

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Хмилевская<sup>1</sup>, Н.И. Зрячкин<sup>1</sup>, В.Е. Михайлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>2</sup> Энгельсская детская клиническая больница, Энгельс, Россия

### Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy

S.A. Khmylevskaya<sup>1</sup>, N.I. Zryachkin<sup>1</sup>, V.E. Mikhailova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup> Engels Children's Clinical Hospital, Engels, Russia

#### Резюме

*Цель:* изучить этиологическую структуру острых респираторных инфекций у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы, и выявить особенности их клинического течения и сроки элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов из назальных секретов в зависимости от метода терапии.

*Материалы и методы:* под наблюдением находилось 100 детей с острыми респираторными инфекциями в возрасте от 3 до 12 лет. Методом ПЦР исследовались назальные секреты на ДНК/РНК респираторных вирусов. В зависимости от метода терапии больные были разделены на 2 группы: пациенты 1 группы (сравнения) получали базисное лечение (без использования противовирусных препаратов), у пациентов 2 группы (основной), наряду с базисной терапией, был использован препарат умифеновир 5-дневным курсом в возрастной дозировке.

*Результаты:* в этиологической структуре ОРВИ у детей от 3 до 12 лет ведущее место занимали риновирусная, гриппозная и метапневмовирусная инфекции (изолировано – 18%, 19% и 20% соответственно, в виде микст-инфекции – 11%). Основным синдромальным диагнозом в периоде разгара болезни являлся ринофарингит. Осложнения наблюдались в 42% случаев, максимально часто при гриппе – в 53% случаев. Особенности метапневмовирусной инфекции у детей данной возрастной группы являлись: преобладание нетяжелых форм болезни в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами ринофарингита, а также небольшая частота случаев поражения нижних дыхательных путей. Использование препарата умифеновир у детей с ОРВИ различной этиологии способствовало достоверно более быстрой элиминации вирусных ДНК/РНК из назального секрета, что сопровождалось уменьшением длительности основных клинико-гематологических симптомов заболевания, снижением частоты развития осложнений и приводило к сокращению сроков пребывания больных в стационаре.

#### Abstract

*The aim:* to study the etiological structure of acute respiratory infections in children aged 3 to 12 hospitalized in the early stages of the disease in the department of respiratory infections of the children's hospital, and to reveal the features of their clinical course and the timing of DNA / RNA elimination of respiratory viruses from nasal secretions, depending on the method of therapy.

*Materials and methods:* 100 children with acute respiratory infections aged 3 to 12 years were monitored. The nasal secrets on the DNA / RNA of respiratory viruses were studied by PCR. Depending on the method of therapy, patients were divided into 2 groups: patients of group 1 (comparison) received basic treatment (without the use of antiviral drugs), in patients of the 2nd group (main), along with basal therapy, the drug was used umifenovir in a 5-day course at the age-appropriate dosage.

*Results:* In the etiologic structure of ARVI in children from 3 to 12 years, the leading place was taken by rhinovirus, influenza and metapneumovirus infections (isolated – 18%, 19% and 20% respectively, in the form of a mixed infection – 11%). The main syndromic diagnosis at the height of the disease was rhinopharyngitis. Complications were observed in 42% of cases, as often as possible with flu – 53% of cases. Features of metapneumovirus infection in children of this age group were: predominance of non-severe forms of the disease in the form of acute fever with symptoms of rhinopharyngitis, as well as a small incidence of lower respiratory tract infections. The use of the drug umifenovir in children with acute respiratory viral infections of various etiologies contributed to significantly faster elimination of viral DNA / RNA from the nasal secretion, which was accompanied by a decrease in the duration of the main clinical and hematological symptoms of the disease, a decrease in the incidence of complications, and reduced the duration of stay in hospital.

*Conclusion:* application of modern molecular genetic methods of diagnostics made it possible to identify the leading role of influenza, metapneumovirus and rhinovirus infections in the etiology of acute respiratory viral infection in patients aged 3 to 12 years, and to determine a number of

**Заключение:** применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволило выявить ведущую роль гриппозной, метапневмовирусной и риновирусной инфекций в этиологии ОРВИ у больных от 3 до 12 лет, а также определить ряд клинических особенностей, характерных для данной возрастной группы. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности умифеновира в лечении детей с ОРВИ различной этиологии и позволяют рекомендовать данный препарат как эффективное и безопасное этиотропное средство.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, дети, ПЦР-диагностика, лечение, умифеновир.

## Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными заболеваниями в мире, обуславливающими большие экономические потери и являющимися одной из причин смертности, особенно в детском возрасте. На протяжении последних лет отмечается тенденция к росту заболеваемости ОРИ. Особую актуальность данная проблема имеет в педиатрии. В первые шесть лет жизни организм ребенка наиболее чувствителен к респираторным инфекциям — это онтогенетическая особенность возраста, что и обуславливает максимальную заболеваемость именно в данный возрастной период. Часто встречающиеся изменения иммунного реагирования у детей, развивающиеся на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов, способствуют негладкому течению респираторной инфекции с возможным формированием длительной персистенции возбудителей, которая приводит к усугублению имеющихся иммунных нарушений и развитию рекуррентных ОРИ, а также к ряду других неблагоприятных последствий.

Этиологическими агентами ОРИ могут быть различные возбудители, однако ведущая роль принадлежит вирусам. Дифференциальная диагностика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) человека является важным моментом, так как в ряде случаев позволяет скорректировать тактику ведения пациента, повысить эффективность терапии и тем самым улучшить прогноз заболевания.

В последнее время перспективы совершенствования диагностики ОРВИ связывают с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот. Молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), произвели революцию в этиологической расшифровке респираторных инфекций. С их помощью стало возможным быстрое и высокочувствительное обнаружение большого числа респираторных вирусов, в том числе тех, которые трудно культивировать, таких как

*clinical features characteristic of this age group. The results of the study testify to the effectiveness of umifenovir in the treatment of children with acute respiratory viral infections of various etiologies and allow us to recommend this drug as an effective and safe etiotropic agent.*

**Key words:** acute respiratory viral infections, children, PCR diagnosis, treatment, umifenovir.

бокавирус человека и человеческий метапневмовирус (МПВЧ) [1].

Высокая чувствительность ПЦР позволяет обнаружить минимальные количества вирусных нуклеиновых кислот, что ставит перед врачом ряд вопросов, касающихся клинической значимости положительного теста. Так, в литературе можно найти данные, которые показывают, что основная часть респираторных вирусов (вирус гриппа, парагриппа, РС-вирус, аденовирус и др.) способны к персистенции, то есть к длительному сохранению в организме инфицированного [2]. Механизмы персистенции и ее клиническое значение на сегодняшний день остаются недостаточно изученными. В данном аспекте интересны результаты исследований, демонстрирующих высокую частоту бессимптомного выделения респираторных вирусов в популяции и ее привязанность к возрасту и конкретному этиологическому агенту [3, 4].

Помимо сложностей с трактовкой результатов диагностических тестов, имеются существенные трудности с этиотропной терапией ОРВИ. Несмотря на интенсивное развитие фармакологии, имеется существенный дефицит специфических противовирусных средств. Перечень их на сегодняшний день достаточно ограничен: для лечения больных с инфекцией, вызванной вирусами гриппа, применяют ингибиторы нейраминидазы (занамивир, ланинамивир, озельтамивир, перамивир), блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин), ингибиторы слияния (умифеновир), ингибиторы протеолиза (апротинин); ингибитор полимеразы (фавипривир); для респираторно-синцитиального вируса — моноклональные антитела и малые интерферирующие РНК; для лечения больных с аденовирусной инфекцией — цидофовир и рибавирин; для лечения тяжелых случаев ОРВИ, вызванных метапневмовирусом человека, — рибавирин и иммуноглобулины. Имеется опыт терапии энтеровирусной инфекции препаратом «Enviroxime» [5, 6]. Использование многих лекарственных средств, перечисленных выше, ограничено возрастом па-

циента и наличием нежелательных побочных эффектов.

Традиционно используемыми в педиатрической практике препаратами с прямым противовирусным действием являются озельтамивир и умифеновир. Они хорошо изучены и отличаются хорошим профилем безопасности. Доказана их эффективность против вирусов гриппа А и В, включая сезонные и высокопатогенные подтипы А(Н1N1)pdm09 и А(Н5N1).

Существенным преимуществом умифеновира является наличие противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* в отношении не только вирусов гриппа, но и ряда других возбудителей ОРВИ (аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса или вируса атипичной пневмонии — ТОРС, риновируса, вируса парагриппа) [7–10].

По механизму действия он относится к ингибиторам слияния (фузии) вирусной оболочки с мембраной клетки, блокирующим проникновение в нее генетического материала вируса. Данный препарат может проявлять противовирусную активность в отношении вирусов, которые захватывают аналогичные клеточные пути или имеют частично совпадающие циклы жизни [11].

Кроме того, в ходе исследований в эксперименте на животных и волонтерах установлена иммуномодулирующая активность умифеновира. Стимулирующее действие на иммунную систему осуществляется посредством усиления продукции интерлейкина 2. Препарат способствует активации макрофагов и нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную активность, что является важным и в профилактике бактериальных осложнений вирусных инфекций. Наличие противовирусной и иммуномодулирующей активности делает актуальным использование умифеновира в качестве препарата для лечения и профилактики ОРВИ [12].

В связи с вышеизложенным исследование, посвященное изучению клинико-эпидемиологических особенностей ОРВИ и совершенствованию методов терапии с этио- и иммуотропной направленностью, имеют особую актуальность, особенно в педиатрической практике.

**Цель исследования** – изучить этиологическую структуру ОРВИ у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы, и выявить особенности их клинического течения и сроки элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов из назальных секретов в зависимости от метода терапии.

#### Материалы и методы

Под наблюдением в период с ноября 2014 г. по октябрь 2017 г. находилось 100 детей, госпитализи-

рованных в отделение респираторных инфекций Энгельсской детской клинической больницы. Критерием для включения в исследование были: наличие информированного согласия законных представителей на участие в исследовании; возраст от 3 до 12 лет, госпитализация в первые 24–48 ч от начала заболевания. Критерием невключения являлось наличие заболеваний, влияющих на течение ОРВИ (первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, туберкулез).

Объем обследования детей соответствовал стандартам оказания медицинской помощи больным с ОРВИ. У всех больных при поступлении в стационар были исследованы назальные секреты методом ПЦР на ДНК/РНК респираторных вирусов (РС-вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса). Для постановки реакции использовались наборы реагентов «АмплиСенс®ОРВИ-скрин-FL» и «АмплиСенс®InfluenzavirusA/B-FL». Аналитическая чувствительность ПЦР для определяемых вирусов составляла  $1 \times 10^3$  ГЭ/мл ( $1 \times 10^4$  ГЭ/мл для коронавирусов). При получении положительных результатов проводили повторное исследование на 5-е и 7-е сутки от начала стационарного лечения и через 1 месяц после госпитализации.

Для оценки эффективности этиотропной терапии были сформированы 2 группы детей. Для сопоставимости групп по возрасту, полу, выраженности основных симптомов заболевания и результатам ПЦР использовался метод формирования пар, в связи с чем данные 20 пациентов в этом разделе работы не учитывались. 1 группу (сравнения) составили 40 детей, получавших только базисную терапию (без использования противовирусных препаратов). 2 группа (основная) включала 40 детей, которые с 1–2-го дня заболевания в дополнение к базисной терапии получали умифеновир (препарат Арбидол®). Препарат назначался, согласно инструкции, детям от 3 до 6 лет по 50 мг 4 раза в сутки, детям от 6 до 12 лет – по 100 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.

Эффективность терапии ОРВИ у детей оценивали по динамике клинико-лабораторных симптомов заболевания и элиминации ДНК/РНК вирусов из назальных секретов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью параметрических и непараметрических методов. Для оценки различий между средними использовали t-критерий (при условии нормальности распределения данных) или U-тест Манна – Уитни и Вилкоксона. Различия категориальных данных оценивали с привлечением точного критерия Фишера (двусторонний тест). Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

На основании результатов исследования назальных секретов детей при поступлении в стационар на ДНК/РНК респираторных вирусов этиология заболевания была установлена у 80% (80) пациентов (табл.).

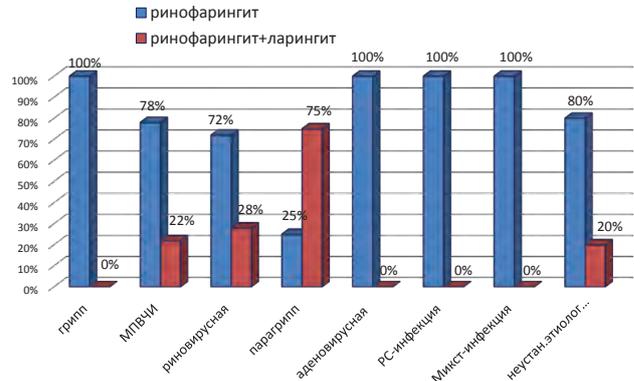
В 69% (69) случаев наблюдалась моноинфекция: грипп А – у 12% (12) детей, грипп В – у 7% (7), риновирусная инфекция – у 18% (18), парагрипп – у 4% (4), метапневмовирусная инфекция – у 20% (20), аденовирусная инфекция – у 3% (3), респираторно-синцитиальная – у 5% (5) детей. У 11% (11) больных обнаруживались маркеры двух респираторных вирусов: РНК вирусов гриппа А и В – у 2% (2) детей, гриппа А и риновируса – у 3% (3) детей, гриппа В и риновируса – у 3% (3) детей, метапневмовируса и риновируса – у 3% (3) детей. Недифференцированная острая респираторная инфекция отмечена в 20% (20) случаев.

Среди больных ОРВИ преобладали пациенты дошкольного возраста (64% (64) – дети от 3 до 7 лет, 36% (36) – дети от 7 до 12 лет,  $p < 0,05$ ). По данным анамнеза, 24% (24) детей страдали рекуррентными ОРИ. В этой группе наиболее часто регистрировалась метапневмовирусная инфекция (35% (8 из 24)).

Нами не обнаружено статистически значимой разницы относительно этиологии ОРВИ в двух возрастных подгруппах – и у детей от 3 до 7 лет, и у детей от 7 до 12 лет преобладали гриппозная, метапневмовирусная и риновирусная инфекции (см. табл.).

При поступлении в стационар 100%(100) больных предъявляли жалобы на насморк и повышение температуры (83%(83) – до фебрильных цифр, 17% (17) – до субфебрильных), 75% (75) – на кашель.

Сведения по распределению детей в зависимости от этиологии и синдромального диагноза на момент госпитализации представлены на рисунке 1.



**Рис. 1.** Распределение больных в зависимости от этиологии и синдромального диагноза при поступлении в стационар

При гриппозной инфекции (в том числе в случаях микст-инфекции) значимо чаще, чем при ОРВИ другой этиологии, регистрировались жалобы на лихорадку свыше 39°C (74% (20 из 27) против 7% (5 из 73),  $p < 0,00001$ ), головную боль (37% (10 из 27) против 11% (8 из 73),  $p = 0,0063$ ), миалгии (21%(6

Таблица

**Распределение детей с ОРВИ в зависимости от этиологии заболевания и возраста**

Острое респираторное заболевание	Частота, % (абс.)		
	Всего n = 100	От 3 до 7 лет n = 64	От 7 до 12 лет n = 36
<b>Моноинфекция</b>	69% (69)	67%(43)	72%(26)
Грипп А	12%(12)	12%(8)	11%(4)
Грипп В	7%(7)	8%(5)	6%(2)
Всего	19% (19)	20%(13)	17%(6)
Риновирусная инфекция	18% (18)	17%(11)	19%(7)
Парагрипп	4% (4)	5%(3)	3%(1)
Метапневмовирусная инфекция	20% (20)	19%(12)	22%(8)
Аденовирусная инфекция	3%(3)	1%(1)	5,5%(2)
РС-инфекция	5%(5)	5%(3)	5,5%(2)
<b>Микст-инфекция</b>	11%(11)	9%(6)	14%(5)
Грипп А + Грипп В	2%(2)	1,5%(1)	3%(1)
Грипп А + риновирусная инфекция	3%(3)	1,5%(1)	5%(2)
Грипп В + риновирусная инфекция	3%(3)	3%(2)	3%(1)
Метапневмовирусная + риновирусная инфекция	3%(3)	3%(2)	3%(1)
Неустановленная этиология	20%(20)	23%(15)	14%(5)
Всего	100%(100)	64%(64)	36%(36)

из 27) против 3% (2 из 73),  $p=0,0045$ ), выраженную слабость (37% (10 из 27) против 14% (10 из 73),  $p=0,0215$ ). При метапневмовирусной инфекции обращал на себя внимание высокий удельный вес детей с навязчивым характером кашля (45% (8 из 18 детей с кашлем)).

У 94% (94) пациентов, находившихся под наблюдением, заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 6% (6) – в легкой. В 40%(40) случаев отмечалось нарастание клинической симптоматики в течение нескольких дней. В ходе динамического наблюдения у 10%(10) больных был диагностирован отит, у 17%(17) – синусит, у 14%(14) – бронхит, у 1% (1) – пневмония. Гладкое течение ОРВИ с изолированным синдромом ринофарингита либо в сочетании с ларингитом отмечалось у 58% (58) детей. Среди больных с осложнениями дети с рекуррентными ОРВИ в анамнезе встречались значимо чаще (36%(15 из 42) против 15%(9 из 58),  $p=0,0316$ ). Структура осложнений в зависимости от этиологии ОРВИ отражена на рисунке 2.



Рис. 2. Структура осложнений в зависимости от этиологии ОРВИ

Как видно из представленных данных, при гриппе осложнения встречались наиболее часто.

Всем больным с явлениями бронхита и синусита в терапию были включены антибактериальные препараты (амоксциллин/клавуланат, цефтриаксон).

Эффективность терапии оценивалась у 80 больных. В каждую группу (основную и сравнения) вошли 31 вирус-положительных по данным ПЦР-исследования ребенка и 9 – вирус-негативных. Дополнительно проводился сравнительный анализ в разных возрастных группах детей: от 3 до 7 лет ( $n=54$ ) и от 7 до 12 лет ( $n=26$ ).

Все больные основной группы закончили 5-дневный курс терапии умифеновиром. Ни в одном случае не потребовалось его отмены из-за нежелательных побочных явлений или отказа законных представителей от продолжения лечения.

Анализ динамики основных клинических симптомов заболевания выявил существенное улучшение результатов лечения при раннем использовании изучаемого противовирусного препарата (рис. 3).

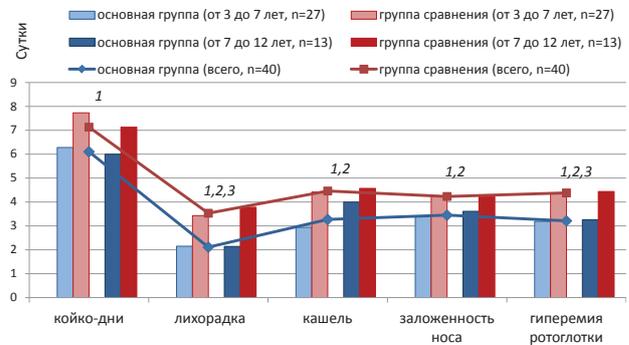


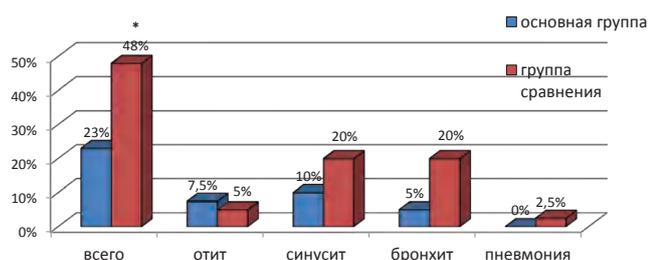
Рис. 3. Продолжительность основных симптомов заболевания у детей с ОРВИ в зависимости от метода терапии: 1 – значимость различий при  $p<0,05$  при сравнении показателей детей основной группы и группы сравнения (всего); 2 – значимость различий при  $p<0,05$  при сравнении показателей основной группы и группы сравнения детей в возрасте от 3 до 7 лет; 3 – значимость различий при  $p<0,05$  при сравнении показателей основной группы и группы сравнения детей в возрасте от 7 до 12 лет

У больных основной группы отмечалось более быстрое по сравнению с пациентами, получавшими только симптоматическую терапию, купирование проявлений острого инфекционного воспаления респираторного тракта. Лечение с использованием умифеновира способствовало сокращению длительности лихорадки, ринита, гиперемии ротоглотки, кашля. При этом наиболее значимой была динамика в младшей возрастной группе (от 3 до 7 лет) (см. рис. 2). Сроки пребывания в стационаре пациентов основной группы сократились в среднем на 1 сутки по сравнению с пациентами, получавшими базовую терапию ( $M\pm m$ : до  $6,11\pm 0,28$  дней против  $7,13\pm 0,34$  дней соответственно,  $p<0,05$ ).

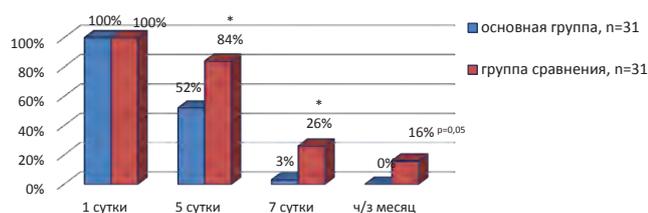
Включение в схему терапии умифеновира приводило к уменьшению числа регистрируемых осложнений ОРВИ и, соответственно, частоты назначения антибактериальных препаратов (рис. 4).

Также в ходе анализа выявлено, что у пациентов основной группы достоверно быстрее, чем у детей группы сравнения, нормализовался уровень такого неспецифического маркера воспаления, как СОЭ ( $M\pm m$ :  $13,9\pm 0,30$  и  $7,1\pm 0,25$  соответственно,  $p<0,05$ ).

При исследовании длительности выделения ДНК/РНК респираторных вирусов у вирус-положительных пациентов установлено, что использование умифеновира способствовало более быстрой элиминации маркеров возбудителей из назальных секретов (рис. 5).



**Рис. 4.** Частота и структура осложнений ОРВИ у детей в зависимости от метода терапии; \* — значимость точного критерия Фишера (двусторонний тест)  $< 0,05$  при сравнении с показателями основной группы



**Рис. 5.** Динамика элиминации ДНК/РНК респираторных вирусов у детей с ОРВИ в зависимости от метода терапии; \* — значимость точного критерия Фишера (двусторонний тест)  $< 0,05$  при сравнении с показателями основной группы

На 5-е сутки у детей, принимавших противовирусный препарат, частота обнаружения респираторных вирусов была в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших только базисное лечение (52% (16) и 84% (26) детей соответственно,  $p = 0,0067$ ). При следующем исследовании (на 7-е сутки) в основной группе положительный результат зафиксирован только у 1 пациента. У данного ребенка диагностирована риновирусная инфекция, осложненная гайморитом. В группе сравнения удельный вес вирус-позитивных детей достигал 26% (8) (при сравнении с основной группой  $p = 0,0261$ ), из них у 6 больных обнаруживался риновирус, у 2 — вирус гриппа А. В ходе катamnестического наблюдения персистенция респираторных вирусов выявлена у 16% (5) детей, получавших в остром периоде только базисное лечение (см. рис. 5). У 4 из них продолжалось выделение риновируса, у 1 — вируса гриппа А. Обращал на себя внимание тот факт, что у всех этих пациентов отмечались осложненные формы заболевания, а у 2 — микст-инфекция при поступлении (грипп и риновирусная инфекция).

Согласно полученным данным, в этиологической структуре ОРВИ у детей от 3 до 12 лет, госпитализированных в ранние сроки заболевания в отделение респираторных инфекций детской больницы в период с ноября 2014 г. по октябрь 2017 г., ведущее место занимали риновирусная, гриппозная (А и В) и метапневмовирусная инфекции

(изолированно — 18%, 19% и 20% соответственно, в виде микст-инфекции — 11%). Преваляирование данных инфекций было характерно и для детей от 3 до 7 лет, и для детей от 7 до 12 лет.

Обращал на себя внимание более высокий, чем по данным других исследователей [13, 14], удельный вес метапневмовирусной инфекции (23%) в этой возрастной категории.

Дети, госпитализированные в стационар, переносили ОРВИ преимущественно в среднетяжелой форме. Основным синдромальным диагнозом в периоде разгара являлся ринофарингит. На клинические особенности течения ОРВИ оказывали влияние и этиология, и возраст больных. Особенности МПВЧ-инфекции являлись: преобладание нетяжелых форм в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами ринофарингита, а также небольшая частота случаев поражения нижних дыхательных путей. Это отличало изучаемую возрастную группу от детей до 3 лет, для которых, по данным литературы, метапневмовирус является следующим после РС-вируса причинным фактором развития тяжелых бронхолитов, а также альвеолитов и пневмоний [15]. В целом, у пациентов, находившихся под нашим наблюдением, достаточно часто отмечалось осложненное течение заболевания — 42% (42), при гриппе этот показатель был максимальным — 53% (10).

Диагностика с использованием молекулярно-генетических методов исследования позволила в короткие сроки уточнить этиологию ОРИ у 80% пациентов и использовать дифференцированный подход к тактике их ведения с возможностью целенаправленного выбора этиотропного препарата.

По данным мониторинга, элиминация ДНК/РНК респираторных вирусов в большинстве случаев (85%) происходила к 7-му дню болезни. Значимое влияние на длительность выделения ДНК/РНК респираторных вирусов оказывал метод лечения. Раннее начало противовирусной терапии препаратом умифеновир детей с ОРВИ различной этиологии способствовало достоверно более быстрой элиминации вирусных ДНК/РНК из назального секрета, что сопровождалось уменьшением длительности основных клинико-гематологических симптомов заболевания, снижением частоты развития осложнений и приводило к сокращению сроков пребывания больных в стационаре. Персистенция вирусов в назальных секретах более длительное время наблюдалась у детей из группы часто болеющих, с осложненными формами заболевания, не получавшим этиотропной терапии, что согласуется с данными Е.В. Замахиной [2].

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование с использованием современных молекулярно-гене-

тических методов диагностики позволило выявить ведущую роль гриппозной, метапневмовирусной и риновирусной инфекций в этиологии ОРВИ у больных от 3 до 12 лет, госпитализированных в стационар в ранние сроки заболевания, а также определить ряд клинических особенностей, характерных для этой возрастной группы.

Результаты, полученные в ходе работы, свидетельствуют об эффективности умифеновира в лечении детей с ОРВИ различной этиологии и позволяют рекомендовать данный препарат как эффективное и безопасное этиотропное средство.

#### Литература

1. Сергеева, Е.И. Разработка и испытание мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции человека / Е.И. Сергеева [и др.] // Молекул. генетика микробиол. вирусол. — 2013. — № 4. — С. 32–37.
2. Замахина, Е.В. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей : автореферат... дисс. ... к.м.н. / Е.В. Замахина. — М., 2010. — 27 с.
3. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T et al. Community Surveillance of Respiratory Viruses Among Families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61(8):1217-24. DOI: 10.1093/cid/civ486
4. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol.* 2011 Jul;49(7):2631–6. DOI: 10.1128/JCM.02094-10
5. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, Dolnicar MB, Rajic V, Stefanovic M et al. Treatment of severe human metapneumovirus pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Oct;35(7):e311–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
7. Hamelin ME, Gagnon C, Prince GA, Kiener P, Suzich J, Ulbrandt N et al. Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model. *Antiviral Res* 2010 Oct; 88(1):31–7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
8. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
9. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, Marsh GA, Lew AM, Slepshkin AN et al. Antiviral activity of ofarbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol* 2012; 84(1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234
10. Shi L., Xiong H., He J., Deng H, Li Q, Zhong Q et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackievirus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch Virol* 2007;152(8): 1447-55. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5
11. Ленева, И.А. Использование иммуноферментного анализа для изучения действия противовирусного препарата на репродукцию респираторно-синцитиального вируса / И.А. Ленева [и др.] // *Вопр. вирусол.* — 2002. — № 2. — С. 42–45.
12. Хамитов, Р.А. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя ТОРС в культуре клеток / Р.А. Хамитов [и др.] // *Вопр. вирусол.* — 2008. — Т. 53, № 4. — С. 9–13.

13. Blaising J, Polyak SJ, Pêcheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // *Antiviral Res.* 2014 Jul; 107:84-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2014.04.006

14. Шамшева, О.В. Спектр применения отечественного противовирусного препарата в педиатрии / О.В. Шамшева, О.В. Молочкова // *Детские инфекции.* — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 26–30.

15. Козулина, И.С. Новые инфекционные агенты — метапневмовирус и бокавирус человека : автореферат... дисс. ... к.м.н / И.С. Козулина. — М., 2010. — 27 с.

16. Lu G, Li J, Xie Z, Liu C, Guo L, Vernet G et al. Human metapneumovirus associated with community-acquired pneumonia in children in Beijing, China. *J Med Virol.* 2013 Jan;85(1):138–43. DOI: 10.1002/jmv.23438

17. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003 Jun;9(6):634–40. DOI:10.3201/eid0906.030017

#### References

1. Sergeeva EI, Ternovoi VA, Demina OK, Demina AV, Korneev DV, Shikov AN, Beryllo SA, Agafonov AP, Sergeev A.N. *Molecul. genetica microbiol.virusol.* 2013; 4: 32-37 (in Russian)
2. Zamakhina E.V. *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie persistentsii respiratornyh virusov u chasto boleyuschih ORZ detey [Clinico-pathogenetic significance of the persistence of respiratory viruses in children with ARI often ill][dissertation]. Moscow(Russia): Russian State Medical University; 2010. 148 p (in Russian).*
3. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T et al. Community Surveillance of Respiratory Viruses Among Families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61(8):1217-24. DOI: 10.1093/cid/civ486
4. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol.* 2011 Jul;49(7):2631–6. DOI: 10.1128/JCM.02094-10
5. Kitanovski L, Kopriva S, Pokorn M, Dolnicar MB, Rajic V, Stefanovic M et al. Treatment of severe human metapneumovirus pneumonia in an immunocompromised child with oral ribavirin and IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Oct;35(7):e311–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915d2d
7. Hamelin ME, Gagnon C, Prince GA, Kiener P, Suzich J, Ulbrandt N et al. Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model. *Antiviral Res* 2010 Oct, 88(1):31–7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
8. DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.07.001
9. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, Marsh GA, Lew AM, Slepshkin AN et al. Antiviral activity of ofarbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol* 2012; 84(1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234
10. Shi L., Xiong H., He J., Deng H, Li Q, Zhong Q et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackievirus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch Virol* 2007;152(8): 1447-55. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5
11. Leneva IA, Fedyakina I.T., Sokolova M.V., Guskova T.A. *Vopr. virusol.* 2002; 2: 42-45(in Russian)
12. Khamitov R.A., Loginova S.Ya., Shchukina V.N. *Vopr. virusol.* 2008; 53 (4): 9-13(in Russian)

13. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update// Antiviral Res. 2014 Jul; 107:84-94. DOI:10.1016/j.antiviral.2014.04.006

14. Shamsheva OV., Molochkova OV. Children's infections, 2015; 14(4): 26-30(in Russian)

15. Kazulina I.S. New infectious agents – Metapneumovirus and human bokavirus. [New infectious agents – metapneumovirus and human bokavirus][dissertation]. Moscow(Russia): Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky; 2010. 113 p (in Russian).

16. Lu G, Li J, Xie Z, Liu C, Guo L, Vernet G et al. Human metapneumovirus associated with community-acquired pneumonia in children in Beijing, China. J Med Virol. 2013 Jan;85(1):138 – 43. DOI: 10.1002/jmv.23438

17. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. Emerg Infect Dis 2003 Jun;9(6):634 – 40. DOI:10.3201/eid0906.030017

---

*Авторский коллектив:*

*Хмилевская Светлана Анатольевна* – профессор кафедры педиатрии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-927-226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

*Зрячкин Николай Иванович* – заведующий кафедрой педиатрии Саратовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru

*Михайлова Виктория Евгеньевна* – врач-ординатор Энгельсской детской клинической больницы; тел.: 8(8453)52-89-01, e-mail: mihailovaviki@yandex.ru