

УДК 616.248-053.2-08:616.988

Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, Л.С. Степанова,
О.О. Руднев, А.А. Буратинська, О.І. Пустовалова

Вірус-індуковані загострення бронхіальної астми в дітей: ефективність та переносимість препарату «Есберітокс»

ДУ «Інститут педіатрії, педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 64-69; doi 10.15574/PP.2020.81.64

For citation: Umanets TR, Lapshyn VF, Stepanova LS, Rudnev AA, et al. (2020). Virus-induced asthma exacerbations in children: efficiency and tolerability of the «Esberitox» medication. Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics. 1(81): 64-69. doi 10.15574/PP.2020.81.64

Мета — вивчити ефективність і переносимість препарату «Есберітокс» у дітей з бронхіальною астмою (БА) та гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ).

Пацієнти та методи. Обстежено 34 дитини віком 6–14 років із БА різного ступеня тяжкості та ГРВІ. Дітей розподілено методом простої рандомізації на дві групи. В основній групі (n=20) отримували лікування відповідно до міжнародних рекомендацій GINA (2019) та додатково «Есберітокс» у віковому дозуванні протягом 10 діб. У групі порівняння (n=14) отримували на тлі базисної терапії симптоматичну терапію (жарознижувальні, туалет носової порожнини, антисептичні місцеві засоби). Критеріями ефективності проведеного лікування були: регрес симптомів катару верхніх дихальних шляхів, динаміка показників місцевого імунітету (імуноглобулінів та лізоциму слини, експресія CD56+ клітин у мазку-відбитку зі слизової носа та мигдаликів, кількість макрофагів в індукованому мокротинні), кількість дітей із загостренням БА.

Результати. Застосування «Есберітокс» у комплексному лікуванні обстежених дітей сприяло: регресу симптомів катару верхніх дихальних шляхів на 3–5-ту добу (порівняно зі збереженням симптомів у дітей групи порівняння); підвищенню кількості експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів, sIgA та лізоциму в слині, макрофагів у індукованому мокротинні; зменшенню ризику загострення БА (відсутність загострень у 65,0% основної групи та 35,7% групи порівняння). На тлі застосування цього препарату не зареєстровано побічних реакцій.

Висновки. Клінічна ефективність та високий профіль безпеки «Есберітокс» у дітей з БА та ГРВІ дає змогу рекомендувати його для лікування й профілактики вірус-індукованих загострень бронхообструктивних захворювань у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, вірусна інфекція, діти, «Есберітокс».

Virus-induced asthma exacerbations in children: efficiency and tolerability of the «Esberitox» medication

T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, L.S. Stepanova, A.A. Rudnev, A.A. Buratynska, O.I. Pustovalova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to assess the effectiveness and tolerability of «Esberitox» in children with asthma and acute respiratory viral infections.

Patients and methods. 34 children aged 6–14 years with asthma of varying severity and acute respiratory viral infection were examined, which were divided into two groups by simple randomization. Children of the main group (n=20) received treatment in accordance with GINA (2019) and additionally «Esberitox» at an age dosage for 10 days. The children of the comparison group (n=14) were given symptomatic treatment (antipyretic, nasal and local antiseptic drugs) and basic therapy. The criteria for the effectiveness of the treatment were: regression of the symptoms of catarrh of the upper respiratory tract, dynamics of local immunity (immunoglobulins and saliva lysozyme, expression of CD56+ cells in a smear from the nasal mucosa and tonsils, number of macrophages in induced sputum), number of children with exacerbation of asthma.

Results. The use of «Esberitox» in the complex treatment of the examined children contributed to: regression of the symptoms of catarrh of the upper respiratory tract by 3–5 days compared with the persistence of symptoms in children of the comparison group); increase in the number of expressing CD 56+ cells in the nasal mucosa and tonsils, sIgA and lysozyme in saliva, macrophages in induced sputum; reducing the risk of exacerbation of bronchial asthma (no exacerbations in 65.0% of children in the main group and 35.7% of the comparison group). When prescribing «Esberitox» no adverse reactions.

Conclusions. The clinical efficacy and high safety profile of «Esberitox» in children with asthma and acute respiratory infections allows it to be recommended for the treatment and prevention of virus-induced exacerbations of bronchial obstructive diseases in children.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of this Institute. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: bronchial asthma, viral infection, children, «Esberitox».

Вірус-індуцировані загострення бронхіальної астми у дітей: ефективність та переносимість препарату «Есберітокс»

Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, Л.С. Степанова, А.А. Руднев, А.А. Буратинська, О.І. Пустовалова

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

Цель — изучить эффективность и переносимость препарата «Эсберитокс» у детей с бронхиальной астмой (БА) и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ).

Пациенты и методы. Обследованы 34 ребенка в возрасте 6–14 лет с БА различной степени тяжести и ОРВИ. Дети разделены методом простой рандомизации на две группы. В основной группе (n=20) получали лечение в соответствии с международными рекомендациями GINA (2019) и дополнительно «Эсберитокс» в возрастной дозировке в течение 10 суток. В группе сравнения (n=14) на фоне базисной терапии принимали симптоматическое лечение (жаропонижающие, туалет носовой полости, антисептические местные средства). Критерии эффективности проводимого лечения: регресс симптомов катара верхних дыхательных путей; динамика показателей местного иммунитета (иммуноглобулинов и

лизоцима слюни, експресія CD56+ кліток в мазке-отпечатке со слизистої носа і міндалин, кількість макрофагов в індуцированній мокроті); кількість дітей з обостренням БА.

Результати. Применення «Есберитокс» в комплексному ліченні обслеованих дітей способствовало: регресу симптомів катару верхніх дыхательних путей на 3–5-е сутки (по сравнению с сохранением симптомов у детей группы сравнения); повышению количества экспрессирующих CD56+ клеток в слизистой носа и миндалин, sIgA и лизоцима в слюне, макрофагов в индуцированной мокроте; уменьшению риска обострения БА (отсутствие обострений у 65,0% детей основной группы и 35,7% группы сравнения). При назначении «Эсберитокс» не зарегистрировано побочных реакций.

Выводы. Клиническая эффективность и высокий профиль безопасности «Эсберитокс» у детей с БА и ОРВИ позволяет его рекомендовать для лечения и профилактики вирус-индуцированных обострений бронхообструктивных заболеваний у детей.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вирусная инфекция, дети, «Эсберитокс».

Бронхіальна астма (БА) є однією з найбільш вагомих медико-соціальних проблем педіатрії, що обумовлено її поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих, формуванням ранньої інвалідизації дітей та значними економічними втратами [2, 18]. Метою терапії хворих із БА є досягнення повного контролю симптомів захворювання, мінімізація ризику виникнення загострень та побічних ефектів від медикаментів у майбутньому [18].

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні БА в дітей, частота загострень захворювання залишається високою, що спричинено до 80–85% випадків вірусною інфекцією [10, 11, 13, 24]. Найбільш асоційованими з розвитком загострення БА в дітей є такі віруси: риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), метапневмовірус (hMPV) і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, інші респіраторні віруси, такі як: вірус парагрипу, коронавіруси, адено- та бокавіруси визначаються у хворих із загостренням БА [11, 21, 24, 25].

Респіраторні віруси — важливі тригери запалення дихальних шляхів, механізми якого у хворих із БА є складними. Респіраторний епітелій посідає центральне місце для реплікації вірусів як у верхніх, так і в нижніх дихальних шляхах, ступінь ураження якого змінюється залежно від типу вірусу; активації вродженої противірусної імунної відповіді. Респіраторні віруси викликають деструкцію бронхіального епітелію, підвищують проникність слизової оболонки дихальних шляхів, порушують мукоциліарний транспорт та нейрогенну регуляцію тонуусу гладкої мускулатури бронхів, посилюють продукцію прозапальних цитокінів і викликають гіперреактивність дихальних шляхів [16, 20, 22, 23].

Респіраторний епітелій є також головною детермінантою запальної відповіді із продукцією прозапальних цитокінів та хемокінів із залученням до запального процесу ефекторних клітин — еозинофілів, базофілів, мастоцитів, ней-

трофілів, дендритних клітин, моноцитів, макрофагів, Т і В лімфоцитів [19, 20]. Ці клітини, своєю чергою, продукують кількість медіаторів запалення, результатом чого є посилення та загострення алергічного запалення, пригнічення противірусної відповіді, яка у хворих із БА порушена внаслідок недостатньої продукції інтерферону INF- β і INF- λ у відповідь на вірусні антигени [6, 8]. Порушення противірусної імунної відповіді в цієї категорії хворих можна пояснити дефіцитом CD56 bright (натуральних кілерів) клітин, які продукують INF- γ та IL-10. Активація цих клітин пригнічує алергічне запалення та має противірусний ефект [7, 12, 14, 15].

Респіраторні віруси підвищують чутливість до бактеріальної інфекції [21, 25], що може призводити до інвазивних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та асоціюватися з низькою легеневою функцією, довшим періодом і тяжкістю загострення, а також розвитком ускладнень.

Сьогодні для контролю та лікування вірус-індукованих загострень хронічних обструктивних захворювань, у т.ч. БА, розробляють і вивчають ефективність двох стратегій: противірусної та імуномодельючої [10]. Враховуючи кількість респіраторних вірусних антигенів, противірусна стратегія, що передбачає вакцинацію, таргетну терапію щодо блокування зв'язування та проникнення вірусу у клітини, вплив на вірусну реплікацію та функцію, залишається проблематичною. Імуномодельюча стратегія спрямована на підвищення вродженої противірусної імунної відповіді або на блокування медіаторів запалення та їх рецепторів.

Одним із препаратів, що має імуномодельючий та противірусний ефекти, є «Есберитокс». Активні речовини препарату містять природний сухий екстракт чотирьох рослинних компонентів — кореневищ баптизії красильної (*Baptisia tinctoria* L), кореня ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* Moench), кореня ехіна-

цеї паліди (*Echinacea pallida* Nutt), молоді паго-ни та листя туї (*Thuja occidentalis* L.).

Активні компоненти ехінацеї індукують неспецифічну імунну відповідь — головним чином хемотаксис гранулоцитів і активізацію фагоцитозу, а також ефективно впливають на супер експресію запальних цитокінів шляхом супресії NF- κ B і TLR-4, демонструють протизапальний ефект та превентивний ефект щодо вірус-індукованої бактеріальної інфекції [4, 5].

Відомо, що туя активує фагоцитоз, підсилює проліферацію Т-клітин, збільшує синтез інтерлейкіну-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів, має бактеріостатичну, фунгістатичну та противірусну активність. Екстракт із коренів баптизії фарбувальної головним чином впливає на гуморальний імунітет — прискорює проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини та впливає на антитілопродукцію М і G класів, індукує продукцію цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, α -і γ -інтерферону. Крім того, баптизія красильна і туя здатні безпосередньо пригнічувати реплікацію вірусів [4, 5].

Клінічна ефективність та безпечність препарату «Есберітокс» у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) продемонстрована в рандомізованих, плацебо контрольованих, а також постмаркетингових дослідженнях [3, 5, 9, 17].

Мета дослідження — вивчити ефективність і переносимість препарату «Есберітокс» у дітей з БА та ГРВІ.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 34 дитини віком 6–14 років із БА різного ступеня тяжкості. Дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Діагноз БА, ступінь тяжкості та період захворювання оцінено за міжнародними рекомендаціями GINA (2019) з діагностики та лікування БА в дітей [18]. Критерії включення пацієнтів у дослідження: діти відповідного віку зі встановленим діагнозом БА, в яких отримано інформовану згоду на участь, а також їхніх батьків; катаральні явища і початок ГРВІ (перші 1–2 доби); відсутність підвищеної чутливості до діючих речовин або будь-якого з допоміжних речовин препарату, непереносимість лактози.

Критерії ефективності проведеного лікування: регрес симптомів катару верхніх дихальних шляхів, динаміка клітинного складу індукованого мокротиння, динаміка показників місце-

вого імунітету (імуноглобулінів (Ig) та лізоциму слини, експресія CD56+ клітин у мазку-відбитку зі слизової носа та мигдаликів), а також відсоток дітей з загостренням БА.

Водночас із ретельним вивченням анамнезу захворювання та життя, даними клінічного огляду проведено комплекс клініко-функціональних досліджень, що включав оцінку загальноклінічних аналізів крові, сечі, біохімічних досліджень і даних 12-канальної ЕКГ.

З метою оцінки запальних змін дихальних шляхів виконано цитологічне дослідження індукованого мокротиння за спрощеною методикою, нами розробленою та запатентованою (Спосіб діагностики запальних змін дихальних шляхів у дітей з захворюваннями органів дихання [1]).

Стан місцевого імунітету оцінено за показниками рівнів секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та імуноглобулінів класів М, G, А у слині методом радіальної імунодифузії в гелі за Manchini G. et al. (1965) з використанням відповідних антисироваток виробництва ІЕМ ім. Гамалеї (Росія). Концентрацію визначено за методикою Мотавкіної Н.С. (1979) з використанням сухого порошку однодобової культури *Micrococcus luteus* Олайнського заводу бактеріальних препаратів (Литва).

Матеріалом для імуноцитохімічного дослідження слугували мазки-відбитки зі слизової оболонки носа та мигдаликів, в яких методом універсальної полімерної детекції визначено експресію CD56+ на клітинах. Підрахунок експресуючих CD56+ клітин проведено в п'яти полях зору при збільшенні 100. Для кожного випадку враховано середнє значення. Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено на дослідницькому мікроскопі Olympus VX-51 (Японія).

Статистична обробка отриманих результатів дослідження здійснена на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Office Excel 2010.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей переважали хлопчики (28 осіб, або 82,4%), а середній вік досліджуваних дітей становив $9,02 \pm 2,5$ року. За анамнестичними даними, у більшості (22 дитини, або 64,7%) БА відповідала критеріям персистуючого середньо-тяжкого перебігу, а серед тригерів загострення у всіх дітей була ГРВІ. Серед

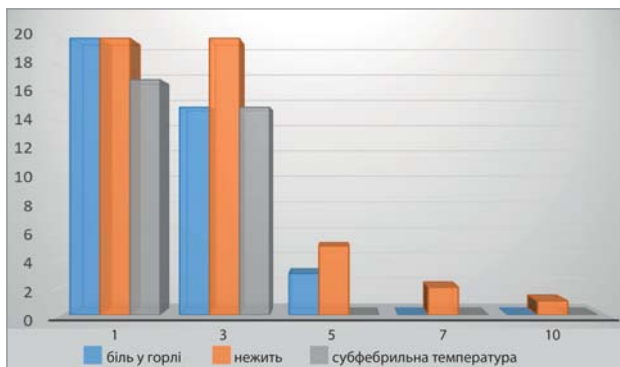


Рис. 1. Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції в дітей основної групи



Рис. 2. Динаміка симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції в дітей групи порівняння

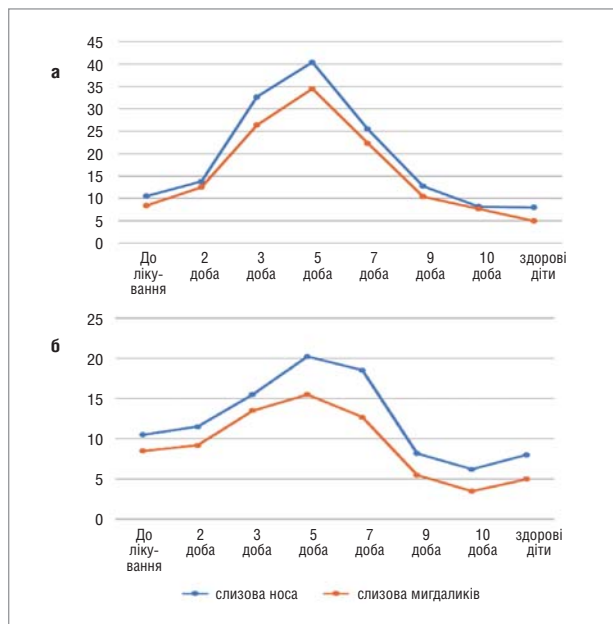


Рис. 3. Динаміка показників експресії CD56+ (NK клітини) у цитоплазмі клітин запального інфільтрату в мазках-відбитках слизової оболонки мигдаликів та носової порожнини дітей основної (а) та контрольної (б) груп спостереження (%)

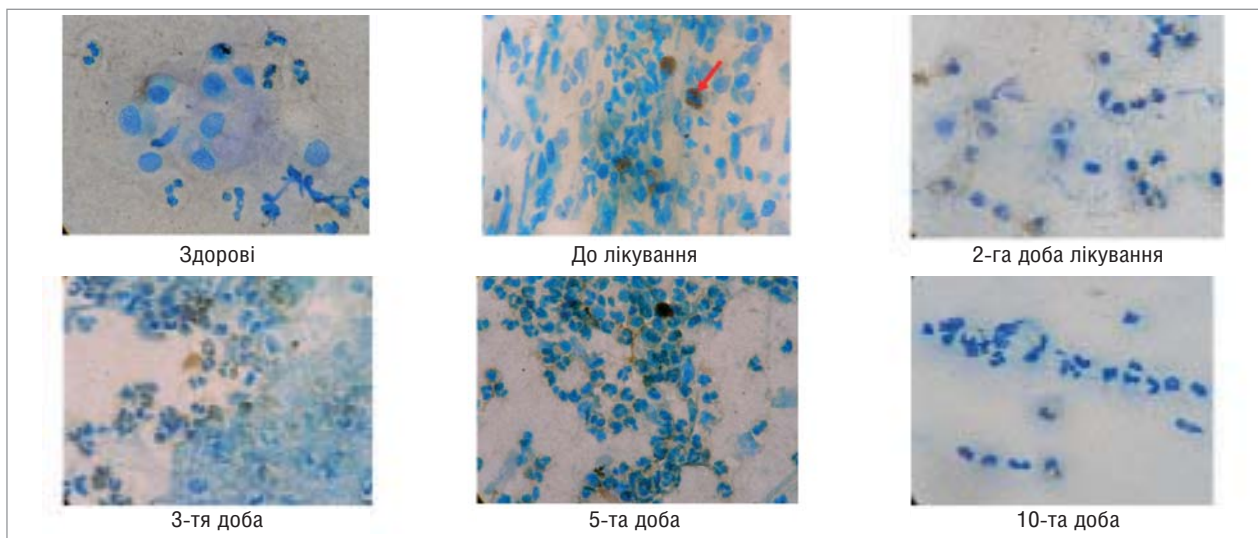


Рис. 4. Мазок-відбиток слизової оболонки носа практично здорової дитини та хворого основної групи з бронхіальною астмою на тлі лікування. Експресія антигенів до CD56 у мембранних структурах цитоплазми нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження з МКАТ. Ок. 10, об. 40

спутньої алергічної патології у дітей з БА реєструвався переважно алергічний персистуючий риніт (у 85,3% хворих).

Початок ГРВІ характеризувався нежиттю (100% дітей), болем у горлі (97,1% хворих) і субфебрильною температурою (85,3% випадків). Вірусологічними дослідженнями встановлено інфікованість респіраторними вірусами: аденовірусом (85,3%), вірусом парагрипу (55,9%) і респіраторно-синцитіальним вірусом (35,3%).

Моніторинг клінічних симптомів на тлі застосування «Есберітокс» свідчив про досто-

вірне зменшення симптомів ГРВІ вже на 5-ту добу лікування в дітей основної групи (рис. 1).

У всіх дітей порівняльної групи (рис. 2) на 5-ту добу лікування зберігався нежить, у 42,9% — біль у горлі, у 57,1% — субфебрильна температура. На 10-ту добу лікування в 1 (5,0%) дитини з основної групи реєструвалося незначне порушення носового дихання порівняно з 57,1% дітей групи порівняння ($p < 0,05$).

Полегшення симптомів ГРВІ в дітей основної групи супроводжувалося позитивною динамікою показників мукозального імунітету,

Динаміка показників місцевого імунітету обстежених дітей на тлі лікування, г/л

Показник	Практично здорові діти, n=20	Основна група, n=20		Контрольна група, n=14	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
sIgA	0,27±0,04	(0,150±0,04) [°]	(0,550±0,09) ^{* °}	(0,120±0,02) [°]	0,150±0,09
IgG	0,06±0,02	0,040±0,001	(0,070±0,01) [*]	0,045±0,002	(0,070±0,01) [*]
IgA	0,04±0,01	0,050±0,001	0,060±0,02	0,055±0,002	0,060±0,02
Лізоцим	0,07±0,02	(0,030±0,001) [°]	(0,060±0,001) [*]	(0,024±0,005) [°]	(0,032±0,005) [°]

Примітки:

1. [°] – різниця між показниками в групах дітей порівняно зі здоровими дітьми достовірна (p<0,05);

2. ^{*} – різниця між показниками в групах дітей до та після лікування достовірна (p<0,05).

зокрема активацією: експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів, продукції секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та лізоциму, макрофагеальної реакції в слизових дихальних шляхів.

Застосування «Есберітокс» у комплексі лікування дітей з БА на тлі ГРВІ сприяло вірогідному підвищенню кількості CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів вже на 3–5-ту добу (виразна експресія в мембранних структурах цитоплазми нейтрофілів та лімфоцитів) і свідчило про активацію вродженої імунної відповіді (рис. 3, 4). У дітей групи порівняння відмічалось лише незначне збільшення цих клітин на 5-ту добу і вірогідне зниження на 9–10-ту добу ГРВІ порівняно з показниками до лікування та здоровими дітьми.

Моніторинг показників мукозального імунітету на тлі лікування в дітей основної та контрольної груп наведено в таблиці.

Установлено, що діти з БА та симптомами ГРВІ характеризувалися зниженням концентрації sIgA та лізоциму в слині. Застосування препарату «Есберітокс» у комплексі лікування в дітей основної групи сприяло поліпшенню показників місцевого протиінфекційного захисту за рахунок підвищення концентрації імуноглобулінів (sIgA та IgG) та лізоциму. У дітей групи порівняння рівні імуноглобулінів, окрім IgG, та лізоциму вірогідно не змінювалися.

Відповідно до поліпшення неспецифічних гуморальних факторів місцевого захисту в дітей основної групи за даними цитологічного дослідження індукованого мокротиння спостерігалась виразна макрофагеальна реакція (збільшення кількості макрофагів від 9,04±0,20% до 18,40±1,80% порівняно з дітьми групи порівняння – від 8,94±0,10% до 8,40±0,20%).

Зменшення кількості експресуючих CD56+ клітин у слизовій носа та мигдаликів поряд зі зниженням неспецифічних гуморальних фак-

торів у дітей групи порівняння асоціювалось зі збереженням симптомів ГРВІ та у 64,3% хворих – загостренням БА переважно середньої тяжкості (у 50,0% дітей). У 65,0% дітей основної групи на тлі лікування із застосуванням «Есберітокс» не зареєстровано загострень БА, і лише 25,0% хворих мали легке і 10,0% середньо-тяжке загострення захворювання.

Моніторинг клініко-біохімічних, ЕКГ показників на тлі лікування із застосуванням препарату «Есберітокс» у досліджуваних дітей не виявив побічних реакцій, включаючи алергічні, що свідчило про добру його переносимість.

Висновки

Діти з БА та ГРВІ характеризуються зниженням показників неспецифічних факторів протиінфекційного захисту: концентрацій sIgA та лізоциму, кількості експресуючих CD56+ клітин (натуральних кілерів) у слизовій носа і мигдаликів.

Застосування препарату «Есберітокс» у комплексному лікуванні обстежених дітей позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, що супроводжується більш швидким регресом симптомів катару верхніх дихальних шляхів та зниженням ризику загострень БА.

Імуномодельючий ефект «Есберітокс» пов'язаний з активацією вродженої противірусної імунної відповіді, про що свідчить встановлене достовірне підвищення кількості експресуючих CD56+ клітин, sIgA та лізоциму в слині, макрофагів в індукованому мокротинні.

Клінічна ефективність та високий профіль безпеки препарату «Есберітокс» у хворих з БА та ГРВІ дає змогу рекомендувати його для широкого застосування в клінічній практиці при лікуванні дітей з ГРВІ, а також для профілактики розвитку вірус-індукованих загострень бронхообструктивних захворювань у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antypkin YuH ta in. (2011). Pat No. 67055. МПК (2011.01) А61В10/00 Sposib diahnozyky zapalnykh zmin dykhalnykh shliakhiv u ditei z zakhvoriuvanniamy orhaniv dykhannia. No. 2011 09545 vid 29.07.2011, zaivl. 29.07.11; opubl. 25.01.12, Biul. No. 2. [Антипкін ЮГ та ін. (2011). Пат № 67055. МПК (2011.01) А61В10/00 Спосіб діагностики запальних змін дихальних шляхів у дітей з захворюваннями органів дихання. № 2011 09545 від 29.07.2011, заявл. 29.07.11; опубл. 25.01.12, Бюл. № 2].
- Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. (2016). Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine. *Perinatologiya i pediatriya*. 1(65): 95-99. [Антипкін ЮГ та ін. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і Педиатрія*. 1 (65): 95-99]. doi 10.15574/PP.2016.65.95
- Kurchenko AI, Svidro OV, Savchenko VS. (2018). Vplyv esberitoksu in vitro na tsytokinoprodukuiuchu zdattist mononukleariv peryferychnoi krovi pry herpesvirusnii infektsii. *Imunologiya ta alerholohiia: nauka i praktyka*. 1-2: 55-62. [Курченко АІ, Свідро ОВ, Савченко ВС. (2018). Вплив есберітоксу in vitro на цитокінопродукуючу здатність мононуклеарів периферичної крові при герпесвірусній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 1-2: 55-62].
- Maydannik VG, Emchinskaya EA, Troitskaya IV. (2015). Effektivnost primeneniya rastitelnykh immunomodulyatorov pri zaboлевaniyakh respiratornogo trakta. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i hinekologii*. 8; 1: 124-132. [Майданник ВГ, Емчинская ЕА, Троицкая ИВ. (2015). Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 8; 1: 124-132].
- Maidannyk VH. (2017). Zastosuvannia ta efektyvnist preparatu roslynnoho pokhodzhennia pry respiratornii patolohii u ditei. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i hinekologii*. 11; 3: 85-91. [Майданник ВГ. (2017). Застосування та ефективність препарату рослинного походження при респираторній патології у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 11; 3: 85-91].
- Gavala M, Bashir Y, Gern J. (2013). Virus/allergen interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 13: 298-307.
- Gorska MM. (2017, Feb). Natural killer cells in asthma *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 17 (1): 50-54. doi: 10.1097/ACI.0000000000000327.
- Clin RJ. (2015). The interaction between respiratory allergies and infection. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 28 (3): 154-158.
- Hentschel C, Schnitker J, Kohlen R, Kohler G, Lindhauer I, Henneicke von Zepelin HH. (2000, Mar 2). Phytotherapeutic drugs for the common cold. Results of a randomized controlled double-blind study *MMW Fortschr Med*. 142 (9): 46.
- Hewitt R, Farne H, Richie A et al. (2016). The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 10 (2): 158.
- Jartti T, Gern JE. (2017, Oct). Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 140 (4): 895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
- Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. (2010, Oct). NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J Immunol*. 185 (8): 4681-4690. doi: 10.4049/jimmunol.1001758. Epub 2010 Sep 20.
- Kurai D, Saraya T, Ishil H, Takixawa H. (2013). Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Frontiers in Microbiology*. 4: 1-9.
- Lunding L, Wegmann M. (2015, Aug 21). NK cells in asthma exacerbation *Oncotarget*. 6 (24): 19932-19933.
- Mathias CB. (2015, Feb). Natural killer cells in the development of asthma *Curr Allergy Asthma Rep*. 15 (2): 500. doi: 10.1007/s11882-014-0500-2.
- Mikhail I, Grayson MH. (2019, Oct). Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 123 (4): 352-358. doi: 10.1016/j.anaai.2019.06.020. Epub 2019 Jul 2.
- Naser B, Lund B, Henneicke von Zepelin HH, Kohler G, Lehmacher W, Scaglione F. (2005, Nov). A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose-response trial of an extract of *Baptisia*, *Echinacea* and *Thuja* for the treatment of patients with common cold. *Phytomedicine*. 12 (10): 715-722.
- National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. (2019). Global strategy for asthma management and prevention. URL: <http://www.ginasthma.org>.
- Okayama Y. (2013, Aug 27). Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma. *Front Microbiol*. 4: 252. doi: 10.3389/fmicb.2013.00252. eCollection 2013.
- Oliver BG, Robinson P, Peters M, Black J. (2014, Dec). Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur Respir J*. 44 (6): 1666-1681. doi: 10.1183/09031936.00047714. Epub 2014 Sep 18.
- Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G et al. (2011). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 66: 458-468.
- Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P et al. (2007). Mechanism of virus-induced asthma exacerbation: state-of-the-art. A GA2LEN and Inter Airways document. *Allergy*. 62: 457-470.
- Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. (2019, Feb 15). Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 199 (4): 423-432. doi: 10.1164/rccm.201810-1931CI.
- Xepapadaki P, Papadopoulos NG. (2010, Aug). Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers. *Eur Respir J*. 36 (2): 438-445. doi: 10.1183/09031936.00149009.
- Young J. (2014). Juhn Risks for Infection in Patients With Asthma (or Other Atopic Conditions): Is Asthma More Than a Chronic Airway Disease? *J Allergy Clin Immunol*. 134 (2): 247-257.

Відомості про авторів:

Уманець Тетяна Рудольфівна — д.мед.н., гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респираторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-94; <http://orcid.org/0000-0001-9058-7383>.

Лапшин Володимир Федорович — д.мед.н., проф., заст. директора з науково-організаційної роботи ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. науковою групою проблем алергії та імунореабілітації дітей. Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>.

Степанова Лілія Семенівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення захворювань органів дихання та респираторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-94; <http://orcid.org/0000-0001-7296-849X>.

Руднев Олександр Олександрович — зав. науковою групою проблем алергії та імунореабілітації дітей, аспірант заочної форми навчання ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8.

Буратинська Антоніна Анатоліївна — аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <http://orcid.org/0000-0003-3790-0419>.

Пустовалова Ольга Іванівна — н.с. відділення цитоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6908-6688>. Стаття надійшла до редакції 08.12.2019 р.; прийнята до друку 15.03.2020 р.