

Ефективність Протефлазиду® при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку

С.В. Герасимов*, В.Н. Чирун, Н.В. Вітковська, В.Д. Шайдич, І.М. Михняк

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Комунальна міська дитяча клінічна лікарня, м. Львів

Первинний герпетичний гінгівостоматит (ПГГС) є найбільш поширеною клінічною формою уражень ротової порожнини у дітей раннього віку. Це, значною мірою, зумовлено відсутністю імунітету до вірусів простого герпесу, інтенсивним дослідженням малюками навколишнього середовища. Часті намагання спробувати той чи інший предмет на смак, ураження слизової оболонки під час прорізування зубів можуть призвести до інфікування слизової оболонки рота з подальшим розвитком ПГГС. Актуальність захворювання полягає й у досить тяжкому його перебігу: гіпертермічний синдром, відмова від пиття та їжі є причиною госпіталізації дітей та інтенсивної терапії.

Зазначене спонукає до пошуку нових ефективних методів етіотропного лікування ПГГС, одним з яких може бути використання нового вітчизняного препарату Протефлазид®. Останній містить флавоноїдні глікозиди трав диких злаків *Deschampsia caespitosa L.* та *Calamagrostis epigeios L.*, здатних пригнічувати вірус-специфічні ферменти ДНК-полімеразу та тимідинкіназу вірусів простого герпесу 1 і 2 типів у культурі тканин [1]. Ефективність препарату продемонстровано також *in vivo* на лабораторних тваринах у моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту, генітального герпесу та герпетичного кератиту [2]. За клінічних умов Протефлазид поліпшував перебіг генітального герпесу [2] та, згідно з попередніми даними, виявився ефективним при деяких формах герпетичної інфекції у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження є одноцентровим відкритим, виконано за системою врахування квот [3]. Всього було обстежено 38 дітей раннього віку (1-67 міс) обох статей, у яких встановлено діагноз ПГГС. Додатковими критеріями включення були: тривалість захворювання менше 72 годин, згода батьків на кооперацію у дослідженні.

Критеріями виключення були: тяжкий перебіг захворювання; нездатність або небажання, на думку лікаря, батька чи матері дотримуватись протоколу дослідження; первинний або вторинний імунодефіцитний стан; дихальна або серцева недостатність внаслідок тяжких хронічних захворювань бронхолегеневої системи або серця; неможливість перорального прийому препарату, внаслідок блювання або вираженої стоматодинії; застосування хоча б однієї дози будь-якого препарату з прямою чи опосередкованою противірусною дією перед включенням у дослідження.

Діагноз ПГГС встановлювався на підставі типової клінічної картини: гострого початку, лихоманки, відмови від їжі, пиття, гіперсалівації, наявності характерних везикулярних висипань на слизовій оболонці язика, щік, ясен. ПГГС класифікувався за ступенем тяжкості за кількістю

афтозних елементів у ротовій порожнині: легкий – афтозних елементів J10; середньотяжкий – афтозних елементів 11-20; тяжкий – афтозних елементів >20.

Після включення у дослідження за системою врахування квот [3], частині дітей призначали Протефлазид по 2 краплі двічі на добу (дітям до 12 міс) або по 4 краплі двічі на добу (дітям старше 12 міс) протягом 14 днів. Симптоматично призначали парацетамол максимальною разовою дозою 15 мг/кг при температурі понад 38,5°C, проводили регідратацію з перерахунку на добову потребу у рідині 95-100 мл/кг й рівень гіпертермії (5 мл/кг/1°C). Традиційно у якості місцевої терапії використовували місцеві змащування гексатидином, 1% розчином метиленового синього, розчином Люголя до зникнення афтозних елементів. Пацієнти контрольної групи отримували аналогічну терапію за винятком Протефлазиду.

Протягом лікування оцінювали динаміку основних симптомів, які, одночасно, були й параметрами оцінки клінічної ефективності препарату: тривалість афтозних елементів у ротовій порожнині (первинний параметр); тривалість лихоманки, герпетичних елементів навколо рота, слинотечі, порушення вживання їжі, порушення вживання рідини (вторинні параметри); частота й вираженість побічних ефектів за класифікаційними ознаками ВООЗ (третинний параметр).

Серед лабораторних показників на перший день усім пацієнтам виконували загальний аналіз капілярної крові. Під час останнього візиту батьки 24 дітей дали згоду на проведення аналізу венозної крові на предмет наявності антитіл класу М до HSV-1 та HSV-2 за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів *Human* й аналізатора мікропланшет *Humareader* (Німеччина).

Виконавчу дисципліну прийому препарату оцінювали за кількістю залишків Протефлазиду у флаконі (зважування) на момент останнього візиту.

Перед початком проведення дослідження не було формальної статистичної гіпотези щодо ефективності Протефлазиду, і загальну кількість пацієнтів (n=38) обрано довільно. День зникнення симптомів порівнювали з використанням непараметричного тесту *Манна-Уїмні*. Тяжкість порушення харчування та питтєвого режиму до лікування порівнювали за тестом *chi-square*. Тест Ст'юдента (*t*) використовували для зіставлення неперервних змінних – різниці у максимальній температурі, концентрації гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів периферичної крові. Точний тест Фішера використовували для порівняння виконавчої дисципліни та різниці у частоті госпіталізацій. Для розрахунків використовували статистичну програму Statistica for Windows v.5.0. A (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 38 дітей, включених у дослідження, повний протокол лікування та спостереження закінчили 34 пацієнти. Чотири дитини вибуло внаслідок однієї або кількох причин: неявка на останній візит (2 дітей – контрольна група), отримання неповного курсу лікування (1 дитина – основна група), самовільне додавання до схеми лікування препарату на основі ехінацеї (1 дитина – контрольна група).

Внаслідок використання системи врахування квот обидві групи були порівнюваними за основними демографічними й клінічними параметрами (табл. 1).

Показником, за яким спостерігалась тенденція до появи достовірної різниці, була частота госпіталізації. Зокрема, відмічено збільшену частоту госпіталізацій серед хворих контрольної групи. Проте «надмірними» підставами для госпіталізацій у наведеній групі хворих був організаційний аспект – значна відстань від шпиталю й неможливість регулярного спостереження в амбулаторних умовах. Відсутність медичних аспектів щодо підвищеної частоти госпіталізацій підтверджується майже однаковою частотою легкої та середньої тяжкості перебігу ПГГС в основній і контрольній групах ($p=0,721$). Останнє стало можливим внаслідок використання основного критерію селекції за системою врахування квот – тяжкості перебігу захворювання.

Під впливом лікування із застосуванням Протефлазиду у дітей основної групи відмічалась більш швидка динаміка зникнення афтозних елементів у ротовій порожнині (рис. 1).

Різниця у перебігу за основним критерієм ефективності починала прогресивно збільшуватись уже з 4-го дня, набуваючи максимального значення на 6-7-й дні захворювання. Про це свідчать й лінії експотенційного логарифмування динаміки зникнення афтозних елементів (на рисунку верхня гладенька крива відповідає динаміці основної групи, нижня – контрольній).

Деталізацію динаміки інших симптомів ПГГС проведено серед дітей, у яких діагноз було підтверджено лабораторними даними щодо збільшення концентрації IgM до HSV-1 або HSV-2 (табл. 2).

Таблиця 1

Демографічні, клінічні та лабораторні показники дітей, хворих на первинний герпетичний гінгівостоматит (ПГГС) перед включенням у дослідження

Показник	Основна група, n=17	Контрольна група, n=17	P
Вік, міс	30±19*	33±17	0,473
Маса тіла, кг	13,2±0,7	13,6±0,8	0,521
Хлопці	10	12	0,469
Тривалість ПГГС до включення у дослідження, год	36,0±12,2	42,0±13,5	0,349
Екстраоральні герпетичні елементи	5	6	0,710
Кількість госпіталізованих	6	9	0,298
Тяжкість гінгівостоматиту			
Легка	10	11	0,721
Середньотяжка	7	6	0,721
Порушення вживання їжі			
Норма	0	0	1,000
Зниження апетиту	12	10	0,469
Відмова від їжі	4	5	0,469
Порушення пиття			
Норма	1	1	1,000
Зниження питтєвого режиму	13	12	0,743
Відмова від пиття	3	4	0,671
Гематологічні показники			
Гемоглобін, г/л	118,2±8,2	116,3±6,2	0,489
Лейкоцити, г/л	9,13±3,58	8,62±3,51	0,752
Лімфоцити, %	48±17	45±15	0,833

Примітка: * - середнє SD

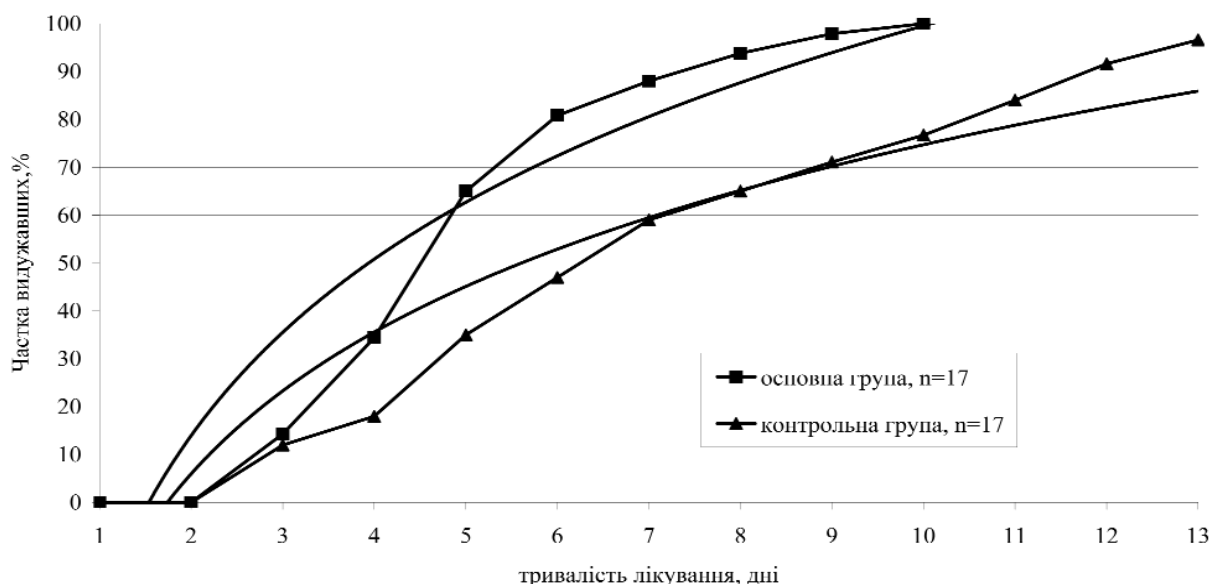


Рис. 1. Динаміка зникнення афтозних елементів у ротовій порожнині у дітей хворих на ПГГС під час лікування Протефлазидом

Таблиця 2

Медіана (діапазон) тривалості клінічних показників у 20 дітей із серологічно підтвердженим ПГГС, викликаним вірусами простого герпесу

Показник	Основна група, n = 10	Контрольна група, n = 10	Різниця медіан Р
Афтозні висипання	6 (3-8)*	9 (6-12)	(3) 0,017**
Лихоманка	2 (1-5)	4 (2-6)	(2) 0,020
Екстраоральні елементи	7 (5-12)	10 (7-15)	(3) 0,381
Слиноотеча	5 (2-8)	7 (4-11)	(2) 0,028
Важкість жування	5 (2-7)	7 (4-12)	(2) 0,033
Важкість пиття	3 (1-7)	5 (3-10)	(2) 0,053

Примітка: * – медіана (діапазон); ** – (різниця медіан) достовірність різниці

Так, у групі дітей, які отримували Протефлазид, на 2-3 дні раніше зникали висипання у ротовій порожнині, швидше нормалізувалась температура тіла, зникала слиноотеча, нормалізувався апетит, питтєвий режим.

Середня тривалість застосування антипіретичних препаратів дорівнювала тривалості лихоманки в обох групах, а загальна кількість одноразових доз нестероїдних протизапальних препаратів була достовірно меншою у групі Протефлазиду (12 ± 3 vs 17 ± 5 , $p=0,001$).

Швидша елімінація афтозних елементів при використанні Протефлазиду була, ймовірно, причиною скорочення часу використання місцевих оральних антисептиків: від 8 днів у контрольній групі (6-13 днів) до 6 днів у групі Протефлазиду (3-8 днів) ($p=0,033$). Все це спостерігалось на фоні високої виконавчої дисципліни щодо використання місцевих антисептиків.

Використання Протефлазиду недостовірно зменшувало рецидиви захворювання: у контрольній групі частота повторного звернення з приводу гінгівостоматиту складала 3/10, тоді як у групі Протефлазиду жодна дитина не мала рецидивів – 0/10 ($p=0,077$). Недостовірність даних, вірогідно, зумовлена невеликою частотою рецидивування гінгівостоматиту у дитячому віці [4] та недостатньою кількістю пацієнтів, включених у дослідження.

Використання Протефлазиду недостовірно зменшувало тривалість екстраоральних герпетичних елементів: у контрольній групі тривалість симптому складала 10, тоді як у групі Протефлазиду – 7 днів ($p=0,683$). Повторних госпіталізацій не зареєстровано як в основній, так й у контрольній групах.

Лікування в обох групах не супроводжувалось значними побічними ефектами. Двоє дітей у кожній групі мали легкі

симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (1-2 розріджених випорожнень, короткотривалий колькоподібний біль), які не вимагали лікування, припинення використання препаратів. Симптоми самовільно минали протягом наступних 24-48 годин після їх виникнення в обох групах.

Ефективність Протефлазиду, за нашими даними, є порівнюваною з такою ацикловіру [5, 6]. Дійсно, авторами було показано, що ацикловір прискорює зникнення лихоманки на 3 дні, загального видужання – на 2-4 дні. Конкуруючі властивості Протефлазиду із ацикловіром було продемонстровано також у доклінічних дослідженнях [1]. Так, на моделі герпесвірусного менингоенцефаліту в мишей показано вищий індекс ефективності й кратність захисту від інфікування порівняно з ацикловіром. Останнє може спонукати до подальшого порівняльного вивчення Протефлазиду й ацикловіру при ПГГС.

ВИСНОВКИ

1. У терапевтичній дозі Протефлазид на 2-3 дні скорочує тривалість первинного герпетичного гінгівостоматиту у малюків та дітей раннього віку.

2. Протефлазид має тенденцію до зменшення частоти рецидивів гострого герпетичного гінгівостоматиту у малюків та дітей раннього віку.

Efficacy of Proteflazid® in primary herpetic gingivostomatitis in pre-school children

S.V. Gerasimov, V.N. Chyrun, N.V. Vitkovska, V.D. Schaidych, I.M. Mykhnyak

We studied efficacy of a new anti-herpetic drug proteflazid in primary herpetic gingivostomatitis in 34 pre-school children. The drug administered on day 1-2 after the disease commencement for 2 weeks period was found safe and effective in reducing by 2-3 days the duration of oral lesions, drooling, eating and drinking difficulties associated with the disease. Additionally, proteflazid reduced the use of non-steroid anti-inflammatory drugs. Alleviation of symptoms was significant and seen regardless to serologic HSV status.

Keywords: stomatitis, gingivitis, anti-viral drugs, preschool children.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фармакопейні Статті до Реєстраційного Посвідчення № P.02.01/02777.
2. Hppt: \\www.proteflazid.com.ua.
3. McGuire R. Quota allocation. J. Psychosom. Res. 1968; 12: 168–169.
4. Kuzushima K., Kimura H., Kino Y. et al. Clinical manifestation of primary herpes simplex type 1 infection in closed community. Pediatrics 1991; 87: 152–158.
5. Mueller R., Weigand K.H. The treatment of herpetic gingivostomatitis with acyclovir suspension. Der Kinderarzt. 1988; 19: 1189–1192.
6. Goodyear H.M., Dawson T.A.J. Acyclovir in herpes simplex gingivostomatitis. BMJ 1997; 315: 1162–1168.