

УДК 616.31-053.2:616.988:615.322

О.В. Усачова

Роль энтеровирусных инфекций у розвитку экзантемных захворювань у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, можливості медикаментозної корекції

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):19-24; doi 10.15574/SP.2017.85.19

Мета: вивчити перебіг энтеровирусных экзантемных захворювань у дітей та проаналізувати ефективність модернізованої терапії.**Пацієнти і методи.** Проаналізована медична документація 29 хворих з інфекційною екзантемою і/або енантемою. Усі хворі пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонару 3-го рівня медичної допомоги. За допомогою методу ПЛР досліджували фекалії хворих на наявність РНК энтеровирусу. 16 пацієнтам у комплексі терапії призначали препарат, що містить гіпорамін у вигляді сухого очищеного екстракту, отриманого з листя обліпихи крушиновидної («Еребра®»).**Результати.** Лише у 55,2% підозрілих на ЕВ-екзантему випадків була підтверджена етіологія захворювання. Застосування рослинного засобу, виготовленого з обліпихи, мало виразний позитивний вплив на специфічні симптоми энтеровирусної інфекції — екзантему та енантему. У пацієнтів, що отримували препарат гіпораміну, за рахунок нівелювання больового синдрому у ротоглотці, швидше нормалізувався апетит. На тлі прийому препарату зменшилася потреба у призначенні оросептиків та знеболюючих засобів, а також сольових назальних розчинів, скоротилася тривалість висипу на шкірі.**Висновки.** Энтеровируси є поширеними збудниками захворювань з висипом і везикулярним ураженням слизової оболонки ротової порожнини (кожен другий хворий).

Показана ефективність препарату «Еребра®» при энтеровирусных экзантемных захворюваннях у дітей, що проявляється зменшенням тривалості основних симптомів — екзантеми та енантеми.

Ключові слова: энтеровирусна інфекція, екзантема, енантема, гіпорамін, діти.

The role of enterovirus infections in the development of exanthematous disease in children: clinical and epidemiological features and the possibilities of drug correction

O.V. Usachova

Zaporozhye State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Objective: To study the clinical progression of enterovirus exanthematous diseases in children and to analyze the efficiency of advanced therapy.**Material and methods.** The medical records of 29 patients with infectious exanthema and/or enanthema were analyzed. In all patients a complete clinical and laboratory examination at the hospital of the 3rd level of medical care were provided. Enteroviral RNA in patients' faeces by using PCR was investigated. 16 patients as a complex therapy were administered a drug containing hiporhaminum in the form of dry refined extract obtained from the sea buckthorn leaves (Erebra®).**Results.** Only in 55.2% of cases suspected of EV-exanthema confirmed the etiology of the disease. The use of the herbal remedy, which is made from sea buckthorn, had a definite positive effect on the specific symptoms of enterovirus infection exanthema and enanthema. In patients who were administered hiporhaminum, the decreased appetite normalization was observed faster due to the oropharyngeal pain relief. Against the background of the drug intake, the need of oropharyngeal antiseptics, anesthetics, and saline nasal solutions, as well as the duration of rash on the skin, were decreased.**Conclusions.** Enteroviruses are common pathogens of diseases with rash and vesicular lesions of the oral mucosa (every second patient is involved). Treatment efficacy of Erebra® in children with enterovirus exanthematous diseases is shown that is manifested in the decreased duration of the main symptoms exanthema and enanthema.**Key words:** enterovirus infection, exanthema, enanthema, hiporhaminum, children.

Роль энтеровирусных инфекций в развитии экзантемных заболеваний у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности медикаментозной коррекции

Е.В. Усачева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: изучить течение энтеровирусных экзантемных заболеваний у детей и проанализировать эффективность модернизированной терапии.**Пациенты и методы.** Проанализирована медицинская документация 29 больных с инфекционной экзантемой и/или энантемой. Все больные прошли полное клинико-лабораторное обследование в условиях стационара 3-го уровня медицинской помощи. При помощи метода ПЦР исследовали фекалии больных на наличие РНК энтеровируса. 16 пациентам в комплексе терапии назначали препарат, содержащий гипорамин в виде сухого очищенного экстракта, полученного из листьев облепихи крушиновидной («Эребра®»).**Результаты.** Только в 55,2% подозрительных по ЭВ-екзантеме случаев подтвердилась этиология заболевания. Применение растительного средства, изготовленного из облепихи, оказывало выраженное положительное влияние на специфические симптомы энтеровирусной инфекции — экзантему и энантему. У пациентов, получавших препарат гипорамина, за счет устранения болевого синдрома в ротоглотке, быстрее нормализовался аппетит. На фоне приема препарата уменьшилась потребность в назначении оросептиков и обезболивающих средств, а также солевых назальных растворов, сократилась длительность высыпаний на коже.**Выводы.** Энтеровирусы являются распространенными возбудителями заболеваний с сыпью и везикулярным поражением слизистой оболочки ротовой полости (каждый второй больной). Показана эффективность препарата «Эребра®» при энтеровирусных экзантемных заболеваниях у детей, что проявляется уменьшением длительности основных симптомов — экзантемы и энантемы.**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, экзантема, энантема, гипорамин, дети.

Вступ

Ентеровірусні інфекції (ЕВІ) вирізняються великим поліморфізмом клінічних проявів — від вірусоносійства та легких гарячкових станів до важких менінгітів, менінгоенцефалітів.

Ентеровірусні інфекції належать до поширених інфекційних хвороб серед дітей і дорослих в усьому світі [8,10,14,16]. Кожні 3–4 роки у світі реєструються епідемічні спалахи захворювань, викликані різними серотипами вірусу, які характеризуються відповідними клінічними проявами, що превалюють у хворих і мають певний зв'язок із серотипом вірусу, який виявився лідером у відповідних подіях [4,19]. Причини раптової появи або зникнення певних серотипів вірусу невідомі. Протягом останніх років зафіксовано декілька епідемічних спалахів ЕВІ в різних країнах світу.

Особливості клінічних проявів ЕВІ, характер перебігу та наслідки захворювання залежать від біологічних властивостей вірусу, його переважного тропізму, стану клітинного та гуморального імунітету пацієнта [13,15].

Слід зазначити, що ЕВІ характеризуються значним поліморфізмом проявів і великою кількістю клінічних форм. Згідно з МКХ-10, виділяють кілька клінічних форм ЕІ, серед яких: V08.4 — Ентеровірусний стоматит з екзантемою; V08.5 — Ентеровірусний везикулярний фарингіт (герпангіна); A88.0 — Ентеровірусна екзантематозна гарячка (бостонская екзантема); N13.1 — Гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт (ентеровірусний). Отже, ЕІ досить часто проявляються екзантемою та енантемою.

Влітку 2015 р. у Китаї зареєстрований спалах ЕІ у 10210 дітей з переважанням такої клінічної форми захворювання, як герпетична ангіна. На підставі наявності гена VP1 і 5'UTR послідовностей у всіх випадках були виділені такі збудники: Коксаки А2, А4, А6, А10, В2, В4 та ЕСНО-вірус 30. Коксаки А2 виявився основним підтипом ентеровірусів, що асоціювався із розвитком герпетичної ангіни [16].

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню клініко-патогенетичних закономірностей ЕВІ, що викликана ентеровірусом 71 типу. Саме ентеровірус 71 типу на сьогодні — причина великих спалахів вірусної екзантеми ротової порожнини та кінцівок (ящуруподібне захворювання) з подальшими неврологічними розладами [16,17].

Важливим аспектом сучасних ЕВІ є невизначеність відносно етіотропної терапії. У сучасній

науковій літературі представлено низку експериментальних досліджень із пошуку противірусних засобів, ефективних щодо ЕВІ, особливо 71 типу. *In vitro* показано, що природні сполуки реумемодину, отриманого із трави китайського ревеня, захищають МРС5 клітини від ентеровірус-71-індукованого цитопатичного ефекту внаслідок зменшення реплікації вірусу та експресії вірусного білка [18]. В іншому дослідженні продемонстрована доцільність пошуку противірусного засобу на основі протигрибкового препарату амфотерицину В. Інгібування ентеровірусу 71 типу за допомогою амфотерицину В *in vitro* відбувалося внаслідок зниження експресії рибонуклеїнової кислоти та білків 71 типу ентеровірусу у клітинній лінії RD і клітинах НЕК293 [11].

Складність у вирішенні питань лікування пов'язана не лише з великою різноманітністю, високою контагіозністю і швидкістю поширення збудників, але й з мінливістю антигенних властивостей ентеровірусів, переважно змішаним характером інфекції, резистентністю до препаратів, що швидко розвивається, виникненням вторинного імунодефіциту і нераціональною фармакотерапією [2,6]. У дитячому віці особливо важлива безпека лікарських засобів, тому пошук, розробка, а також впровадження універсальних і перспективних засобів терапії та профілактики вірусних інфекцій становлять важливі медичні і соціальні завдання [6,9]. Перспективним в даний час є використання в комплексній терапії гострих вірусних інфекцій лікарських засобів рослинного походження, враховуючи їх хорошу переносимість. Одним із таких засобів є препарат «Еребра®», діючою речовиною якого є гіпорамін — сухий очищений екстракт, що отримують з листя обліпихи крушиновидної (*Hippophae rhamnoides* L.). Біологічно активними компонентами препарату є галоелаготаніни (не менше 60%), хлорогенова, еохлорогенова, кумарова, аскорбінова кислоти, катехін, епікатехін, рутин, кверцетин, ізорамнетин, елеагнозид, каротиноїди, ефірні олії тощо [2].

Т.О. Крючко та співавт. (2014) провели аналіз даних систематичних оглядів ресурсу Pub-Med і показали високу зацікавленість науковців щодо вивчення клінічних ефектів речовин, виділених із листя обліпихи крушиноподібної — близько 20 досліджень, що підтверджують великий терапевтичний потенціал із противірусною, протимікробною, протизапальною, протективною, протипухлинною, антиоксидантною, кардіо-, гепато-, радіопротективною, імуномо-

дулюючою активністю [7]. Дослідженнями також встановлено, що препарат «Еребра®» є активним індуктором інтерферону (ІФН) у культурі клітин периферичної крові людини [1]. Крім того, екстракт з листя обліпихи у досліджах *in vitro* показав бактеріостатичну дію по відношенню до: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporium canis*, *Candida albicans* [12].

А.В. Jayashankar та співавт. (2014) підтвердили властивість сухого екстракту з листя обліпихи крушиновидної знижувати прояви ендогенної інтоксикації при інфекційній патології, бути потенційним терапевтичним агентом для лікування ендотоксикозу. Дослідниками встановлено, що активний компонент ізорамнетин пригнічує ліпополісахариди індукованої ендотоксемії, інгібує продукцію інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлини α . В Україні клінічні дослідження препарату «Еребра®» проводилися у 2013–2015 рр. у багатьох клініках. Була показана ефективність цього засобу у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей [3,5].

Таким чином, з одного боку, має місце поширеність ЕВІ з ураженням шкіри та слизових оболонок із частими епідемічними спалахами та вірогідністю важких неврологічних форм хвороби, а з іншого — тривають пошуки модернізації терапії цих захворювань. Одним із засобів, який може позитивно впливати на перебіг вірусних інфекцій, є препарат «Еребра®», що містить гіпорамін — сухий очищений екстракт, який отримують з листя обліпихи крушиновидної.

Мета роботи: на підставі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ентеровірусних екзантем та енантем визначити опорні клінічні ознаки етіології захворювання та проаналізувати ефективність модернізованої терапії.

Матеріал і методи дослідження

Для реалізації поставленої мети була проаналізована медична документація 29 хворих з інфекційною екзантемою і/або енантемою, які знаходилися на лікуванні в ОІКЛ в 2016 році. Усі хворі пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонару 3-го рівня медичної допомоги. За допомогою методу ПЛР досліджували фекалії хворих на наявність РНК ЕВ із подальшим визначенням у позитивних 71 типу ЕВ за допомогою методики, запропонованої виробниками тест-системи («Ампли-сенс», Росія). Дослідження проведено в лабораторії

молекулярно-генетичних досліджень Запорізького державного медичного університету за фінансової підтримки TDR, Спеціальної програми з наукових досліджень та підготовки спеціалістів з тропічних захворювань, спонсорами якої виступають ЮНІСЕФ, ПРООН, Всесвітній банк та ВООЗ.

Відбір проб здійснювався у всіх госпіталізованих в ОІКЛ з відповідною симптоматикою в першу-третю добу стаціонарного лікування. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Пацієнти за віком були розподілені таким чином: до року — 3 (10,4%), 1–3 роки — 17 (58,6%), 4–10 років — 5 (17,2%), 11–17 років — 3 (10,4%), дорослі — 1 (3,4%). За результатами визначення РНК ЕВ в калі методом ПЛР ЕВ-етіологія захворювання була підтверджена у 16 (55,2%), група 1, а виключена — у 13 (44,8%), група 2. У жодного з обстежених не було підтверджено ЕВ-етіологію хвороби, асоційовану з ЕВ 71 типу.

Надалі, після вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ЕВ екзантемних захворювань ми проаналізували ефективність додаткового введення до симптоматичної терапії препарату, що містить гіпорамін у вигляді сухого очищеного екстракту, отриманого з листя обліпихи крушиновидної («Еребра®»). Для цього після отримання інформованої згоди батьків чи пацієнтів випадковим методом 16-ти пацієнтам (8-ми — групи 1 та 8-ми — групи 2) крім симптоматичної терапії був призначений зазначений препарат у віковій дозі протягом 7-ми днів. Параметрами ефективності препарату «Еребра®» були: динаміка одужання, тривалість окремих симптомів захворювання, обсяг симптоматичної терапії, профіль небажаних ефектів. Їх оцінювали в групах порівняння: 16 хворих на ЕВІ, що додатково отримували препарат «Еребра®» (основна група), та 16, що даний засіб не отримували (група контролю).

Необхідні клінічні дані, результати клінічних і лабораторних, а також специфічних досліджень для проведення статистичної обробки були занесені в програму Microsoft Excel з подальшим імпортуванням в STATISTIKA® for Windows 6.1.-RU (серійний номер AXx712d833214fan5). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням непараметричних методів,

Таблиця 1

Вікова структура пацієнтів з «екзантемними» захворюваннями залежно від етіології (n, %)

Вік	ЕВ-етіологія	Неентеровірусна етіологія	Усього
До року	2; 12,5%	1; 7,7%	3; 10,4%
1–3 роки	8; 50%	9; 69,2%	17; 58,6%
4–10 років	3; 18,8%	2; 15,4%	5; 17,2%
11–17 років	2; 12,5%	1; 7,7%	3; 10,4%
18 і старші	1; 6,2%	0	1; 3,4%
Усього	16	13	29

Примітка: статистично значущі відмінності між показниками у дітей обох груп відсутні.

де центральна тенденція і варіація показників позначається як Me (Q25-Q75): Me – медіана, а Q25 і Q75 – верхній і нижній квартилі відповідно. Для порівняння двох незалежних груп використовувалися U критерій Манна–Вітні, χ -квадрат Макнемара.

Результати дослідження та їх обговорення

По-перше, слід зазначити, що лише у 55,2% підозрілих на ЕВ-екзантему випадків була підтверджена відповідна етіологія захворювання. Отже, в подальшому ми вдалися до з'ясування, чи наявні якісь клініко-лабораторні відмінності між групами спостереження.

Як видно з таблиці 1, достовірних відмінностей у віковій структурі госпіталізованих пацієнтів двох груп спостереження (ЕВ+ та ЕВ-) не було. Проте ми відмітили, що в обох групах хворих переважали діти молодшого віку – 13 (81,3%) та 12 (82,3%) відповідно в групах спостереження. Висип при інфекційному захворюванні, як ЕВ, так і неентеровірусної етіології, у понад половині випадків реєструвався у госпіталізованих дітей перших трьох років життя (10 хворих – 62,5% і 12 – 76,9% відповідно, $p > 0,05$). Найімовірніше, така тенденція не характеризує реальну картину частоти ЕВ «екзантемних» захворювань у пацієнтів різних вікових груп, а є проявом більш важкого перебігу хвороби у дітей раннього віку з необхідністю їх госпіталізації за клінічними показаннями.

У переважної більшості пацієнтів обох груп захворювання починалося гостро і в середньому на $2,5 \pm 0,9$ дня хвороби діти потрапляли до стаціонару. Вже на $1,2 \pm 0,3$ дня максимально підвищувалася температура тіла (в середньому до $38,6 \pm 0,7^\circ\text{C}$). Цей синдром у більшості обстежених пацієнтів був короткочасним (підвищення температури зберігалася впродовж $3,1 \pm 0,9$ дня). Як видно з таблиці 2, нами не виявлені достовірні відмінності в частоті реєстрації певних клініко-лабораторних даних пацієнтів

Таблиця 2

Клініко-лабораторні прояви «екзантемних» захворювань залежно від етіології, абс. (%)

Симптом	Хворі на «екзантемі» захворювання	
	ЕВ-етіології (n=16)	Невстановленої етіології (n=13)
Нормотермія	3 (18,8%)	2 (15,3%)
Субфебрилітет	1 (6,3%)	1 (7,7%)
Фебрильна лихоманка	7 (43,7%)	5 (38,5%)
Гіпертермія	5 (31,1%)	5 (38,5%)
Загальна слабкість	7 (43,8%)	8 (61,5%)
Цефалгія	0	0
Діарея	0	0
Блювота	3 (18,8%)	1 (7,7%)
Нормотермія на 3-тю добу	4 (25%)	6 (46,2%)
Нормотермія на 5-ту добу	9 (56,2%)	8 (61,5%)
Нейтрофіліоз	12 (75%)	9 (69,2%)
Лімфоцитоз	4 (25%)	0
Моноцитоз	3 (18,8%)	1 (7,7%)

Примітка: немає достовірної різниці між групами порівняння.

груп порівняння; і поєднання синдрому загальної інтоксикації та висипу (екзантеми) з диспептичними проявами, що властиво ЕВІ, реєструвалося вкрай рідко і лише у вигляді блювоти. Ми також звернули увагу на домінування у загальному аналізі крові у перші дні лікування нейтрофіліозу у хворих обох груп.

При порівнянні двох груп пацієнтів ми відзначили, що в обох групах були хворі без висипу на шкірі (4 – при ЕВІ і 4 – неентеровірусної етіології). У цих хворих домінувало ураження слизових оболонок. А за наявності висипу він переважно мав плямисто-папульозний характер (у 7 і 8 пацієнтів відповідних груп) і розташовувався на стопах, кистях і тулубі (по 5 хворих). При цьому частота реєстрації везикульозних елементів висипу була достовірно вищою в групі ЕВІ (у 5 і 1 хворого відповідно; $\chi^2=6,75$, $p < 0,02$). А ось в групі неентеровірусних інфекцій на шкірі хворих достовірно частіше відмічені геморагічні елементи (у п'яти випадках проти одного з ЕВІ; $\chi^2=4,05$, $p < 0,05$).

Основними проявами, які мали місце на слизовій оболонці ротоглотки і ротової порожнини пацієнтів обох груп, були везикули. Вони відмічені у 10 хворих на ЕВІ і 6-ти – неентеровірусної етіології. При цьому захворювання ЕВ-етіології було притаманне їх переважне розташування на піднебінних дужках за типом герпангіни, а для неентеровірусної – на слизовій оболонці губ і щік.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів захворювання мало сприятливий перебіг, і діти з ЕВІ

Таблиця 3

Тривалість симптомів у хворих на ЕВІ на тлі модифікованої препаратом «Еребра®» терапії; дні, медіана (інтерквартильний інтервал)

Симптом	Основна група (n=16)	Контрольна група (n=16)	P
Підвищення температури тіла	4,2 (2,7-5,8)	5,6 (2,1-6,8)	0,08
Екзантема	4,1 (2,3-5,6)*	6,5 (2,8-6,7)	0,04
Енантема	3,2 (1,6-4,2)*	5,2 (2,8-6,2)	0,01
Біль у горлі	4,1 (1,9-4,7)*	6,2 (2,4-8,5)	0,02
Загальна слабкість	4,8 (3,2-5,9)	5,9 (2,8-6,9)	0,12

Примітка: p – відповідно результату тесту Манна–Вітні;
*p<0,05 – відносно контрольної групи.

були виписані на $5,5 \pm 1,6$ дня лікування (проти $5,7 \pm 2,8$ у другій групі).

Як уже зазначалося, в подальшому ми порівняли тривалість провідних симптомів у 16-ти пацієнтів з ентеровірусними екзантемами, які додатково до патогенетичної та симптоматичної терапії отримували препарат «Еребра®» (основна група), та 16-ти таких, що цей засіб не отримували (група контролю).

Як видно з таблиці 3, додаткове залучення до лікування ЕВ екзантем рослинного засобу, виготовленого із сухого екстракту обліпихи крушиновидної, майже не впливало на тривалість симптомів інтоксикації. Так, і підвищення температури тіла, і загальна слабкість у пацієнтів обох груп тривали однаково (3–6 діб; $p > 0,05$). При цьому був зареєстрований достовірний позитивний вплив такого лікування на специфічні симптоми ЕВІ – екзантему та енантему. Слід зазначити, що найбільш суттєво змінювалась тривалість енантеми ($p = 0,01$) і її клінічного прояву у вигляді болю в горлі ($p = 0,02$). У пацієнтів, що отримували препарат гіпораміну, за рахунок нівелювання больового синдрому з ротоглотки швидше нормалізувався апетит і вже до 2–4 дня лікування діти охоче отримували вікову їжу, що прискорювало їх одужання. Також ми відмітили, що завдяки ефективному усуненню основних місцевих симптомів захворювання, на тлі прийому препарату зменшується потреба у призначенні оросептиків та знеболюючих засобів, а також

сольових назальних розчинів. Використання препарату «Еребра®» призводило до скорочення тривалості наявності висипу на шкірі хворих з $6,5 (2,8-6,7)$ діб у контрольній групі до $4,1 (2,3-5,6)$ в основній ($p = 0,04$).

У нашому дослідженні препарат «Еребра®» показав хороший профіль безпеки – не було відмічено жодного побічного ефекту використання даного засобу. Це має особливе значення при лікуванні дітей молодших вікових груп, у яких більшість фармакологічних препаратів є досить токсичними на тлі обмеженої клінічної ефективності.

Висновки

1. Ентеровіруси є поширеними збудниками захворювань з висипом і везикульозним ураженням слизової оболонки ротової порожнини (кожен другий хворий).

2. Пік захворюваності на ентеровірусні та неентеровірусні екзантеми припадає на осінньо-зимовий період з переважним ураженням пацієнтів раннього віку (понад 50% позитивних на ЕВ).

3. Переконливих достовірних відмінностей в клінічному перебігу «екзантемних» захворювань ентеровірусної і неентеровірусної етіології не відмічено; підозрювати ентеровірусне походження висипу та енантеми слід за наявності везикульозних елементів на шкірі і слизових оболонках ротової порожнини з переважною локалізацією на стопах і долонях, а також піднебінних дужках.

4. Відмічена ефективність препарату «Еребра®», що містить сухий екстракт листя обліпихи крушиновидної, при ентеровірусних екзантемних захворюваннях у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку, що проявляється прискоренням одужання за рахунок зменшення тривалості основних симптомів – екзантеми та енантеми.

5. Не відмічено жодної патологічної реакції на призначення препарату рослинного походження «Еребра®».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (Часть 4) / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. — 2012. — №2. — С.154—160.
- Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина — нового фитопрепарата противовирусного действия / В.В. Бортникова // *Биомедицина*. — 2011. — № 3. — С. 106—108.
- Ершова И.Б. Эффективность гипорамина (Эребра) в лечении и профилактики вирусных заболеваний у детей / И.Б. Ершова // *Здоровье ребенка*. — 2014. — №8. — С.110—113.
- Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О.И. Канаева // *Инфекция и иммунитет*. — 2014. — Т.4, №1. — С. 27—36.
- Крамарьов С.О. Іновації у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська // *Современная педиатрия*. — 2016. — №1(73). — С.2—7.
- Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей / Ершова И.Б., Косенко В.С., Осьчнюк Л.М.[и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2(17). — С. 20—23.
- Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями / Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П. [та ін.] // *Современная педиатрия*. — 2014. — №8(64). — С.65—68.
- Современные особенности некоторых клинических форм энтеровирусной инфекции у детей / Р.Х. Бегайдарова, Ю.Г. Стариков, Х.Г. Девдариани [и др.] // *Международный журн. эксперимент. образования*. — 2013. — №11. — С. 34—36.
- Юлиш Е.И. Этиопатогенетическая терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 1. — С. 129—133.
- A cluster of Enterovirus 71 subgenogroup C2 in a nursery school, Italy, 2014 / M.C. Medici, F. Tummolo, A. Arcangeletti [et al.] // *New Microbiology*. — 2016. — №39(3). — P. 94.
- Amphotericin B Inhibits Enterovirus 71 Replication by Impeding Viral Entry / F. Xu, X. Zhao, S. Hu [et al.] // *Scientific Reports*. — 2016. — №6. — P. 14.
- Arimboor R. Effect of polymerization on antioxidant and xanthine oxidase inhibitory potential of sea buckthorn (*H. rhamnoides*) proanthocyanidins [Electronic resource] / R. Arimboor, C. Arumughan // *J. Food Sci.* — 2012. — Vol.77(10). — P.1036—41. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938149>.
- Clinical features, diagnosis and management of human enterovirus 71 infection / M.H. Ooi, S.C. Wong, P. Lewthwaite [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — №11. — P. 1097—1105.
- Enterovirus-71 genotype C isolated in Peru between 2006 and 2009 / J.L. Huaman, G. Carrion, J.S. Ampuero [et al.] // *Journal of clinical virology*. — 2016. — №85. — P. 40—43.
- Kemball C.C. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems / C.C. Kembal, M. Alirezaei, J.L. Whitton // *Future Microbiol.* — 2010. — Vol. 5. — №9. — P. 1329—1347.
- Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China / W. Li, H.H. Gao, Q. Zhanq [et al.] // *Journal of Scientific Reports*. — 2016. — №6. — P. 353—388.
- Molecular epidemiology of human enterovirus 71 at the origin of an epidemic of fatal hand, foot and mouth disease cases in Cambodia / V. Duong, C. Mey, M. Eloit [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. — 2016. — №5(9). — P. 104.
- Rheum emodin inhibits enterovirus 71 viral replication and affects the host cell cycle environment / T. Zhong, L.Y. Zhang, Z.Y. Wang [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2017. — Vol. 38. — P. 392—401.
- Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 / T. Solomon, P. Lewthwaite, D. Perera [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 11. — №10. — P. 778—790.

Сведения об авторах:

Усачова Елена Витальевна — д. мед. н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета.
 Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.
 Статья поступила в редакцию 22.03.2017 г.

ЕРЕБРА®

erebra



**Еребра® – оригінальний рослинний
противірусний препарат комплексної дії**

- **Пряма противірусна дія^[3]**
- **Антибактеріальна та протигрибкова дія^[3]**
- **Імуномодельююча дія^[3]**
- **Антиоксидантна дія^[6]**

Список літератури:

3. Anti-viral, anti-microbial and toxicological studies on Sea buckthorn (Hippophaerhamnnoide)/Shipulina L.D., Tolkachev O.N., Krepkova L.V [et al.]/ Multipurpose Wonder Plant/ Ed. By V. Singh. – Vol.9
6. С.А. Чукаев, О.А. Роднаева/ Оценка спектра антиоксидантной активности гипопраминаin vitro//Улан – Уде, 2009

Виробник ПрАТ «Технолог» 20300, Україна, Черкаська обл., м.Умань, вул. Мануїльського, 8;
РП № UA /12485/01/01, наказ 711 від 10.09.2012

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Перед використанням необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями.

