

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФЛАВОЗІД ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

Ю.П. Харченко, Г.А. Шаповалова
Одеський державний медичний університет

Резюме. Вивчалася ефективність застосування препарату Флавозід у комплексній терапії інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей з урахуванням динаміки клінічного та імунологічного статусу. Використання Флавозіду дозволяє скоротити середню тривалість перебування в стаціонарі, зменшити тривалість температурного періоду, знизити вираженість інфекційної інтоксикації, зменшити тривалість проявів ураження лімфатичної системи, частоту гепатоспленомегалії. Флавозід має виражений імуномодулюючий ефект. Побічної дії препарату не виявлено.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, клінічний та імунологічний статус, Флавозід.

Вступ

Проблема інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей, як найбільш частого та типового прояву Епштейна-Барр вірусної (ЕБВ) інфекції, стає у наш час все більш актуальною. Насамперед це пов'язано з поширеністю циркуляції вірусу Епштейна-Барр серед населення земної кулі, яка сягає 80–100% [4,5], значним ростом захворюваності, здатністю вірусу до тривалого персистування в організмі людини, схильністю до рецидивного та хронічного перебігу, зростанням частоти виникнення тяжких форм захворювання [2].

Існує велика кількість схем лікування ІМ з використанням різноманітних препаратів етіологічної, патогенетичної, симптоматичної, дезінтоксикаційної дії тощо. Дискутується питання щодо використання антибіотиків при ІМ. Доведено, що ацикловір, ефективний при інших герпетичних інфекціях, практично не дає ефекту при ЕБВ-інфекції [1]. Існує думка, що інфекційний мононуклеоз взагалі не потребує противірусного лікування у зв'язку з тим, що застосовувані ациклічні нуклеозиди доволі токсичні та не мають значного етіотропного лікувального ефекту [3].

Відсутність єдиного погляду на патогенез захворювання, багатогранність клініки гострого ІМ, схильність до розвитку рецидивних форм та хронізації інфекції зумовлюють необхідність перегляду існуючого протоколу лікування хворих на ІМ з включенням до нього препаратів етіопатогенетичної дії.

З цього погляду значний інтерес викликає препарат Флавозід (Екофарм, Україна), який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2006 р. №572. Флавозід-сіроп містить у 100 мл 2 мл протефлазиду, отриманого з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., з вмістом флавоноїдів у перерахуванні на рутин не менше 0,0035 мг/мл, та допоміжні речовини. Фармакодинаміка Флавозіду обумовлена вмістом флавоноїдів, які мають здатність пригнічувати реплікацію вірусів герпесу людини *in vitro* та *in vivo*. Встановлено активність препарату щодо вірусів простого герпесу I та II типів (HSV-1, HSV-2), ЕБВ, а також вірусу *Varicella zoster*. Флавоноїди діють на інфіковані вірусами клітини та мають підвищену активність вірус-індукованих кіназ, пригнічують активну реплікацію вірусів. Встановлено, що препарат стимулює синтез ендogenous α - та γ -інтерферонів дозозалежно. Флавозід має антиоксидантну активність. Перевагою препарату є відсутність побічної дії.

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування препарату Флавозід у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Одеського державного медичного університету.

З метою вивчення клінічної ефективності препарату Флавозід у комплексному лікуванні хворих на ІМ були сформовані 2 групи спостереження по 30 дітей у кожній. Хворі контрольної групи отримували лікування згідно протоколу (симптоматична терапія — жарознижувальні препарати у вікових дозах, десенсибілізуючі засоби, полівітаміни тощо). Питання щодо застосування антибактеріальної терапії вирішувалося окремо в кожному випадку, залежно від ступеня вираженості проявів ангіни. Хворим основної групи у комплекс лікування було включено препарат Флавозід у вікових дозах.

Для обстеження хворих на ІМ застосовувалися клінічні, вірусологічні та імунологічні методи дослідження. Діагноз ІМ підтверджувався визначенням специфічних імуноглобулінів IgM, IgG та IgA методом ІФА; ідентифікацією антигенів ЕБВ методом ПЛР.

Статистичний аналіз проводили за допомогою MS Office Excel для Windows HP, Statgraphics Plus 5.1 та Statistica 6.0. Порівняння середніх показників виконувалося за критерієм Стьюдента, різницю частоти ознак визначали за критерієм Пірсона χ^2 та за методом оцінки різниці між частотою появи ознак в окремих серіях спостережень. Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Більшість (58,3%) пацієнтів перебували в стаціонарі в середньому 8–14 днів. При цьому тривалість захворювання корелювала зі зверненням та термінами початку лікування. У 3,3% хворих спостерігався атиповий перебіг захворювання, подібний до вірусного гепатиту.

Захворювання в 88,3% випадків розвивалося гостро, на тлі повного здоров'я. Було відмічено 5,0% випадків поступового розвитку симптомів, 8,3% випадків тривалої лихоманки неясного генезу.

Легкий ступінь перебігу ІМ спостерігався у 6,7% хворих, середній — у 78,3% і важкий — у 15,0%. У 100% хворих захворювання супроводжувалося інтоксикацією різного ступеня важкості. Лихоманка спостерігалася у 98,3% хворих.

Порушення носового дихання виявлялося у 80,0% хворих і розвивалося вже на 1–2 добу від початку захворювання.

Одним з характерних симптомів ІМ є наявність тонзиліту, який спостерігався у 83,3% хворих. Лімфаденопатія відмічалася в 98,3% випадків. У 25,4% хворих вона перебігала за типом мікрополіаденії, в інших хворих збільшувалися окремі групи лімфовузлів.

Таблиця 1

Динаміка перебігу ІМ на тлі застосування Флавозіду

Симптоми захворювання	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=30)
Середня тривалість перебування у стаціонарі, дні	21	14
Температурний період, дні	10	5
Тривалість симптомів інтоксикації, дні	5	2
Тривалість лімфаденопатії, дні	10	4
Тривалість утруднення носового дихання:		
- до 1 тижня	5 (16,7%)	12 (40,0%)
- до 2 тижнів	6 (20,0%)	15 (50,0%)
- більше 2 тижнів	19 (63,3%)	3 (10,0%)
Тривалість гепатомегалії:		
- до 10 днів	5 (16,7%)	14 (46,7%)
- до 20 днів	6 (20,0%)	10 (33,3%)
- до 30 днів	19 (63,3%)	6 (20,0%)
Тривалість спленомегалії:		
- до 10 днів	6 (20,0%)	16 (53,3%)
- до 20 днів	6 (20,0%)	12 (40,0%)
- до 30 днів	18 (60,0%)	2 (6,7%)

Найбільш характерним симптомом ІМ є гепатомегалія та спленомегалія. У наших дослідженнях збільшення печінки спостерігалось в 80,0% пацієнтів, спленомегалія була виявлена у 46,7% хворих.

Усі діти, які приймали додатково препарат Флавозід, добре переносили лікування. Побічних ефектів встановлено не було.

Ефективність застосування препарату Флавозід за основними симптомами перебігу ІМ представлена у таблиці 1.

Результати дослідження свідчать, що в основній групі порівняно з контрольною групою у 1,5 рази скоротився термін перебування у стаціонарі, перебіг захворювання був легшим, а температурний період – удвічі меншим; симптоми інтоксикації були менш вираженими та усувалися в 2,5 рази швидше, суттєво скоротилась тривалість ураження лімфатичної системи, знизилась частота виявлення гепатоспленомегалії.

Враховуючи, що порушення носового дихання, а також храп під час сну обумовлені ураженням носоглоткової мигдалини, значний інтерес становив аналіз динаміки цього симптому під впливом препарату Флавозід. Встановлено, що застосування Флавозіду істотно прискорює зворотну динаміку змін з боку носоглоткової мигдалини. Так, до кінця 1 тижня хвороби мигдалини очищалися від нальоту у 5 (16,7%) хворих контрольної групи та у 12 (40,0%) хворих основної групи (p<0,05), до кінця 2 тижня – у 6 (20,0%) та 15 (50,0%) відповідно (p<0,01); більше 2 тижнів наліт зберігався у 19 (63,3%) хворих контрольної групи та у 3 (10,0%) – основної (p<0,001).

Результати лікування свідчать про позитивний вплив препарату Флавозід на зворотну динаміку лімфаденопатії при ІМ, що до кінця лікування зберігалась в контрольній групі у 10 (33,3%), а в основній групі – у 2 (6,7%) дітей (p<0,01).

Тривалість гепатомегалії в більшості випадків не перевищувала 20 днів в основній групі. У дітей, що одержували препарат Флавозід, в 46,7% випадків печінка зменшувалась до нормальних розмірів протягом 10 днів, в 33,3% – протягом 20 днів, в 20,0% – протягом 30 днів. Така ж тенденція простежувалась й щодо спленомегалії: за 10 днів селезінка скорочувалась у 53,3% обстежених, за 20 днів – у 40,0%, за 30 днів – у 6,7% хворих. В контрольній групі вказані показники були достовірно меншими.

Отримані клінічні результати підтверджувалися імунологічними дослідженнями, які показали, що препарат Флавозід має імуномодулюючий ефект, призводить до підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів і Т-хелперів у дітей при початково зниженій кількості CD-3 і CD-4 клітин (табл.2). Двоє дітей основної групи та четверо – контрольної були виключені з подальшого дослідження через неявку на обстеження.

Таблиця 2

Динаміка імунологічних показників під впливом Флавозіду у дітей з інфекційним мононуклеозом (M±m)

Показник	Норма	Основна група (n=28)	Контрольна група (n=26)
CD-3, x10 ⁹ /л	2,0±0,26	<u>1,28±0,07</u> 1,89±0,08**	1,25±0,1 1,35±0,07
CD-4, x10 ⁹ /л	1,3±0,24	<u>0,71±0,06</u> 1,25±0,07**	<u>0,65±0,05</u> 0,89±0,04*
CD-8, x10 ⁹ /л	0,62±0,02	<u>0,61±0,025</u> 0,62±0,025	<u>0,60±0,038</u> 0,60±0,028
CD-22, x10 ⁹ /л	0,4±0,02	<u>0,28±0,04</u> 0,40±0,025	<u>0,27±0,062</u> 0,37±0,025
CD-16, x10 ⁹ /л	0,19±0,01	<u>0,16±0,006</u> 0,2±0,008**	<u>0,16±0,008</u> 0,17±0,009
ФІ	30,5±2,4	<u>18,0±1,2</u> 29,8±1,1**	<u>17,6±1,0</u> 22,2±1,2*

Примітки: 1. У чисельнику – показники до лікування, у знаменнику – після. 2. Відмінності між показниками до та після лікування: *p<0,05, **p<0,001

Висновки

Результати дослідження показали, що включення препарату Флавозід у комплексну терапію хворих на ІМ дозволяє скоротити середню тривалість перебування в стаціонарі, зменшити тривалість температурного періоду, знизити вираженість інфекційної інтоксикації, зменшити тривалість проявів ураження лімфатичної системи, частоту гепатоспленомегалії. Флавозід пригнічує активну реплікацію вірусу і має виражений імуномодулюючий та антиоксидантний ефекти. Побічної дії препарату не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА

1. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и лечению / В.В. Иванова, О.В. Родионова, А.А. Букина и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2001. – №1. – С.56–61.
2. Клініко-імунологічна ефективність протефлазиду у хворих на Епштейна-Барр-вірусну інфекцію / Т.О. Нікіфорова, В.Ф. Пюрюк, О.Б. Дикий, Т.З. Кобрин // Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз», 5–6 трав. 2004 р., Тернопіль. – С.158–160.
3. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Совр. педиатрия. – 2004. – №4(5). – С.105–109.
4. Особливості перебігу сучасного інфекційного мононуклеозу у дітей / А.І. Мослюк, О.В. Прокопів, Є.І. Бичківський, Г.О. Литвин // Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз», 5–6 трав. 2004 р., Тернопіль. – Тернопіль, 2004. – С.148–150.
5. Magrath I. Infectious mononucleosis and malignant neoplasia // Infectious mononucleosis / Eds. Schlossberg D. et al. – Springer-Verlag, New York. – 1989. – Chapt. 12. – P.143–171.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФЛАВОЗИД ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ**

Ю.П. Харченко, А.А. Шаповалова

Резюме. Изучалась эффективность применения препарата Флавозид в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей с учетом динамики клинического и иммунологического статуса. Использование Флавозида позволяет сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре, уменьшить длительность температурного периода, снизить выраженность инфекционной интоксикации, уменьшить длительность проявлений поражения лимфатической системы, частоту гепатоспленомегалии. Флавозид имеет выраженный иммуномодулирующий эффект. Побочного действия препарата не выявлено.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, клинический и иммунологический статус, Флавозид.

**FLAVOZID ADMINISTRATION TO CHILDREN
AFFECTED BY COMMUNICABLE MONONUCLEOSIS**

Yu. P. Kharchenko, A. A. Shapovalova

Summary. Efficiency of Flavozid administration for complex therapy of children with communicable mononucleosis (CM) with due consideration to the dynamics of their clinical and immunological status was studied. Flavozid administration allows reducing the average in-patient stay, lowering the temperature period duration, decreasing frequency of infectious intoxication, and provides for shorter duration of lymphatic system disorders and lesser frequency of hepatosplenomegalia. The medication has a pronounced immune modulation effect in absence of any appreciable side effects.

Key words: communicable mononucleosis, clinical and immunological status, Flavozid.