

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ «ФЛАВОЗІД» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ АКТИВНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

С.О. Крамарєв, О.В. Виговська, Л.О. Палатна, Л.А. Большакова, О.В. Головач, Л.О. Токар

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня

Резюме. Проведені клінічні дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату «Флавозід» при хронічній активній формі Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХВЕБ) в стадії реактивації у дітей. Показано, що включення препарату до комплексної терапії ХВЕБ підвищує ефективність лікування, значно впливає на рівень вірусної активності, не викликає побічної дії.

Ключові слова: вірус Епштейна-Барр, специфічні маркери, клінічні симптоми, Флавозід.

Розробка нових противірусних препаратів є одним з пріоритетних і найперспективніших напрямів розвитку сучасної фармакотерапії [10]. Це обумовлено суттєвим зростанням кількості вірусних інфекцій, лікування яких на сьогодні не завжди є ефективним.

Одними з найпоширеніших захворювань вірусної етіології є герпесвірусні інфекції, серед яких виділяється інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) [1,5,12,13]. Рівень інфікованості населення ВЕБ становить майже 90-100%, а дитячого — від 50% до 80% [12].

Первинне інфікування ВЕБ зазвичай залишається не поміченим; лише у 1/6 частини дітей спостерігаються клінічні прояви захворювання у вигляді інфекційного мононуклеозу [2,3]. Особливістю ВЕБ-інфекції є схильність до хронічного рецидивного перебігу, що спостерігається у третини хворих [1,3,6,7].

Хронічна ВЕБ-інфекція (ХВЕБ) може перебігати у вигляді хронічної активної, генералізованої, атипичної та латентної форм, синдрому хронічної втоми [6,7,11].

Головним завданням лікування ВЕБ-інфекції є селективний вплив на різні етапи репродукції ВЕБ та підвищення резистентності до нього, як на рівні клітини, так і всього організму. Саме тому особливо актуальним напрямком у створенні нових лікувальних засобів є розробка препаратів з подвійною дією — противірусною та імуномодулюючою.

З цієї групи препаратів на фармацевтичному ринку України представлений препарат «Флавозід» («НВК «Екофарм», Україна), що містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди диких злакових — щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa* L.) та війнику наземного (*Calamagrostis epigeios* L.). Флавозід має противірусну активність за рахунок інгібіції вірусспецифічних ферментів - тимідинкінази, ДНК-полімерази. Вірусосупресивне спрямування дії Флавозіду також тісно пов'язане з його імуномодулюючою активністю, яка проявляється за рахунок стимуляції синтезу ендogenous α- та γ-інтерферонів. Крім того, Флавозід має антиоксидантну дію за рахунок зниження швидкості генерації супероксидного радикалу, запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів і тим самим гальмує перебіг вільнорадикальних процесів [4,9].

Метою нашого дослідження стало вивчення противірусної активності препарату «Флавозід» у складі комплексної терапії Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей.

Матеріал і методи дослідження

У клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. акад. О.О.Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні були проведені обмежені клінічні дослідження з вивчення клінічної ефективності та переносимості препарату «Флавозід» при ХВЕБ у дітей.

Під спостереженням знаходилось 35 дітей із хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією. Всі діти госпіталізовані до стаціонару в періоді загострення ВЕБ-інфекції.

У дослідження було включено також 20 дітей віком від 1 до 18 років, хворих на хронічну активну форму Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реактивації. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (загального аналізу крові, визначення активності трансаміназ крові), виявлення специфічних маркерів ВЕБ-інфекції — антитіл класів IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA, IgM VCA до EBV, ДНК EBV у крові та слині при первинному зверненні (табл.1).

При госпіталізації до стаціонару у 85% пацієнтів були виявлені анти-ЕБВ IgG VCA, у 90,0% — анти-ЕБВ IgG EA у всіх дітей - анти-ЕБВ IgG EBNA у 80,0% хворих — ДНК ЕБВ у слині. Анти-ЕБВ IgM VCA були виявлені у 75,0% хворих, ДНК ЕБВ у крові — у 50,0% дітей цієї групи.

Крім загальноприйнятої терапії (антибактеріальні, жарознижувальні, антигістамінні засоби, симптоматична терапія) хворі отримували препарат «Флавозід» у вікових дозах протягом 3-х місяців.

При важких формах інфекції в усіх групах хворих проводили також дезінтоксикаційну інфузійну терапію з включенням глюкозо-сольових розчинів.

Серед хворих дітей хлопчиків було 45,0%, дівчаток — 55,0%; дітей віком від 1 до 3 років — 25,0%, 4-6 років — 25,0%, 7-9 років - 20,0%, 10-14 років - 15,0%, старше 14 років 15,0%; із середньотяжким ступенем важкості захворювання було 50,0% дітей, легким — 25,0%, важким — 25,0%.

Таблиця 1

Специфічні маркери Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей при первинному зверненні (абсолютна кількість хворих, у яких були виявлені маркери ВЕБ-інфекції)

Показники	Хворі на хронічну активну форму Епштейна-Барр вірусної інфекції (n)
Анти-ЕБВ IgG EA	18
Анти-ЕБВ IgG VCA	17
Анти-ЕБВ IgG EBNA	20
Анти-ЕБВ IgM VCA	15
ДНК ЕБВ у крові	10
ДНК ЕБВ у слині	16

Таблиця 2

Динаміка основних клінічних симптомів хронічної активної форми Епштейна -Барр вірусної інфекції у дітей

Клінічні симптоми	Термін обстеження				
	При першому дослідженні	Через 14 днів від початку лікування	Через 1 місяць від початку лікування	Через 3 місяці від початку лікування	Через 6 місяців від початку захворювання
Інтоксикаційний синдром	20	9*	6	2 [#]	0 [~]
Порушення з боку ЦНС	20	15*	10	3 [#]	0 [~]
Порушення апетиту	16	11	8	4 [#]	0 [~]
Лихоманка	18	12	9	8 [#]	4 [~]
Ураження ротоглотки	17	15	13	4 [#]	2 [~]
Гострий тонзиліт	20	16*	10	8 [#]	0 [~]
Лімфаденопатія	20	20	17	14	8 [~]
Гепатомегалія	20	20	17	15	10 [~]
Спленомегалія	17	15	11	8 [#]	6 [~]
Гематологічні порушення	19	15	13	11 [#]	2 [~]

Примітка. *Достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 14 днів від початку лікування; [#]достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 1 місяць від початку лікування; [#]достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 3 місяці від початку лікування; [~]достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 6 місяців від початку захворювання.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистичне достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження при первинному зверненні, незалежно від ступеня важкості, віку, статі, показав, що у всіх (100,0%) пацієнтів спостерігався інтоксикаційний синдром у вигляді загальної слабкості, втомленості, нездужання, зниження апетиту (75,0%), головного болю (83,3%), запаморочення (58,3%), нудоти (50,0%), артралгії (41,7%), міалгії (53,3%), підвищеної пітливості (50,0%). Ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому залежав від тривалості та важкості захворювання.

Також у всіх дітей спостерігалися зміни з боку ЦНС, що проявлялися емоційною лабільністю, плаксивістю, підвищеною збудливістю, негативною реакцією на огляд, в'ялістю (100,0%), порушенням сну (66,7%). У підлітків відмічалися депресивні розлади (18,3%).

Зміни з боку шкіри у вигляді блідості, синяви під очима, акроціанозу реєструвалися у 86,7% всіх обстежених дітей. Екзантема зустрічалася у 36,7% — лише у дітей, що приймали в домашніх умовах ампіцилін або його похідні. У більшості хворих висип з'являвся на 4-6 день від початку лікування і зберігався впродовж 7-14 днів. Переважав плямисто-папульозний рясний висип (77,3%), середніх розмірів, розташований по всій поверхні тіла. У 22,7% дітей висип носив геморагічний характер.

Лихоманка визначалася у 90,0% із загальної кількості дітей. Підвищення температури тіла до 38°C реєстрували у 37,0%; 38,1-39°C - у 35,2%; 39-41°C - у 27,8% дітей. Нормальна температура тіла була зафіксована у 10,0% хворих.

Ураження лімфоїдної тканини виявлено у всіх хворих. У 76,7% хворих лімфаденопатія мала системний характер. Відмічалася збільшення переважно підщелепних (73,3%) та шийних (83,3%) груп лімфатичних вузлів. Були також збільшені інші групи лімфовузлів — пахові (91,7%), підпахвинні (50,0%), над- та

підключичні (41,7%).

У 88,3% хворих спостерігалось ураження ротоглотки у вигляді закладеності носа — 86,8% дітей, набряку обличчя та повік — 52,8%, утруднення носового дихання — 75,5%, виділень з носа — 47,2%.

У всіх дітей мав місце гострий тонзиліт, який проявлявся дискомфортом, болем у горлі при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, інфільтрацією і зернистістю м'якого піднебіння, дужок, бугристістю задньої стінки глотки. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 81,7% хворих, з них у 65,3% вони були гнійними, у 34,7% — плівчастими. У 18,3% хворих нашарувань на мигдаликах не було.

Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Вона мала місце у всіх дітей. Збільшення печінки до 2-3 см спостерігалось у 73,5% хворих, до 4-5 см — у 26,5%. За даними УЗД, у 88,3% дітей відмічалась зміни структури печінки — підвищення ехогенності, дифузна зернистість. Явища гепатиту із синдромом цитолізу спостерігали у 37,8% хворих. У цих пацієнтів при відсутності гіпербілірубінемії реєструвалось підвищення активності аланінамінотрансферази ($70,5 \pm 7,8$ од), аспартатамінотрансферази ($59 \pm 2,8$ од). Жовтушність шкіри та слизових оболонок мала місце у 24,5% хворих. У цих дітей спостерігалась помірна гіпербілірубінемія ($90,0 \pm 4,6$ ммоль/л год).

Спленомегалія відмічалась у 81,7% хворих. У 18,3% дітей розміри селезінки були не зміненими.

Біль у животі, помірний і не постійно виражений, спостерігався у 31,7% дітей, найчастіше в епігастральній ділянці та ділянці правого підребер'я. Він був помірно вираженим і носив непостійний характер. Діарейний синдром реєструвався у 8,3% дітей та проявлявся гастроентеритом.

Гематологічні порушення спостерігалися у 93,3% обстежених дітей. У крові 73,3% хворих визначався лейкоцитоз ($14,4 + 3,5 - 109/л$), у 88,3% - лімфоцитоз, у 83,3% — моноцитоз. У 61,7% хворих виявлені атипові мононуклеари (віроцити), кількість яких у периферичній крові коливалася від 5 до 45%; ШОЕ була прискореною у 70,0% ($25 \pm 5,2$ мм/год). Помірна анемія реєструвалася у 43,3% дітей (Hb $95 \pm 3,5$ г/л). Помірна тромбоцитопенія (тромбоцити периферичної крові $190,0 + 20,3 \cdot 10^9/л$) - У 28,3% пацієнтів, тромбоцитоз (тромбоцити периферичної крові $370,2 + 15,0 \cdot 10^9/л$) - у 11,7% хворих.

Таблиця 3

Динаміка специфічних маркерів вірусної активності хронічної активної форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей

Маркери ЕБВ-інфекції Кількість дітей (n)	При першому дослідженні	Через 1 місяць від початку лікування	Через 3 місяці від початку лікування	Через 6 місяців від початку захворювання
Анти-ЕБВ IgM VCA	15	11	7 [#]	2 [~]
ДНК ЕБВ у крові	10	6	1 [#]	0 ^{~~}
ДНК ЕБВ у слині	16	13	13	10 [~]

Примітка. [~]Достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 1 місяць від початку лікування; [#]достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 3 місяці від початку лікування; [~]достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через 6 місяців від початку захворювання.

У половини пацієнтів (50%) з ХВЕБ в анамнезі мав місце 1-2 роки тому перенесений інфекційний мононуклеоз, у решти спостерігалися часті рецидивні гострі респіраторні захворювання.

У значної частини хворих (58,3%) спостерігалась активація інших герпетичних інфекцій — цитомегаловірусної (51,4%), інфекції, викликаной вірусом простого герпесу 1-2 типів (20,0%), поєднання цитомегаловірусної інфекції з інфекцією, викликаную вірусом простого герпесу 1-2 типів (28,6%).

У 81,7% пацієнтів у мазках з ротоглотки та носа і змивах з носогорла на вірусний антиген виділена патогенна мікрофлора: у 32,7% — золотистий стафілокок; у 26,5% — гемолітичний стрептокок; у 18,4% — гриби роду *Candida*; у 10,2% хворих виявлені антигени вірусів парагрипу; у 12,2% — аденовірусів.

Оцінку ефективності лікування проводили на основі дослідження динаміки основних клінічних симптомів (через 2 тижні, 1 місяць від початку лікування). Для оцінки клінічних симптомів використовували вербальну шкалу: 0 балів — ознака відсутня, 1 бал — виражена помірно, 2 бали — виражена, 3 бали — значно виражена. Лабораторну ефективність лікування визначали за динамікою маркерів (через 1 місяць від початку лікування), які відображають вірусну активність — анти-ЕБВ IgM VCA ДНК ЕБВ у крові. Також досліджували ДНК ЕБВ у слині в динаміці захворювання (табл. 3).

У дітей через 14 днів від початку лікування зареєстровано достовірне зменшення частоти зустрічаємості інтоксикаційного синдрому, порушень з боку ЦНС, проявів гострого тонзиліту в порівнянні із дослідженням ($p < 0,05$) при поступленні в стаціонар.

Динаміки у бік зменшення частоти зустрічаємості лімфопроліферативного синдрому та гематологічних порушень у дітей із активною формою ХВЕБ у цей термін обстеження відмічено не було ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки основних клінічних симптомів активної форми ХВЕБ через 1 місяць від початку лікування в порівнянні із першим дослідженням показав зменшення частоти інтоксикаційного синдрому, порушень з боку ЦНС, лихоманки, порушень апетиту, гострого тонзиліту ($p < 0,05$).

Через 3 місяці від початку лікування відмічено достовірні зміни з боку наступних клінічних симптомів: інтоксикаційного симптому, порушення функції ЦНС, порушення апетиту, лихоманки, ураження ротоглотки

($p < 0,05$). З боку інших симптомів відмічено лише позитивну динаміку, але достовірної різниці між ними не зареєстровано ($p > 0,05$).

Через 6 місяців від початку захворювання у дітей утримувалися наступні клінічні симптоми: лихоманка — 20,0%, ураження ротоглотки — 10,0%, тонзиліт — 20,0%, лімфаденопатія — 40%, гепатомегалія — 50,0%, спленоменалія — 30,0%, гематологічні порушення — 10,0%.

У таблиці 3 наведено динаміку маркерів вірусної активності (анти-ЕБВ IgM VCA та ДНК ЕБВ у крові) у дітей із активною формою ХВЕБ в стадії реактивації.

При вивченні динаміки маркерів, що характеризують активність вірусного процесу при активній формі ХВЕБ, через 1 місяць від початку лікування у дітей відмічено достовірне зменшення ($p < 0,05$) виявлення анти-ЕБВ IgM VCA на 26,7%, ДНК ЕБВ у крові — на 40,0%, ДНК ЕБВ у слині — на 18,7% порівняно з першим дослідженням.

При дослідженні маркерів вірусної активності через 3 місяці від початку терапії отримано наступні дані: анти-ЕБВ IgM VCA продовжували виявлятися у 46,7% дітей, у яких цей показник був позитивним при госпіталізації; ДНК ЕБВ у крові визначалося лише у 10,0% дітей з числа тих, у кого цей показник був позитивним при госпіталізації. ДНК ЕБВ у слині виявлялося у 81,3% дітей.

Через 6 місяців від початку захворювання отримані наступні дані: анти-ЕБВ IgM VCA продовжували виявлятися у 13,3% дітей, у яких цей показник був позитивним при госпіталізації; ДНК ЕБВ у крові не визначалося; ДНК ЕБВ у слині продовжувала виявлятися у 62,5% дітей.

Протягом усього терміну обстеження побічних дій при застосуванні препарату «Флавозід» не зафіксовано.

Висновки

Включення препарату «Флавозід» до комплексної терапії хронічної активної форми Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реактивації покращує ефективність лікування.

Флавозід має виражену клінічну ефективність і значно впливає на рівень вірусної активності.

Флавозід є безпечним препаратом.

Література

1. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопр гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии. — 2003. — Т.2, №3. — С. 65—70
2. Волоха А.П., Чернишова Л.И. Епштейн-Барр вирусная инфекция у детей // Сучасні інфекції. — 2003. — №4. — С. 79—93.
3. Епштейн-Барр вирусная инфекция. Иммунопатогенез. Клиника. Лечение: Метод, реком. / За ред. В.С. Казмирчук. — К., 2004. — 28 с.
4. Звіт про доклінічне дослідження безпечності препарату-генерику Флавозід. — К.: Ін-т екології та токсикології ім. Л.І. Медведя, 2004.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Рук. для врачей / Под ред. В.А. Исакова. — СПб.: СпецЛит, 2006. - 303 с.
6. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малащенко, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и др. // Лечащий врач. — 2003. — №9. - С. 32-38.
7. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. ст. — К.: АртЭк, 2002. — 192 с.
8. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособ. — К.: Вища школа, 1991. — 271 с.
9. Проведення додаткових доклінічних досліджень нових форм препарату «Протефлазід»: Звіт. — К.: Ін-т епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, 2003.
10. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Рук. для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова, Г.М. Чернакова. — СПб; М., 2004. -168 с.
11. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. — Донецк: Регина, 2005. — 216с.
12. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // N.Engl. J. Med. — 2000. -Vol.343.-P. 481-92.
13. Principles and practice of pediatric infectious diseases /edited by Sarah S. Long, Larry K.Pickering, Charles G. Prober. — Churchill Livingstone Inc, 1997.-P.1821.

Резюме. Проведены клинические исследования по изучению эффективности и переносимости препарата «Флавозид» при хронической активной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ХВЕБ) в стадии реактивации у детей. Показано, что включение препарата в комплексную терапию ХВЕБ повышает эффективность лечения, значительно влияет на уровень вирусной активности, не вызывает побочного действия.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, специфические маркеры, клинические симптомы, Флавозид.

Summary. Clinical studies on Flavozid efficiency and tolerance for treatment of children with chronic active Epstein-Barr viral infection (EBVI) in the reactivation phase have been carried out. It has been shown that the inclusion of the above medication into the EBVI treatment regime enhances treatment efficiency, considerably impacts the level of viral activities, and is free from side effects.

Key words: Epstein-Barr virus, specific markers, clinical symptoms, Flavozid.