

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОРВИ НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

В. В. ИВАНОВА, Л. В. ГОВОРОВА, Е. Н. ВЕРШИННА

ФГУ «НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ» РОСЗДРАВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Проведено исследование интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) в лимфоцитах, уровня интерферонов О', и у, концентрации гормонов (СТГ, кортизола, АКТГ, ТТГ, тироксина и трийодтиронина) в плазме крови больных ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования. Показан различный метаболический ответ лимфоцитов на инфекционный процесс по уровню СРО, обусловленный различиями гормональной регуляции. Разработан алгоритм терапии иммуностропными препаратами (вифероном, циклофероном и ликопидом).

Список сокращений: АОЗ — антиоксидантная защита; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ВПГ — вирус простого герпеса; ДК — диеновые конъюгаты; Иф — интерферон; ИФА — иммуноферментный анализ; лф — лимфоциты; МЕ — международные единицы; ОЛ — общие липиды; ОРВИ — острые респираторно-вирусные инфекции; ОС — окислительный стресс; ПОЛ — перекисное окисление липидов; СРО — свободно-радикальное окисление; СТГ — соматотропный гормон (гормон роста); ТТГ — тиреотропный гормон; Т₃ — трийодтиронин; Т₄ — тироксин; ХЛ — хемиллюминесценция; ЦМВ — цитомегаловирус.

Ключевые слова: ОРВИ, герпесвирусное инфицирование, свободно-радикальное окисление, гормоны, интерферон, ви-ферон, циклоферон, ликопид

Значительный клинический и диагностический интерес представляют исследования различных сторон патогенеза таких распространенных заболеваний как острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе протекающие на фоне инфицирования, например вирусами семейства герпес (ВПГ, ЦМВ). Внутриутробное инфицирование может оказывать влияние на становление иммунных процессов в организме ребенка на первом году жизни, определяя его восприимчивость к патогенным возбудителям, в том числе к вирусам респираторной группы.

Известно, что течение и исход вирусных и бактериальных инфекций в значительной мере определяются состоянием лимфоцитарной системы, цепью последовательно развивающихся иммунных и метаболических процессов. Наибольший интерес при инфекционных заболеваниях представляет изучение метаболического ответа лимфоцитов как иммунокомпетентных клеток крови в динамике развития болезни.

Известно, что реализация лимфоцитами функций иммунной защиты находится в прямой зависимости от структурного и функционального состояния биологических мембран, в том числе от интенсивности процессов свободно-радикального окисления (СРО) и от гормонального статуса ребенка [1—6].

Активные формы кислорода (АФК) в нормально функционирующем организме участвуют в метаболизме структурных компонентов клеточных мембран (белков, липидов, углеводов) и, соответственно, регулируют не только скорость их метаболизма, но и функциональное состояние самой мембраны клетки [4, 5].

Особенности изменений СРО в лимфоцитах при инфекционной патологии у детей, способность генерировать «дыхательный взрыв» при переваривании вирусных частиц и бактерий под воздействием мембранных стимулов, регулирующее влияние гормонов на эти процессы изучены мало. Ранее нами были установле-

ны общие закономерности развития ответной реакции адаптации на инфекционный стресс, обусловленные ОРВИ [6—8], такие как рост уровней «гормонов стресса»: кортизола, СТГ (1—3 сутки), АКТГ (4—5 сутки); активация ПОЛ в лимфоцитах как проявление защитного эффекта «респираторного взрыва» с 1 суток заболевания; разбалансировка соотношения АОЗ и ПОЛ, с последующим истощением систем антиоксидантной защиты в лимфоцитах; пролонгация процессов ПОЛ (накопление карбонильных продуктов ПОЛ, как следствие — повреждение мембранных структур клеток (3—5 сутки); нарушение проницаемости клеточных мембран лимфоцитов; подавление барьерных функций мембран и изменение работы Na⁺-насоса в клетках крови в ответ на дисбаланс ионов.

Однако, до сих пор почти неисследованной остается роль процессов СРО и окислительного стресса (ОС) в развитии лимфоцитарных функций при сочетанных респираторных вирус-вирусных заболеваниях, в том числе на фоне герпесвирусного инфицирования. При анализе действия различных возбудителей вирусной и бактериальной природы в исследованиях предшествующих лет нами было выявлено несколько вариантов ответной реакции процессов ПОЛ в лимфоцитах больных детей. Отличия этих вариантов ответа по уровню СРО, также по концентрации гормонов, циклических нуклеотидов, интерферона в крови и активности мембранных ферментов клеток крови послужили основанием для выделения групп больных с уровнем ДКлф (диеновых конъюгатов): ниже N — 23, равным норме (0,65 ± 0,1 мкмоль/мг ОЛ), выше N + 23, и значительно выше нормы >> 4N [6]. Наиболее информативными были признаны характеристики СРО в лимфоцитах либо по уровню ДКлф, либо по интенсивности реакции индуцированной хемиллюминесценции (ХЛ), коэффициент корреляции ДКлф — ХЛлф = 0,96

Таблица 1. Влияние виферона, циклоферона и ликопида на характеристики СРО в лимфоцитах у больных ОРВИ с герпесвирусным инфицированием
Показатели ХЛ лимфоцитов (имп. X 10⁴³)

Группы	n	1 исследование			2 исследование		
		ХЛ макс.	ХЛ мин.	2 ХЛ 1 мин.	ХЛ макс.	ХЛ мин.	2 ХЛ 1 мин.
Низкий уровень СРОлф							
Виферон	17	0,47 ± 0,07	0,10 ± 0,10	41,6 ± 5,9 ²	0,60 ± 0,13	0,05 ± 0,05 ²	68,3 ± 10,8
Циклоферон	14	0,25 ± 0,05 ¹⁻²	0,05 ± 0,04 ¹	18,2 ± 7,1 ¹	0,75 ± 0,24 ³	0,37 ± 0,20	110 ± 36 ³
Ликопид	19	0,37 ± 0,04	0,18 ± 0,05 ²	40,6 ± 7,7 ²	0,58 ± 0,16	0,28 ± 0,13	89,2 ± 26,9
Базисная терапия	8	0,34 ± 0,19	0,03 ± 0,03 ¹	17,3 ± 3,5 ¹	0,70 ± 0,14	0,44 ± 0,07 ³	80,7 ± 12,2 ³
Средний уровень СРОлф							
Виферон	11	1,24 ± 0,15	0,85 ± 0,19	214 ± 44,5 ¹	0,87 ± 0,22	0,57 ± 0,27	151,3 ± 25,9
Циклоферон	14	0,83 ± 0,08 ²	0,48 ± 0,9	148,6 ± 26,1 ²	1,35 ± 0,38 ²	0,90 ± 0,27	172 ± 87,9
Ликопид	13	1,21 ± 0,20	0,89 ± 0,17	229,9 ± 52,8 ¹	0,56 ± 0,22 ^{2,3}	0,38 ± 0,21	105 ± 65,8
Базисная терапия	9	1,07 ± 0,09	0,72 ± 0,09	216,9 ± 25,1 ¹	0,98 ± 0,12	0,57 ± 0,09	202 ± 27,5
Гиперактивация СРОлф							
Виферон	4	1,66 ± 0,63	1,15 ± 0,44 ¹	370 ± 66 ¹	0,90 ± 0,02 ^{2,3}	0,53 ± 0,13	115 ± 3,9 ²⁻³
Циклоферон	2	2,25 ± 0,18 ¹	1,48 ± 0,17 ¹	360,6 ± 48,5 ¹	1,40 ± 0,19 ^{2,3}	0,50 ± 0,03	187 ± 16,3 ^{2,3}
Ликопид	3	1,67 ± 0,17 ¹	0,96 ± 0,22	392,4 ± 42,1 ¹	0,62 ± 0,09 ^{2,3}	0,48 ± 0,08	165 ± 22,8 ^{2,3}
Базисная терапия	3	1,97 ± 0,05 ¹	1,12 ± 0,03 ¹	357 ± 5,1 ¹	2,23 ± 0,27	1,73 ± 0,28 ³	405 ± 116
Здоровые	15	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,2	79,3 ± 23,4			

1 — $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми; 2 — $p < 0,05$ по сравнению с базисной терапией; 3 — $p < 0,05$ по сравнению с острым периодом

[6, 8], а также концентрация интерферона и гормонов адаптации и энергетического метаболизма. Именно эти характеристики и были взяты для оценки метаболического ответа на инфекционный стресс у детей при ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования.

Цель настоящего исследования: представить характеристику метаболического ответа лимфоцитов на инфекционный стресс при респираторно-герпетическом инфицировании и выявить при лечении детей корригирующий эффект иммуномодулирующих препаратов (виферона, циклоферона и ликопида).

Материалы и методы исследования

Обследовано 145 детей в возрасте от 7 мес. до 3 лет, больных ОРВИ как неосложненными формами, так и с бронхолегочными осложнениями, на фоне инфицирования герпесвирусами (30 детей инфицированных ЦМВ, 41 — ВПГ). Из них 41 ребенок с неосложненной респираторно-герпетической инфекцией, 66 детей с бронхолегочными осложнениями ОРВИ на фоне герпеса, и 38 детей с ОРВИ без герпетической инфекции (из них 15 — с неосложненными ОРВИ и 23 — с бронхолегочными осложнениями).

Детям, поступавшим в стационар с 1 дня назначалась базисная терапия, включавшая этиотропные и симптоматические средства. Этиотропная терапия при наличии бактериальных осложнений предусматривала использование антибактериальных препаратов (цефа-

лоспоринов 2—3 поколения, макролидов). В качестве симптоматической терапии в остром периоде ОРВИ использовали спазмолитики (но-шпа, папаверин), жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), сосудосуживающие (нафтизин 0,05%), отхаркивающие (грудные сборы, амброксол) и противокашлевые препараты (стоптуссин). Наряду с базисной терапией больные с респираторно-герпетическими инфекциями получали иммуноориентированные препараты (виферон — производитель ООО «Ферон», циклоферон — НТП «Полисан», ликопид — ЗАО «Пептек»). Виферон (рекомбинантный СС2Ь-интерферон + витамины Е и С) назначали ректально по 150 тыс. МЕ 2 раза в день в течение 5 дней (32 человека). Циклоферон (N — метилглюкаминная соль акридонуксусной кислоты) в инъекциях внутримышечно получали 30 детей. Курс лечения составил 4—5 инъекций в дозе 6—10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7—10 дней по схеме введения препарата на 1, 2, 4, 6, 8 дни. Ликопид (иммуноотропный препарат мурамилдипептидного ряда) получали 35 больных по 1 табл. (1 мг) в день, 10 дней. Группу сравнения составили 20 детей, получавших только базисную терапию.

Интенсивность СРО в лимфоцитах больных детей исследовали методом хемиллюминесценции (ХЛ) с лю-

миолом, индуцированной гидроперекисью [9]. Уровень гормонов в крови (кортизола, АКТГ, СТГ, ТТГ, Т₃, Т₄) характеризовали с помощью метода ИФА, наборы фирмы Хема-Медика. Уровень интерферонов (альфа и гамма) в крови этих же детей определяли модифицированным методом проф. О. А. Аксенова [10].

Результаты и их обсуждение

Интенсивность СРО лимфоцитов определяли по уровню ХЛ (как достоверного критерия состояния СРО). Ранее были показаны изменения интенсивности СРОлф в зависимости от периода болезни и получаемых препаратов [1, 6–8]. Было выявлено несколько вариантов интенсивности СРОлф у больных детей по уровню суммарной хемилюминесценции (ХЛ) за 1 минуту, имеющих: менее 60 имп. $\times 10^{-3}$ — низкий уровень СРО; от 60 до 99 имп. $\times 10^{-3}$ — нормальный уровень СРО; от 100 до 300 имп. $\times 10^{-3}$ — среднеповышенный уровень СРО; и более 300 имп. $\times 10^{-3}$ — гиперповышенный уровень СРО. У больных ОРВИ детей нормальные уровни ХЛлф не были зарегистрированы.

В настоящей работе в остром периоде заболевания с момента поступления все дети были разделены на группы по уровню ХЛлф: у 50% больных детей установлен низкий уровень ХЛлф, у 40% — средневысокий и у 10% — гипервысокий уровень ХЛлф.

У больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования соотношение неосложненных форм ОРВИ и бронхолегочных осложнений было следующим. При низком уровне СРОлф — 38 и 62% случаев соответственно; при средневысоком уровне СРОлф — 49 и 51% случаев; и при гипервысоком уровне СРОлф — 42 и 58% случаев. Ранее [6, 8], у больных ОРВИ детей без герпетического инфицирования наблюдали соотношение неосложненных форм ОРВИ и бронхолегочных осложнений: при низком уровне СРОлф — 38 и 62% случаев соответственно; при среднем — 62 и 38% случаев; при гипервысоком уровне СРОлф — 26 и 74% соответственно.

Уровни суммарной ХЛлф (отражающей интенсивность СРОлф) достоверно отличались от нормы в группах больных с низким, средним и гипервысоким уровнем СРОлф (табл. 1). Установленная вариабельность метаболического ответа при ОРВИ у детей определяет возможность направленной коррекции процессов СРО при применении иммунотропных препаратов. Группы детей, получавших препараты виферона, циклоферона и ликопида были репрезентативны по возрасту, срокам заболевания и тяжести течения ОРВИ. Оценка эффективности иммунотропных препаратов проводилась в сравнении с базисной терапией.

При использовании базисной терапии в периоде ранней реконвалесценции можно было отметить достоверную нормализацию процессов СРО только в группе с низким уровнем ХЛ, тогда как в группах со средней и гипервысокой интенсивностью ХЛлф показатели СРО оставались достоверно выше нормы.

При применении интерферозамещающего препарата — виферона (в состав которого входили витамины антиоксидантного действия С и Е), отмечена тенденция к нормализации процессов СРО в периоде ре-

конвалесценции по сравнению с острым периодом в группах больных с низким и гипервысоким уровнями ХЛлф (от $41,6 \pm 5,9$ до $68,3 \pm 10,8$ имп. $\times 10^{-3}$; и от 370 ± 66 до $115 \pm 3,9$ имп. $\times 10^{-3}$ соответственно). У больных со средним уровнем СРО показатели ХЛлф оставались выше нормы, хотя снижались относительно острого периода (от $214 \pm 44,5$ до $151,3 \pm 25,9$ имп. $\times 10^{-3}$) (табл. 1).

Аналогичные результаты получены при использовании циклоферона (индуктора синтеза интерферона), который обеспечивал нормализацию ХЛлф в группах с низким уровнем СРО (с $18,2 \pm 7,1$ до 110 ± 36 имп. $\times 10^{-3}$) и достоверно снижал интенсивность СРОлф у больных с гипервысоким уровнем ХЛлф до средневысокого уровня (с $360,6 \pm 48,5$ до $187 \pm 16,3$ имп. $\times 10^{-3}$), обеспечивая микробицидную защиту (табл. 1).

Ликопид, препарат полученный из лизатов бактериальных мембран, приводил к нормализации процессов СРО у больных с низким и средним уровнем ХЛлф (от $40,6 \pm 7,7$ до $89,2 \pm 26,9$ имп. $\times 10^{-3}$; и от $229,9 \pm 52,8$ до $105 \pm 65,8$ имп. $\times 10^{-3}$ соответственно); достоверному снижению по сравнению с острым периодом у больных с гипервысоким уровнем ХЛлф (от $392,4 \pm 42,1$ до $165 \pm 22,8$ имп. $\times 10^{-3}$) (табл. 1). Исследования, проведенные с использованием иммунотропных препаратов свидетельствуют о целесообразности их применения, так как они обеспечивают нормализацию метаболических характеристик у больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования.

Известно, что уровни интерферонов (Х и у) отражают этапность инфекционного процесса. Высокий уровень СХ-интерферона в остром периоде и повышение концентрации у-интерферона к 7 дню болезни характеризуют эффективность собственной противовирусной защиты организма. Сравнение концентраций (Х-интерферона (СХ-Иф) в крови обследованных больных в остром периоде выявило незначительный рост до $8,5 \pm 1,3$ МЕ/мл и $7,2 \pm 1,8$ МЕ/мл (у детей со средним и гипервысоким уровнями СРО в остром периоде) при норме $5,6 \pm 0,9$ МЕ/мл.

Рост уровня у-интерферона (у-Иф) достоверно коррелировал с интенсивностью СРОлф (коэффициент корреляции = 0,76). Концентрация у-Иф в остром периоде респираторно-герпетической инфекции была достоверно выше нормы $13,4 \pm 3,5$ МЕ/мл, $18,5 \pm 3,2$ МЕ/мл, $21,7 \pm 4,3$ МЕ/мл (у больных с низким, средним и гипервысоким уровнями ХЛлф) при норме $4,1 \pm 0,2$ МЕ/мл (табл. 2). После базисной терапии, в периоде реконвалесценции, существенная тенденция к повышению концентрации (Х-Иф) отмечена только у больных с низким уровнем СРО. Применение виферона, носителя (Х2Ь-Иф) обеспечивало рост концентрации СХ-Иф в крови в 2–5 раз (особенно у больных со средневысоким и гипервысоким уровнями СРОлф) по сравнению с детьми, не получавшими иммунотропных препаратов. Активно проявил себя циклоферон, являющийся индуктором интерферона, что отразилось в росте концентрации (Х-Иф) в 3–5 раз (во всех трех группах по уровню ХЛ) по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. Кон-

Таблица 2. Уровень интерферонов От и у в крови больных ОРВИ с герпесвирусным инфицированием с различным уровнем СРОлф. после терапии иммуномодуляторами

Группы	n	Концентрация ИФН в крови (МЕ/мл)			
		Острый период		Период реконвалесценции	
		Альфа-	Гамма-	Альфа-	Гамма-
Низкий уровень СРОлф					
	36	6,5 ± 1,4	13,4 ± 3,5 ¹		
Виферон	16			13,4 ± 3,5	10,5 ± 2,9 ¹
Циклоферон	13			20,4 ± 3,3 ^{1-2,3}	13,7 ± 2,4 ¹
Ликопид	19			9,6 ± 1,3	7,2 ± 1,8
Базисная терапия	15			7,8 ± 2,1	9,3 ± 1,6 ¹
Средний уровень СРОлф					
	32	7,2 ± 1,8	18,5 ± 3,2 ¹		
Виферон	12			23,6 ± 1,9 ^{b,2,3}	12,9 ± 1,1 ¹
Циклоферон	14			28,6 ± 3,33	13,8 ± 2,3 ¹
Ликопид	13			8,5 ± 3,73	7,2 ± 1,8 ^{b,3}
Базисная терапия	12			6,5 ± 1,4	11,2 ± 1,7 ¹
Гиперактивация СРОлф					
	9	8,5 ± 1,3	21,7 ± 4,3 ¹		
Виферон	4			28,6 ± 8,3	13,7 ± 2,6 ^{1,3}
Циклоферон	3			29,9 ± 7,5	13,4 ± 3,5 ^{b,3}
Ликопид	3			8,2 ± 1,3	6,5 ± 1,4 ³
Базисная терапия	3			6,1 ± 1,8	10,5 ± 2,9 ³
Практически здоровые дети					
«Норма»	20	5,6 ± 0,9	4,1 ± 0,2		

1 — $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми, 2 — $p < 0,05$ по сравнению с базисной терапией, 3 — $p < 0,05$ по сравнению с острым периодом

центрация у-Иф оставалось повышенной в 2 раза относительно нормы как при применении базисной терапии, так и при дополнении ее вифероном или циклофероном. Ликопид наименьшим образом оказывал влияние как на уровень (Х-Иф, так и у-Иф в крови, что, по-видимому, обусловлено его биологическими свойствами (лизат бактериальных мембран, не участвующих в формировании интерферонового статуса при вирусных инфекциях). Тенденция к повышению уровня у-Иф при терапии ликопидом отмечена только у больных с низким уровнем ХЛлф. (табл. 2)

Установленные нами в предыдущие годы корреляционные зависимости между интенсивностью СРО и концентрацией гормонов адаптации и энергетического обмена у детей с ОРВИ [6, 8] позволяют предположить возможное влияние иммуотропных препаратов на процессы метаболической адаптации по показателю гормонального статуса. В остром периоде ОРВИ у больных с низкой интенсивностью СРОлф был достоверно повышен уровень СТГ (в 8 раз) и снижен уровень АКТГ (табл. 3). У больных со средним уровнем СРО была повышена как концентрация кортизола, так

и уровень СТГ в 2 раза и снижен уровень АКТГ.

У больных с гипервысоким уровнем СРОлф на фоне повышенной концентрации кортизола, достоверно снижалась концентрация ТТГ и Т₃. На фоне базисной терапии у больных с низким уровнем СРОлф нормализовалась концентрация СТГ в крови, но повышалась концентрация АКТГ и ТТГ, т. е. имела место смена гормональной регуляции СТГ на АКТГ (табл. 3).

У больных со средним уровнем СРОлф также нормализовались уровни СТГ и кортизола, возрастала концентрация АКТГ и Т₃, тогда как у детей с гипервысоким уровнем СРОлф концентрация кортизола оставалась повышенной, и достоверно возрастали концентрации СТГ и АКТГ. То есть, при базисной терапии отмечен рост концентрации АКТГ во всех обследованных группах; но если у больных с низким и средневысоким уровнем СРОлф регуляция реакций адаптации наряду с АКТГ осуществлялась тиреоидными гормонами, то у больных с гипервысоким уровнем СРОлф наблюдали одновременное участие в регуляторных процессах и АКТГ и СТГ (табл. 3). При использовании виферона, повышенная в остром периоде концентрации АКТГ снижалась незначительно; тогда как при терапии циклофероном и ликопидом имело место достовер-

Таблица 3. Уровень гормонов в крови больных ОРВИ с герпесвирусным инфицированием с различным уровнем СРОлф после терапии иммуномодуляторами

Исследованные Острый период гормоны	Период реконвалесценции после использованной терапии				
	Базисная	Виферон	Циклоферон	Ликопид	
	Низкий уровень СРОлф				
<i>n</i>	36	15	16	13	19
Кортизол (нмоль/л)	630 ± 87	514 ± 111	509 ± 132	576 ± 98	478,5 ± 102
СТГ (нг/мл)	44,7 ± 18,3 ¹	4,8 ± 1,2 ^{3,1}	5,8 ± 1,1 ³	3,9 ± 1,0 ³	6,1 ± 1,3 ^{1,3}
АКТГ (нг/л)	14,3 ± 1,9 ¹	25,8 ± 3,5 ³	20,5 ± 4,1	16,1 ± 2,9	15,3 ± 1,1 ²
ТТГ(мкЕ/мл)	1,4 ± 0,5 ¹	2,3 ± 0,9 ^{1,3}	1,9 ± 0,6	2,1 ± 0,7 ^{1,3}	1,5 ± 0,9 ¹
Т ₃ (нмоль/л)	1,95 ± 0,4	2,4 ± 0,2 ^{1,3}	1,6 ± 0,3 ^{1,2}	2,1 ± 0,2 ¹	1,8 ± 0,5
Т ₄ (нмоль/л)	127,3 ± 10,4	89,2 ± 17,5 ¹	101 ± 16,7	98,5 ± 23,2	109,2 ± 34,3
	Средневысокий уровень СРОлф				
<i>n</i>	32	12	12	14	13
Кортизол (нмоль/л)	787,8 ± 171,4 ¹	422,5 ± 134 ^{1,3}	546 ± 95	573 ± 43	518,6 ± 101
СТГ (нг/мл)	15,6 ± 2,3 ¹	4,8 ± 0,9 ³	5,7 ± 2,3 ³	6,1 ± 1,2 ³	7,7 ± 3,6 ^{1,3}
АКТГ (нг/л)	14,1 ± 2,2 ¹	25,8 ± 2,5 ^{1,3}	17,4 ± 3,2	16,8 ± 1,4	14,7 ± 1,2 ¹
ТТГ(мкЕ/мл)	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,4 ¹	1,2 ± 0,4
Т ₃ (нмоль/л)	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,4 ¹	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,3	1,5 ± 0,7
Т ₄ (нмоль/л)	108,1 ± 11,4	96,7 ± 15,3	112,5 ± 32,1	98,1 ± 12,2	116,5 ± 25,1
	Гипервысокий уровень СРОлф				
<i>n</i>	9	3	4	3	3
Кортизол (нмоль/л)	1002,5 ± 64,3 ¹	771 ± 172 ^{1,3}	309 ± 75 ^{1,2,3}	579,3 ± 45,8 ²	496 ± 67 ²
СТГ (нг/мл)	4,6 ± 1,3	9,8 ± 1,7 ^{1,3}	4,2 ± 1,3 ^{1,2}	6,3 ± 0,5	5,4 ± 0,4 ²
АКТГ (нг/л)	20,8 ± 3,7	31,6 ± 1,4 ^{1,3}	22,4 ± 2,3	15,2 ± 0,6 ¹	17,5 ± 0,8
ТТГ (мкЕ/мл)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,7 ¹	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,5
Т ₃ (нмоль/л)	1,4 ± 0,4	1,1 ± 0,45 ¹	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,7 ¹
Т ₄ (нмоль/л)	103,6 ± 23,5	97,6 ± 14,7	112 ± 43	101,5 ± 13,4	108 ± 15
Уровень гормонов у практически здоровых детей					
Кортизол	СТГ	АКТГ	ТТГ	Т₃	Т₄
560 ± 22,7	5,6 ± 0,9	19,5 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,1	107,5 ± 3,6

1 — $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми, 2 — $p < 0,05$ по сравнению с базисной терапией, 3 — $p < 0,05$ по сравнению с острым периодом

ное снижение уровня АКТГ в крови. При терапии циклофероном у больных с низким и средним уровнем СРО достоверно снижалась до нормы концентрация СТГ, повышались концентрации ТТГ и Т₃, ответственные за энергетический метаболизм. При назначении ликопида у больных со средним уровнем СРО понижались концентрации ТТГ и Т₃, а у больных с гипервысоким уровнем СРО повышалась концентрация Т₃ по сравнению с базисной терапией (табл. 3). Таким образом, применение иммуотропных препаратов (виферона, циклоферона и ликопида) обеспечивало «мягкую» нормализацию гормонального фона во всех группах больных с разным уровнем СРОлф.

При сравнении длительности и выраженности основных симптомокомплексов (лихорадки, интоксика-

ции и катарального синдрома) у детей с неосложненными респираторно-герпетическими инфекциями (табл. 4) наиболее выраженный положительный эффект был отмечен при применении виферона и циклоферона (достоверное снижение длительности лихорадки и интоксикации), а с циклофероном — и длительности катарального синдрома. При респираторно-герпетических инфекциях, осложненных бронхитами, достоверный положительный эффект наблюдали при применении не только виферона и циклоферона, но и ликопида.

При ОРВИ на фоне герпеса, осложненных пневмониями достоверный положительный эффект можно было отметить при использовании в терапии циклоферона и ликопида, меньше — виферона. Использование

Таблица 4. Результаты лечения больных неосложненными формами ОРВИ на фоне герпесвирусного инфицирования

Препарат	n	Длительность проявлений заболевания в днях		
		Лихорадка	Интоксикация	Катаральный с-м
Неосложненные формы ОРВИ и гриппа				
Базисная терапия	10	5,4 ± 0,4	6,6 ± 0,75	6,0 ± 0,49
Виферон	14	4,0 ± 0,2*	4,4 ± 0,37*	4,8 ± 0,9
Циклоферон	13	2,6 ± 0,4*	3,2 ± 0,23*	4,5 ± 0,5*
Ликопид	10	4,7 ± 0,61	5,5 ± 0,75	5,2 ± 0,65
Осложненные формы ОРВИ				
Базисная терапия	Бронхит(6)	5,9 ± 0,3	8,56 ± 0,45	10,1 ± 0,54
	Пневмония(5)	7,75 ± 0,89	10,7 ± 0,8	12,25 ± 0,85
Виферон	Бронхит(4)	5,1 ± 0,6	7,4 ± 0,51*	8,3 ± 0,7*
	Пневмония (4)	6,3 ± 0,47	8,9 ± 0,7*	11,2 ± 0,34
Циклоферон	Бронхит(4)	4,1 ± 0,7*	5,2 ± 0,43*	6,17 ± 0,49*
	Пневмония(4)	5,75 ± 0,48*	7,93 ± 0,3*	9,1 ± 0,71*
Ликопид	Бронхит(6)	5,71 ± 0,85	6,21 ± 0,96	5,3 ± 0,82
	Пневмония(5)	6,12 ± 0,9	6,67 ± 0,32*	9 ± 0,56*

* — $p < 0,05$ — достоверные отличия от группы сравнения ликопида наиболее целесообразно при осложненном течении ОРВИ, так как его применение позволяет избежать повторных бактериальных осложнений, что не просматривалось при применении виферона и циклоферона (табл. 4).

Оценивая эффективность иммуномодулирующей терапии, был разработан дифференцированный подход к назначению иммуностропных препаратов (виферона, циклоферона и ликопида) больным детям с неосложненными и осложненными формами респираторно-герпетической инфекции:

■ При неосложненных формах ОРВИ на ранних сроках заболевания показано стартовое использование виферона.

■ Больным с нарушениями в неврологическом статусе, фебрильными судорогами, неоднократно получавшим виферонотерапию и переносящим неосложненные формы ОРВИ или ОРВИ с бронхитами показано применение циклоферона.

■ Больным детям, поступившим на поздних сроках от начала заболевания, переносящим осложненные формы ОРВИ (пневмонии), прошедших повторные курсы антибиотикотерапии, предрасположенных к формированию бактериальных очагов инфекции, показан ликопид.

Литература:

1. Характеристика липидного состава, интенсивности перекисного окисления липидов и АТФазной активности лимфоцитов / В. В. Иванова и др. // *Вопр. мед. хим.* — 1987. — № 2. — С. 132—136.
2. Степень нормализации некоторых биохимических характеристик эритроцитов и плазмы крови у детей в периоде реконвалесценции после ОРВИ / В. В. Иванова и др. // *Сб. науч. труд. «Детские инфекции».* — Л., 1990. — Вып. 2. — С. 39—45.

3. Иванова В. В. Применение витаминов антиоксидантного действия, коррекция процессов перекисного окисления липидов у детей при ОРВИ / В. В. Иванова, Л. В. Говорова, О. В. Тихомирова // *Сб. науч. труд. «Детские инфекции».* — СПб., 1991. — Вып. 3. — С. 45—54.
4. Дубинина Е. Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии* / Под ред. И. Г. Щербака. — С.-Пб.: Изд. С.-Пб. ГМУ., 1998. — С. 386—398.
5. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // *Вопр. мед. химии.* — 2001. — Т. 47. — № 6. — С. 561—581.
6. Говорова Л. В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — С.-Пб., 2002. — 48 с.
7. Опыт местного использования биоантиоксидантного препарата в комплексной терапии инфекционных заболеваний ротоглотки у детей / В. В. Иванова и др. // *Педиатрия.* — 1998. — № 2. — С. 73—76.
8. Иванова В. В. Варианты биохимического ответа лимфоцитов на инфекционный процесс / В. В. Иванова, Л. В. Говорова, О. В. Тихомирова // *Мед. Акад. журн.* — 2003. — Т. 3. — № 4. — С. 47—58.
9. Иванова В. В. Изобретение. Способ определения показаний для антиоксидантной терапии у детей при инфекционной патологии / В. в. Иванова, Л. В. Говорова, Е. Н. Вершинина // *Приоритетн. справка 2004122722/15(024445)* от 23.07.2004, решение о выдаче патента от 28.12.05.
10. Метод количественной гемадсорбции для титрования интерферона в организме мышей и человека / О. А. Аксенов, А. А. Смородинцев, Д. А. Гвоздилова, В. И. Руденко // *Проблемы патогенеза и иммунологии респираторных вирусных инфекций.* — Л., 1969. — Т. I. — С. 156