

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ**Т.О. Крючко, Ю.М. Кінаш***Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

Резюме. У статті представлені результати вивчення ефективності противірусної терапії препаратом Флавозід при різних герпетичних захворюваннях у дітей. Під спостереженням перебувало 62 дитини віком від 1 до 9 років (22 — з клінічними проявами інфікування вірусом простого герпесу 1-го типу, 3 — простого герпесу 2-го типу, 20 — з інфекційним мононуклеозом і 17 — з вітряною віспою). Отримані результати показали, що призначення Флавозиду у вікових дозах, як у вигляді монотерапії (при легких та середньотяжких формах), так і в поєднанні з віролексом (при тяжких формах), сприяє розвитку вираженої позитивної клінічної симптоматики захворювання. У пацієнтів відмічались більш швидка нормалізація загального стану, зменшення вираженості запального компоненту висипів на шкірі при вітряній віспі та проявах простого герпесу, регресія симптомів лімфаденопатії, гепатоспленомегалії і гострого тонзиліту при інфекційному мононуклеозі. Динамічне спостереження за пацієнтами протягом 6-ти місяців показало високу ефективність Флавозиду у вигляді зменшення активності герпетичної інфекції, що дозволяє рекомендувати його у якості препарату вибору при лікуванні герпетичних станів у дітей різного віку.

Ключові слова: діти, герпетичні інфекції, терапія, Флавозід.

Вступ

Велика розповсюдженість інфекцій, що викликані герпетичними вірусами, продовжує привертати увагу науковців. Як свідчать дані ВООЗ, вірусом герпесу інфіковано від 60 до 95 % населення Землі. Інфікування відбувається в дитячому віці контактним, повітряно-крапельним або вертикальним шляхом, і до досягнення 6-річного віку близько 80 % дітей вже мають в своєму організмі вірус герпесу [3, 5].

На теперішній час відомо 8 герпетичних вірусів, які патогенні для людини, 2 типи вірусу простого герпесу (HSV-1, HSV-2), вірус вітряної оспи і оперізувального герпесу (VZV або HHV-3), вірус Епштейн–Барра, що викликає інфекційний мононуклеоз (EBV або HHV-4), цитомегаловірус (CMV або HHV-5), HHV-6, HHV-7, HHV-8 [2]. Для цієї групи вірусів спільним є те, що, потрапивши до організму людини, вони персистують в латентному стані протягом всього життя. Проникнувши у клітини, вірус знаходиться в неактивному стані і не наносить ніякої шкоди організму. В той же час, при виникненні сприятливих умов, які супроводжуються зниженням імунітету (ГРВІ, будь-яке інше захворювання, стрес, фізичне перевтомлення, гіповітаміноз) відбувається активація вірусу і розвивається захворювання. Тому пріоритетним вважається лікування, яке здатне пригнітити репродукцію вірусу в період гострих проявів і сприяти формуванню адекватної імунної відповіді з її тривалим збереженням. З цією метою використовується низка препаратів [6], серед яких увагу авторів привернув рослинний противірусний препарат системної дії Флавозід, активною речовиною якого є протезфлазід.

При проведенні експериментальних та клінічних досліджень була встановлена активність Флавозиду відносно вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV-1, HSV-2), а також вірусів Епштейн–Барра та Varicella zoster [1]. Флавоноїди, які входять до складу препарату, здатні пригнічувати реплікацію вірусів. Вони блокують синтез вірус-специфічних ферментів (тимідинкіназа, ДНК-полімераза) в інфікованих клітинах, що призводить до нівелювання або повного припинення процесів реплікації вірусних білків.

Доведено вплив препарату на продукцію ендогенного альфа- і гама-інтерферону і здатність стимулювати захисні властивості організму шляхом активації системи фагоцитозу і підвищення неспецифічної резистентності організму [1, 4].

Метою дослідження було вивчення ефективності і безпечності застосування Флавозиду в комплексно-му лікуванні дітей з герпетичною інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 62 дитини віком від 1 до 9 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячих відділеннях Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні та міської клінічної лікарні № м. Полтави.

В залежності від клінічної картини захворювання всі діти були розділені на 4 групи: 22 пацієнти з вірусом простого герпесу 1-го типу (I група), 3 — з вірусом простого герпесу 2-го типу (II група), 20 — з інфекційним мононуклеозом (III група) і 17 — із вітряною віспою (IV група).

Усіх пацієнтів було обстежено за допомогою комплексу клініко-лабораторних методів в динаміці. В якості об'єктивних критеріїв ефективності лікування використовувались клінічні симптоми (нормалізація загального стану, тривалість лихоманки, динаміка регресії висипів на шкірі; для дітей з проявами інфекційного мононуклеозу — зникнення лімфаденопатії, гепатоспленомегалії та проявів гострого тонзиліту). Усім дітям до і після лікування робили загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові при необхідності.

Діагностику герпетичної інфекції проводили за допомогою молекулярно-біологічного дослідження — полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Активність перебігу захворювання в динаміці протягом 6-ти місяців визначали за допомогою імунологічного дослідження, що включало визначення специфічних імуноглобулінів класу G (IgG) до вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV-1, HSV-2), а також вірусів Епштейн–Барра (EBV) та Varicella zoster (VZV) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Про гострий перебіг

захворювання свідчили позитивні результати ПЛР та збільшення в 4 рази і більше рівня специфічних IgG через 14 днів від початку захворювання [7].

Діти з клінічними проявами інфікування вірусом простого герпесу (ВПГ) та вітряною віспою (ВВ) отримували симптоматичну терапію: при ВПГ – тепле лужне пиття, жарознижуючі препарати, місцево – герпесвір, при ВВ – анлінові барвники, а також в якості противірусного засобу призначався Флавозід. Тактика лікування дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, визначалася з урахуванням тяжкості перебігу захворювання. Так, при легкій та середній формах діти отримували монотерапію Флавозідом, 4 дитини з ознаками важкого перебігу інфекційного мононуклеозу отримували комбіновану терапію (Флавозід + віролекс). Усі діти III групи проходили загальноприйнятну симптоматичну терапію: тепле лужне пиття, краплі в ніс, жарознижуючі, антибактеріальні засоби (цефатоксим), гепатотропектори (гепа-бене), дезінтоксикаційну терапію та глюкокортикоїди (дексаметазон в низьких дозах) за показаннями. Призначення Флавозиду відбувалося згідно інструкції (див. таблицю).

Схема призначення та дозування Флавозиду

Група пацієнтів	Дозування
Діти від народження до 1-го року	по 0,5 мл двічі на день
Діти віком 1–2 роки	по 1 мл 2 рази на день
Діти віком 2–4 роки	з 1-го по 3-й день терапії – по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 3 мл 2 рази на день
Діти віком 4–6 років	з 1-го по 3-й день терапії – по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 4 мл 2 рази на день
Діти віком 6–9 років	з 1-го по 3-й день терапії – по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 5 мл 2 рази на день
Діти віком 9–12 років	з 1-го по 3-й день терапії – по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 6 мл 2 рази на день
Діти віком 12 років і більше, а також дорослі	з 1-го по 3-й день терапії – по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня – по 8 мл 2 рази на день

Тривалість лікування визначалася характером і ступенем тяжкості перебігу захворювання. Так, при проявах ВПГ та ВВ протягом 14–21-го днів діти, хворі на інфекційний мононуклеоз, лікувались дещо триваліше (в середньому – 4 тижні).

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна картина більшості обстежених дітей визначалася характером захворювання. Так, у всіх дітей I і II груп спостерігався типовий висип на шкірі обличчя та статевих органах. Діагностика захворювання у дітей VI групи не представляла труднощів – типовий плямисто-папулезний висип був наявним у всіх дітей цієї групи. Практично у кожній дитини відмічалася порушення загального стану, підвищення температури тіла, інтоксикаційний синдром (головний біль, порушення сну, зниження апетиту). Змін в лабораторних показниках не було виявлено.

Аналіз тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ) у обстежених дітей показав, що легкий перебіг відмічався у 30,43 % хворих, середньої тяжкості – у 49,57 %, важкий – у 20 %. Практично у всіх пацієнтів захворювання супроводжувалось інтоксикацією різного ступеня вираженості, діти скаржились на загальну слабкість, зниження апетиту, голов-

ний біль, порушення сну. У 98,13 % хворих в клінічній картині захворювання спостерігалася лимфангія, у 83,75 % – тонзиліт, у 93,75 % – лімфаденопатія, у 5,4 % – екзантема, у 80,63 % на 1–2-гу добу від початку захворювання розвивалося порушення носового дихання. У переважній більшості хворих також спостерігалось збільшення лімфовузлів до 0,5 × 0,5 см, у 15,28 % пацієнтів лімфовузли були спаяні у вигляді «пакетів». Гепатоспленомегалія виявлялася у половині дітей з проявами ІМ.

Крім того, було відмічено, що ступінь ураження селезінки та печінки залежить від віку хворого: чим старша дитина, тим вираженіший синдром гепатоспленомегалії. Так, у обстежених дітей збільшення печінки (переважно – на 1,5–2,5 см) відмічалось в 81,23 % випадків, а спленомегалія, що сягала 0,5–1 см, – в 49,5 %. Зміни в загальному аналізі крові мали таку спрямованість: показники червоної крові практично не змінювалися, лише у 11,5 % хворих спостерігалася анемія, появу якої можна пояснити загальною інтоксикацією та реакцією організму на захворювання. До початку лікування у 83,5 % пацієнтів спостерігався помірний лейкоцитоз, що сягав в окремих випадках

22,3–30,2 × 10⁹ г/л. У 5,88 % дітей було відмічено незначну лейкопенію, у 10,62 % спостерігалась нормальні показники лейкоцитів. Атипові мононуклеари визначались у 98,7 % хворих. Показник ШОЕ зростав у 52,54 % хворих і максимально сягав 48 мм/год.

Оцінюючи ефективність терапії у дітей з проявами інфікування вірусом простого герпесу, автори, насамперед, орієнтувалися на строки покращення загального стану, тривалість та динаміку регресії висипів на шкірі та термін одужання. Так, в групах дітей, які отримували Флавозід, вже на 5-ту добу лікування більш ніж у третини хворих покращився загальний стан здоров'я за рахунок зменшення симптомів інтоксикації. Слід зазначити, що на фоні прийому препарату на 7-му добу не було жодного пацієнта з явищами інтоксикації. У 87,5 % дітей з проявами ВПГ до 7-го дня лікування обсяг висипів зменшився, інтенсивність запальної реакції в уражених ділянках була незначною. Усі діти одужали протягом 10-ти днів.

Для профілактики ускладнень та рецидиву захворювання пацієнтам з ознаками інфікування ВПГ 1-го типу курс лікування Флавозідом був подовжений до 2-х тижнів, а дітям з геніальним герпесом – до 3-х тижнів.

У ході дослідження було виявлено, що у дітей, хворих на ІМ, прийом Флавозиду, як в якості моноте-

рапії при легкій та середньотяжкій формах захворювання, так і в поєднанні з віролексом – при тяжкій формі, позитивно вплинув на перебіг ІМ. Так, у більшості випадків до 10-ї доби лікування зменшувалися прояви лімфаденопатії, а тривалість гепатоспленомегалії не перевищувала 20 днів. Печінка набувала нормальних розмірів у середньому за 14–16 днів, селезінка – за 10. Динаміка зникнення проявів гострого тонзиліту також була позитивною: до кінця 1-го тижня терапії мигдалики вивільнялися від нашарувань у 54,3 % хворих, у 43,3% – до кінця 2-го тижня, у 2,4% – понад 2-х тижнів. Термін одужання був обумовлений тяжкістю захворювання, а середній показник становив 20–21 день.

Наступним етапом дослідження була оцінка показників гемограми після лікування у хворих на ІМ. Загалом, відмічалася позитивна динаміка до 21-го дня лікування як показників червоної крові, так і білої: у всіх обстежених дітей цієї групи гемоглобін відповідав віковій нормі, помірний лейкоцитоз ($12,1 \times 10^9$ г/л) відмічався лише в 4,5 % випадків, ШОЕ нормалізувалася практично у всіх пацієнтів, атипіві мононуклеари продовжували визначатися до 10-го дня лікування у більшості спостережень.

Перебіг ВВ був типовим у всіх дітей VI групи, але аналізуючи ефективність застосованої противірусної терапії із використанням Флавозиду, слід зауважити, що тривалість інтоксикаційного синдрому була мінімальною і становила в середньому 3 доби, а на 4-й день від початку лікування не було жодного пацієнта з ознаками гіпертермії. Динаміка регресії висипів на шкірі показала, що інтенсивність таких проявів була незначною, діти мало скаржились на свербіж, а на 7–8-й день від початку захворювання у жодного пацієнта не було виявлено нових висипань. Термін одужання становив у 97,6% дітей 14 днів (проте Флавозід пацієнти цієї групи продовжували приймати до 21-ї доби).

Оцінка даних ПЛР показала, що в I групі у всіх обстежених був виявлений вірус HSV-1, в II – HSV-2, вірус вітряної віспи і оперізувального герпесу (VZV або HHV-3) був виявлений у пацієнтів IV групи, а у

дітей з проявами інфекційного мононуклеозу визначався вірус Епштейн-Барра (EBV або HHV-4).

Оцінюючи рівень специфічних IgG у обстежених дітей, слід зазначити, що у 86,3 % пацієнтів I групи, у 66,6 % – II, у 95 % – III і у 88,2 % – IV відмічалася збільшення титру специфічного IgG через 14 днів від початку захворювання майже в 4 рази. Через 6 місяців після проведеного лікування у більшій частині дітей (81,8, 33,3, 90 і 82,3 % відповідно) були відсутніми ознаки активності герпетичної інфекції (за даними лабораторних досліджень – ПЛР та ІФА). Також у всіх дітей відмічалася зниження частоти респіраторних захворювань протягом цього часу.

Аналізуючи питання безпеки застосування запропонованих схем лікування, необхідно зазначити, що у дітей, які отримували Флавозід, жодних побічних ефектів не було зареєстровано, тобто відмічалася хороша переносимість препарату усіма пацієнтами, які брали участь у дослідженні.

Висновки

Проведене дослідження щодо оцінки ефективності та безпеки застосування Флавозиду при лікуванні герпетичної інфекції у дітей показало, що призначення препарату у вікових дозах, як в якості монотерапії (при легкій та середній тяжкості перебігу захворювання), так і в комплексі з віролексом (при тяжкій формі), сприяє позитивній клінічній динаміці симптомів патологічного процесу, які проявляються більш швидкою нормалізацією загального стану, зменшенням вираженості запального компоненту висипів на шкірі при вітряній віспі та проявах вірусу простого герпесу, а також регресії ознак лімфаденопатії, гепатоспленомегалії та гострого тонзиліту при інфекційному мононуклеозі, нормалізації показників гемограми. Динамічне спостереження протягом 6-ти місяців показало досить високу ефективність Флавозиду щодо зниження активності герпетичної інфекції в організмі дитини в залежності від типу вірусу, що потребує подальших спостережень, узагальнень та більш тривалого диспансерного нагляду за хворими.

Література

1. *Клиническое применение Протефлазида при герпесвирусных инфекциях.* – К., 2004. – 59 с.
2. *Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus.* – 2003. – № 4. – С. 8–9.
3. *Крамарев С.О. Сучасні підходи до лікування герпесвірусних захворювань у дітей: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України.* – К., 2004. – С. 230.
4. *Нагорная Н.В., Виноградов К.В. Эффективность применения препарата «Протефлазид» при лечении герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками сердца // Перинатология и педиатрия.* – 2007. – № 1. – С. 76–79.
5. *Опыт применения Протефлазида в комплексной терапии нейроинфекции у детей / Крючко Т.А., Несина Н.И., Кошлакова Е.С. и др. // Иммунология и алергология.* – 2002. – № 3. – С. 60.
6. *Протефлазид: информационные материалы по свойствам и методикам применения.* – К., 2002. – С. 19.
7. *Юлиш Е.И. Патогенетические механизмы развития заболеваний, вызванные персистирующей внутриклеточной инфекцией у детей: принципы диагностики и лечения // Новости медицины и фармации.* – 2005. – № 16. – С. 15–17.
8. *Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей.* – Донецк: Регион, 2005. – 216 с.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ*Т.А. Крючко, Ю.М. Кинаш*

Резюме. В статье представлены результаты изучения эффективности противовирусной терапии препаратом Флавозид при различных герпетических заболеваниях у детей. Под наблюдением находилось 62 ребенка возрастом от 1 до 9 лет (22 — с клиническими проявлениями инфицирования вирусом простого герпеса 1-го типа, 3 — простого герпеса 2-го типа, 20 — с инфекционным мононуклеозом и 17 — с ветряной оспой). Полученные результаты показали, что назначение Флавозида в возрастных дозах, как в качестве монотерапии (при легкой и средней тяжести течения заболевания), так и в комплексном лечении в комбинации с виролексом (при тяжелом течении), способствует выраженной позитивной клинической динамике симптомов заболевания. У пациентов наблюдались более быстрая нормализация общего состояния, уменьшение выраженности воспалительного компонента высыпаний на коже при ветряной оспе и проявлениях вируса простого герпеса, регрессия симптомов лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и острого тонзиллита при инфекционном мононуклеозе. Динамическое наблюдение за пациентами в течение 6-ти месяцев показало высокую эффективность Флавозида в виде снижения активности герпетической инфекции, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при лечении герпетических состояний у детей разного возраста.

Ключевые слова: дети, герпетические инфекции, терапия, Флавозид.

THE ACTUAL QUESTIONS OF TREATMENT HERPES VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN*T.A. Kruchko, J.M. Kinash*

Summary. The results of studying efficiency of antiviral treatment with flavozid at various herpes viral diseases in children present in the work. 62 children at the age from 1 till 9 years old (22 — from clinical of virus herpes simplex I type, 3 — virus herpes simplex II type, 20 — infectious mononucleosis and 17 children from chicken pox) were investigated. The results of observation demonstrate that allocation of preparation in age doses as at monotreatment — at light and middle degree of course of disease as at complex combination treatment with virolex at hard course of disease promotes expressed positive clinical dynamic symptoms of diseases. The quickest normalization of state of health, inflammation components of skin eruption at chicken pox and symptoms of virus herpes simplex, regress lymphadenitis, hepatosplenomegalie and acute amygdalitis at infectious mononucleosis were establishment. The dynamic observant children with immunological examine 6 months later had shown high efficiency of flavozid lowering activity of herpes viral infections in child's organism.

Key words: children, herpes viral infections, therapy, Flavozid.