

УДК 616.233-007.272-06:616.988.7:616.2-022.6-053.2

О. М. Охотнікова, І. В. Дзюблик, С. М. Руденко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Актуальні респіраторні віруси як індуктори бронхообструктивних захворювань у дітей і можливості антивірусної терапії

Ключові слова: актуальні респіраторні віруси, обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, Ергоферон, діти перших 6 років життя.

Порушення бронхіальної прохідності є однією з найчастіших проблем у педіатричній практиці. Причини її численні, проте найчастіше бронхообструкція виникає при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ), які у дітей раннього віку можуть бути значно важливішим фактором ризику бронхіальної обструкції, ніж атопія. Частою причиною тяжких випадків обструктивного бронхіту (ОБ) і бронхіоліту в перші роки життя дитини в зимові місяці року є респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ). Тяжкий бронхіоліт у 30–40 % випадків поєднується з високою імовірністю бронхіальної астми (БА), в генезі та розвитку загострень якої особливе значення приділяється респіраторним вірусам взагалі [3, 7, 16].

Відомо, що впродовж життя на людину впливають численні алергени, як неінфекційні, так і інфекційні, серед яких слід відзначити 1 000 видів бактерій і рикетсій, 500 різновидів грибів, 200 видів гельмінтів та 500 видів різноманітних вірусів. Нині описано близько 200 респіраторних вірусів, здатних спричинювати хвороби органів дихання у людини. Лише за останнє десятиріччя ідентифіковано 6 нових респіраторних вірусів: метапневмовірус, коронавірус – збудник SARS (тяжкого гострого респіраторного синдрому), коронавіруси NL63 і HKU1, вірус парагрипу 4 і бокавірус [16], що відображено у таблиці 1.

Новітні технології ідентифікації респіраторних вірусів засвідчили, що віруси, особливо риновіруси (РВ) обумовлюють високу частоту обструктивних порушень. РВ, як і РСВ, у дітей підвищує ризик розвитку БА у разі помірної або тяжкої інфекції нижніх дихальних шляхів. РСВ викликає більш тяжкі захворювання, особливо у поєднанні з бокавірусом людини [16]. Бронхіоліт при РВ-інфекції має легший перебіг, ніж при РСВ-інфекції.

Спектр збудників ГРВІ, очевидно, значно ширший, оскільки навіть при застосуванні сучасних методів лабораторної діагностики вдається розшифрувати етіологію лише 70 % усіх випадків захворювання [16, 41].

Відомо, що респіраторні віруси здатні індукувати алергічні реакції, що найчастіше проявляються обструкцією дихальних шляхів та обтяженням перебігу хронічних захворювань органів дихання, у тому числі БА [13, 16]. На тлі грипу та ГРВІ у дітей часто з'являються або загострюються симптоми алергії (алергічний риніт, БА, атопічний дерматит), що пов'язано з особливостями збудника та імунного реагування організму дитини на інфекцію, а також з використанням різних лікарських препаратів. Доведено, що РСВ-інфекція, перенесена у ранньому дитячому віці, є значущим фактором ризику розвитку БА у більш пізні періоди дитинства [40].

Таблиця 1
Сучасна етіологічна структура ГРВІ у дітей [Е. І. Бурцева, 2013; http://www.gcgje.ru/operative_2013/ORVI-Gr.pdf]

Класичні збудники	Нові та класичні збудники, що повернулися	Нові збудники
Вірус грипу (А, В і С) РСВ (А і В) Вірус парагрипу (1, 2, 3, 4А, 4В) Аденовіруси (> 51 типу) Риновіруси (> 100 типів) Коронавіруси (229Е, ОС43)	Коронавіруси: • SARS (2003) • NL63 (2007) • HKU1 (2005) • MERS-CoV (2013; 66/157) Риновірус тип С (2007) Аденовірус тип 14 (2007)	Метапневмовірус (2001) Бокавірус (2005) Мімівірус (2007) KI і WU Поліомавіруси (2007) Мелака вірус (2007) Merce Cell Поліомавірус (2009) Вірус грипу А (H1N1) pdm09 (2009)

За даними сучасних досліджень [3, 21, 22], до 85 % усіх загострень БА та епізодів свистячих хрипів (wheezing) у дітей етіологічно пов'язані з респіраторними вірусами. Вони не тільки спричинюють загострення БА, але й значно ускладнюють та пролонгують його перебіг. У хворих на БА із симптомами ГРВІ спостерігаються більш виражені порушення вентиляційної функції легень та лабораторних ознак запальної реакції [41]. Так, у дослідженні G. Cirrandi [39], в яке було включено 117 дітей віком ($4,02 \pm 1,0$) року, було продемонстровано, що епізоди ГРВІ були частішими і тяжчими у дітей з алергією порівняно з дітьми без алергічної патології. Тривалість лікування дітей з алергічними проявами становила 8,92 дня порівняно з 4,85 дня у дітей групи порівняння. З іншого боку, респіраторні віруси — це не тільки тригери загострення БА, але і важливий фактор формування гіперреактивності дихальних шляхів незалежно від наявності спадкової схильності до atopії, яка може зберігатися після перенесеної ГРВІ протягом 3–11 тиж [48, 49].

За даними досліджень [38, 41, 51], у дітей молодшого віку респіраторні інфекції, зумовлені РСВ, є найчастішою причиною появи свистячих хрипів і виявляються у 40–70 % випадків wheezing. При цьому вони більше розглядаються як фактор, що підвищує ризик формування БА. Результати масштабного проспективного дослідження [50] свідчать про те, що РСВ-бронхіоліт є найвагомим фактором ризику розвитку не лише БА, але й atopії взагалі у дітей віком до 3 років.

Значна роль у загостренні БА належить РВ [44, 52]. За даними досліджень [23, 41, 49, 54], він виявляється у 45–80 % випадків загострень БА у дітей віком старше 2 років. У дослідженні S. Kling [48] РВ було виявлено у 82 % дітей віком 4–12 років, що поступили до відділення реанімації з приводу тяжкого загострення БА.

Віруси грипу, парагрипу та аденовіруси, за даними досліджень [46], виявлялися у 7–8 % випадків бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей. Віруси парагрипу часто виявляють одночасно з вірусом грипу А та аденовірусами, що сприяє тяжкому перебігу ГРВІ [41].

Розширення спектру респіраторних вірусів за рахунок нових коронавірусів людини (NL63 і HKU1), метапневмовірусу і бокавірусу І типу, що були ідентифіковані за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 2001–2006 рр., сприяло проведенню великої кількості досліджень, які продемонстрували їх здатність зумовлювати виникнення БОС.

Коронавіруси людини (РНК-вмісні) відомі з кінця 1960-х років, коли були виявлені штами 229Е та ОС43. Було встановлено, що дані віруси провокують ГРВІ переважно легкого перебігу, ураження нижніх відділів дихальної системи фіксували лише у недоношених дітей та дітей з хронічною патологією дихальної системи [53]. Виявлення у 2002 р. тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome; SARS), спричиненого коронавірусом (SARS-коронавірус), сприяло відновленню інтересу до збудників даної групи. Згодом було виявлено два нових

коронавіруси — HKU1 та NL63. За даними досліджень [46, 47], коронавірус NL63 виявляли у 1,3–3,81 %, а коронавірус HKU1 — у 2,21 % випадків wheezing у дітей. Коронавірус типу NL63 часто асоціюється з розвитком гострого стенозуючого ларинготрахеїту, ймовірність розвитку якого у 6,6 раза вища ніж у NL63-негативних дітей [42]. Враховуючи наявність у 7,3 % випадків дебюту БА несправжнього крупу [21], роль коронавірусної інфекції у розвитку БА може бути недооціненою.

Метапневмовірус людини (РНК-вмісний) вперше був виявлений та ідентифікований методом ПЛР у 2001 р. у Голландії у дітей з ураженням нижніх дихальних шляхів. Зазвичай він уражає дітей віком до 5 років, причому найтяжчий перебіг ця інфекція має у перші 2 роки життя. У разі БОС він виявлявся у 6,15–7,8 % випадків [46, 47].

Бокавірус людини (ДНК-вмісний) вперше ідентифікований методом ПЛР у дітей з інфекцією верхніх дихальних шляхів у 2005 р. у Швеції. На сьогодні відомо 4 типи вірусу, але лише І тип пов'язують із захворюваннями дихальної системи [43]. Бокавірус І типу найчастіше зустрічається у дітей віком від 1 до 3 років, а частота його виявлення при БОС у дітей цього віку коливається в межах 11,56–13,8 % випадків [45–47].

Загальними клінічними рисами вищезазначених респіраторних вірусів є висока чутливість до них і переважне ураження дітей перших 5 років життя, у яких вони спричинюють різноманітні клінічні прояви — від малосимптомних і легких форм до тяжких уражень верхніх (гострий стенозуючий ларинготрахеїт) і нижніх дихальних шляхів (бронхіоліт, альвеоліт, пневмонія). Особливістю цих вірусів є також висока (20–50 %) частота вірусно-вірусних ко-інфекцій. До 6–10 років життя майже усі діти формують до них антитіла.

Остаточна роль нових респіраторних вірусів у виникненні БОС продовжує з'ясовуватися. Досліджень щодо виявлення метапневмовірусу, бокавірусу І типу, коронавірусів NL63 та HKU1 у дітей молодшого віку з гострою та хронічною бронхообструкцією в Україні не проводилося.

Мета дослідження — ідентифікація нових респіраторних вірусів у дітей перших 6 років життя з БОС.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2012–2014 рр. у дослідження було включено 125 дітей віком від 3 міс до 6 років (середній вік ($36,3 \pm 2,46$) міс), з них хлопчиків — 84 (67,2 %), дівчаток — 41 (32,8 %). Дітей віком до 1 року було 10 (8,0 %), від 1 до 3 років — 57 (45,6 %), старше 3 років — 58 (46,4 %). З діагнозом БА було 50 (40,0 %) дітей, з повторними епізодами ОБ — 75 (60,0 %). До групи контролю було залучено 12 практично здорових дітей віком від 5 міс до 6 років. Діти обстежувалися і лікувалися в стаціонарі НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Більшість хворих обох груп спостереження мали різноманітні поєднані захворювання, що наведено в таблиці 2. Дані табл. 2 свідчать про високий рівень поєднаної ранньої atopічної патології, особливо АР, як прояву бурхливого atopічного маршу і значну частоту патології

Поширеність коморбідної патології у дітей з повторними епізодами ОБ і БА

Таблиця 2

Нозологічна форма	Діти з повторними епізодами ОБ (n = 50)		Діти з БА (n = 75)		Достовірність розбіжностей
	Абс. число	%	Абс. число	%	
У поєднанні з АР	26	52*	17	22,7*	p < 0,05
У поєднанні з АД	7	14	8	10,6	p > 0,05
У поєднанні з АР і АД	3	6	3	4	p > 0,05
Всього дітей з atopією	36	72	28	37,3	p < 0,05
Хронічні хвороби ЛОР-органів (тонзиліт, аденоїдит)	19	38	24	32	p > 0,05
Недостатність кардії, рефлюкс-езофагіт	10	20*	5	6,7*	p < 0,05
Гастрит, гастродуоденіт, ДЖВШ	7	14*	3	4*	p < 0,05
Всього дітей з патологією ШКТ	17	34	8	10,7	p < 0,05

Примітки: * достовірність різниці між показниками хворих на повторні епізоди ОБ і БА (p < 0,05); АР – алергічний риніт; АД – atopічний дерматит; ДЖВШ – дискінезія жовчовивідних шляхів; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ШКТ у дітей з БА, при якій вона відзначається у 3 рази частіше, ніж у дітей з повторними епізодами ОБ.

Верифікація діагнозів і лікування дітей з ОБ та БА проводилися згідно з відповідними протоколами. Діагноз БА встановлювався згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма у дітей» (Наказ № 868 МОЗ України від 08.10.2013) [29]. Діагноз ОБ встановлювався згідно з «Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (Наказ МОЗ України № 18 від 13.12.2005) [24].

У всіх хворих проводили загальноклінічні дослідження, серед яких: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівня сироваткового загального IgE. Для виявлення респіраторних вірусів проводився забір біоматеріалу у вигляді мазка з носової порожнини. Матеріал відбирали у повній відповідності до вимог методичних рекомендацій «Порядок відбору, транспортування і зберігання матеріалу для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції» (Наказ № 662 МОЗ України від 30.07.2013) [23].

Мазки з носа відбирали сухим стерильним зондом, після чого робочу частину зонда поміщали в стерильну одноразову мікропробірку зі спеціальним транспортним середовищем та частиною зонду, яку поміщали у холодильну камеру за температури 15–18 °С. Надалі матеріал для дослідження транспортували у контейнерах з холодоагентом до вірусологічної лабораторії кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. Виявлення та ідентифікацію респіраторних вірусів здійснювали за допомогою методу мультиплексної ПЛР в реальному часі для виявлення наступних респіраторних вірусів людини: РНК РСВ (human Respiratory Syncytial virus, hRSv), метапневмовірусу (human Metapneumovirus, hMpv), вірусів парагрипу 1, 2, 3, 4 типів (human Parainfluenza virus, hPiv-1–4), коронавірусів (human Coronavirus, hCov), РВ (human Rhinovirus, hRv), ДНК аденовірусів групи В, С і Е (human Adenovirus В, С, Е, hAv), бокавірусу (human Bocavirus, hBov) у клінічному

матеріалі методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією «АмпліСенс ОРВИ. Скрин-FL» (Росія). Ампліфікацію здійснювали на Rotor G 6000 Corbett Research (Австралія).

Результати та їх обговорення

За даними молекулярно-генетичного дослідження респіраторні віруси у клінічному матеріалі були ідентифіковані у 103 (82 %) дітей з БОС. Структура збудників ГРВІ і частота їх виявлення у дітей з повторними епізодами ОБ та БА наведена на рисунку 1 і в таблиці 3.

З даних рисунку 1 видно, що як у пацієнтів з повторними епізодами ОБ, так і у дітей із загостренням БА найчастіше виявлявся бокавірус І типу – 39,3 %.

Як свідчать дані таблиці 3, у хворих з повторними епізодами ОБ частота виявлення бокавірусу становила 25 % випадків, тоді як у дітей з БА бокавірус виявлявся у 58,4 % випадків. Частота виявлення бокавірусів вірогідно значимо не відрізнялась між дітьми з повторними епізодами ОБ та БА (p > 0,05), але клінічно значущу відмінність все-таки було встановлено. Другим за частотою ідентифікації був метапневмовірус, який виявлявся у 10,7 % дітей. РВ та РСВ були виявлені у 7,1 % дітей кожен. У 3,6 % випадків ідентифіковано віруси парагрипу 1 і 3 типів, у 3,6 % випадків зафіксовано ко-інфекцію (метапневмовірусу і вірусу парагрипу 1 типу).

При розподілі частоти ідентифікації респіраторних вірусів залежно від віку (рис. 2) було виявлено 80–85,7 % позитивних проб у дітей віком старше 1 року, тоді як у хворих віком до 1 року кількість позитивних проб на наявність збудників ГРВІ становила 50 %, але статистично значущі показники не відрізнялися (p > 0,05).

Слід зазначити, що за даними дослідження, проведеного О. Я. Дзюблик і співавт. (2013) за тією самою методикою, за участю 116 дорослих хворих [8] у 60 % (51,7 ± 4,6) виявлено вірусні збудники. Найбільшу етіопатогенетичну значущість в індукції загострення БА продемонстрував РВ – у 55,0 % випадків. Значно рідше виявлявся бокавірус – у 10,0 % випадків, метапневмовірус – 8,3 %, РСВ – 6,7 %, віруси грипу

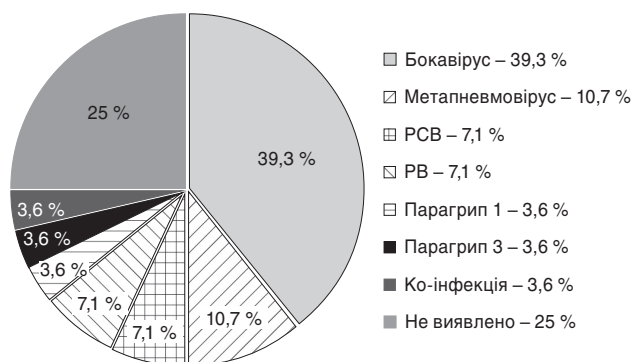


Рис. 1. Етіологічна структура ГРВІ у дітей з повторними епізодами ОБ та хворих на БА

А і В – 5,0 % кожний, коронавірус – 3,4 %, аденовірус і вірус парагрипу – 3,3 % кожний.

Респіраторні віруси виявлялися цілорічно. У матеріалі, що відбирався навесні 2012 р., віруси виявлялися у 100 % випадків, влітку – 86 %, восени віруси були ідентифіковані у 75 % дітей, тоді як взимку – лише у 40 % випадків (рис. 3).

Відносний ризик (Relative Risk, RR) $RR = 2,3$ (95 % CI 0,9–6,2), тобто загострення БА у дітей у 2,3 раза частіше були пов'язані з бокавірусною інфекцією порівняно з хворими на ОБ. Також у дітей із загостренням БА були виявлені метапневмовірус та РВ у 8,3 % випадків. У дітей з ОБ спектр респіраторних вірусів був значно ширшим. Метапневмовірус, РСВ та віруси парагрипу ідентифіковані у 12,5 % дітей, РВ та ко-інфекція – у 6,25 % випадків ОБ.

Клінічна картина у дітей обох груп суттєво не відрізнялася і характеризувалась клінічними проявами респіраторної інфекції, бронхообструкції, явищами дихальної недостатності різного ступеня, помірними проявами інтоксикаційного синдрому. Температура найчастіше фіксувалася у межах нормальних показників чи на субфебрильному рівні. В загальному аналізі крові відмічався нормальний рівень лейкоцитів або помірний лейкоцитоз ($9,23 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$) з лімфоцитозом ($58,5 \pm 3,4$ %). Рівень же загального IgE достовірно відрізнявся. У дітей з повторними епізодами ОБ він

становив $59,6$ (95 % CI 14,6–184,3) МО/мл, у дітей з БА – $280,6$ (95 % CI 86,8–474,4) МО/мл ($p \leq 0,05$).

При порівнянні тривалості БОС було виявлено статистично значущі відмінності. Так, у хворих з повторними епізодами ОБ термін клінічної вираженості БОС становив 2,7 (95 % CI 2,3–3,1) дня, тоді як у дітей із загостренням БА – 5,3 (95 % CI 4,1–6,4) дня ($p < 0,0001$).

Схожі результати отримано вітчизняними вченими О. Б. Надрагою і співавт. (2013) у 47 дітей віком від 6 міс до 5 років, хворих на ГРВІ, яка у 78,7 % з них клінічно проявлялась у вигляді синдрому несправжнього крупу. Генотип респіраторних вірусів у назальних змивах виявлено у 65 % дітей, причому найбільше – бокавірус. Асоціації збудників частіше виявляли у дітей старшого віку порівняно з дітьми до 3 років [17].

У 14 дітей ідентифіковані вірусні ко-інфекції, які майже у половини хворих охоплювали 3 інфекції – аденовірус, РСВ і метапневмовірус.

У 7 (14 %) з обстежених дітей за показаннями була проведена бронхоскопія. Більша тривалість бронхообструкції у хворих на БА порівняно з пацієнтами з ОБ була обумовлена затяжним відкашлюванням мокротиння, а в 14 % з 7 дітей самостійна евакуація мокротиння не відбулася, що потребувало проведення лікувально-діагностичної бронхоскопії. Причому у 71,4 % дітей, які перенесли активну бронхосанацію, виявлено бокавірус і метапневмовірус, що підвищує імовірність потреби активної бронхосанації при метапневмовірусній інфекції у 5,3 раза (відношення шансів = 5,3).

Таким чином, стабільно високий рівень захворюваності дітей на ГРВІ і дотепер обумовлений поліетиологічністю та антигенною мінливістю вірусів, високою їх контагіозністю і, незважаючи на велику кількість протівірусних препаратів на фармацевтичному ринку, вузьким спектром існуючих засобів специфічної профілактики та лікування.

Слід відзначити, що в наш час педіатри обмежені у виборі протівірусних препаратів для терапії ГРВІ і грипу у дітей. Спектр антивірусних засобів з доведеним ефектом складають переважно блокатори М2-каналів, інгібітори нейрамінідази і рибавірин, який був рекомендований для лікування тяжких форм

Частота виявлення вірусів у дітей з повторними епізодами ОБ і БА				Таблиця 3	
Тип вірусу	Діти з повторними епізодами ОБ (n = 16)		Діти з БА (n = 12)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Бокавірус	4	25,0	7	58,4	
Метапневмовірус	2	12,5	1	8,3	
РСВ	2	12,5	–	–	
РВ	1	6,25	1	8,3	
Парагрип	2	12,5	–	–	
Ко-інфекція (Метапневмовірус і вірус парагрипу 1 типу)	1	6,25	–	–	
Не виявлено	4	25,0	3	25,0	
Всього	16	100,0	12	100,0	

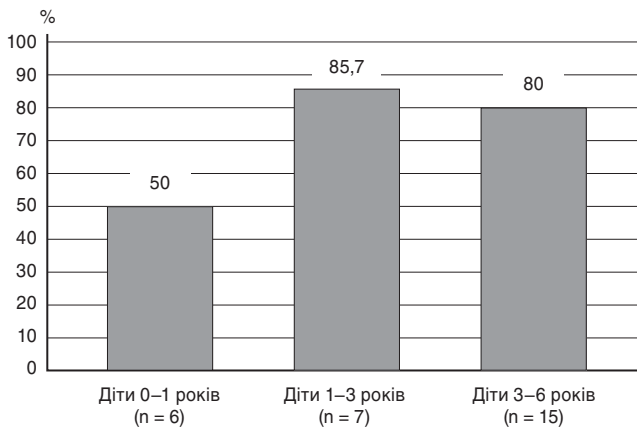


Рис. 2. Частота виявлення збудників ГРВІ у дітей залежно від віку

РСВ-інфекції у дітей. Однак препарати адамантанового ряду (амантадин, ремантадин), що застосовують у лікуванні грипу А, суттєво втратили свої позиції внаслідок розвитку резистентності у циркулюючих штамів цього збудника. Питома вага стійких до адамантанів штамів вірусу грипу А в деяких країнах сягає 90 %, що призвело до заборони у низці держав (наприклад, у США) їх використання для терапії і профілактики грипу [14, 30]. Інгібітори нейрамінідази (осельтамівір, занамівір), що застосовують у терапії грипу А і В, є ефективними щодо більшості вірусів грипу, у тому числі пандемічного, але в останні роки відзначається суттєвий ріст числа резистентних до осельтамівіру штамів вірусу грипу А/Н1N1: у Норвегії їх кількість становить 64 %, Франції – 39 %, США – 9 % [14]. Рибавірин не знайшов широкого застосування в терапії РСВ-інфекції у дітей через його токсичність і високу вартість.

Проблеми ефективної протівірусної терапії багато в чому також пов'язані зі складністю диференційної діагностики і верифікації збудника у ранній термін захворювання у зв'язку з подібністю клінічної симптоматики ГРВІ різної етіології. На жаль, у рутинній практиці методи експрес-діагностики грипу, ГРВІ і бактеріальних респіраторних інфекцій є поки що малодоступними.

Ситуація, що склалась, актуалізує пошук нових препаратів, які б мали широкий спектр протівірусної активності, а також інші вагомі для лікування ГРВІ терапевтичні ефекти. Вочевидь, препарати для терапії ГРВІ, у тому числі грипу, повинні сприяти елімінації збудника, стимулювати захисні сили організму і корегувати функціональні порушення, які виникають під час хвороби [5].

Саме таким вимогам відповідає комбінований протівірусний препарат Ергоферон® (Ergoferon, «Матеріа Медика Холдінг»), який містить у надмалих дозах реліз-активні афінно очищені антитіла (АТ) до інтерферону- γ (INF- γ) людини, гістаміну і CD4-лімфоцитів і який виявляє комплексну дію (посилена протівірусна, протизапальна та антигістамінна) [18, 25].

Посилена протівірусна дія Ергоферону реалізується за рахунок впливу АТ до INF- γ та АТ до CD4 на систему INF у поєднанні з активацією процесів розпізнавання вірусів системою CD4. Експериментально і клінічно

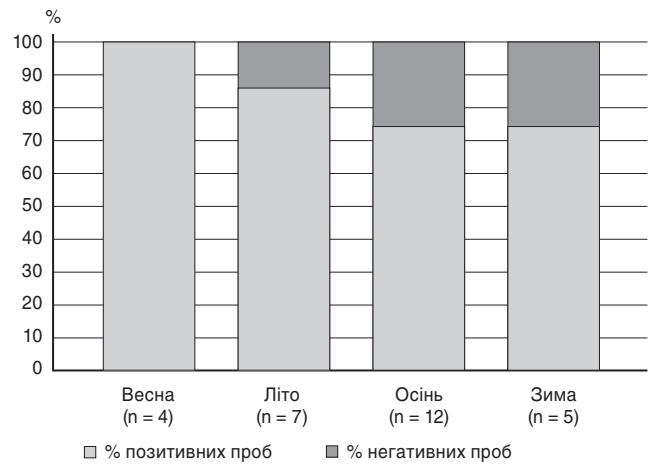


Рис. 3. Частота виявлення вірусних агентів залежно від пори року (2012 р.)

доведено, що АТ до INF- γ підвищують вірус-індуковану продукцію INF- γ та INF- α/β і асоційованих з ними інтерлейкінів (ІЛ-2, -4, -10 та ін.), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію INF, відновлюють цитокиновий статус. АТ до INF- γ також сприяють активації фагоцитозу і НК-клітин, відновленню балансу Т-хелперної (1-го і 2-го типів) активності імунної відповіді та В-лімфоцитів з підвищенням продукції захисних АТ – IgG і IgA, у тому числі секреторного IgA (sIgA), який сприяє посиленню місцевого імунітету і гальмуванню продукції алергічних АТ – IgE [1, 12, 19, 20, 40].

АТ до CD4-лімфоцитів у складі Ергоферону регулюють функціональну активність CD4-рецептора, представленого на антиген-презентувальних клітинах (макрофагах, дендритних клітинах) та Т-хелперах 1-го і 2-го типів, що призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [1, 25]. Отже, поєднання АТ до INF- γ та АТ до CD4 впливає на універсальні механізми антивірусного захисту, які відіграють ключову роль у розвитку імунної відповіді незалежно від типу вірусу [11].

Протівірусна активність Ергоферону доповнюється ефектами надмалих доз АТ до гістаміну, які чинять протизапальну та антигістамінну дію. Завдяки модифікувальній дії надмалих доз АТ до гістаміну на гістамін-залежну активацію периферійних і центральних H_1 -рецепторів зменшується проникність судин і агрегація тромбоцитів під час контакту з алергеном, спостерігається пригнічення вивільнення гістаміну з опасистих клітин та базофілів, поліпшення продукції лейкотрієнів, внаслідок чого знижується тонус гладенької мускулатури бронхів і вираженість алергічних реакцій, що супроводжують інфекційний процес. Клінічно це призводить до скорочення тривалості і вираженості ринореї, набряку слизової оболонки носа, кашлю і чхання [6, 9, 14]. Окрім того, протизапальна активність Ергоферону забезпечується також впливом надмалих доз АТ до INF- γ та надмалих доз АТ до CD4 на цитокинову мережу і регуляцією балансу продукції про- і протизапальних цитокинів [11].

Отже, трьохкомпонентний склад Ергоферону дає змогу впливати на різні механізми інфекційно-запального процесу і формувати адекватну противірусну відповідь широкого спектру без ризику розвитку резистентності. Завдяки цьому Ергоферон широко використовується у клінічній практиці з метою лікування і профілактики багатьох вірусних, а також бактеріальних інфекцій.

Дієву ефективність Ергоферону підтверджено численними експериментальними і клінічними випробуваннями [2, 12, 26–28, 30, 33–35, 37]. Так, доведений подібний до осельтамівіру антивірусний ефект надмалих доз АТ до ІNF- γ щодо вірусу пандемічного грипу А(H1N1)2009, що проявлялось пригніченням реплікації вірусу у легеневій тканині, збільшенням тривалості життя і зниженням летальності лабораторних тварин [4, 33]. Також *in vitro* на моделі РСВ-інфекції доведено, що Ергоферон інгібує реплікацію РСВ на прикладі клітин лінії HeLa і не має токсичності [35], що було підтверджено і в ході клінічних досліджень у дітей, наприклад, такого компоненту Ергоферону, як АТ до ІNF- γ [6, 18].

У всіх клінічних випробуваннях Ергоферону як у дорослих, так і в дітей підтверджено високий профіль його безпеки. Так, клінічний ефект і безпеку препарату у дітей оцінено в ході реєстраційного подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження [18, 22, 31, 32, 34], що проводилось у 13 центрах Росії за участю 162 амбулаторних пацієнтів віком від 3 до 17 років з клінічними проявами ГРВІ (лихоманкою не менше 38 °С), які звернулись до лікаря протягом першої доби від початку хвороби. Впродовж 5 днів 82 дитини 1-ї групи приймали Ергоферон, 80 пацієнтів 2-ї групи – плацебо за схемою прийому Ергоферону. За необхідності діти отримували симптоматичну терапію (антипіретика, відхаркувальні препарати, деконгестанти). Загальна тривалість спостереження дітей становила 6 діб. При статистичній оцінці результатів дослідження застосовували більш «жорсткі» критерії порівняно зі стандартними: величина похибки першого роду (α) замість стандартного $p = 0,05$ була встановлена на рівні $p = 0,0294$.

Показано, що Ергоферон значно ефективніше і швидше за плацебо знижував у дітей підвищену температуру тіла, яка, як відомо, є основним маркером віремії. Переваги ефекту Ергоферону над плацебо щодо ліквідації фебрилітету були значущими і за ранковим, і за вечірнім рівнем термометрії впродовж усіх днів терапії [10]. Уже на 3-й день його прийому частка хворих з нормальною температурою тіла у групі Ергоферону склала 83 % вранці і 84 % ввечері (проти 60 і 54 % дітей групи плацебо відповідно; $\chi^2 = 16,7$; $p = 0,001$). Середня тривалість лихоманкового періоду на тлі застосування Ергоферону становила ($1,9 \pm 0,8$) дня проти ($2,5 \pm 0,8$) дня у хворих групи плацебо ($p < 0,0001$).

Препарат швидко купував й інші прояви ГРВІ. Починаючи з 2-го дня лікування Ергофероном вираженість симптомів ГРВІ прогресивно зменшувалась, причому дана динаміка була значущою порівняно з плацебо ($p < 0,0001$), що підтвердило терапевтичну ефективність Ергоферону. Швидкий ефект препарату у купуванні лихоманки та інших проявів синдрому інтоксикації

не тільки зменшував тяжкість клінічних проявів ГРВІ (особливо у ранній термін інфекції), але і призводив до скорочення тривалості захворювання. На 4-й день терапії Ергофероном ГРВІ більше половини дітей (61 %) були здорові, тоді як у групі плацебо таких дітей було тільки 44 %.

Отримані у даному дослідженні результати свідчать про те, що включення у терапію ГРВІ у дітей Ергоферону (порівняно з плацебо) призводить до скорочення періоду фебрилітету, сприяє легшому перебігу ГРВІ у дітей і швидшому їх одужанню.

Ергоферон продемонстрував хорошу сумісність із засобами симптоматичної терапії ГРВІ і препаратами інших груп, які дозволені для застосування у дітей (експекторанти, деконгестанти, антипіретика, інгалаційні глюкокортикостероїди, кромони, антилейкотрієнові препарати, β_2 -агоністи короткої дії і місцеві антисептики). На тлі застосування препарату не зареєстровано випадків розвитку бактеріальних ускладнень, погіршення перебігу ГРВІ, а також відхилень з боку біохімічних і загальноклінічних лабораторних показників. Високий рівень безпеки Ергоферону підтверджений і відсутністю зареєстрованих небажаних побічних ефектів терапії даним препаратом. Результати досліджень довели також високу комплаєнтність до терапії пацієнтів дитячого віку. Слід додати, що опубліковані результати досліджень щодо безпеки та ефективності Ергоферону були проведені відповідно до діючих стандартів дослідження лікарських препаратів і принципів доказової медицини.

Аналогічні результати лікування отримані і в дослідженні ефекту Ергоферону, проведеному в Україні професором С. О. Крамарьовим і співробітниками у 60 дітей віком від 4 до 17 років, хворих на середньотяжку ГРВІ, з формуванням 2 груп порівняння (по 30 дітей у кожній групі, які отримували Ергоферон і ті, що не отримували його) [6, 15]. Автори підтвердили скорочення тривалості основних проявів ГРВІ на 1,4–2 дні у хворих, які лікувалися Ергофероном, що було підтримано імунотулюючим впливом препарату (зростання продукції sIgA, ІNF- α та γ під час терапії) при його високій безпеці і хорошій переносимості.

Таким чином, результати проведених різноманітних досліджень свідчать про комплексну дію Ергоферону на організм людини (антивірусну, протизапальну та антигістамінну), що зумовлює його виражений терапевтичний ефект у купуванні основних синдромів ГРВІ і грипу у дітей та дорослих.

Отже, в результаті проведеного комплексного дослідження отримано важливу інформацію щодо ролі нових респіраторних вірусів у провокації бронхообструкції у дітей. Підтверджено циркуляцію нових респіраторних вірусів на території України. Показано провідне значення метапневмовірусу і бокавірусу у виникненні обструкції дихальних шляхів у дітей перших шести років життя.

Висока ефективність Ергоферону, відсутність небажаних явищ під час терапії в поєднанні з хорошою переносимістю роблять його препаратом вибору

етіотропної та патогенетичної терапії ГРВІ і грипу у дітей різних вікових груп і є обґрунтуванням доцільності і перспективності його застосування у пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями.

Висновки

1. Респіраторні віруси відіграють важливу роль як тригери БОС і виявлялися у 82 % хворих.
2. Бокавірус був ідентифікований у 39,3 % дітей. Загострення БА у 2,3 раза частіше асоціювалося з бокавірусом порівняно з хворими з повторними епізодами ОБ: RR = 2,3 (95 % CI 0,9–6,2).

Список літератури

1. Веревшиков, В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона [Текст] / В. К. Веревшиков, В. М. Борзунов, Е. К. Шемякина // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 9–10. – С. 23–26.
2. Гаврюченков, Д. В. Новый противовирусный препарат Эргоферон в лечении респираторных инфекций [Текст] / Д. В. Гаврюченков // Поликлиника. – 2011. – Т. 5. – № 1. – С. 78–81.
3. Геппе, Н. А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии [Текст] / Н. А. Геппе, Н. А. Селиверстова, В. С. Малышев [и др.] // РМЖ. – 2011. – № 22. – С. 1371–1374.
4. Геппе, Н. А. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования [Текст] / Н. А. Геппе // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – № 59. – С. 8–16.
5. Головачева, Е. Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуно-корректирующей терапии при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2003. – 19 с.
6. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика [Текст] / Под ред. акад. РАМН проф. О. И. Киселева, д.м.н. Л. М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В. И. Покровского. – М.: МИА, 2012. – 496 с.
7. Дзюблик, О. Я. Роль вірусів у загостренні бронхіальної астми [Текст] / О. Я. Дзюблик // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 38–44.
8. Дзюблик, О. Я. Противірусна терапія при лікуванні хворих з вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми [Текст] / О. Я. Дзюблик, В. А. Ячник, Г. Б. Капітан // Астма та алергія. – 2013. – № 4. – С. 20–28.
9. Жавберт, Е. С. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований [Текст] / Е. С. Жавберт, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн // Детские инфекции. – 2014. – № 1. – С. 40–43.
10. Использование препаратов на основе сверхмалых доз антител в практике педиатра и детского инфекциониста. Достижения и перспективы [Текст] / С. А. Тарасов, М. В. Качанова, М. С. Зак, А. Ю. Павлова // Поликлиника. – 2010. – № 1. – С. 124–127.
11. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека [Текст] / Е. Ю. Шерстобоев [и др.] // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002. – Прил. 4. – С. 79–82.
12. Инструкция к лекарственному препарату Эргоферон — <http://grls.rosminzdrav.ru/>
13. Клименко, В. А. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения [Текст] / В. А. Клименко // Астма та алергія. – № 4. – 2011. – С. 50–57.
14. Костинов, М. П. Новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ [Текст] // Инф. болезни. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 29–34.

3. Метапневмовірус був ідентифікований у 10,7 % хворих, у 3,6 % випадків він був виявлений у складі ко-інфекції.

4. Роль нових вірусних збудників у розвитку і перебігу БА залишається актуальною проблемою і потребує подальшого вивчення.

5. Ергоферон – найбільш ефективний і безпечний комбінований препарат, якому притаманні широкі можливості в терапії ГРВІ і грипу у дітей, є перспективним і патогенетично обґрунтованим засобом антивірусної терапії дітей з вірус-індукованими епізодами бронхообструктивних захворювань.

References

1. Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Optimizatsiya etiopatogeneticheskoy terapii grippa i ORVI u vzroslykh pri primenenii ergoferona (Optimization of etiopathogenic therapy of flu and acute respiratory viral infections in adults when used ergoferon). Antibiotiki i khimioterapiya. 2011;56(9–10):23–26.
2. Gavryuchenkov, D. V. Novyy protivovirusnyy preparat Ergoferon v lechenii respiratornykh infektsiy (A new antiviral drug Ergoferon in the treatment of respiratory infections). Poliklinika. 2011;5(1):78–81.
3. Geppe NA, Seliverstova NA, Malyshev VS, et al. Prichiny bronkhial'noy obstruktsii u detey i napravleniya terapii (Causes of bronchial obstruction in children and treatment approach). RMZh. 2011;22:1371–1374.
4. Geppe NA. Zhidkaya lekarstvennaya forma ergoferona – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey. Promezhtochnye itogi mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya (The liquid dosage form of ergoferon – an effective and safe treatment for acute respiratory infections in children. Intermediate outcomes of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial). Antibiotiki i khimioterapiya. 2014;59:8–16.
5. Golovacheva EG. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeniya immuno-korregiruyushchey terapii pri respiratorno-sintsital'noy virusnoy infektsii u detey (The clinical and laboratory reasoning of administration of immunocorrecting therapy for respiratory syncytial virus infection in children) [dissertation]. St. Petersburg: 2003. 19 p.
6. Kiseleva OI, Tsybalovoy LM, Pokrovskogo VI, editors. Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika (Flu: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention). Moscow: OOO Izdatel'stvo MIA;2012. 496 p.
7. Dzyublik OYa. Rol' virusiv u zagostrenni bronkhial'noi astmi (The role of viruses in exacerbations of asthma). Astma ta alergiya. 2011;3:38–44.
8. Dzyublik OYa, Yachnik VA, Kapitan GB. Protivirusna terapiya pri likuvanni khvorikh z virus-indukovanim zagostrennyam bronkhial'noi astmi (Antiviral therapy in patients with virus-induced exacerbation of asthma). Astma ta alergiya. 2013;4:20–28.
9. Zhavbert ES, Dugina YuL, Epshteyn OI. Protivovospalitel'nye i protivooallergicheskie svoystva antitel k gistaminu v reliz-aktivnoy forme: obzor eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy (Anti-inflammatory and anti-allergic properties of antibodies to histamine in the release active form: review of the experimental and clinical studies). Detskie infektsii. 2014;1:40–43.
10. Tarasov SA, Kachanova MV, Zak MS, Pavlova AYU. Ispol'zovanie preparatov na osnove sverkhmal'ykh doz antitel v praktike pediatra i detskogo infektsionista. Dostizheniya i perspektivy (The use of drugs based on ultra-low doses of antibodies in the practice of pediatrician and pediatric infectiologist). Poliklinika. 2010;1:124–127.
11. Sherstoboev EYu et al. Immunotropnye efekty potentsirovannykh antitel k interferonu-gamma cheloveka (Immunotropic effects of potentiated antibodies to the human interferon-gamma). Byul eksper biol i med. 2002;(Suppl 4):79–82.
12. Instruksiya k lekarstvennomu preparatu Ergoferon (Instruction for use of Ergoferon). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
13. Klivenko VA. Virus-indutsirovannaya bronkhial'naya astma u detey: sostoyanie problemy i puti resheniya (Virus-induced asthma

15. Крамарьов, С. О. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями [Текст] / С. О. Крамарьов, Л. В. Закордонць // Современная педиатрия. — 2015. — № 1 (65). — С. 30–33.
16. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів [Текст] / За ред. В. П. Широбокова. — Вінниця: Нова книга, 2010. — 952 с.
17. Надрага, О. Б. Сучасні аспекти етіології гострих стенозуючих ларинготрахеїтів у дітей [Текст] / О. Б. Надрага, О. І. Гладченко, О. В. Обертинська // Современная педиатрия. — 2013. — № 7 (55). — С. 93–97.
18. Николаева, И. В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей [Текст] / И. В. Николаева // Детские инфекции. — 2014. — № 3. — С. 45–50.
19. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Н. П. Княжеская, И. А. Баранова, М. П. Фабрика, А. С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2012. — № 3 (46). — С. 37–40.
20. Орлова, Н. В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача-терапевта [Текст] / Н. В. Орлова // Трудный пациент. — 2013. — № 4. — С. 22–27.
21. Охотникова, Е. Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста [Текст] / Е. Н. Охотникова // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 32–39.
22. Охотникова, Е. Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирус-индуцированной бронхиальной астмы [Текст] / Е. Н. Охотникова, И. В. Дзюблик, С. Н. Руденко // Педиатрия. Восточная Европа. — 2013. — № 3 (03). — С. 118–127.
23. Порядок відбору, транспортування і зберігання матеріалу для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції. — Методичні рекомендації (Наказ № 662 МОЗ України від 30.07.2013).
24. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (Наказ МОЗ України № 18 від 13.12.2005).
25. Романцов, М. Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа [Текст] / М. Г. Романцов, О. И. Киселев, Т. В. Сологуб // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 92–96.
26. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных [Текст] / Под ред. акад. РАН Д. К. Львова. — М.: МИА, 2013. — 1200 с.
27. Сабитов, А. У. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой [Текст] / А. У. Сабитов, А. В. Ершова // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 5 (110). — С. 91–93.
28. Сидорова, Л. Д. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа [Текст] / Л. Д. Сидорова, С. А. Бабанова // Справочник поликлинического врача. — № 12. — 2013. — С. 38–41.
29. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма у дітей (Наказ № 868 МОЗ України від 08.10.2013).
30. Шестакова, Н. В. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний [Текст] / Н. В. Шестакова, Н. В. Загоскина, Е. В. Самойленко, Е. Ю. Минакова [и др.] // Доктор.ру. — 2012. — № 8 (76). — С. 44–47.
31. Шиловский, И. П. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон» [Текст] / И. П. Шиловский, Г. В. Корнилаев, М. Р. Хаитов // Иммунология. — 2012. — Т. 33. — № 3. — С. 144–148.
32. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций [Текст] / О. И. Эпштейн [и др.] // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2008. — Прил. 2. — С. 82–88.
33. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования в children: the state of problems and solutions). Astma ta alergiya. 2011;4:50–57.
14. Kostinov MP. Novyy preparat dlya lecheniya grippa i ORVI (A new drug for the treatment of flu and acute respiratory viral infections). Inf bolezni. 2011;9(4):29–34.
15. Kramar'ov SO, Zakordonets' LV. Dosvid zastosuvannya preparatu «Ergoferon» u ditey z gostrimy rеспiratornymi virusnymi infektsiyami (Experience of the use of Ergoferon in children with acute respiratory viral infections). Sovremennaya pediatriya. 2015;1(65):30–33.
16. Shirobokova VP, editor Medichna mikrobiologiya, virusologiya ta imunologiya: pidruchnik dlya stud. vishch. med. navch. zakladiv (Medical microbiology, virology and immunology: textbook for students in the higher medical schools. Vinnitsya: Nova kniga;2010. 952 p.
17. Nadraga OB, Gladchenko OI, Obertins'ka OV. Suchasni aspekti etiologii gostrikh stenozyuyuchy laringotracheitiv u ditey (Modern aspects of the etiology of acute constrictive laryngotracheitis in children). Sovremennaya pediatriya. 2013;7(55):93–97.
18. Nikolaeva IV. Ergoferon v terapii ostryykh respiratornykh virusnykh infektsiy u ditey (Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children). Detskie infektsii. 2014;3:45–50.
19. Knyazhetskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP, Belevskiy AS. Noveye vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki ORVI u patsientov s khronicheskimi obstruktivnymi zabolovaniyami legkikh (New possibilities of treatment and prevention of acute respiratory viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary diseases). Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2012;3(46):37–40.
20. Orlova NV. Ostrye respiratorno-virusnye infektsii v praktike vrachaterapevta (Acute respiratory viral infections in the practice of general physician). Trudnyy patsient. 2013;4:22–27.
21. Okhotnikova EN. Osobennosti techeniya i lecheniya bronkhial'noy astmy u ditey rannego vozrasta (Features of the course and treatment of asthma in young children). Sovremennaya pediatriya. 2009;2(24):32–39.
22. Okhotnikova EN, Dzyublik IV, Rudenko SN. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u ditey i ikh rol' v razvitiі virus-indutsirovannoy bronkhial'noy astmy (Acute respiratory viral infections in children and their role in the development of virus-induced asthma). Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 2013;3(03):118–127.
23. Nakaz № 662 MOZ Ukraїni vid 30.07.2013. Poryadok vidboru, transportuvannya i zberigannya materialu dlya doslidzhennya metodom polimeraznoї lantsyugovoї reaktsii (Decree of MOH of Ukraine № 662 from 30.07.2013. The order of selection, transportation and storage of material for polymerase chain reaction).
24. Nakaz MOZ Ukraїni № 18 vid 13.12.2005. Protokol nadannya medichnoї dopomogi dityam za spetsial'nisty «Dityacha pul'monologiya» (Decree of MOH of Ukraine № 18 from 13.12.2005. Guideline for medical care to children on a specialty «Pediatric Pulmonology»).
25. Romantsov MG, Kiselev OI, Sologub TV. Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiya ORVI i grippa (Ethiopathogenetic pharmacotherapy of ARVI and flu). Lechashchiy vrach. 2011;2:92–96.
26. L'ova DK, editor. Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh (The Guide on virology: viruses and viral infections of humans and animals). Moscow: OOO Izdatel'stvo MIA;2013. 1200 p.
27. Sabitov AU, Ershova AV. Noveye aspekty v profilaktike ostryykh respiratornykh infektsiy u ditey s bronkhial'noy astmoy (New aspects in the prevention of acute respiratory infections in children with asthma). Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2013;5(110):91–93.
28. Sidorova LD, Babanova SA. Klinicheskaya farmakologiya sovremennogo protivovirusnogo preparata Ergoferon i ego mesto v lechenii ostryykh respiratorno-virusnykh infektsiy i grippa (Clinical pharmacology of modern antiviral drug Ergoferon and its place in the treatment of acute respiratory viral infections and flu). Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013;12:38–41.
29. Nakaz № 868 MOZ Ukraїni vid 08.10.2013. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoї, vtorinnoї (spetsializovanoї) dopomogi. Bronkhial'na astma u ditey (Decree of MOH of Ukraine №868 from 08.10.2013. The unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) care «Asthma in children»).
30. Shestakova NV, Zagoskina NV, Samoylenko EV, Minakova EYu, et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya Ergoferona v kompleksnoy terapii vnebol'nichnykh pnevmoniy (Efficacy and

клинического исследования [Текст] / А. В. Аверьянов [и др.] // Антиб. и химиотер. — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.

34. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования [Текст] / Л. А. Степанищева [и др.] // Доктор.ру. — 2012. — Специальный выпуск. — С. 31–38.

35. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций [Текст] / Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, Н. В. Андропова, Ю. С. Тихонова // Практик. медицина. — 2014. — 1 (77). — С. 179–184.

36. Якимова, С. С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактики тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол / С. С. Якимова // Consilium Medicum. — 2010. — № 4. — http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/ — Доступ: свободный.

37. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice [Text] / S. A. Tarasov [et al.] // Antiviral. Res. — 2012. — V. 93 (2). — P. 219–224.

38. Carroll, K. N. The Impact of Respiratory Viral Infection on Wheezing Illnesses and Asthma Exacerbations [Text] / K. N. Carroll // Immunol. Allergy Clin. North. Am. — 2008. — August; № 28 (3). — P. 539–561.

39. Ciprandi, G. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children [Text] / G. Ciprandi // Pediatr. Allergy Immunol. — 2006. — 17. — № 5. — P. 389–391.

40. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy [Text] / S. M. Szabo [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. — 2013. — Suppl. 2. — P. 9–15.

41. Hewson, C. A. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection in human bronchial epithelial cells [Text] / C. A. Hewson, A. Jardine, M. R. Edwards [et al.] // J. Virol. — 2005 — № 79. — P. 273–279.

42. Hoek, van der L., Sure K., Ihorst G., Stang A., Pyrc K., Jebbink M.F., Petersen G., Forster J., Berkhout B., Uberla K: Croup is associated with the novel coronavirus NL63 [Text] / L. van der Hoek, K. Sure, G. Ihorst [et al.] // PLoS. Med. — 2005, 2:e240.

43. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the Parvoviridae [Text] / Gurda B., Parent K., Bladek H. [et al.] // Journal of Virology. — 2010. — Vol. 84. — P. 5880–5889.

44. Gern, J. E. The ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma [Text] / J. E. Gern // J. Virol. — 2010. — August; № 84 (15). — P. 7418–7426.

45. Jartti T. Human bocavirus — the first 5 years [Text] / T. Jartti, K. Hedman, L. Jartti // Rev. Med. Virol. — 2012. — Vol. 22. — P. 46–64.

46. Jin, Y. Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009 [Text] / Y. Jin // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Jan; № 18 (1). — P. 74–80.

47. Ju-Young Chung, Tae Hee Han, Sang Woo Kim. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing [Text] / Ju-Young Chung, Tae Hee Han, Sang Woo Kim // Journal of Medical Virology. — 2007. — № 79 (8). — P. 1238–1243.

48. Kling, S., Donniger H., Williams Z. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children [Text] / S. Kling, H. Donniger, Z. Williams [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2005. — V. 35 (5). — P. 672–678.

49. Lau, S. K. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children [Text] / S. K. Lau, C. C. Yip, H. W. Tsoi [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — P. 3655–3664.

50. Miller, E. K. New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling [Text] / E. K. Miller // Immunology and allergy clinics of North America. — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 541–552.

safety of Ergoferon in the complex treatment of community-acquired pneumonia). Doktor.ru. 2012;8(76):44–47.

31. Shilovskiy IP, Kornilaev GV, Khaitov MR. Novye vozmozhnosti v terapii respiratorno-sintsital'noy virusnoy infektsii: dannye doklinicheskogo issledovaniya preparata «Ergoferon» (New opportunities in the treatment of respiratory syncytial virus infection: data of the preclinical trial of Ergoferon). Immunologiya. 2012;33(3):144–148.

32. Epshteyn OI, et al. Eksperimental'noe issledovanie farmakologicheskikh effektov sverkhmalykh doz antitel k endogennym regulatoram funktsiy (Experimental study of pharmacological effects of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators of functions). Byul eksper biol i med. 2008;(Suppl 2):82–88.

33. Aver'yanov AV, et al. Ergoferon i Osel'tamivir v lechenii grippe — rezul'taty mnogotsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovanogo klinicheskogo issledovaniya (Ergoferon and oseltamivir in the treatment of flu — the results of comparative, multicenter randomized clinical trial). Antib. i khimioter. 2012;57(7–8):23–30.

34. Stepanishcheva LA, et al. Ergoferon v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u vzroslykh. Rezul'taty randomizirovanogo klinicheskogo issledovaniya (Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in adults. Results of a randomized clinical trial). Doktor.ru. Spetsial'nyy vypusk. 2012:31–38.

35. Tikhonova EP, Kuz'mina TYu, Andronova NV, Tikhonova YuS. Effektivnost' primeneniya Ergoferona dlya lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy (The effectiveness of Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections). Prakt. meditsina. 2014;1(77):179–184.

36. Yakimova SS. Strategiya protivovirusnoy terapii pri grippe kak lechenie i profilaktika tyazhelykh oslozhneniy: obzor rezul'tatov klinicheskikh issledovaniy preparata Arbidol (The strategy of antiviral therapy of flu as the treatment and prevention of severe complications: review of clinical trials of Arbidol). Consilium Medicum. 2010;4:available from:http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/.

37. Tarasov SA, et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1) 2009 virus infection in mice. Antiviral. Res. 2012;93 (2):219–224.

38. Carroll KN. The Impact of Respiratory Viral Infection on Wheezing Illnesses and Asthma Exacerbations. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 Aug28;3:539–561.

39. Ciprandi G. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. Pediatr Allergy Immunol. 2006;17(5):389–391.

40. Szabo SM, et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. Paediatr Respir Rev. 2013;(Suppl 2):9–15.

41. Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, et al. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection in human bronchial epithelial cells. J Virol. 2005;79:273–279.

42. Hoek van der L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, Petersen G, Forster J, Berkhout B, Uberla K, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. PLoS. Med. 2005;2:e240.

43. Gurda B, Parent K, Bladek H, et al. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the Parvoviridae. Journal of Virology. 2010;84:5880–5889.

44. Gern JE. The ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma. J Virol. 2010 Aug 84(15):7418–7426.

45. Jartti T, Hedman K, Jartti L. Human bocavirus — the first 5 years. Rev Med Virol. 2012;22:46–64.

46. Jin Y. Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009. Clin Microbiol Infect. 2012;Jan18 (1):74–80.

47. Ju-Young Chung, Tae Hee Han, Sang Woo Kim. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. Journal of Medical Virology. 2007;79(8):1238–1243.

48. Kling, S, Donniger H, Williams Z, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. Clin Exp Allergy. 2005;35(5):672–678.

49. Lau SK, Yip CC, Tsoi HW, et al. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV

51. Padmaja Subbarao. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors [Text] / Subbarao Padmaja // CMAJ. – 2009, October 27. – № 181 (9). – E. 181–190.

52. Papi, A. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells [Text] / A. Papi, N. G. Papadopoulos, L. A. Stanciu [et al.] // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1934–1936.

53. Principi, N. Effects of coronavirus infections in children [Text] / N. Principi, S. Bosis, S. Esposito // Emerg. Infect. Dis. [serial on the Internet]. – 2010. – Feb. <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/2/09-0469.htm>

54. Херпадаки, Р. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy [Text] / Р. Херпадаки // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – V. 116, № 2. – P. 299–304.

species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. J Clin Microbiol. 2007;3655–3664.

50. Miller EK. New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling. Immunology and allergy clinics of North America. 2010;30(4):541–552.

51. Padmaja Subbarao. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009 Oct 27;181(9):181–190.

52. Papi A, Papadopoulos NG, Stanciu LA, et al. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells. FASEB J. 2002;16:1934–1936.

53. Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. Emerg Infect Dis. 2010 Feb;available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/2/09-0469.htm>.

54. Херпадаки, Р. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(2):299–304.

АКТУАЛЬНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ КАК ИНДУКТОРЫ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Е. Н. Охотникова, И. В. Дзюблик, С. Н. Руденко

Резюме

Цель исследования – идентификация новых респираторных вирусов у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом (повторные эпизоды обструктивного бронхита и обострение бронхиальной астмы). Обследовано 125 детей в возрасте от 3 мес до 6 лет. Средний возраст детей составил 33,7 (95 % CI 24,5–43,0) мес. Вирусы идентифицированы у 82 % больных. В 39,3 % случаев обнаружен бокавирус. Метапневмовирус выявлен у 10,7 % больных. Обострение бронхиальной астмы в 2,3 раза чаще ассоциировалось с бокавирусной инфекцией в сравнении с больными обструктивным бронхитом (RR = 2,3 (95 % CI 0,9–6,2)). Длительность бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой была достоверно больше ($p < 0,0001$), чем у детей с обструктивным бронхитом – 5,3 (95 % CI 4,1–6,4) дня против 2,7 (95 % CI 2,3–3,1) дня. Результаты исследования подтверждают значительную роль вирусной инфекции и новых респираторных вирусов в возникновении острого и обострения хронического бронхообструктивного заболевания у детей. Перспективным в лечении ОРВИ у детей с бронхообструкцией (обструктивный бронхит и его повторные эпизоды, обострение бронхиальной астмы) является препарат Эргоферон, которому присуще тройное действие: противовирусное (за счет сверхмалых доз антител к γ -интерферону), противовоспалительное (за счет сверхмалых доз антител к CD4-лимфоцитам) и антигистаминное (благодаря сверхмалым дозам антител к гистамину) действия.

Ключевые слова: актуальные респираторные вирусы, обструктивный бронхит, бронхиальная астма, Эргоферон, дети первых 6 лет жизни.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2016, № 2

Е. Н. Охотникова

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1
Национальная медицинская академия последипломного образования

им. П. Л. Шупика, г. Киев

ул. Дорогожичская, 9, Киев, Украина, 04112

тел./факс: + 38 (044) 236-21-97; 238-77-11

e-mail: oen8@mail.ru

ACTUAL RESPIRATORY VIRUSES AS INDUCTORS OF BRONCHIAL OBSTRUCTIVE DISEASES IN CHILDREN AND OPPORTUNITIES OF ANTIVIRAL THERAPY

O. Okhotnikova, I. Dzyublik, S. Rudenko

Summary

The aim of our study was to identify new viruses in young children with bronchial obstruction syndrome (obstructive bronchitis and bronchial asthma). The study involved 125 children aged 3 months to 6 years. The mean age of patients was 33,7 (95 % CI 24,5–43,0) months. Viruses were identified in 82 % of patients. In 39,3 % were found bokavirus. Metapneumovirus found in 10,7 % of patients. Exacerbation of asthma is 2,3 times more likely to be associated with bokavirus infection compared with patients with obstructive bronchitis (RR = 2,3 (95 % CI 0,9–6,2)). Duration of bronchial obstruction syndrome in children with asthma was significantly higher ($p < 0,0001$) than in children with obstructive bronchitis – 5,3 days (95 % CI 4,1–6,4) versus 2,7 days (95 % CI 2,3–3,1). The survey results confirm the important role new viruses in causing acute and exacerbation chronic bronchoobstructive diseases in children. Promising in the treatment of acute respiratory viral infections in children with bronchoobstruction (obstructive bronchitis and his repeated episodes, exacerbation of asthma) is drug Ergoferon, which is inherent in the triple action: antiviral (due to antibodies in extremely small doses to the γ -interferon), antiinflammatory (due to antibodies in extremely small doses to the CD4-lymphocytes) and antihistamine (due to antibodies in extremely small doses to the histamine) action.

Key words: actual respiratory viruses, obstructive bronchitis, bronchial asthma, Ergoferon, children of first 6 years of life.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2016, 2

O. N. Okhotnikova

Doctor of medical science, professor, Head of the Department of Pediatric № 1

National Medical Academy of Postgraduate Education

named after P. L. Shupik, Kyiv

Dorogozhitska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112

tel./fax: + 38 (044) 236-21-97; 238-77-11

e-mail: oen8@mail.ru