

ДО ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОСТВІРУСНОГО СИНДРОМУ ВТОМЛЮВАНOSTІ У ДІТЕЙ З ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Т.О. Крючко, Ю.М. Кінаш

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Резюме. Під наглядом знаходилось 58 дітей, інфікованих вірусами герпесу різного типу, віком 1–9 років, які перебували на диспансерному обліку у дитячих поліклініках м. Полтави та Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні. Показано, що призначення Флавозиду у вікових дозах сприяє відновленню функції уражених органів, нівелюванню клінічних проявів захворювання, відмічається більш легка форма перебігу рецидивів. Зменшення частоти ГРВІ, що можуть бути тригером маніфестації герпетичної інфекції, також є одним із позитивних ефектів проведеної терапії. Тривалість застосування препарату визначається індивідуально (3–6–12 міс.) у залежності від збудника інфекції. Флавозід не викликає побічних реакцій і може використовуватися в якості препарату вибору при лікуванні таких дітей.

Ключові слова: діти, герпетична інфекція, рецидив, Флавозід.

Вступ

Людство невинно крокує у майбутнє, розвивається медична наука, вдосконалюються методи діагностики і лікування різних захворювань. Різке прискорення темпів життя і збільшення психологічного навантаження на людину потребує значних адаптаційних можливостей, які дуже швидко виснажуються. У таких умовах людина почуває себе втомленою, виникають або загострюються хронічні захворювання.

В останні десятиріччя невпинний інтерес науковців викликає дискусія, що стосується етіопатогенетичних факторів розвитку синдрому хронічної втоми (СХВ). Найбільш обґрунтованою вважається теорія реактивації персистуючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного фактора виступають герпес-віруси, особливо лімфотропний вірус Епштейн—Барра. Повністю не виключається можливість існування досі неідентифікованого вірусу (найвірогідніше, з групи герпес-вірусів), в той час як інші вже відомі віруси (герпес, ентеро-, ретровірус, вірус Коксаки та ін.) можуть відігравати другорядну роль, реактивуючись на тлі порушеного імунного статусу [1, 12, 13].

Одне з перших місць щодо розповсюдженості та варіабельності клінічних проявів займають віруси герпесу. За даними ВООЗ, вірусом простого герпесу (ВПГ, Herpes simplex virus- HSV) 1-го типу інфіковано 98–99 % населення земної кулі, а 2-го типу — 73–75 % [2, 5].

На теперішній час відомо 8 герпетичних вірусів, патогенних до організму людини: 2 типи вірусу простого герпесу (HSV1, HSV2), віруси вітряної віспи і оперезуючого герпесу (VZV або HHV3), вірус Епштейн—Барра, що викликає інфекційний мононуклеоз (EB V або HHV4), цитомегаловірус (CMV або HHV5), HHV6, HHV7, HHV8 [2, 5].

Віруси герпесу в організмі людини часто є причиною розвитку вторинних імунodefіцитів, аутоімун-

них та онкологічних захворювань, патології вагітності, вроджених вад розвитку плода, порушень репродуктивної функції в осіб обох статей, тяжких уражень нервової системи, очей, хронічної поліорганної патології, депресії, зниження працездатності та якості життя. На тлі персистуючої герпетичної інфекції розвиваються або прогресують розлади функціонування імунної системи, що особливо небезпечно в дитячому віці. При імунodefіцитних станах різко збільшується частота, ускладнюються клінічні прояви маніфестації герпесу, збільшується ймовірність реалізації гострої інфекції або виникнення ускладненого варіанту рецидивів. Після перенесеної герпетичної інфекції залишається тривала постінфекційна астения, яка має схожі з СХВ клінічні прояви [4, 5, 13].

Сьогодні вироблені чіткі діагностичні та терапевтичні критерії діагностики СХВ [4]:

- поствірусний синдром втомлюваності (ПСВ), який, за класифікацією МКХ-10, отримав код G93.3, — це постійне відчуття втоми, що формується після перенесеної вірусної інфекції, не зникає після відпочинку і сну та призводить до значного зниження розумової та фізичної працездатності (12–15 % випадків від загальної кількості інфікованих);
- синдром втоми есенціальний (СВЕ, R53) — хронічна втома протягом 6-ти місяців і більше, що не зникає після відпочинку і сну та призводить до значного зниження розумової і фізичної працездатності, причини якої невизначені (8–10 %);
- вторинний синдром втоми (ВСВ, R53) — спостерігається при різних хронічних соматичних, психічних та інших патологічних станах (75–80 %) [6].

Одним із пріоритетних напрямків лікування СХВ є тривала противірусна терапія, яка здатна пригніти-

Показники ефективності та біодоступності застосування протигерпетичних препаратів при прийомі per os

Препарат	Ефективність, %	Біодоступність, %	Побічні реакції
Ацикловір	60–80	15–30	гепато-, нефро-, енцефало-, гемотоксичність
Валацикловір	70–80	54	гепато-, нефро-, енцефало-, гемотоксичність
Фамцикловір	75–89	77	гепато-, нефро-, енцефало-, гемотоксичність
Сіль акридонооцтової кислоти	58–60	38–42	диспептичні прояви
Протефлазід (Флавозід)	75–80	47–55	—

ти репродукцію вірусу в період гострих проявів і сприяти формуванню адекватної імунної відповіді з її тривалим збереженням. З цією метою використовуються ряд препаратів, які мають різні характеристики (табл.) [1, 3, 6, 8, 12–14]. Так, протівірусний ефект ациклічних нуклеозидів спостерігається тільки в період загострення хвороби, а досить низька біодоступність вимагає призначення високих терапевтичних доз [2, 6, 12, 14]. Лікувальний ефект тривалий, однак слід пам'ятати, що ці препарати досить токсичні. Часто виникає нейтропенія, гранулоцитопенія, анемія, тому в процесі лікування необхідно контролювати показники крові. Також можливий побічний вплив на серцево-судинну, нервову і травну системи.

Лікування хронічних рецидивуючих форм герпетичної інфекції характеризується певними труднощами, оскільки за останні десять років сформувалися штами вірусів, резистентних до більшості препаратів групи ациклічних нуклеозидів [11]. У цій ситуації постає питання вибору ефективних та досить безпечних схем терапії рецидивуючої герпетичної інфекції, особливо в дитячому віці. Пріоритетними є комбіновані препарати протівірусної та імуномодулюючої дії [10].

В останні роки відмічається підвищений інтерес до рослинних і комплексних гомеопатичних засобів. Сучасні фіто- і комплексні гомеопатичні лікарські препарати впливають на фізіологічні процеси природними, біологічно необхідними організму речовинами. При цьому натуральні лікарські засоби в багатьох випадках за ефективністю не поступаються синтетичним.

Високим терапевтичним вимогам відповідає рослинний протівірусний препарат системної дії Флавозід, діючою речовиною якого є протефлазід. При проведенні експериментальних та клінічних досліджень виявлена активність препарату відносно вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV1, HSV2), Епштейн—Барра та Varicella zoster [3, 7, 8]. Флавоноїди, які входять до складу препарату, здатні пригнічувати реплікацію вірусів. Вони блокують синтез вірус-специфічних ферментів (тимідинкіназу і ДНК-полімеразу) в інфікованих клітинах, що призводить до зниження або повного припинення процесів реплікації вірусних білків. Доведено вплив препарату на продукцію ендogenous альфа-і гама-інтерферону і здатність стимулювати захисні властивості організму шляхом активації системи фагоцитозу і підвищення неспецифічної резистентності організму [3, 7].

Метою дослідження було визначення ефективності лікування та динамічне спостереження за станом здоров'я дітей, інфікованих різними типами вірусу герпесу.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 58 дітей, інфікованих вірусами герпесу, віком від 1 до 9 років, що перебували на диспансерному обліку у дитячих поліклініках м. Полтави та Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні.

У залежності від типу вірусної інфекції усі діти були розподілені на 3 групи: I — 22 пацієнти, інфіковані вірусом простого герпесу (ВПГ) 1-го типу, II — 9 хворих з вірусом ВПГ 2-го типу і III — 7 пацієнтів із вірусом Епштейн—Барра (ВЕБ).

Усіх хворих було обстежено за допомогою комплексу клініко-лабораторних методів в динаміці. В якості об'єктивних критеріїв ефективності лікування до уваги бралися клінічні симптоми (порушення загального стану, наявність підвищеної температури тіла, головного болю, міалгії, артралгії, втомлюваності, головокружіння, порушення сну, зниження пам'яті, уваги та інтелекту, емоційної лабільності), оцінювались стан шкіри та лімфатичних вузлів (висип, лімфаденопатія, біль у лімфовузлах), розміри печінки та селезінки, кількість рецидивів та їхня тяжкість перебігу за період спостереження. Усім дітям 1 раз на 3 місяці призначався загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові (при необхідності). Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини призначалось 1 раз на 6 місяців.

Діагностику герпетичної інфекції проводили за допомогою молекулярно-біологічного дослідження (полімеразна ланцюгова реакція — ПЛР). Активність перебігу захворювання в динаміці визначали за допомогою імунологічного дослідження, що включало в себе визначення специфічних імуноглобулінів класу G (IgG) до вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV1, HSV2) та вірусу Епштейн—Барра (EB V) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), яке здійснювалося 1 раз на 6 місяців, а при необхідності — 1 раз на 2 тижні. 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].

Усі діти отримували в якості протирецидивного лікування Флавозід у вікових дозах. Тривалість лікування, в середньому, становила 6 місяців, а при наявності рецидивів захворювання курс продовжувався. При необхідності дітям з тяжким перебігом захворювання призначався курс лікування терапії згідно протоколу терапевтичних заходів відповідної нозологічної форми.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічні прояви у більшості хворих дітей визначалися характером інфікування. Оцінюючи ефективність терапії автори насамперед орієнтувалися на наявність скарг, динаміку клінічних проявів, дані об'єктивного та лабораторного обстеження, наявність рецидивів та їхній перебіг.

Практично всі діти I групи скаржились на слабкість, порушення сну, зниження пам'яті, уваги та інтелекту, 86 % пацієнтів відчували швидку втомлюваність, у 31 % дітей відмічалася субфебрильна температура тіла. При лабораторному обстеженні ознаки дефіцитної анемії I ступеня спостерігалися у 11,7 % дітей, дискінезія жовчовивідних шляхів при ультразвуковому обстеженні була діагностована у 9,5 % хворих.

За період обстеження і лікування у 17 % дітей не було зареєстровано жодного рецидиву захворювання, у 27,8 % — кількість рецидивів зменшилась на половину впродовж першого року спостереження та на другому році відмічалось по 1–2 загострення хвороби. У 41,4 % дітей відмічався один рецидив за період спостереження, але перебіг клінічних проявів був менш інтенсивним, ніж до лікування. Лише 13,8 % пацієнтів мали тяжкий перебіг загострення герпетичної інфекції першого типу і потребували додаткового лікування. Практично у всіх дітей за час спостереження відмі-

чалася нормалізація загального стану за рахунок покращення працездатності, пам'яті, уваги, сну, температури тіла та показників гемограми.

Слід наголосити, що у дітей, інфікованих вірусом простого герпесу 2-го типу, скарги були подібними до таких у пацієнтів I групи. Їх також турбували періодична слабкість, порушення сну, зниження пам'яті, уваги та інтелекту, 72,7 % дітей відчували швидку втомлюваність, у 27,8 % із них відмічалася субфебрильна температура тіла. Відхилення у соматичному статусі у період ремісії виявлено не було. За час спостереження покращився загальний стан дітей за рахунок зникнення головного болю, покращення сну, пам'яті, уваги, майже у всіх дітей відновилася працездатність і нормалізувалася температура тіла.

Проте у пацієнтів цієї групи відмічалася дещо гірша динаміка показників у період загострення хвороби: тільки 9 % дітей не мали рецидивів, а на першому році спостереження майже у половини хворих відмічалися по 2–3 рецидиви, які практично у всіх випадках були пов'язані з переохолодженням або гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), і у 13,7 % зареєстровано по 1-му рецидиву хвороби. Перебіг загострень був типовим для інфікування даним вірусом і практично не відрізнявся від попередніх. 29,7 % дітей II групи потребували додатково-го лікування.

Проводячи аналіз стану дітей, інфікованих ВЕБ, було виявлено, що відмінностей у скаргах у них не відмічалася, проте 65,4 % дітей скаржились на головокружіння, емоційну лабільність, 13,6 % — на біль у м'язах та суглобах, 9,7 % мали ускладнене носове дихання, у 16,7 % пацієнтів пальпувалися збільшені лімфатичні вузли (до 0,5 x 0,5 см), у 3,7 % обстежених визначалася гепатоспленомегалія.

Аналізуючи динаміку клінічних проявів у дітей III групи було визначено, що через півроку практично у всіх пацієнтів були відсутні скарги та відмічалася позитивна динаміка об'єктивних проявів, лише в 1 дитини залишилися ознаки лімфаденопатії.

Дещо кращою була динаміка клінічних проявів при рецидивах: тільки у 25,4 % дітей було по 1–2 загострення хвороби за період спостереження, а 6 % — потребували специфічного лікування. Слід зазначити, що лише у половини пацієнтів III групи за час спостереження покращився загальний стан, відновилася працездатність, нормалізувалися температура тіла і сон, практично не турбував біль у м'язах та суглобах.

Наступним етапом дослідження була оцінка даних ПЛР. Та к, у всіх дітей I групи був виявлений вірус простого герпесу 1-го типу (HSV1), II групи — 2-го типу (HSV2), III — Епштейн—Барра (EB V або HHV4).

Оцінюючи рівень специфічних IgG необхідно зазначити, що у 86,3 % пацієнтів I групи, 66,6 % — II і 88,2 % — III визначалися доволі високі титри IgG на початку лікування. Аналізуючи динаміку показників IgG протягом спостереження, практично у всіх дітей, за даними лабораторних досліджень (ПЛР та ІФА), спостерігалася зниження його концентрації в крові. Через 1,5 роки внаслідок проведеної терапії Флавозідом у переважній більшості обстежених (88,8 % — I група, 52,3 % — II, 76,7 % — III відповідно) були відсутніми ознаки активності герпетичної інфекції. При цьому підвищення рівня IgG і наростання титру в 4 рази, а також позитивна ПЛР було зареєстровано у 7,6, 12,4 і 17,2 % пацієнтів відповідно, що відповідало клінічній картині загострення захворювання. Крім того, у всіх дітей, які приймали участь у дослідженні, відмічалася зниження частоти захворювання на ГРВІ протягом часу спостереження.

Аналізуючи питання безпечності застосування запропонованих схем лікування, необхідно зазначити, що у дітей, які отримували Флавозід, жодних побічних ефектів не було зареєстровано, пацієнти добре почувалися і не пред'являли будь-яких скарг з цього приводу.

Висновки

1. Проведене дослідження щодо оцінки ефективності застосування Флавозіду показало, що препарат є високоефективним і безпечним при лікуванні герпетичної інфекції у дітей різного віку.
2. На тлі проведеної терапії відбувається відновлення функції уражених органів, зменшуються клінічні прояви та кількість рецидивів, відмічається більш легкий перебіг загострень захворювання.
3. Зменшення частоти захворюваності дітей на ГРВІ, які здатні викликати імунну депресію і рецидив герпесу, також є одним з позитивних ефектів проведеної терапії.
4. Рекомендована тривалість лікування Флавозідом — 12 місяців, призначаються індивідуальні курси в залежності від етіології герпетичної інфекції (3–6–12 міс.), що дозволяє попереджувати виникнення поствірусного синдрому стомлюваності та знизити частоту виникнення рецидивів захворювання.

Література

1. Драннік Г. М. Клінічна імунологія та алергологія. — К.: Здоров'я, 2006. — С. 222–230.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. — М.: Мед. литература, 2004. — 272 с.
3. Клиническое применение Протефлазида при герпесвирусных инфекциях. — К., 2004. — 60 с.
4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на післявірусний синдром стомлюваності та синдром втоми: Наказ МОЗ України № 626 від 8.10.2007 р. // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2007. — № 6 (11). — С. 65–67.
5. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus. — 2003. — № 4. — С. 8–9.
6. Крамарев С. О. Сучасні підходи до лікування герпесвірусних захворювань у дітей: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. — К., 2004. — С. 230.
7. 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.
8. Опыт применения Протефлазида в комплексной терапии нейротропной инфекции у детей / Крючко Т. А., Несина Н. И., Кошлакова Е. С. и др. // Иммунология и алергология. — 2002. — № 3 — С. 60.
9. Протефлазид: информационные материалы по свойствам и методикам применения. — К., 2002. — С. 19.

10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4—7.
11. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3. — С. 361—369.
12. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — Vol. 18 (1). — P. 217—245.

13. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome / Lerner A., Beqaj S., Deeter R. et al. // In Vivo. — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 101—106.

14. Wagstaff A., Faulds D., Goa K. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy / Drugs. — 1994. — Vol. 47, № 1. — P. 153—205.

К ВОПРОСУ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТВИРУСНОГО СИНДРОМА УСТАЛОСТИ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Т.О. Крючко, Ю.М. Кинаш

ON THE ISSUE OF POST-VIRAL FATIGUE SYNDROME IN CHILDREN WITH HERPETIC INFECTION

T. O. Kriuchko, Yu. M. Kinash

Резюме. Под наблюдением находилось 58 детей, инфицированных разными типами вирусами герпеса, возрастом 1–9 лет, которые стояли на диспансерном учете в детских поликлиниках г. Полтавы и Полтавской областной клинической инфекционной больницы. Показано, что назначение Флавозида в возрастных дозах способствует восстановлению функции пораженных органов, уменьшению клинических проявлений заболевания, отмечается более легкое течение рецидивов. Снижение частоты ОРВИ, которые могут быть триггером манифестации герпетической инфекции, также является одним из позитивных эффектов проведенной терапии. Длительность применения препарата определяется индивидуально (3–12 мес.) в зависимости от возбудителя инфекции. Флавозид не вызывает побочных реакций и может использоваться в качестве препарата выбора при лечении таких больных.

Ключевые слова: дети, герпетическая инфекция, рецидив, Флавозид.

Summary. The purpose of our work was treatment and dynamic observation for children's state of health with various herpes viral diseases during 2 years. 58 children at the age from 1 till 9 years old were investigated. The results of observation demonstrate that allocation of preparation in age doses promotes rebuilding function of affected organs, decrease of clinical symptoms of diseases and amount of recidivisms. The easier course of recidivisms is observed. Decrease of frequency acute respiration viral infections, they can be cause of recidivisms herpes viral diseases, is one of positive effects of carry out treatment. Recommended duration of treatment by Flavosidi is individual; it is depended from etiology of herpes infection (3–6 till 12 month).

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