

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПРОТЕФЛАЗИД» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Н.В. Нагорная, К.В. Виноградов

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В работе представлены результаты изучения эффективности применения препарата «Протефлазид» при различных формах течения герпесвирусных инфекций у 27 детей с врожденными пороками сердца. Спустя 3 и 12 месяцев после терапии, проведенной дифференцированно с учетом стадии инфекционного процесса, у $26,0 \pm 9,1$ % детей, имевших острое и/или обострение хронического течения герпесвирусных инфекций, отсутствовали лабораторные маркеры активности процесса, у $73,9 \pm 7,0$ % пациентов с латентным течением выявлено достоверное снижение титров специфических IgG. Изучение катанеза свидетельствовало о достоверном ($p < 0,05$) уменьшении частоты ОРВИ на протяжении 1-го года у $47,8 \pm 10,4$ % обследованных, острых бронхитов — у $34,7 \pm 9,9$ %, а также достоверном снижении частоты и тяжести осложнений инфекций дыхательных путей — у $39,1 \pm 10,1$ % пациентов.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, герпесвирусная инфекция, терапия, «Протефлазид», дети.

Введение

В последнее десятилетие проблема персистирующей внутриклеточной инфекции (ПВКИ) является одной из актуальных в педиатрии ввиду широкой распространенности, длительной персистенции в организме ребенка, возможного патогенетического участия в формировании вторичных иммунодефицитных состояний, доказанным влиянием возбудителей ПВКИ на процессы формирования широкого спектра ante- и перинатальной патологии [2, 8–10, 12]. При этом наиболее частыми и опасными для жизни и здоровья ребенка являются герпесвирусы [8]. По данным ВОЗ, заболевания, передаваемые герпесвирусами, как причина смерти занимают второе место после гриппа [2]. Именно эти инфекции вызывают до 80 % внутриутробных поражений плода [6]. По данным Е.И. Юлиша, более чем у 50 % детей с врожденными пороками развития выявлено активное течение цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекции 1–2-го типа, а также наличие морфологических изменений в пораженных органах [6].

Согласно результатам ранее проведенных авторами исследований, у $91,3 \pm 3,4$ % детей с врожденными пороками сердца (ВПС) определялись диагностические титры специфических IgG к представителям семейства *Herpesviridae*. При этом почти у трети ($28,9 \pm 6,8$ %) больных с ВПС выявлено активное течение герпесвирусных инфекций во время подготовки к проведению хирургической коррекции порока при отсутствии клинической симптоматики инфекции [3].

Доказано, что главными биологическими особенностями герпесвирусов являются длительное внутриклеточное персистирование в организме инфицированного ребенка, политропность к различным органам и тканям и способность к реактивации [6, 7]. Это обуславливает необходимость проведения лечения для подавления репродукции инфекционного агента в период острых проявлений и формирования адекватного иммунного ответа с длительным его сохранением. С этой целью в настоящее время используется ряд препаратов [6, 7], среди которых наше внимание было обращено на растительный противовирусный препарат системного действия «Протефлазид» (НПК «ЭКОФАРМ», регистрационное свидетельство № UA/4220/01/01), который содержит комплексное

соединение протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме, выделенных из диких злаковых *Deschampsia caespitosa* L. и *Calamagrostis epigeios* L.

Противовирусная активность протефлазида обусловлена способностью подавлять вирус-специфические ферменты (тимидинкиназу и ДНК-полимеразу) в инфицированных клетках, что приводит к снижению или полному блокированию процессов репликации вирусных белков. Доказано влияние препарата на продукцию эндогенного альфа- и гамма-интерферонов с достижением физиологического уровня и способность стимулировать защитные свойства организма путем активации системы фагоцитоза и повышения неспецифической резистентности организма. Изучено апоптозодулирующее, церебропротективное, антиоксидантное и детоксикационное действие протефлазида [1, 5].

Цель исследования — изучение эффективности препарата «Протефлазид» при различном течении герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками сердца.

Материал и методы исследования

Объектом исследования стали 27 детей с ВПС: 16 девочек ($59,2 \pm 9,4$ %) и 11 мальчиков ($40,7 \pm 9,4$ %) в возрасте от 5 до 13 лет, находившихся в отделении детской кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины.

Комплексное обследование пациентов включало общеклинические исследования, рентгенографию органов грудной клетки, стандартную электрокардиографию, доплерэхокардиографию.

Диагностику герпесвирусных инфекций (ГВИ) проводили с использованием иммунологических и молекулярно-биологических исследований. Иммунологическое исследование включало определение специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы 3-го поколения «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) к таким возбудителям: *Herpes simplex virus* 1-го и 2-го типа (HSV-1, HSV-2), *Cytomegalovirus* (CMV) и *Epstein-Barr virus* (EBV). Одновременно проводилось определение индекса avidности (ИА) специфических антител класса G к упомяну-

тым возбудителям. ИА антител испытуемых образцов сывороток рассчитывали в процентах по формуле $IA = \frac{ОП1 \times 100}{ОП2}$. Обязательным условием для проведения расчета ИА являлись первоначально положительные результаты ИФА к исследуемым возбудителям. При этом ИА антител менее 40 % указывал на первичную инфекцию, а при показателях в пределах 40–60 % результат на авидность рассматривался как неопределенный с рекомендациями повторить исследование через 2 недели. При значениях более 60 % ИА трактовался как высокий, что указывало на реинфекцию или реактивацию инфекции [11].

Молекулярно-биологические исследования к тем же возбудителям проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови при помощи стандартного набора реагентов научно-производственной фирмы «Литех» (НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, г. Москва).

Цитокиновый статус обследуемых детей изучали путем определения сывороточных α -интерферона (α -ИНФ), γ -ИНФ, интерлейкина (ИЛ-1), ИЛ-4, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α).

Об остром течении герпесвирусных инфекций свидетельствовали положительные результаты ПЦР в сыворотке крови, диагностические титры специфических IgG с нарастанием в динамике (через 14 дней), низкая степень ИА антител. Активную фазу хронического течения ГВИ диагностировали при определении ДНК указанных возбудителей в сыворотке крови на фоне высокого титра специфических антител класса G с нарастанием в динамике (через 14 дней) и высокой степени ИА IgG. Латентное течение ГВИ констатировали при отрицательных результатах ПЦР в сыворотке крови без нарастания в динамике титров специфических IgG [8].

Препарат «Протефлазид» назначался пациентам согласно инструкции по различным схемам (в зависимости от активности герпесвирусных инфекций). Его эффективность оценивали по динамике клинической симптоматики, лабораторных показателей, проведенных до лечения, через 3 и 12 месяцев после окончания курса терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ структуры ВПС у обследованных детей показал, что у 24 (88,8 ± 6,0 %) отмечался порок сердца с обогащением малого круга кровообращения, из них у 10 (37,0 ± 9,2 %) – ДМЖП, у 6 (22,2 ± 8,0 %) – ДМПП, у 5 (18,5 ± 7,4 %) – ОАП. У 3 (11,1 ± 6,0 %) обследованных был диагностирован комбинированный ВПС (ДМПП + ДМЖП). Порок сердца с обеднением малого круга кровообращения в виде тетрады Фалло имели 3 (11,1 ± 6,0 %) больных (табл. 1).

Согласно результатам проведенного иммунологического обследования, инфицированность герпесвирусными возбудителями была выявлена у 23 (85,1 ± 6,8 %) детей с ВПС. Сведения о видах и активности инфекций представлены в табл. 2.

Острое течение HSV-инфекции 1-го и 2-го типов отмечалось у 1 (3,7 ± 3,6 %) ребенка, у 5 (21,7 ± 8,6 %) детей было выявлено обострение хронического течения ГВИ: у 3 (13,0 ± 7,0 %) пациентов – рецидив CMV-инфекции, у 2 (8,7 ± 5,8 %) – HSV-инфекции 1-го и 2-го типов. У 17 (73,9 ± 7,0 %) пациентов наблюдалось латентное течение ГВИ, при этом у 7 (30,4 ± 9,5 %) были обнаружены специфические IgG к ассоциации HSV-1 + CMV, у 3 (13,0 ± 7,0 %) – к CMV + EBV, у 3 (13,0 ± 7,0 %) – специфические IgG к HSV-1 и HSV-2. Латентное течение CMV-инфекции отмечалось у 2 (8,7 ± 5,8 %) обследованных. У 2 (8,7 ± 5,8 %) больных были выявлены IgG к ассоциации HSV-1 или HSV-2 + EBV.

Следует отметить, что у 12 (52,1 ± 10,4 %) детей с латентным течением ГВИ определялись специфические IgG к ассоциации герпесвирусных возбудителей.

Обращал внимание тот факт, что в анамнезе у 21 (91,3 ± 5,8 %) ребенка имели место частые (более 5-ти раз в течение 1-го года), рецидивирующие, склонные к затяжному течению ОРВИ, при этом у 16 (69,5 ± 9,5 %) из них отмечались осложнения в виде острых бронхитов и синуситов, у 13 (56,5 ± 10,3 %) – рецидивирующего течения острого бронхита, у 2 (8,7 ± 5,8 %) – рецидивирующей пневмонии (до 3-х раз в году). 19 (82,6 ±

Таблица 1

Структура ВПС у обследованных детей

Вид ВПС	Всего (n = 27)		Девочки (n = 16)		Мальчики (n = 11)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	10	37,0	6	22,0	4	14,0
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	6	22,0	4	14,0	2	7,4
Открытый артериальный проток (ОАП)	5	18,5	3	11,1	2	7,4
ДМПП + ДМЖП	3	11,1	1	3,7	2	7,4
Тетрада Фалло	3	11,1	2	7,4	1	3,7

Таблица 2

Вид и активность герпесвирусных инфекций у обследованных детей с ВПС

Вид герпесвирусных инфекций	Активность герпесвирусных инфекций					
	острое течение ГВИ (n = 1)		хроническое течение, период обострения ГВИ (n = 5)		латентное течение ГВИ (n = 17)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
HSV-1 и HSV-2	1	4,3	2	8,7	3	13,0
CMV	–	–	3	13,0	2	8,7
HSV-1 + CMV	–	–	–	–	7	30,4
CMV + EBV	–	–	–	–	3	13,0
HSV-1, HSV-2 + EBV	–	–	–	–	2	9,0



Рис. 1. Динамика активности герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками сердца после 3-месячного курса лечения препаратом «Протезфлазид» с учетом уровней ИФА и ПЦР сыворотки крови.

Примечание. * – достоверность различий показателей до лечения препаратом «Протезфлазид», (p < 0,05).

7,9 %) пациентов неоднократно получали антибактериальную терапию, а средняя продолжительность курса составила 8,7 дней. У 3 (13,0 ± 7,0 %) детей сохранялась субфебрильная лихорадка невыясненного генеза в течение 6–12-ти месяцев.

Изучение интерферонового статуса у обследованных больных выявило дисбаланс в виде достоверного (p < 0,05) повышения активности сывороточного ИНФ-γ при одновременном достоверном (p < 0,05) снижении уровня ИНФ-α.

Результаты исследования ИЛ профиля свидетельствовали о достоверном (p < 0,05) повышении концентраций провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО-α и снижении концентрации противовоспалительного ИЛ-10.

Данные об активности герпесвирусных инфекций, полученные через 3 месяца после завершения курса терапии, представлены на рис. 1.

Следует отметить, что через 3 месяца после завершения лечения с использованием препарата «Протезфлазид» в группе больных с ВПС отсутствовали лабораторные маркеры активного течения ГВИ. При этом уровни IgG к HSV-инфекции 1-го и 2-го типов оставались высокими у 1 ребенка с острым течением при исходном обследовании.

Снижение титра специфических IgG более чем в 2 раза отмечалось у 3 (13,0 ± 7,0 %) пациентов. У 8 (34,7 ± 9,9 %) больных с латентным течением ГВИ было констатировано достоверное (p < 0,05) снижение титров специфических IgG.

Через 1 год после курса терапии протезфлазидом у обследованных детей отсутствовали признаки активности ГВИ (по данным лабораторных исследований – ИФА, ПЦР в сыворотке крови). При этом у 1 ребенка с первоначальным диагнозом «острое течение HSV-инфекции 1–2-го типа» отмечалось снижение титра специфических IgG в 3,2 раза.

У 5 (10,0 %) детей с обострением хронического течения и у 17 (100,0 %) – с латентным течением герпесвирусных инфекций регистрировались низкие (диагностически незначимые) титры IgG.

Изучение катамнеза детей с ВПС на протяжении 12-ти месяцев после курса терапии протезфлазидом

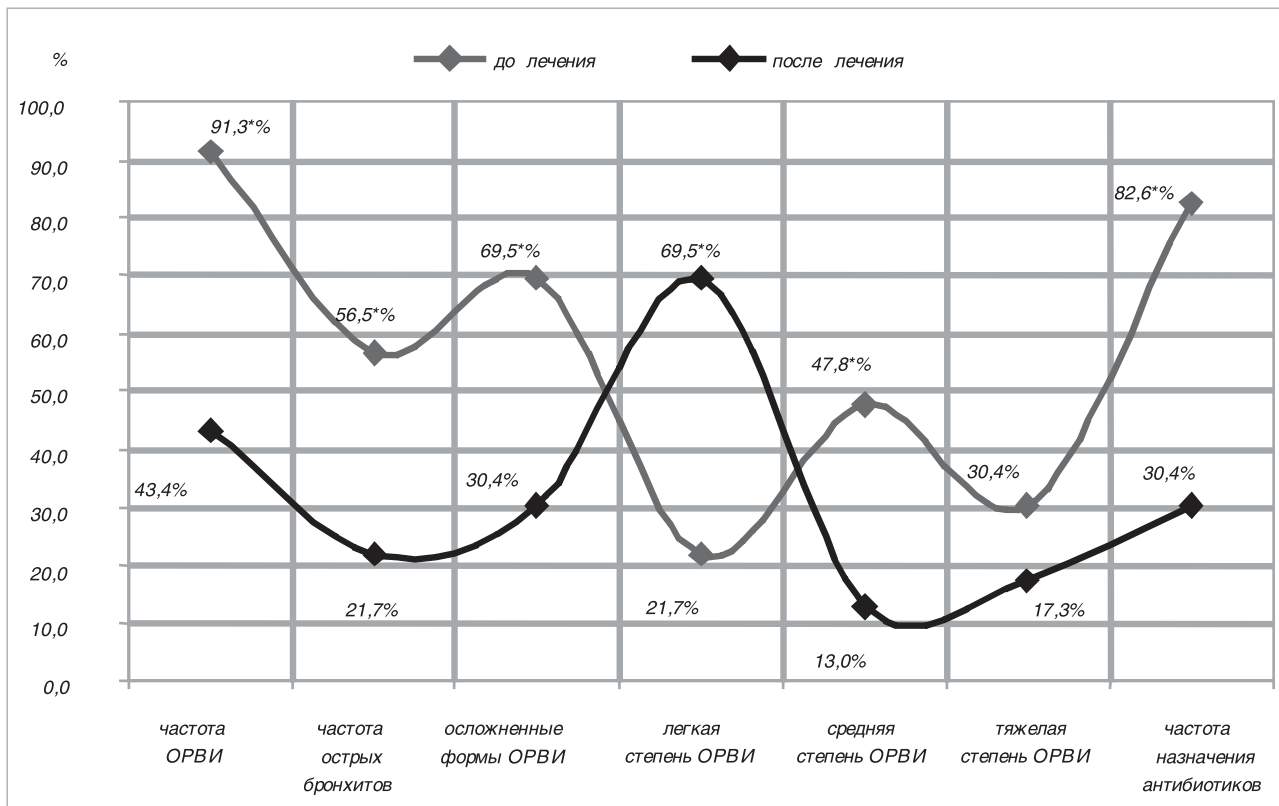


Рис. 2. Динамика основных клинических показателей спустя 12 месяцев после лечения у детей с врожденными пороками сердца.

Примечание. См. рис. 1.

свидетельствовало о достоверном снижении частоты респираторных заболеваний (рис. 2).

Через 12 месяцев после курса терапии герпесвирусных инфекций у детей с ВПС отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты ОРВИ (с $91,3 \pm 5,8$ до $43,4 \pm 10,4$ %) и острых бронхитов (с $56,5 \pm 10,3$ до $21,7 \pm 8,6$ %).

После проведенного лечения протефлазидом среди всех зарегистрированных случаев ОРВИ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась доля заболеваний с легким течением ($69,5 \pm 9,5$ %) по сравнению с данными до начала терапии, что несомненно является показателем клинической эффективности препарата. Более чем в 2 раза уменьшилось количество осложненных форм инфекций дыхательной системы — $30,4 \pm 9,6$ и $69,6 \pm 9,6$ % наблюдений ($p < 0,05$). После лечения у пациентов наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты назначения антибактериальных препаратов

($52,1 \pm 10,4$ %) по сравнению с данными до лечения — $30,4 \pm 9,5$ и $82,6 \pm 7,9$ % соответственно.

У всех детей, получавших протефлазид, отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

Выводы

Таким образом, полученные в ходе работы результаты об эффективности применения препарата «Протефлазид» при лечении герпесвирусных инфекций у детей с врожденными пороками сердца свидетельствуют о хороших клинико-лабораторных показателях, снижении титров IgG и других позитивных изменениях в состоянии здоровья участников исследования. Следует отметить также хорошую переносимость детьми протефлазида, что позволяет рекомендовать данное лекарственное средство для широкого использования в педиатрической практике при лечении герпесвирусных инфекций у данного контингента больных.

Литература

1. Клиническое применение «Протефлазида» при герпесвирусных инфекциях. — К., 2004. — 59 с.
2. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. — К.: «АртЭк», 2002. — 191 с.
3. Нагорная Н.В., Виноградов К.В., Загайнов Н.Ю. Внутриклеточная инфекция у детей с врожденными пороками сердца // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 340–342.
4. Новые пути санации внутриклеточной инфекции в педиатрии / Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 4 (5). — С. 82–84.
5. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. — К., 2002. — 19 с.
6. Юлиш Е.И. Патогенетические механизмы развития заболеваний, вызванных персистирующей внутриклеточной инфекцией у детей: принципы диагностики и лечения // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 16. — С. 15–17.
7. Юлиш Е.И. Роль персистирующей внутриклеточной инфекции в сердечно-

- судистой патологии // Таврический медико-биологический вестник. — 2005. — Т. 8, № 2. — С. 72–76.
8. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. — Д.: «Регион», 2005. — 216 с.
9. Appleton A.L., Sviland L. Pathogenesis of GVHD: Role of herpes virus // Bone Marrow Transplant. — 1993. — Vol. 115. — P. 349–355.
10. Braun Z.A. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 324. — P. 1247–1252.
11. Changes in antibody avidity after virus infections: detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed / Inouye S., Hasegawa A., Matsuno S. et al. // J. Clin. Microbiol. — 1984. — Vol. 20. — P. 525–529.
12. Fowler K.B., Dahle A.J., Boppana S.B., Pass R.F. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 135 (1). — P. 60–64.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПРОТЕФЛАЗІД» ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Н.В. Нагорна, К.В. Виноградов

Резюме. В роботі наведені результати вивчення ефективності застосування препарату «Протефлазид» при різних формах перебігу герпесвірусних інфекцій у 27 дітей із вродженими вадами серця. Через 3 і 12 місяців після терапії, проведеної з урахуванням стадії інфекційного процесу, у $26,0 \pm 9,1$ % дітей, які мали гострий і/або загострення хронічного перебігу герпесвірусної інфекції, не було виявлено лабораторних маркерів активності процесу, у $73,9 \pm 7,0$ % пацієнтів із латентним перебігом спостерігалось достовірне зниження титрів специфічних IgG. Вивчення катамнезу свідчило про достовірне ($p < 0,05$) зменшення частоти ГРВІ протягом 1-го року у $47,8 \pm 10,4$ % обстежених, гострих бронхітів — у $34,7 \pm 9,9$ %, а також достовірне зниження частоти і тяжкості ускладнень запальних процесів бронхолегеневої системи — у $39,1 \pm 10,1$ % пацієнтів.

Ключові слова: вроджені вади серця, герпесвірусна інфекція, терапія, «Протефлазид», діти.

THE EFFICIENCY OF PROTEFLAZID ADMINISTRATION FOR HERPETIC VIRAL INFECTION TREATMENT IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

N. V. Nagornaya, K. V. Vinogradova

Summary. The work outlines the outputs of a survey of Proteflazid efficiency at various schemes of herpetic viral infections treatment in 23 children with congenital heart defects. 3 and 12 months after the differentiated therapy carried out with consideration to infection process progress, $26.0 \pm 9.1\%$ children who had been diagnosed with acute and/or aggravated chronic HSV infections showed the absence of lab activity markers, and $73.9 \pm 7.0\%$ latent patients revealed a verifiable reduction of specific IgG titres. The catamnestic study showed a verifiable ($p < 0.05$) reduction of ARVI rates within 1 year in $47.8 \pm 10.4\%$ surveyed patients; acute bronchitis – in $34.7 \pm 9.9\%$; and a verifiably lower rates and grades of respiratory infection complications in $39.1 \pm 10.1\%$ patients.

Keywords: congenital heart defects, herpetic viral infection, therapy.