

## ЕТИОТРОПНЕ ЛІКУВАННЯ ФЛАВОЗИДОМ ГОСТРОГО ГЕРПЕТИЧНОГО ГІНГІВОСТОМАТИТУ У НЕМОВЛЯТ І ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

С.В. Герасимов

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Досліджено ефективність застосування Флавозиду у 20 дітей раннього віку із герпетичним гінгівостоматитом. Показано, що вже на 2–5-й день терапії внаслідок проведеного лікування із використанням 0,5–2 мл зазначеного лікарського засобу відмічалася тенденція до нівелювання клінічних ознак захворювання. Отримані результати дозволяють рекомендувати Флавозід як препарат вибору для лікування пацієнтів з даною патологією.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, стоматит, лікування, діти раннього віку.

### Вступ

Наші попередні дослідження [1] та дослідження інших авторів [2] показали ефективність і доцільність використання Протефлазиду – екстракту злакових рослин щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa* L.) і війника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.) при лікуванні деяких форм герпетичної інфекції у дітей [7]. Зокрема, було встановлено, що у дозі 2–4 крапель двічі протягом доби, препарат на 2–3 дні скорочував тривалість клінічних проявів гострого первинного герпетичного гінгівостоматиту (ПГГС) і виявляв тенденцію до зменшення частоти рецидивів захворювання [1]. Крім того, препарат є ефективним *in vivo* у моделі інших форм герпетичної інфекції, включаючи герпетичний менінгоенцефаліт, генітальний герпес і герпетичний кератит [7].

Оскільки ПГГС доволі часто розвивається у дітей раннього віку, автори вирішили вивчити ефективність застосування нового противірусного засобу – Флавозиду (сироп), розробленого на основі Протефлазиду і призначеного для використання в педіатричній практиці. Флавозід містить екстракт вищезазначених трав із вмістом флавоноїдів не менше 3,5 мкг/мл, здатних у дозозалежній формі пригнічувати активність ДНК-полімерази і тимідинкінази вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів [3]. Високий профіль безпечності компонентів препарату дозволяє призначати Флавозід, починаючи від періоду новонародженості.

**Мета** дослідження – оптимізація етіотропного лікування ПГГС у немовлят і дітей раннього віку.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводились на базі міської дитячої клінічної лікарні та поліклінічної мережі м. Львова. Залучення пацієнтів було здійснене за системою врахування квот [9]. Остання дозволила сформувати максимально подібні групи при відносно невеликій статистичній виборці. Критерієм поділу на квоти була тяжкість перебігу ПГГС – головного фактора впливу на клінічні прояви і результати лікування.

Всього у дослідженні взяли участь 36 дітей у віці 1–36 місяців, у яких встановлено діагноз ПГГС. Типовими ознаками ПГГС були: гострий початок захворювання, підвищення температури

тіла, відмова від їжі та пиття, слинотеча, наявність характерних везикулярних висипів на слизовій оболонці язика, щік, ясен. Тяжкість ПГГС встановлювалась за кількістю афтозних елементів у ротовій порожнині: при легкому ПГГС кількість елементів була  $\leq 10$ ; середньотяжкому – 11–20; тяжкому –  $> 20$ . Додатковим критерієм слугувала тривалість захворювання (менше 72 год).

У дослідженні не брали участь діти, які отримали хоча б одну дозу будь-якого препарату з прямою або опосередкованою противірусною дією, з підозрюваним первинним або вторинним імунodefіцитним станом, дихальною або серцевою недостатністю, тяжким ураженням будь-якої системи органів, неможливістю перорального прийому препарату внаслідок блювання або вираженої стомадинії.

Після включення у дослідження частині дітей призначався Флавозід у віковій дозі: від народження до 1-го року – по 0,5 мл 2 рази на добу; від 1 до 2 років – по 1 мл 2 рази на добу; від 2 до 3 років – по 2 мл 2 рази на добу за 20–30 хв до вживання їжі на період на 3 дні довший від моменту зникнення афтозних висипань. Діти контрольної групи не отримували лікування Флавозідом.

Дітям обох груп при температурі вище ніж 38,5 °С або при значній астенизації і менш виражених проявах лихоманки призначали ацетамінофен у максимальній разовій дозі 15 мг/кг, також проводили пероральну регідратацію з перерахунку на добову потребу у рідині 95–100 мл/кг і рівень гіпертермії – 5 мл/кг/1 °С. Для попередження нашарування бактеріальної інфекції ротову порожнину обробляли 1,4 %-ним водно-гліцеринним розчином фенолу до зникнення афтозних елементів.

Під час лікування оцінювалась клінічна динаміка ПГГС. Критеріями ефективності препарату були: тривалість захворювання до зникнення афтозних елементів у ротовій порожнині, наявність лихоманки, слинотечі, порушень при вживанні їжі та питного режиму, частота і тяжкість побічних ефектів за класифікаційними ознаками ВООЗ [8]. Крім того, на 1-й і 6-й день визначали ступінь стомадинії дітей основної та контрольної груп за схематизованою шкалою больових відчуттів Вонга–Бейкера [11]. Остання дозволяє розрізняти 6 типів виразу обличчя дитини

(мал. 2) за такою градацією: 0 балів – «біль не турбує», 1 бал – «трішки турбує», 2 бали – «дещо більше турбує», 3 бали – «значно турбує», 4 бали – «сильно турбує», 5 балів – «надзвичайно сильно турбує».

Для визначення тяжкості системних порушень в організмі у 1-й день усім пацієнтам виконувався загальний аналіз периферичної крові. Визначалися концентрація гемоглобіну, вміст лейкоцитів та лімфоцитів в крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Для підтвердження етіології гінгівостоматиту на 1-шу добу робили знісок слизової оболонки ротової порожнини у ділянці афт на наявність герпесвірусної ДНК. Аналіз здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) на ампліфікаторі «Терцик» МС2 (ДНК-технологія, Росія).

За умови самостійного дозування Флавозиду батьками або доглядаючою особою кількість прийнятого препарату оцінювалась за об'ємом залишку на момент останнього візиту.

День зникнення симптомів визначався і порівнювався за допомогою непараметричного теста Манна–Уїтні. Тяжкість порушень харчування та питного режиму, емоційний стан малюків до і під час лікування порівнювались за тестом chi-square; t-тест Стьюдента використовувався для порівняння неперервних змінних (різниця у максимальній температурі, концентрації гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів периферичної крові, ШОЕ). Точний тест Фішера використовувався для порівняння виконавчої дисципліни та різниці у частоті госпіталізацій.

Розрахунки проводилися за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows v.5.0. A (StatSoft, USA).

**Результати досліджень та їх обговорення**

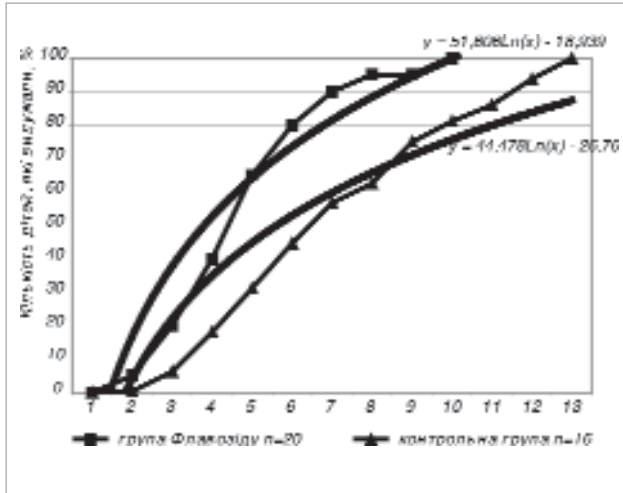
У дослідження було залучено 41 дитину, проте в остаточний статистичний аналіз потрапило 36 дітей. Причинами вибування із дослідження решти малюків були: негативні результати ПЦР матеріалу зіскобу слизової оболонки ротової порожнини (3 випадки), нашарування гострої респіраторної вірусної інфекції (1), неявка на останній візит (1). Незважаючи на 3 (7,3 %) негативних результати ПЦР-реакції, переконлива більшість обстежених виявили високий ступінь кореляції між клінічним і лабораторним діагнозами герпетичного гінгівостоматиту.

Перед включенням у дослідження показники основної та контрольної груп порівнювались за основними демографічними, клінічними та лабораторними параметрами (табл. 1).

В основній групі було більше пацієнтів чоловічої статі (p = 0,199) і менша кількість дітей з екстраоральними герпетичними елементами (p = 0,071). Такі відмінності впливали на результати остаточного аналізу щодо перебігу ПГГС, оскільки стать або наявність екстраоральних герпетичних елементів не визначають особливості захворювання [4]. Більшість малюків за відсутності тяжких форм ПГГС знаходилися на амбулаторному спостереженні і лише одна дитина контрольної групи була госпіталізована (причина – гарячка, що неефективно усувалася при повторному вживанні нестероїдних протизапальних препаратів). На початку дослідження всі хворі мали однаково вираженість стомаденії (p = 0,452), яка тісно корелювала зі ступенем порушень режиму харчування (r = 0,85; p = 0,052). Основним критерієм для порівняння досліджуваних груп був статистично

**Демографічні, клінічні та лабораторні показники у обстежених дітей перед включенням у дослідження**

Показник	Група	
	основна (n = 20)	контрольна (n = 16)
Вік, міс.	23 ± 12	21 ± 10
Вага, кг	12,8 ± 0,8	13,2 ± 0,9
Кількість пацієнтів чоловічої статі	14 (70 %)	9 (56 %)
Тривалість захворювання, год	39,2 ± 14,1	37,6 ± 12,7
Кількість екстраоральних герпетичних елементів	4 (20 %)	7 (44 %)
Кількість випадків субмаскулярного лімфаденіту	15 (75 %)	10 (63 %)
Кількість госпіталізованих	–	1 (6 %)
Форма перебігу гінгівостоматиту		
– легка	7 (35 %)	7 (44 %)
– середньотяжка	13 (65 %)	9 (56 %)
Порушення в харчуванні		
– норма	–	–
– зниження апетиту	8 (40 %)	7 (44 %)
– відмова від їжі	12 (60 %)	9 (56 %)
Порушення питного режиму		
– норма	–	–
– зменшення кількості випитої рідини	10 (50 %)	6 (38 %)
– відмова від пиття	10 (50 %)	10 (62 %)
Вираженість стомаденії, бали		
– 0–1	–	–
– 2–3	8 (40 %)	6 (38 %)
– 4–5	12 (60 %)	10 (62 %)
Гематологічні складові		
– лейкоцити, г/л	109,3 ± 7,5	107,7 ± 7,9
– лімфоцити, %	10,12 ± 2,41	11,53 ± 3,23
– ШОЕ, мм/год	62,0 ± 22,0	65,0 ± 12,0
	15,0 ± 4,0	13,0 ± 5,0



Мал. 1. Середня кумулятивна частота випадків видужання дітей із ПГГС за критерієм зниження афтозних елементів у ротовій порожнині.

невідмінний відсоток дітей з легкою ( $p = 0,398$ ) і середньотяжкою формами захворювання ( $p = 0,293$ ).

Впродовж лікування відмічалась позитивна динаміка проявів ПГГС, як в основній, так і в контрольній групах. Проте у дітей, які вживали Флавозід, відмічалось більш швидке зникнення афтозних елементів у ротовій порожнині (мал. 1).

У ході дослідження відмічалась тенденція до зростання відсотка дітей, які видужали, починаючи з 3-го дня лікування. На 5-й день зникнення афтозних елементів серед дітей основної групи становило 65 %, у контрольній – 31 % ( $p = 0,026$ ). Надалі статистично достовірною різниця між групами утримувалась впритул до видужання всіх дітей основної групи, яке відбувалось на 10-й день від початку лікування або на 12-ту добу від початку захворювання, у контрольній групі ці показники становили 13-й і 15-й день відповідно. Отже, Флавозід, призначений у середній терапевтичній дозі на 2-гу добу від початку маніфестації ПГГС, прискорює видужання пацієнтів (в середньому – на 3 дні), що підтверджується більшим коефіцієнтом лінії логарифмічної тенденції зникнення афтозних елементів у дітей основної групи (мал. 1).

Слід зазначити, що найбільша динаміка інволюції афтозних елементів відбувалась на 4–8-й день терапії, коли різниця між основною і контрольною групами ставала більш відчутною. Після 8-го дня процес видужання сповільнювався, що можна пояснити зростанням ролі власних захисних реакцій організму [5].

Із даними динаміки зникнення афтозних елементів узгоджується їх тривалість, виражена медіаною.



Мал. 2. Виразеність стомадинії на 6-й день лікування

Крім того, у дітей, які отримували Флавозід, на 2–5 днів раніше зникали субмаксиллярний лімфаденіт, слинотеча, швидше нормалізувалась температура тіла, відновлювались апетит і питний режим. Звертає увагу значний паралелізм у динаміці клінічних проявів ПГГС в основній і контрольній групах. Зокрема, видужання пацієнтів починалося з нормалізації температури тіла і завершувалося зменшенням підщелепних лімфатичних вузлів через зникнення ознак дисфагії.

На 6-й день терапії 65 % дітей основної групи мали незначно виражений біль у ротовій порожнині у порівнянні з контролем (38 %;  $p = 0,058$ ) (мал. 2). Близьким до достовірного був менший відсоток дітей із стомадинією, що відповідає критерію «значно турбує» ( $p = 0,061$ ).

За рахунок більш швидкого відновлення харчування і питного режиму у дітей основної групи спостерігалась тенденція до швидшого відновлення маси тіла, яка на 10-й день контрольного візиту досягнула в середньому 13,1 кг проти 12,9 кг – до початку лікування, тобто на 3 % більше. Проте внаслідок значних коливань маси тіла обстежених (понад 6 %) різниця між початковими міжгруповими та внутрішньогруповими значеннями виявилась недостовірною ( $p = 0,541$ ).

Лікування Флавозідом дозволило досягнути суттєвого зменшення середньої тривалості вживання ацетамінофену (з 4 до 2 діб) і загальної кількості одноразових доз (з  $16 \pm 5$  до  $9 \pm 4$ ;  $p = 0,012$ ). Швидке нівелювання афтозних елементів було причиною скорочення часу використання місцевих антисептиків: від 9 днів у контрольній групі (2–13 днів) до 6 – в основній (2–9 днів;  $p = 0,036$ ). Загальна кількість обробок слизової оболонки ротової порожнини у дітей основної групи склала  $8 \pm 5$  процедур проти  $16 \pm 5$  – у групі порівняння ( $p = 0,048$ ). Також скорочення терміну перебування захворювання дозволило зменшити період амбулаторного спостереження на 3 дні ( $p = 0,022$ ).

Як і у попередньому дослідженні [1] використання Флавозіду недостовірно зменшувало кількість рецидивів захворювання: протягом 2-місячного катамнестичного періоду у контрольній групі частота повторного звернення з приводу гінгівостоматиту складала 1/16 (6,25 %) випадків, тоді як в основній групі жодна дитина не мала рецидивів 0/20 (0 %;  $p = 0,132$ ). Тенденційний характер такої відмінності зумовлений невеликою частотою рецидивування гінгівостоматиту у дитячому віці [4], а також обмеженою кількістю пацієнтів, включених у дослідження. Випадків повторних госпіталізацій не було зареєстровано.

Флавозід виявив хороший профіль безпеки: жодний із пацієнтів основної групи не мав побічних ефектів.

Згідно отриманих даних, ефективність застосування Флавозіду можна ототожнити з дією Протезіду і ацикловіру при ПГГС [1, 6, 10]. Зокрема, Флавозід прискорює процес нівелювання проявів лихоманки на 2 дні, а решти симптомів захворювання – на 2–5. Слід наголосити, що ефективність Флавозіду підтверджено у дітей із герпетичною інфекцією. Крім того, згідно поточного стану реєстрації фармакологічних препаратів, Флавозід є єдиною можливістю, безпечною і клінічно ефективною середником для лікування герпетичного гінгівостоматиту у немовлят. Його застосування поєднане із меншим використанням медичних ресурсів

(коротший термін захворювання і спостереження, менша кількість доз нестероїдних протизапальних препаратів і препаратів місцевої дії).

Високий ступінь кореляції клінічних і лабораторних показників ПЦР-реакції, дозволяє зробити припущення про те, що Флавозід здатний скорочувати період виділення вірусу у зовнішнє середовище, зменшує частоту рецидивів захворювання при тривалому використанні у дітей, схильних до рецидивуючого перебігу герпетичного стоматиту, що вимагає проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

#### Література

1. *Ефективність Протефлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку* / Герасимов С.В., Чирун В.Н., Шайдич В.Д. та ін. // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. № 2 (27). – С. 179–182.
2. *Усачова О.В.* Ефективність препарату Протефлазід при лікуванні дітей першого року життя з внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – № 2 (22) – С. 156–166.
3. *Фармакопейні* статті до реєстраційного посвідчення № Р.02.01/02777.
4. *Clinical manifestation of primary herpes simplex type 1 infection in closed community* / Kuzushima K., Kimura H., Kino Y. et al. // Pediatrics. – 1991. – Vol. 87. – P. 152–158.

#### ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ФЛАВОЗИДОМ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ГИНГИВОСТОМАТИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

С.В. Герасимов

**Резюме.** Изучена эффективность применения Флавозида у 20 детей раннего возраста с герпетическим гингивостоматитом. Показано, что уже на 2–5-й день терапии вследствие проведенного лечения с использованием 0,5–2 мл упомянутого лекарственного средства отмечалась тенденция относительно нивелирования клинических проявлений заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать Флавозид как препарат выбора для лечения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, стоматит, терапия, дети раннего возраста.

#### Висновки

1. Флавозід на 3 дні скорочує тривалість клінічних проявів первинного герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку.
2. Препарат має високий профіль безпечності у дітей раннього віку.
3. Флавозід знижує витрати медичних ресурсів шляхом зменшення частоти використання нестероїдних протизапальних препаратів, антисептичних розчинів для гігієни порожнини рота, скорочення тривалості спостереження за хворим.

5. *Cunningham A.L., Mikloska Z.* The Holy Grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease // Herpes. – 2001. Vol. 8, suppl. 1. – P. 6–10.
6. *Goodyear H.M., Dawson T.A.J.* Acyclovir in herpes simplex gingivostomatitis // BMJ. – 1997. – Vol. 315. – P. 1162–1168.
7. [Hppt://www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua).
8. [Http://www.who.int/patientsafety/events](http://www.who.int/patientsafety/events).
9. *McGuire R.* Quota allocation // J. Psychosom. Res. – 1968. – Vol. 12. – P. 168–169.
10. *Mueller R., Weigand K.H.* The treatment of herpetic gingivostomatitis with acyclovir suspension // Der Kinderarzt. – 1988. – Vol. 19. – P. 1189–1192.
11. *Wong D., Baker C.* Pain in children: comparison of assessment scales // Pediatr. Nurs. – 1988. – Vol. 14. – P. 9–17.

#### ETIOLOGIC TREATMENT WITH FLAVOZID OF ACUTE HERPETIC GINGIVOSTOMATITIS IN INFANTS AND PRE-SCHOOL CHILDREN

S.V. Gerasimov

**Summary.** We reported about the efficacy of a new anti-herpetic drug Flavozid in a study of 36 pre-school children aged 1–36 months suffering from acute herpetic gingivostomatitis (AHGS) for the first time. The drug was administered in a dose 0,5–2 ml twice daily on day 1–2 after the disease commencement for the period of oral rush with additional 3 days of post treatment. We found Flavozid safe and effective in reducing by 3 days the duration of oral lesions, and by 2–5 days of drooling, eating and drinking difficulties, submaxilar lymphadenopathy associated with the disease. Additionally, Flavozid reduced the use of non-steroid anti-inflammatory drugs, antiseptic processing of the oral cavity, together with shortening of the total follow-up period due to the earlier recovery.

**Key words:** herpetic infection, stomatitis, treatment, infants, preschool children.