализа: STATGRAPHICSplus, STATISTICAforWindows версии 5. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы «Microsoft Excel 2010».

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение наблюдаемых детей по полу и возрасту представлено в таблице № 2. Сравнимые группы были идентичны по полу и возрасту.

Таблица 2

Распределение наблюдаемых детей по полу и возрасту

Пациенты	I группа		II группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
мальчики	33	16,8	71	36,3	104	53,1
девочки	29	14,8	63	32,1	92	46,9
Всего	62	31,6	134	68,4	196	100
Примечание: n- количество детей						

По нашим данным в группе детей с активными формами ГВИ имели место определенные особенности, как анамнеза, так и состояния здоровья на момент обследования. В анамнезе детей с ГВИ чаще отмечались хроническая урогенитальная инфекция у матери (8-12,9% против 10-7,5%), осложнения течения беременности (12-19,4% против 24-17,9%, $p>0,05$), недоношенность (7-11,3% против 11-8,2%, $p>0,05$), задержка внутриутробного развития (11-17,7%, против 12-9,0%, $p>0,05$), а так же прием антибиотиков в перинатальном периоде (6-9,7%, против 8-6,0%, $p>0,05$), что свидетельствует о большей частоте инфекционно-воспалительных заболеваний у детей I группы. Кроме того, в группе детей с ГВИ достоверно чаще отмечалось раннее (менее 3 месяцев) искусственное вскармливание (18-29,0% и 24,0-17,9%, $p<0,05$). В целом, можно отметить, что почти половина детей дошкольного возраста с активными формами ГВИ имели неблагоприятные факторы в раннем анамнезе, что достоверно отличается от группы сравнения ($p<0,05$). По нашему мнению, влияние этих факторов выражалось не только в создании условий для первичного инфицирования ГВИ, но и в особенностях течения хронического инфекционного процесса.

Кроме того, нами подтверждено мнение о роли персистирующих вирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей и хронической патологии ЛОР-органов. Частота острых респираторных заболеваний, за последний год, перед поступлением в стационар у группы детей с активными формами ГВИ составила в среднем $4,9 \pm 0,7$ случая; что достоверно чаще, чем в группе сравнения $2,8 \pm 0,5$ случая ($p<0,05$). Хроническая ЛОР-патология (аденоидит, риносинусит, тонзиллит) была диагностирована у 23 детей I группы (37,1%), что в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения – 28 детей (20,9%).

В основной группе у 11 детей (17,7%) текущий случай пневмонии являлся повторным. Это значительно превышает заболеваемость в популяции дошкольников (3,6-4,0%) (Г.А.Самсыгина, 2009) и долю детей из группы сравнения, для которых данный случай являлся повторным (4,5%).

Одним из основных показателей, характеризующих состояние здоровья, является физическое развитие. По нашим данным количество детей с избыточной массой тела в группах достоверно не различалось, в то время как дефицит массы тела достоверно чаще встречался в группе с активными формами ГВИ ($p<0,05$) (Рис. 1).

Таким образом, состояние здоровья детей с активными формами герпетической инфекции, заболевших острой внебольничной пневмонией, исходно характеризуется иммуносупрессией по сравнению с их сверстниками с пневмонией, у которых ГВИ не выявляется. Не вызывает сомнения тот факт, что наличие ГВИ может оказывать влияние на течение и исход такого заболевания как пневмония.

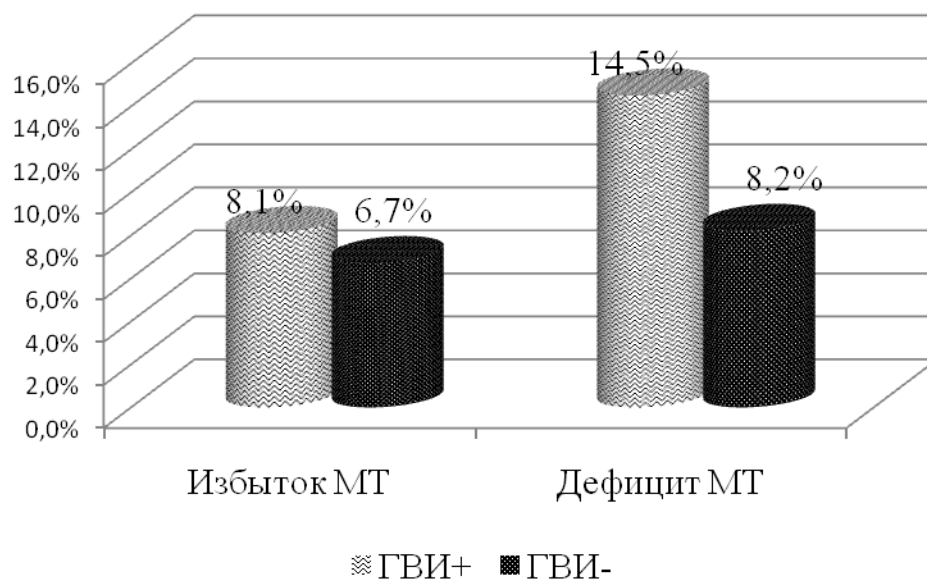


Рис. 1. Частота нарушений физического развития в сравниваемых группах.

Так же нами были изучены особенности течения внебольничной пневмонии у детей с первичной ГВИ или ее реактивацией. Большинство детей поступало в стационар на 3-6 день появления симптомов ОРЗ, различия между группами были незначительными (в 1 группе $4,6 \pm 0,3$, во второй $4,2 \pm 0,3$).

В клинической картине у детей в обеих группах были выражены гипертермический, интоксикационный и катаральный синдромы. Нормальные значения температуры тела с начала заболевания и до дня поступления отмечались только у 21 больного (10,7%), субфебрильные ($37-37,9$ °C) у 57 детей (29,1%), фебрильные 38°C и выше регистрировались у большинства пациентов - 118 детей (60,2%), причем нормальная и субфебрильная температура чаще встречалась в группе детей с активными формами ГВИ ($p < 0,05$). Этот факт, на наш взгляд, можно объяснить тем, что у таких детей пневмония протекала на фоне пониженной реактивности.

Практически у всех детей клинические проявления пневмонии развивались на фоне симптомов ОРЗ, к которым мы относили гиперемию слизистых зева, отечность миндалин, ринорею и заложенность носа, першение в горле. Согласно полученным нами данным, достоверного различия в частоте и выраженности катаральных симптомов в сравниваемых группах нет, за исключением отечности миндалин и заложенности носа. Так же обратило на себя внимание то, что у детей с активными формами ГВИ чаще отмечались слизисто-гнойные или гнойные выделения из носа (16,1% в основной группе ($n=62$) и 10,4% в группе сравнения) ($n=134$), ($p < 0,05$).

Большое значение в клинической диагностике поражений дыхательных путей имеют характеристики кашля. При пневмонии кашель почти постоянный, надсадный, в начале заболевания сухой или со скудно отделяемой мокротой, он может сохраняться длительно и в период рассасывания пневмонической инфильтрации (О.В.Зайцева, 2012). При поступлении около 60 % детей в обеих группах предъявляли жалобы на сухой навязчивый малопродуктивный кашель.

Учащение дыхания (тахипноэ) и втяжение нижней части грудной клетки являются важными физикальными признаками пневмонии, нами выявлено, что эти симптомы в большинстве встречались в основной группе (81,6% против 33,9% (n=62), $p<0,05$ и 79,9% против 26,9 % (n=134), $p<0,05$), что подтверждает более тяжелое течение ВП у детей с персистирующими вирусными инфекциями. О выраженности синдрома интоксикации судят по таким симптомам как слабость, бледность, головная боль, отсутствие аппетита, тахикардия. Указанные симптомы встречались у большинства обследованных детей (91,3%), их частота по нашим данным достоверно не различалась в сравниваемых группах (Табл. 3).

Таблица 3

Выраженность интоксикационного синдрома у детей с внебольничной пневмонией

Симптом	ГВИ+ (n=62)		ГВИ – (n=134)		p<0,05
	абс	%	абс	%	
Слабость	49	79,0	102	76,1	-
Бледность	47	75,8	98	73,1	-
Головная боль	23	37,1	42	31,3	-
Снижение аппетита	52	83,9	112	83,6	-
Тахикардия	51	82,3	106	79,1	-
Всего детей с симптомами интоксикации	57	91,9	122	91,0	-
Итого	62	100,0	134	100,0	

Примечание: n – количество детей; (-) различие по данному параметру не достоверны ($p<0,05$)

При аускультации легких у всех наблюдаемых выслушивалось жесткое дыхание, у 64 детей (32,6%) на фоне жесткого определялись участки ослабления дыхания, еще у 47 детей (24,0%) сухие и разнокалиберные влажные хрипы, реже (12 детей, 6,1%) крепитирующие. Перкуторно укорочение тона над очагом поражения легочной ткани определялся почти у половины обследованных (48,0%). Достоверных различий ни по одному из перечисленных симптомов нами выявлено так же не было.

По локализации распространения инфильтрации в легких среди обследованных преобладали односторонние (правосторонние) пневмонии, по распространенности – сегментарные и очаговые. Обращает внимание, что в группе детей с активными формами ГВИ достоверно чаще встречались полисегментарные пневмонии, которые характеризуются более обширными поражениями и тяжелым течением, а в группе сравнения - очаговые поражения, различия достоверны, $p<0,05$ (Табл.4).

Таблица 4

Локализация и распространенность воспалительной инфильтрации в легких у обследованных детей

	Воспалительная инфильтрация	Сравниваемые группы			
		ГВИ+ (n =62)		ГВИ-(n=134)	
		n	%	n	%
По локализации					
	односторонняя, из них:	57	92,0	122	91,0
	левосторонняя	26	42,0	54	40,3
	правосторонняя	31	50,0	68	50,7
	двусторонняя	5	8,0	12	9,0
	Итого	62	100,0	134	100,0
По распространенности					
	очаговая	14	22,6*	43	32,1*
	очагово-сливная	2	3,2	2	1,5
	сегментарная	22	35,5	48	35,8
	полисегментарная	24	38,7*	41	30,6*
	Итого	62	100,0	134	100,0
Примечание: *- различие по данному параметру достоверны (p<0,05)					

Важнейшее значение в диагностике пневмонии и контроле за эффективностью терапии имеет общий анализ крови. Для пневмонии, как для тяжелого воспалительного заболевания характерно развитие общей воспалительной реакции, которая выражается, прежде всего, в развитии лейкоцитоза со сдвигом формулы влево и увеличения СОЭ. Согласно полученным данным, у детей больных пневмонией с активными формами ГВИ, выраженность системного воспалительного ответа была достоверно ниже по показателям числа лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (p<0,05). Этот факт подтверждает, что пневмония в этой группе протекает на фоне снижения иммунореактивности. В то же время, среднее число палочкоядерных нейтрофилов в этой группе детей достоверно выше, что указывает на выраженную интоксикацию (Табл. 5).

Таблица 5

Показатели периферической крови у детей исследуемых групп

Показатель	Исследуемые группы	
	ГВИ + (n=62)	ГВИ- (n=134)
Гемоглобин (г/л)	117,3±0,2	125,1±0,5
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,0±0,5	4,5±0,5
Тромбоциты ($10^9/л$)	360,3±13,3	363,0±14,47
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	11,9±0,3*	14,0±0,4
Базофилы (%)	0,3±0,02	0,2±0,02
Эозинофилы (%)	1,3±0,02	1,8±0,1
Нейтрофилы п/я (%)	8,2±0,2*	5,7±0,2
Нейтрофилы с/я (%)	53,7±0,5	51,0±0,6
Лимфоциты (%)	33,2±0,5	35,3±0,3
Моноциты (%)	8,6±0,3	6,0±0,1
СОЭ (мм/час)	17,5±1,3*	25,3±1,4

Примечание: n – количество детей; *- различие достоверно ($p < 0,05$)

Соответственно и доля детей, у которых на фоне тяжелого воспалительного заболевания отсутствовали нормальные для этой ситуации лейкоцитоз и увеличение СОЭ было достоверно ниже в исследуемой группе, у таких детей чаще выявлялась анемия (Рис.3).

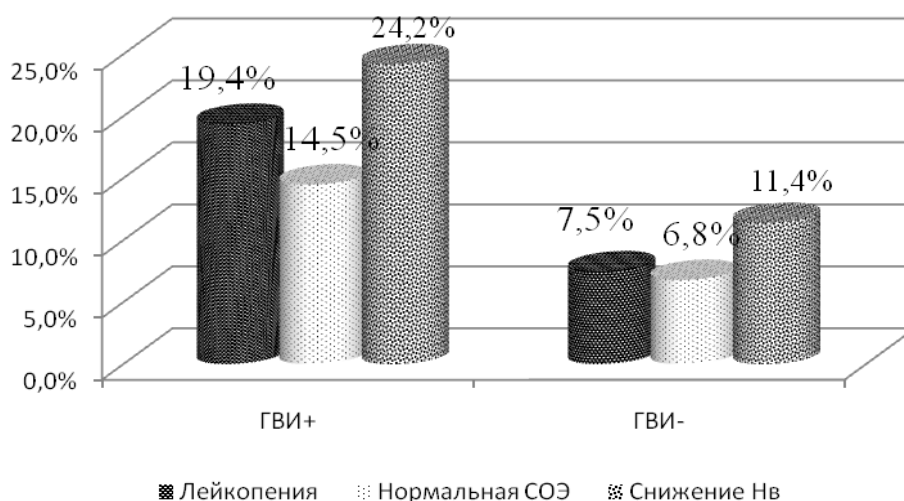


Рис. 3. Частота лейкопении, нормальной СОЭ и снижения уровня гемоглобина в сравниваемых группах.

Параметром, достоверно отражающим выраженность системного воспалительного ответа является уровень С-реактивного белка. Этот белок вырабатывается в ходе быстрой фазы воспалительного ответа в первые 6 часов заболевания. Особенно выражено повышение при бактериальной этиологии заболевания, что в нашем случае позволяло подтвердить этиологию внебольничной пневмонии. По нашим данным средний уровень СРБ среди всех обследованных больных составил $14,7 \pm 2,3$ мг/л при референтных значениях до 5,1 мг/л и значимо между сравниваемыми группами не различался.

Согласно результатам комплексного иммунологического и вирусологического обследования признаки первичной или реактивации хронической ГВИ обнаружены у 62 детей, что составило 31,6% от всех обследованных больных с пневмонией. Первичная ГВИ была констатирована нами у 18 детей, что составило 29,0% от всех случаев активных форм ГВИ или 9,2% от общего числа детей с пневмонией. Наиболее часто диагностировалась первичная ЦМВИ (12 детей), реже ВПГ 1 и 2 типов (10 детей), у 2 детей выявился ВГЧ 6 типа. Этот факт позволяет предположить, что пневмония в основной группе протекает на фоне сниженной иммунологической реактивности организма. Возможно дети, инфицированные вирусами герпеса, болевающие ОРВИ более подвержены развитию бактериального процесса, каким в большинстве случаев является пневмония. В то же время существуют данные о том, что острая фаза ВПГ 1 и ЦМВ инфекции протекают под маской ОРВИ и бронхитов (Д.Ю.Овсянников, 2011). Эти данные были подтверждены при изучении структуры ГВИ у наблюдаемых нами детей. Так, в структуре ГВИ отмечено абсолютное преобладание ВЭБ и ЦМВ инфекции по сравнению с таковыми показателями в группе сравнения. В этиологической структуре данной формы так же отмечалось некоторое преобладание ЦМВ инфекции, однако, более чем в четверти случаев выявлялся ВЭБ. Кроме того, в этиологической структуре изученной нами ГВИ, так же отмечалось некоторое преобладание ЦМВ инфекции и более чем в четверти случаев выявлялся ВЭБ. Только у 15 (24,2%) детей выявлялся один тип герпесвируса, в остальных случаях имело место сочетание 2 и более типов герпесвирусов, чаще других отмечалось сочетание ЦМВ с ВПГ 1 или 2 типов.

У 40 детей (по 20 в каждой группе) были изучены степень бактериологической обсемененности ротоглотки и носоглотки. Выявлены различные патогенные микроорганизмы бактериальной (*St. aureus*, *Str. pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumonia*), вирусной (HSV, VEB, CMV, Adenovirus, RS-virus и др.), либо грибковой (грибы рода *Candidae*) природы. При этом, в группе сравнения достоверно чаще определяли бактериальные микроорганизмы, а в основной группе вирусные (Табл. 6).

Кроме этого, частота вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций в группе детей с активными формами ГВИ существенно выше (65% по отношению к 25%, $n=20$, $p<0,05$), что, по-видимому, свидетельствует о значительной роли респираторных вирусов в развитии пневмонии именно в исследуемой группе. Среди вирусных агентов лидирующее место занимали аденовирусы, вирусы гриппа (сезонный штамм гриппа А N3H2), парагриппа и РС-инфекции. Очевидно, что наличие герпесвирусной инфекции у пациентов с пневмонией, тем более микст-форм, может отягощать течение заболевания, обусловленное снижением иммунореактивности макроорганизма и требует назначения соответствующей терапии. В этом плане, детям показано применение препаратов не только с противовирусным, но и с иммуномодулирующим эффектами, к числу которых относится - отечественный меглюмина акридонат (Циклоферон®).

Таблица 6

Частота выявления патогенных микроорганизмов и вирусных агентов со слизистой верхних дыхательных путей

Показатели	Группы больных			
	ГВИ+ (n=20)		ГВИ- (n=20)	
	N	%	N	%
Вирусно-вирусные ассоциации	4	20,0*	1	5,0*
Бактериально-бактериальные ассоциации	2	10,0*	7	35,0*
Вирусно-бактериальные ассоциации	9	45,0*	4	20,0*
Всего ассоциаций	15	75,0	12	60,0
Моноинфекция	5	25,0	8	40,0
Итого	20	100,0	20	100,0

Примечание: n – количество детей; * - различие достоверно ($p < 0,05$)

При сопоставлении динамики клинических симптомов у детей без ГВИ нами не было выявлено достоверных различий между подгруппами получавшими стандартную терапию ВП (2А) и терапию с Циклофероном®. К 3 дню у детей улучшался аппетит, проходила слабость, на 4 сутки нормализовывалась температура, несколько быстрее купировались катаральные симптомы, но различие не являлось достоверным. Так же не было нами выявлено достоверных отличий по динамике аускультативных и перкуторных симптомов. Ослабление дыхания и крепитирующие хрипы исчезали в обеих подгруппах на 3 сутки, влажные хрипы на 5, укорочение перкуторного тона, на 4-5 сутки.

Не были выявлены нами и достоверные различия в длительности оценки состояния больного как средне-тяжелого $6,4 \pm 0,5$ дня у детей подгруппы 2А и $5,9 \pm 0,4$ дня в подгруппе 2В, хотя длительность средне-тяжелого состояния и среднего пребывания в стационаре в подгруппе детей, получавших меглюмина акридонат была несколько короче ($13,1 \pm 0,5$ против $12,7 \pm 0,3$ дней), $p > 0,05$.

По показателям периферической крови нами было выявлено более отчетливое снижение уровня нейтрофилов в группе детей, получавших меглюмина акридонат, различие по числу сегментоядерных клеток достоверно ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, указывает на определенные детоксикационные свойства препарата (Табл.7). Относительно числа лимфоцитов и СОЭ различий обнаружено не было, однако к окончанию курса терапии данные показатели в подгруппе детей, получавших Циклоферон, были несколько ниже. Таким образом, включение ИИ в комплексную терапию ВП у детей без ГВИ не способствует повышению эффективности терапии по большинству проанализированных параметров.

Таблица 7

Динамика показателей периферической крови у детей без герпетической инфекции в зависимости от варианта терапии

Показатели	Терапия с Циклофероном n =65		Стандартная терапия n =69	
	До лечения	После курса	До лечения	После курса
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	14,1±0,8	7,5±0,5	13,9±0,7	8,2±0,4
Базофилы (%)	0,2±0,02	0,1±0,02	0,2±0,02	0,1±0,01
Эозинофилы (%)	1,8±0,02	2,9±0,1	1,9±0,08	3,3±0,09
Нейтрофилы п/я (%)	6,3±0,17	1,9± 0,05*	5,7± 0,19	3,2± 0,06*
Нейтрофилы с/я (%)	51,7±0,5	41,7±0,4	51,0±0,8	42,4±0,6
Лимфоциты (%)	34,3±0,5	42,5±0,8	32,8±0,9	43,1±0,4
Моноциты (%)	6,6±0,7	5,2±0,3	6,0± 0,3	5,0± 0,2
СОЭ (мм/час)	24,5± 1,4	8,6±1,2	25,3± 2,3	9,9±2,2
Примечание: n – количество детей; * - различие достоверно (p<0,05)				

Следующим этапом мы оценили эффективность включения меглюмина акридоната в комплекс лечения ВП у детей с активными формами ГВИ. Согласно полученным данным, в подгруппе 1В, получавшей Циклоферон®, длительность симптомов интоксикации оказалась достоверно короче. На 2 дня быстрее у детей восстанавливался аппетит, проходила слабость, уже к 4 дню лечения температура достигала нормальных цифр (3,9±0,1, против, 5,6±0,2 дней). Несмотря на исходно более низкие цифры, и фебрильные, и субфебрильные значения температуры в подгруппе детей, получавших стандартную терапию пневмонии сохранялись достоверно дольше (p<0,05). В основной подгруппе сравнения на фоне проводимой терапии температура после четвертого дня снижалась с фебрильных до субфебрильных. У детей, получавших меглюмина акридонат быстрее купировался и катаральный синдром, а также кашель. Так же положительная динамика наступала при аускультации легких. В группе сравнения в 2 раза быстрее исчезали крепитирующие и влажные мелкопузырчатые хрипы, ослабленное дыхание, укорочение перкуторного тона, что могло быть обусловлено рассасыванием пневмонической инфильтрации. Достоверно медленней исчезновение этих симптомов у детей основной группы можно объяснить достоверно более значимым снижением иммунореактивности организма (Табл. 8, 9).

Таблица 8

Длительность сохранения основных жалоб у детей с герпетической инфекцией в зависимости от варианта лечения

№ пп	Показатели	Комплекс лечения в подгруппах		P
		Стандартный	С включением Циклоферона	
1	Нормализация температуры	5,6±0,2	3,9±0,1	<0,05
2	Длительность синдрома интоксикации			
	- слабость	4,9±0,2	2,8±0,1	<0,05
	- головная боль	2,2±0,1	2,1±0,1	>0,05
	- снижение аппетита	5,7±0,3	3,4±0,1	<0,05
3	Длительность катарального синдрома			
	- боль в горле	2,8±0,1	2,6±0,1	>0,05
	- заложенность носа	4,3±0,3	4,6±0,2	>0,05
	- ринорея	7,4±0,6	6,8±0,4	>0,05
	- отечность миндалин	8,4±0,2	8,6±0,2	>0,05
1	2	3	4	5
4	Длительность кашля			
	- сухого	4,6±0,3	2,5±0,2	<0,05
	- влажного	7,5±0,1	7,8±0,2	>0,05
	- лающего	1,2±0,1	1,4±0,1	>0,05
5	Боль в груди	2,5±0,1	1,3±0,1	<0,05

Таблица 9

Сроки купирования аускультативных и перкуторных симптомов пневмонии у детей с герпетической инфекцией в зависимости от варианта лечения, (дни)

Показатели	Комплекс лечения в подгруппах		P
	ГВИ- (n=20)	ГВИ+ (n=20)	
Ослабленное дыхание	3,6±0,1	2,8±0,1	<0,05
Сухие хрипы	2,9±0,19	3,2±0,2	>0,05
Влажные хрипы	4,9±0,2	4,2±0,1	<0,05
Крепитирующие хрипы	3,1±0,13	1,5±0,16	<0,05
Укорочение перкуторного тона	5,6±0,2	3,7±0,3	<0,05
Примечание: n – количество детей; p<0,05- различие достоверно; p >0,05- различие не достоверно			

Та же тенденция имеется и в длительности оценки состояния больного как средне-тяжелого $7,3 \pm 0,5$ у детей подгруппы 1А и $6,8 \pm 0,1$, в подгруппе 1В. В подгруппе детей, получавших меглюмина акридонацетат, несколько короче было и среднее пребывание в стационаре ($13,6 \pm 0,6$ против $11,7 \pm 0,3$), $p < 0,05$.

Важным показателем эффективности терапии является частота симптомов, свидетельствующих о торпидности к проводимой терапии (замедленной аускультативной и рентгенологической динамики) и рецидивах заболевания в виде повторных подъемов температуры, усиления одышки, нарастания воспалительных изменений в анализах, что требовало смены антибиотиков (Рис.6).



Рис. 6. Частота торпидности к терапии и рецидивов заболевания

По нашим данным, включение меглюмина акридонацетата в состав комплексной терапии обеспечивало более быструю динамику физикальных и рентгенологических данных, снижение частоты повторных подъемов температуры в 1,6 раза. В связи с этим смена антибактериального препарата и длительного (более 5 дней) приема жаропонижающих понадобилась в исследуемой подгруппе в 2,1 раза реже, чем при стандартной терапии, различие достоверно ($p < 0,05$).

Средний уровень лейкоцитов в подгруппе детей, получавших терапию с Циклофероном к 5 дню лечения снизился до нормальных цифр (с $11,8 \pm 0,18$ до $7,9 \pm 0,16$, различие достоверно - $p < 0,05$), а в подгруппе детей, получавших стандартную терапию, уровень лейкоцитов хотя и снизился до пороговых значений, но нормализация данного показателя произошла не к пятому, а к 12-14 дню терапии. Такую же закономерность можно отметить и по динамике числа палочкоядерных лейкоцитов, то есть в основной подгруппе к пятому дню было достигнуто достоверное снижение. Относительно числа сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ подобных различий обнаружено не было, однако к окончанию курса терапии данные показатели в подгруппе детей, получавших Циклоферон, имели тенденцию к снижению (Табл.10).

Таблица 10

Показатели периферической крови у детей исследуемых групп в динамике терапии

Показатель	Терапия с Циклофероном n =33			Стандартная терапия n =29		
	До лечения	5 день терапии	После курса	До лечения	5 день терапии	После курса
1	2	3	4	5	6	7
Гемоглобин (г/л)	118,3±0,42	118,9±0,57	120,4±0,93	116,1±0,55	117,2±0,61	121,3±0,52
Эритроциты (x10 ¹² /л)	4,0±0,32	4,1±0,41	4,1±0,48	4,1±0,42	4,2±0,49	4,2±0,51
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	360,3±3,3	397,9±5,5*	372,3±5,6*	363,0±4,5	382,8±2,8	377,9±1,7*
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	11,8±0,18	7,9±0,16*	7,5±0,15*	11,9±0,12**	9,3±0,07	8,1±0,14**
Базофилы (%)	0,3±0,02	0,2±0,02	0,1±0,02	0,2±0,02	0,2±0,01	0,1±0,01
Эозинофилы (%)	1,3±0,02	2,3±0,04*	2,8±0,06*	1,8±0,08	2,2±0,04*	2,9±0,09*
Нейтрофилы п/я (%)	8,3±0,18	3,8±0,07*	2,9±0,05***	7,7±0,19	5,6±0,06*	3,2±0,06***
Нейтрофилы с/я (%)	53,7±0,45	46,3±0,37*	44,6±0,33	52,0±0,58	47,9±0,34	43,3±0,26
Лимфоциты (%)	31,2±0,5	43,8±0,41*	44,5±0,32	35,3±0,29	40,6±0,33	45,3±0,24
Моноциты (%)	8,6±0,07	5,9±0,1	6,2±0,09	8,0±0,09	6,0±0,09	6,0±0,12
СОЭ (мм/час)	17,5±0,34	11,5±0,32	10,6±0,21	17,3±0,34	13,8±0,28	11,9±0,25

Исходно в обеих подгруппах лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево и увеличение СОЭ отмечалось чуть более чем у половины детей, окончанию курса терапии, у абсолютного большинства детей, получавших в составе комплексной терапии Циклоферон, показатели нормализовались, что значительно отличалось от динамики воспалительного ответа у детей, получавших стандартную терапию пневмонии.

Одной из задач данного исследования было изучение влияния препарата на иммунологические показатели больных пневмонией. Нами было проведено исследование состояния иммунной системы у 50 детей. Выявлено, что клеточный ответ у всех пациентов с пневмонией на день поступления характеризовался снижением в крови субпопуляций общих Т-лимфоцитов CD3⁺, лимфоцитов с преимущественно хелперной активностью CD4⁺ и естественных киллеров (ЕК) CD16⁺, при нормальном количестве В-лимфоцитов

CD19⁺. Процентное содержание цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) CD8⁺ также было близко к норме (Табл.11).

Таблица 11

Динамика показатели субпопуляций лимфоцитов в исследуемых подгруппах

Показатели		Терапия с ЦФ n=30		Стандартная терапия n=20		P<0,05
		До лечения	После курса	До лечения	После курса	
1		3	4	5	6	7
CD3 ⁺	%	55,2±6,8	62,6±6,26	50,1±8,11	50,8±8,11	
	абс. x10 ³	1,0±0,07	1,7±0,1*	1,4±0,15	1,4±0,05	P3-5 P4-6
CD4 ⁺	%	29,4±7,9	36,5±8,38	28,3±7,3	29,9±7,3	
	абс. x10 ³	0,69±0,04	1,0±0,04*	0,67±0,04	0,77±0,33*	P3-5 P4-6
CD8 ⁺	%	22,5±7,2	26,1±7,6	21,1±6,6	22,3±6,7	
	абс. x10 ³	0,54±0,03	1,1±0,36*	0,50±0,02	0,59±0,02*	P4-6
CD 4/ CD8		1,3±0,04	1,4±0,04	1,3±0,05	1,3±0,05	
CD16 ⁺	%	9,2±5,03	10,0±5,2	9,8±4,2	8,9±4,6	
	абс. x10 ³	0,21±0,2	0,31±0,03*	0,33±0,13	0,22±0,02*	P3-5 P4-6
CD19 ⁺ (20)	%	17,6±6,2	22,6±7,3	18,03±6,2	19,2±6,4	
	абс. x10 ³	0,41±0,03	0,63±0,04 *	0,45±0,03	0,49±0,03*	P3-5 P4-6

Примечание: n – количество детей; *- отличие достоверно (p<0,05)

К концу курса в группе детей, в схему лечения которых был включен иммуномодулятор, отмечалось отчетливое повышение абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺ до нормальных значений. Особо следует отметить активацию главных эффекторов противовирусного клеточного ответа ЦТЛ CD8⁺, а также ЕК CD16⁺. Уровень последних в контрольной группе не только не повышался, но даже снижался. В целом же, после завершения курса терапии и в процентном, и в абсолютном значении показатели представленных субпопуляций лимфоцитов у пациентов контрольной группы были существенно ниже (p<0,05) (Таб.12).

Гуморальный иммунный ответ больных, включенных в исследование, напротив, исходно характеризовался усиленной продукцией иммуноглобулинов Ig A, M, G, E. Их показатели в 1,8-3 раза превышали нормальные значения для данного возраста, то есть имел место уклон в сторону развития именно гуморального типа иммунного ответа. Его главная задача состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании специфических антител. Дефицит этих факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного процесса.

Таблица 12

Динамика Ig A, M, G и E крови у детей исследуемых подгрупп в ходе терапии, абс. числа

Схема терапии	n	IgA (1,13±0,09)		IgM (0,93±0,15)		IgG (8,4±0,8)		IgE (46,0±28,0)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После курса
С Циклофероном	25	2,3±0,22	2,4±0,18	2,6±0,32	4,1±0,3	14,2±0,94	15,6±0,82	134,7±19,8	84,9±1,6
Стандартная	25	2,0±0,16	2,3±0,15	2,3±0,31	2,9±0,39	14,3±0,87	14,1±0,72	134,6±25,8	98,8±6,0
Р 1-2					<0,05				

В ходе терапии отмечалась тенденция к усилению продукции IgM в обеих подгруппах, IgA - в подгруппе сравнения и IgG - в исследуемой подгруппе. Однако достоверные различия были выявлены лишь по IgM, уровень которых у больных, получавших ЦФ, был значительно выше (4,1, против 2,9, $p < 0,05$). Это указывало на более сильный ранний иммунный ответ. Исходный уровень IgE, опосредующего аллергические реакции немедленного типа, был в обеих группах выше нормы и в ходе терапии достоверно снизился ($p < 0,05$), однако, различие по этому показателю между группами недостоверно ($p > 0,05$).

Для развития адекватного иммунного ответа необходима достаточная стимуляция синтеза его главного медиатора IFN- γ и провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1). В данном исследовании изучалась динамика 2-х цитокинов - IFN- γ и IL-4, ответственных за Th1 и Th2 ответ (Табл. 13).

Таблица 13

Динамика уровня IFN- γ и IL-4 у детей исследуемых подгрупп в ходе терапии

Схема терапии	N	IFN- γ (92,0±24,0)		IL-4 (51,0±24,0)		К IFN γ /IL4	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
С Циклофероном	17	58,1±0,56	96,1±1,06*	47,9±2,3	46,3±3,8	1,2±0,04	2,07±0,2*
Стандартная	16	46,3±1,0	56,9±10,6	113,5±6,5	79,4±3,3*	0,41±0,03	0,72±0,1*
Р 1-2			<0,05		<0,05		<0,05

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) показателей до лечения и после завершения

Нами установлено, что включение меглюмина акридоацетата в состав комплексной терапии пневмонии, способствует нормализации субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD16+, CD8+, активации клеток, продуцирующие

различные цитокины, в том числе и IFN- γ , обеспечивая развитие Th-1 иммунного ответа.

Таким образом у детей с герпетической инфекцией имеют место достоверные изменения параметров иммунитета в частности у них отмечается достоверно выраженное снижение лимфоцитов CD4+ и естественных киллеров (ЕК) CD16+, уровень IFN- γ , характеризующий ранний цитокиновый ответ и соотношение IFN γ /IL4, что в целом указывало на достоверно выраженный иммунодефицит у детей с активными формами ГВИ. Это привело к необходимости включения иммуномодулятора в комплексную терапию ВП, развившейся на фоне ГВИ.

Перечисленные выше положительные клинические эффекты на фоне иммуномодулирующей терапии позволили рекомендовать включать меглюмина акридонатацетат в комплексную терапию пневмонии, сочетающуюся с ГВИ. В то же время иммуностропное действие препарата имеет общебиологический характер и по нашим данным реализовывалось у больных ВП, независимо от наличия ГВИ. В связи с этим можно заключить, что назначение меглюмина акридонатацетата обосновано всем детям с сочетанным течением пневмонии и ГВИ, а так же той части больных ВП, у которых имеются данные за иммунодефицитное состояние.

На основании проведенных исследований разработан алгоритм лечения ВП с включением в него Циклоферона (Рис.7). Учитывая, что лечение ВП может осуществляться на различных этапах медицинской помощи и с разным уровнем обследования, мы рекомендуем ступенчатый подход к назначению меглюмина акридонатацетата в составе комплексной терапии пневмонии.

Уже при поступлении врач должен оценить наличие факторов, способствующих формированию иммунодефицитных состояний и повышающих риск наличия ГВИ. При наличии их, на наш взгляд целесообразно назначение препарата уже в составе стартовой терапии. Так же по нашему мнению меглюмина акридонатацетат следует включать в состав стартовой терапии при тяжелом течении заболевания.

После получения данных рутинного обследования (рентгенография, общий анализ крови), в случае одностороннего или двустороннего поражения легких, лейкопении, отсутствии адекватной температурной реакции, следует в стартовую стандартную терапию добавить Циклоферон. И, наконец, после получения результатов обследования на ГВИ, что, обычно происходит на 4-5 сутки терапии в случае положительного заключения также следует произвести коррекцию лечения. Кроме этого назначение препарата целесообразно при торпидности к стартовой терапии, рецидивировании симптомов, ухудшении состояния.

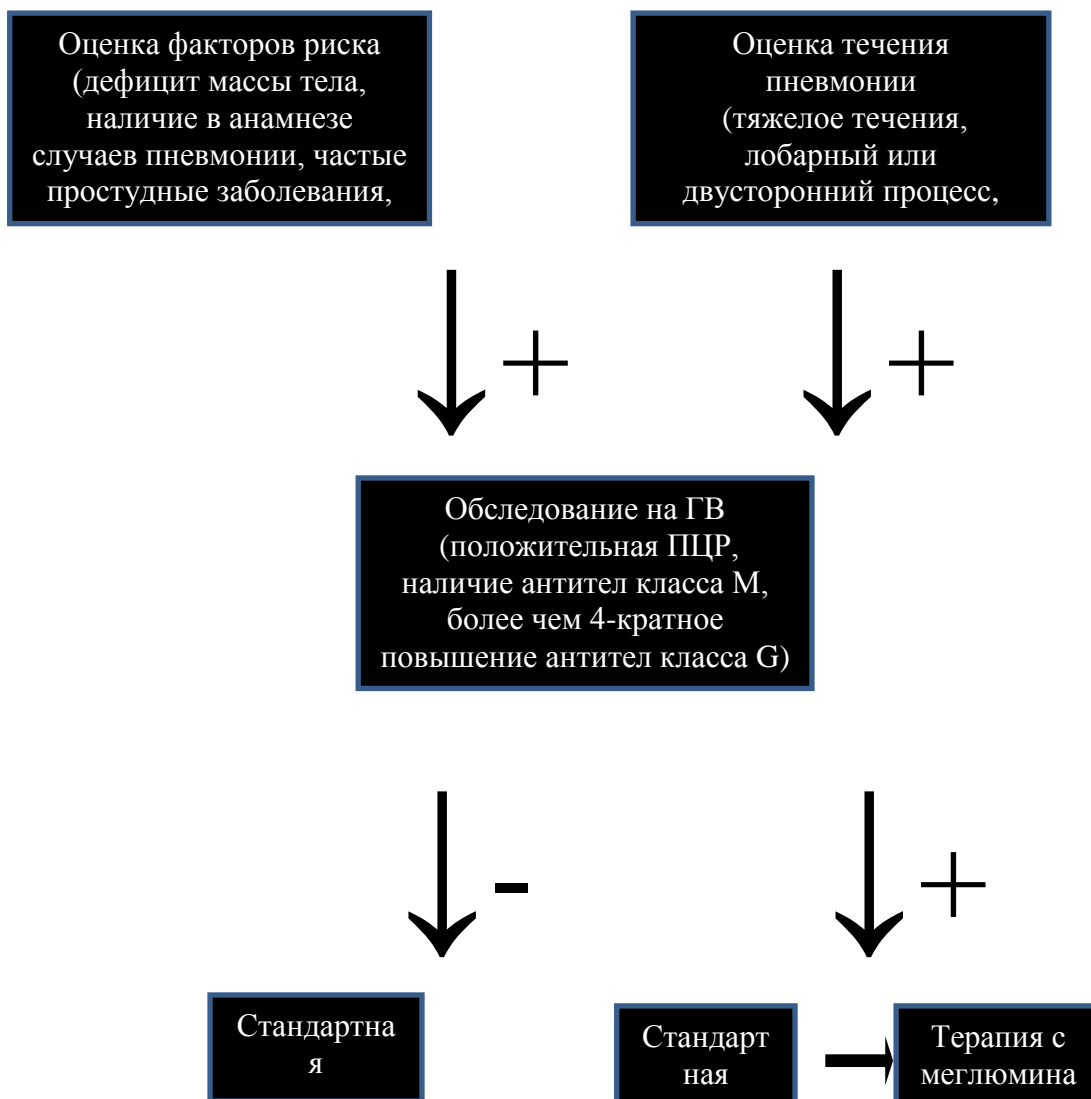


Рис. 7. Алгоритм назначения меглюмина акридонацетата при внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста

Выводы

1. У каждого третьего ребенка дошкольного возраста с внебольничной пневмонией имеют место первичная герпетическая инфекция или ее реактивация, в структуре первичной инфекции преобладает цитомегаловирус (66,7%) и герпесвирус 1 и 2 типов (55,6%), при реактивации наряду с цитомегаловирусом (31,8%) и герпесвирусом 1 и 2 типов (27,3%), значительное место занимает вирус Эпштейна-Барр (22,7%), в 75,8% имеет место микст-инфицирование 2 и более типами герпесвирусов.
2. Особенности течения внебольничной пневмонии, протекающей на фоне герпетической инфекции, у детей дошкольного возраста являются более выраженные проявления интоксикации и дыхательной недостаточности на фоне пониженной реактивности, что проявляется отсутствием адекватной температурной реакции, лейкопенией с палочкоядерным нейтрофилезом.
3. Иммунный ответ у детей с герпетической инфекцией и пневмонией характеризуется снижением в крови Т-лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, естественных киллеров (ЕК) CD16⁺, IFN- γ и соотношения IFN- γ /IL-4, при нормальном количестве В-лимфоцитов CD19⁺. Включение меглюмина акридонацетата в состав комплексной терапии пневмонии, способствует нормализации субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD8⁺, активирует клетки, продуцирующие IFN- γ , достоверно повышает соотношение IFN- γ /IL-4, обеспечивая развитие Th-1 иммунного ответа.
4. Включение меглюмина акридонацетата в состав комплексной терапии пневмонии у детей с герпетической инфекцией повышает эффективность стартового лечения, что характеризуется более быстрым регрессом физикальных данных и рентгенологической картины, снижением частоты повторных подъемов температуры, стабильным купированием воспалительного синдрома по анализам крови.

Практические рекомендации

1. В комплекс обследования детей с внебольничной пневмонией необходимо включать тесты на герпетическую инфекцию (ПЦР, ИФА), при выявлении первичной герпетической инфекции, либо ее реактивации в комплекс терапии целесообразно включение меглюмина акридонацетата .
2. При наличии у ребенка дефицита массы тела, частых простудных заболеваний, ЛОР-патологии, тяжелого течения пневмонии, двустороннего либо распространенного поражения легочной ткани, лейкопении, отсутствии адекватной температурной реакции, а так же в том случае если данный случай пневмонии является повторным меглюмина акридонацетата следует включать в состав стартовой терапии.
3. Для повышения эффективности лечения внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста с ГИ рекомендуется использовать разработанный нами алгоритм назначения меглюмина акридонацетата.

Список работ, опубликованных по результатам исследования

1. Бортникова Ю.Ю., Горелов А.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения индуктора интерферона в комплексной терапии острой внебольничной пневмонии у детей // Вопросы практической педиатрии.- 2015.- том 10.-№1 -стр.15-21.*
2. Бортникова Ю.Ю., Горелов А.В. Применение индуктора интерферона в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей // Инфекционные болезни.-2015.- том 13. -№1.*
3. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Мамчик Н.П., Бортникова Ю.Ю. Влияние экологических факторов на микробиоценоз лимфоузлов у часто болеющих детей // Российский педиатрический журнал - 2011.- №3- с.24-26.*
4. Доценко А.В., Кокорева С.П., Бортникова Ю.Ю., Тололина Е.В. Эффективность противовирусной терапии при лечении ОРВИ.//Материалы X Конгресса детских инфекционистов России « Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»- Москва, 2011. – с.33.
5. Доценко А.В., Кокорева С.П., Бортникова Ю.Ю., Никитина С.В., Стахурлова С.Е., Мореплавцева И.Б. Использование пероральных рекомбинантных Интерферонов в лечении респираторных вирусных инфекций у детей. // Журнал инфектологии. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей».- С-Петербург, 2012.- с. 64-65.

* - поименованы в перечне ВАК

Список сокращений

АБТ	антибактериальная терапия
БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВПГ	вирус простого герпеса
ВГЧ	вирус герпеса человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВП	внебольничная пневмония
ГВИ	герпесвирусная инфекция
ИИ	индуктор интерферона
ИЛ	интерлейкин
ИФН	интерферон
ИФА	иммуноферментный анализ
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦФ	циклоферон
ЭБВ	вирус Эпштейна-Барр