

УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2-02-092-085

С.А. Крамарьов¹, О.В. Выговская², Н.Н. Тарадий³, А.И. Гриневич**Лечение инфекционного мононуклеоза у детей**¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Центр международных медико-биологических исследований НАНУ, г. Киев, Украина³Госинформнауки Украины, г. Киев, Украина

Цель: изучить эффективность использования лекарственного препарата «Флавозид сироп» в комплексном лечении детей, больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) ЭБВ-этиологии, в условиях проспективного сравнительного пост-маркетингового исследования.

Материалы и методы. Исследование экспрессии дифференцировочных маркеров CD включало изучение экспрессии антигенов CD3+, CD4+, CD8+, CD7+, CD16+, CD20+, CD22+, CD25+, CD45RA+, CD95+. В исследовании приняли участие 120 детей, больных ИМ, в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, которые были разделены на две группы по 60 пациентов в каждой. Дети I группы получали базисную терапию в сочетании с препаратом «Флавозид» в возрастной дозировке два раза в сутки в течение 30 дней. Дети II группы получали базисную терапию.

Результаты. У детей, получавших Флавозид, через месяц от начала терапии наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны таких клинических симптомов, как интоксикационный, гипертермический синдромы, поражение носоглотки, острый тонзиллит, системная лимфаденопатия, гепатомегалия, гематологические нарушения, достоверное уменьшение частоты выявления анти-ЭБВИгМ VCA, ДНК ЭБВ в крови и слюне по сравнению с больными, получавшими только базисную терапию ($p < 0,05$). На фоне применения Флавозида отмечена также выраженная позитивная динамика показателей Т- и В-клеточного иммунитета, свидетельствующая о ликвидации воспалительной реакции и клиническом выздоровлении, отсутствии затяжного инфекционного процесса и угрозы перехода инфекции в хроническую форму.

Выводы. Сироп Флавозид обладает высокой клинической эффективностью, выраженной противовирусной и иммунокорректирующей активностью при лечении ИМ ЭБВ-этиологии у детей. Применение препарата повышает эффективность базовой терапии ИМ в остром периоде и минимизирует риск перехода острой фазы заболевания в затяжную хроническую форму.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейна—Барр вирус, дети, лечение, иммуногенез, Флавозид.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) у детей на современном этапе является актуальной медико-социальной проблемой [3–5]. В настоящее время во всем мире отмечается увеличение количества больных ИМ, что связано с улучшением качества диагностики, ростом числа пациентов, улучшением знаний врачей в вопросе диагностики этого заболевания [19,20].

В 90–95% случаев ИМ вызывается вирусом Эпштейна—Барр (ЭБВ) [7,9]. В остальных 5–10% случаев этиологическим фактором заболевания может быть цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса 6 типа (HV6), токсоплазма гондии, аденовирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [5].

Инфекционный мононуклеоз у детей, независимо от возбудителя и возраста, представляет собой синдромо-комплекс, включающий длительную лихорадку, системную лимфаденопатию, острый тонзиллит, острый аденоидит, гепатомегалию, спленомегалию, характерные гематологические изменения крови в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза, наличия специфических клеток — атипичные мононуклеары или вирициты [3–5,19].

Исходами ИМ, по данным разных авторов, являются выздоровление, бессимптомное вирусоносительство, латентная инфекция, хроническая форма инфекции, онкологический лимфопролиферативный процесс: лимфома, назофарингеальная карцинома, лейкоплакия языка, лейкоплакия слизистых ротовой полости, рак желудка, рак кишечника и др., аутоиммунные заболевания: СКВ, васкулит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, НЯК и др., синдром хронической усталости, разрыв селезенки и др. [2,19,22].

Особенности клинического течения и исходы ИМ формируются в зависимости от характера иммунного ответа — клеточного-Тх1-подобного или гуморального-Тх2-подобного [5,7,12].

Эффективный иммунный ответ предупреждает в будущем активацию и клиническую манифестацию инфекции. При ИМ эффективная защита и элиминация вирусов достигается лишь при трансформации Т-хелперного ответа в сторону Тх1-типа [12,14,24]. При эффективном иммунном ответе в остром периоде ИМ в последующем у большинства иммунокомпетентных детей после перенесенной первичной инфекции формируется напряженный противовирусный иммунитет, на фоне которого вирус не проявляет активности, это состояние расценивается как клиническое выздоровление [2,12,14]. При ИМ у детей, по данным многих исследований, отмечается дисбаланс иммунологических показателей, указывающий на формирование иммунной дисфункции с выраженной депрессией клеточного иммунитета; дисиммуноглобулинемией; слабой системной продукцией интерферонов (ИФН) ИФН- γ , ИФН- α , фактора некроза опухоли (ФНО)- α ; повышением уровня интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-10; повышением количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2,12,19,20]. Иммунная дисфункция (ИД), выявленная у части больных в остром периоде ИМ, приводит к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению заболевания, развитию рецидивирующих, хронических форм инфекции, ЭБВ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии [5,7,9,12]. Дефицит факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения заболевания [2,12,20]. По мнению многих авторов, главным фактором нарушения элиминации вирусов с развитием в дальнейшем хронической формы инфекции в дебюте болезни является слабая активация синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, ИФН- γ при усиленной продукции ИЛ-4 [8]. Проявлением ИД у больных ИМ является нарушение продукции цитокинов [8]. При этом было

показано, что у детей, не получающих противовирусной терапии, доминирует Тх2 тип иммунного ответа, что свидетельствует о склонности к формированию хронического и затяжного течения инфекционного процесса [8,11].

Основной целью лечения ИМ, кроме инволюции симптомов заболевания, является перевод острой стадии ЭБВ-инфекции в латентную и, тем самым, снижение риска развития хронической ЭБВ-инфекции и ассоциированных с ней патологических состояний.

Базисная терапия ИМ включает охранительный режим, диету, симптоматическое лечение. При наличии острого тонзиллита показаны антибактериальные препараты, по показаниям назначают противогрибковые средства [5,8,11,14]. При тяжелых формах ИМ, протекающих с выраженной лимфопролиферативной реакцией, обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими проявлениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) целесообразно применение глюкокортикостероидов [23].

Уровень свободной ДНК вируса в крови прямо коррелирует с тяжестью ИМ и сопровождается нарастанием вирусной нагрузки с нарастанием тяжести заболевания. Согласно данным литературы, предполагается, что одной из возможных причин перехода острой ЭБВ-инфекции в хроническую форму является высокая вирусная нагрузка при острой инфекции [8,11]. Следовательно, уменьшение вирусной нагрузки в крови путем назначения противовирусных препаратов может уменьшить вероятность перехода инфекции в хроническую форму, развития ЭБВ-ассоциированной В-клеточной лимфопролиферации у иммунокомпрометированных пациентов с ИМ [11,18].

У детей при ИМ средней степени тяжести, тяжелых формах, затяжном и негладком течении заболевания, за счет наличия высокой вирусной нагрузки, угрозы развития иммунной дисфункции, показано применение в остром периоде заболевания с первых дней клинических проявлений ИМ препаратов, обладающих одновременно противовирусной и иммунокорректирующей активностью. Такая терапия направлена на предупреждение развития затяжного течения ИМ, развитие хронической формы заболевания, возникновение ЭБВ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии. К препаратам, обладающим комбинированными свойствами и имеющими одновременно противовирусную и иммунокорректирующую активность, относится отечественный лекарственный препарат Флавозид, сироп (ТОВ «НБК «Экофарм», Украина), который по фармакотерапевтической группе принадлежит к противовирусным средствам (код АТС J05AX10). Действующие вещества сиропа — флавоноиды, полученные из диких злаковых трав щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.). Флавоноиды влияют на все звенья патогенеза ИМ — от угнетения репликации вируса в пораженных клетках до предупреждения инфицирования здоровых клеток-мишеней. Помимо воздействия на этиологические факторы ИМ, в первую очередь ЭБВ, ЦМВ, НВ6 типа практически во всех фазах развития, препарат обладает рядом терапевтических свойств: является индуктором ИФН- α и - γ , усиливает фагоцитоз, препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетает свободнорадикальные процессы, является модулятором апоптоза, вызывая гибель инфицированных клеток.

Противовирусное действие препарата реализуется за счет ингибирования вирусоспецифических ферментов — тимидинкиназы, ДНК-полимеразы, обратной транскрип-

тазы, что приводит к снижению или полной блокаде репликации вирионов. Иммунокорректирующий эффект препарата заключается в индукции синтеза эндогенного α - и γ -интерферонов, в результате чего запускается каскад защитных иммунологических реакций. Очень важным является тот факт, что при ежедневном длительном приеме Флавозида не было выявлено угнетения активности α - и γ -ИФН, что свидетельствует об отсутствии рефрактерности иммунотропных клеток к индукции препаратом ИФН. Предупреждение накопления продуктов ПОЛ и торможения свободнорадикальных процессов обеспечивает антиоксидантное действие Флавозида. Апоптозomodулирующий эффект способствует более быстрой и эффективной элиминации поврежденных клеток-мишеней. Препарат нетоксичный, не обладает тератогенным и мутагенным действием, не вызывает аллергических реакций, может назначаться детям с рождения.

Выбор сиропа Флавозид обусловлен также рядом его преимуществ: в отличие от ациклических нуклеозидов, препарат эффективен в любой стадии инфекции, а не только в момент репликации, не вызывает развития резистентных штаммов, при длительном применении не приводит к иммуносупрессии, напротив, имеет свойства иммунокорректора, индуктора интерферогенеза и фагоцитоза, эффективен в качестве противорецидивного средства при ИМ, влияет на разные типы герпесвирусов [6,21].

Изучение противовирусной активности Флавозида исследовали в эксперименте *in vivo* в системе лимфобластоидной культуры клеток, которая представляла собой В-лимфоциты человека, трансформированные вирусом Эпштейна—Барр. На основании проведенных исследований сделаны выводы о профилактическом воздействии и противовирусном действии Флавозида на репродукцию ЭБВ в лимфобластоидных клетках. Установленный факт доказывает способность Флавозида активно влиять на репродукцию ЭБВ в лимфобластоидных клетках [6,21].

Ю.П. Харченко, Г.А. Шаповал (2007) провели сравнительное клиническое исследование, в котором изучали эффективность применения Флавозида в комплексной терапии ИМ у детей с учетом клинического и иммунологического статуса. Как показали результаты наблюдения, использование препарата позволяет сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре, уменьшить длительность температурного периода, снизить выраженность инфекционной интоксикации, уменьшить длительность проявлений поражения лимфатической системы, частоту гепатоспленомегалии. Флавозид угнетает активную репликацию вируса и имеет выраженный иммуномодулирующий и антиоксидантный эффект [15].

Е.И. Юлиш и соавт. (2007) использовали Флавозид в комплексном лечении ЭБВ-инфекции у детей и показали, что проведенное лечение способствует ликвидации острых проявлений инфекции у 67% детей, переводу рецидивирующего течения хронической формы ЭБВ-инфекции в латентное — у 64% [16].

Т.А. Крючко, Ю.М. Кинаш (2007) в сравнительных клинических исследованиях изучали эффективность противовирусной терапии препаратом «Флавозид» у 20 детей с ИМ. У пациентов наблюдалась более быстрая нормализация общего состояния, регрессия симптомов лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, острого тонзиллита. Динамическое наблюдение за пациентами в течение 6-ти месяцев показало высокую эффективность препарата в виде снижения активности ИМ [17].

А.Е. Абатуров, И.Л. Высочина (2008) изучали влияние Флавозида на уровень цитокинов и его иммуномодулиру-

щее действие у 38 детей в возрасте 7–17 лет — воспитанников домов ребенка, которые с профилактической целью для снижения уровня респираторной заболеваемости получали Флавозид в возрастной дозе в течение двух недель. Авторами впервые показано наличие иммуномодулирующего действия препарата за счет его влияния на уровень содержания ИЛ-12p70, опосредованно через ИЛ-10 [10].

Учитывая вышеизложенное, **целью** данной работы стало изучение эффективности использования лекарственного препарата «Флавозид сироп» в комплексном лечении детей, больных инфекционным мононуклеозом ЭБВ-этиологии, в условиях проспективного сравнительного, постмаркетингового исследования.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в течение 2013–2014 гг. находилось 243 больных с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз Эпштейн–Барр вирусной этиологии» в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания. В план обследования входило определение специфических антител к ЭБВ — иммуноглобулинов классов М и G к капсидному антигену (VCA), IgG к раннему антигену (EA), IgG к ядерному антигену (EBNA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, с использованием диагностической иммуноферментной системы «Вектор-Бест» (Россия). Исследование экспрессии дифференцировочных маркеров CD проводилось в лаборатории иммунологии Международного центра астрономических и медико-экологических исследований Национальной академии наук Украины (заведующая лабораторией иммунологии — к.мед.н. Н.Н. Тарадий) и включало изучение экспрессии антигенов: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (супрессорно-цитотоксическая субпопуляция, цитотоксические Т лимфоциты (ЦТЛ)), CD7+ (Т-лимфоциты, FcγR-маркер), CD16+ (естественные киллеры, или NK-клетки), CD20+ (В-лимфоциты), CD22+ (В-лимфоциты), CD25 + (IL-2R) (Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор к интерлейкину-2 (IL-2), CD45RA+ (зрелые неимунные, или «наивные», лимфоциты), CD95+ (Fas/Аро, маркер апоптоза) у 120 больных ИМ (из общей группы 243 больных), которые были рандомизированы для изучения действия Флавозида. Состояние Т- и В-клеточного зена иммунитета определяли в остром периоде болезни. Референтные значения (n=15) исследовали в группе сравнения, в которую вошли 15 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных методов медицинской статистики. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью MS Excel 2007 [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных 243 больных детей было 59,26% мальчиков и 40,74% девочек. Из общего количества больных ИМ детей первого года жизни было 5,4%, от 1 года до 3-х лет — 27,2%, старше 3-х лет и до 6 лет — 30,5%, старше 6 лет — 11 лет — 19,3%, старше 11 лет — 15 лет — 15,6%, старше 15 лет и до 18 лет — 2%. Детей с легкой степенью тяжести ИМ ЭБВ-этиологии было 27,2%, средней тяжести — 43,2%, тяжелой — 29,6%.

Анализ жалоб и данных объективного обследования показал, что у всех детей заболевание начиналось остро, с общинфекционного синдрома, который проявлялся в виде общей слабости, недомогания (100,0%); снижения

аппетита (75,0%), головной боли (83,3%), тошноты (50,0%), у детей с тяжелыми формами — артралгии, миалгии, рвоты. Степень выраженности интоксикационного синдрома зависела от длительности и тяжести заболевания. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) наблюдались: эмоциональная лабильность, плаксивость, повышенная возбудимость, отрицательная реакция на осмотр, вялость (100,0%), нарушение сна — у 66,7% обследованных детей. Изменения со стороны кожи в виде бледности, «синевы» под глазами, акроцианоза регистрировались у всех обследованных детей. Экзантема встречалась у 27% больных, преимущественно у детей, принимавших в домашних условиях ампициллин или его производные. У 3% детей возникновения экзантемы не было связано с приемом антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. У большинства больных сыпь появлялась на 5–8 день от начала лечения и сохранялась на протяжении 10–14 дней. Преобладала кореподобная обильная сыпь (50,8%), средних и/или больших размеров, расположенная на всей поверхности тела, у большинства пациентов сыпь носила сливной характер. В 26,1% случаев характер сыпи был геморрагический. В 23,1% встречалась scarlatinopодобная сыпь. Лихорадка отмечалась у всех детей. Повышение температуры тела до 38°C регистрировали у 37,0%; 38,1–39°C — у 35,2%; 39–41°C — у 27,8% пациентов. Поражение лимфоидной ткани обнаружено у всех больных. Системный характер лимфаденопатия имела у 76,7% детей. Преимущественно отмечалось увеличение подчелюстных (73,3%), передне-, заднешейных (83,3%) и подмышечных групп (50,0%) лимфатических узлов. Также были увеличены и другие группы лимфоузлов — подмышечные (50,0%), затылочные (45%), надключичные и подключичные (41,7%) лимфоузлы. У всех больных наблюдалось поражение носоглотки в виде заложенности носа — 86,8% детей, отека лица и век — 52,8%, затруднения носового дыхания — 75,5%, выделений из носа — 47,2%, «храпа» во время сна — 50,0%. У всех (100,0%) детей имел место острый тонзиллит, который проявлялся дискомфортом, болью в горле при глотании, гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, зернистостью мягкого неба, дужек, бугристостью задней стенки глотки. На момент госпитализации на миндалинах наблюдались у 81,7% больных. Из них у 65,3% они были гнойными, у 34,7% — пленчатыми, у 25% — «творожистыми». У 5,4% больных наслоений на миндалинах не было, у них отмечалась лишь гиперемия и отечность слизистой оболочки ротоглотки. Гепатомегалия отмечена у 86% пациентов, боль в животе — у 22%, снижение или отсутствие аппетита — у 75%, боль в правом подреберье — у 28%, тошнота — у 50%, желтуха кожи и слизистых оболочек — у 3,4%. Спленомегалия клинически отмечалась у 50% больных. Гематологические нарушения наблюдались у всех обследованных детей. В крови 73,3% больных отмечался умеренный лейкоцитоз ($14,4 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз — 78,3%, моноцитоз — 83,3%. У 61,7% больных выявлены атипичные мононуклеары (виروциты), их количество в периферической крови колебалось от 10 до 55%, СОЭ была ускоренной у 70,0% ($25 \pm 5,2$ мм/ч). У большинства пациентов (81,7%) в мазках из ротоглотки и носа и смывах с носогорла на вирусный антиген выделена патогенная микрофлора: у 32,7% — золотистый стафилококк, у 26,5% — гемолитический стрептококк, у 18,4% — грибы рода *Candida*; у 10,2% больных выявлены антигены вирусов парагриппа, 12,2% — аденовирусы.

Для оценки эффективности лекарственного препарата «Флавозид сироп» в исследование было включено 120 детей с ИМ, которые были разделены на две группы

по 60 пациентов в каждой. Дети первой группы получали базисную терапию в сочетании с препаратом «Флавозид» в соответствующей возрастной дозе два раза в сутки в течение 30 дней (табл. 1). Дети второй группы получали лишь базисную терапию, включавшую стационарный режим, диету — стол №5 по Певзнеру в течение месяца; антибактериальную терапию, включавшую назначение цефотаксима или цефтриаксона из расчета 50–100 мг/кг/сут 2 раза в день парентерально или бензилпенициллина натриевую соль из расчета 100 тыс. ЕД/кг/сут 4–6 раз в день парентерально в течении 7–10–14 дней; энтеросорбенты в течение 10–14 дней; пробиотики (Симбистер по 1 пакетик 1 раз в день в течение месяца); полоскание горла растворами антисептиков, местно обработка зева (или орошение или рассасывание антисептических препаратов); у подростков местно — метронидазол и противогрибковые препараты в возрастных дозах 7–10 дней; в нос солевые растворы 7–14 дней; деконгестанты 3–5 дней; частое дробное питье; при тяжелых формах дезинтоксикационную терапию с включением глюкозо-солевых растворов парентерально в течение 5–7–10 дней.

Оценку эффективности лечения ИМ проводили на основании исследования динамики клинических симптомов через месяц от начала лечения (рис. 1). Через месяц от начала терапии у пациентов первой группы, по сравнению с детьми второй группы, наблюдали выраженную положительную динамику со стороны таких клинических симптомов, как интоксикационный, гипертермический синдром, поражение носоглотки, острый тонзиллит, системная лимфаденопатия, гепатомегалия, гематологические нарушения ($p < 0,05$).

У больных первой группы была меньше продолжительность интоксикационного синдрома, лихорадки, поражения носоглотки, острого тонзиллита, лимфаденопатии ($p < 0,05$), чем у больных второй, а продолжительность гепатомегалии и спленомегалии имела тенденцию к более быстрому ($p > 0,05$) исчезновению (табл. 2).

Лабораторную эффективность лечения оценивали на основании динамики маркеров (при госпитализации в стационар и через месяц после начала лечения), отражающих вирусную активность, — анти-ЭБВ IgM VCA, ДНК ЭБВ в крови и слюне (рис. 2). У детей первой группы отмечено достоверное уменьшение частоты выявления анти-ЭБВ IgM VCA, ДНК ЭБВ в крови и слюне по сравнению с больными второй группы ($p < 0,05$). Также у детей первой группы зафиксировано уменьшение частоты

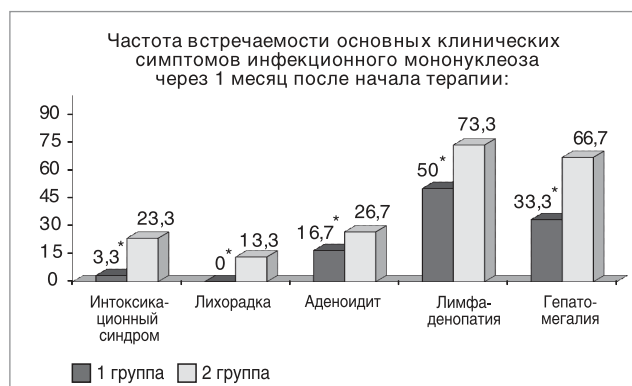


Рис.1. Эффективность сиропа Флавозид: частота основных клинических симптомов ИВ ЭБВ-этиологии у детей при разных схемах терапии

Таблица 2

Эффективность сиропа Флавозид: продолжительность основных клинических симптомов ИМ у детей при разных схемах терапии, дни ((M+m))

Продолжительность клинических симптомов (в днях)	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=60)	p*
Интоксикация	5,5±0,5	8,8±0,8	<0,05
Лихорадка	6,5±0,7	7,9±0,6	<0,05
Аденоидит	5,9±0,5	7,7±0,7	<0,05
Острый тонзиллит	7,3±0,7	9,1±0,5	<0,05
Лимфаденопатия	25,3±0,8	30,9±0,6	<0,05
Гепатомегалия	31,4±0,9	35,0±0,7	>0,05
Спленомегалия	25,3±0,8	28,3±0,8	>0,05
Экзантема	4,4±0,5	5,7±0,4	>0,05

Примечание: * $p < 0,05$ — разница между показателями 1-й и 2-й группы достоверна; $p > 0,05$ — разница между показателями 1-й и 2-й группы не достоверна.

выявления анти-ЭБВ IgM VCA на 23,3%, ДНК ЭБВ в крови — на 23,3%, ДНК ЭБВ в слюне — на 17% по сравнению с первым исследованием. У детей второй группы, соответственно, зафиксировано уменьшение выявления анти-ВЭБ IgM VCA только на 7,0%, ДНК ЭБВ в крови — на 5,8%, ДНК ЭБВ в слюне — на 7,4% по сравнению с группой детей с положительным значением показателя при поступлении в стационар.

При иммунологическом обследовании детей с ИМ отмечались изменения как в Т-, так и в В-клеточном звеньях

Таблица 1

Дозы сиропа «Флавозид» и кратность приема в зависимости от возраста

Возраст	Доза и кратность приема
с рождения до 1 года	по 0,5 мл 2 раза в сутки
от 1 до 2 лет	по 1 мл 2 раза в сутки
от 2 до 4 лет	с 1-го по 3-й день — по 1,5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 3 мл 2 раза в сутки
от 4 до 6 лет	с 1-го по 3-й день — по 3 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 4 мл 2 раза в сутки
от 6 до 9 лет	с 1-го по 3-й день — по 4 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 5 мл 2 раза в сутки
от 9 до 12 лет	с 1-го по 3-й день — по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 6 мл 2 раза в сутки
старше 12 лет и взрослые	с 1-го по 3-й день — по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 8 мл 2 раза в сутки

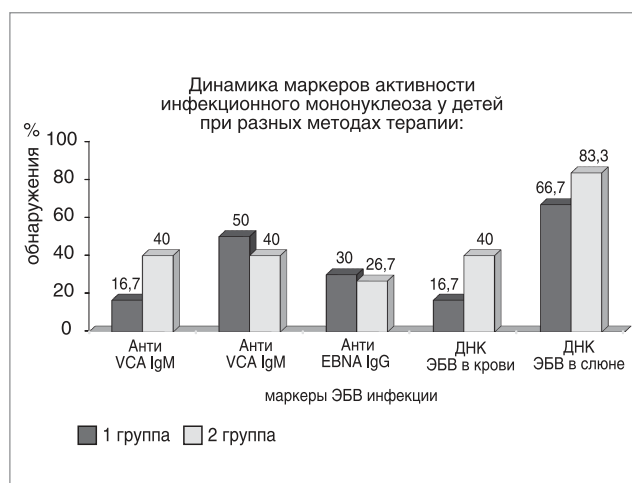


Рис. 2. Динамика маркеров активности ЭБВ при разных методах терапии, через месяц от начала лечения

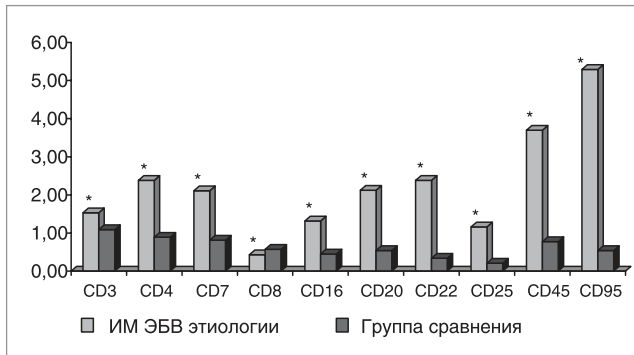


Рис. 3. Экспрессия дифференцировочных маркеров ИКК у детей с ИМ ЭВБ-этиологии

Примечание: * - достоверность различий изучаемых показателей у детей с острой ЭВБ-инфекцией по сравнению с группой сравнения

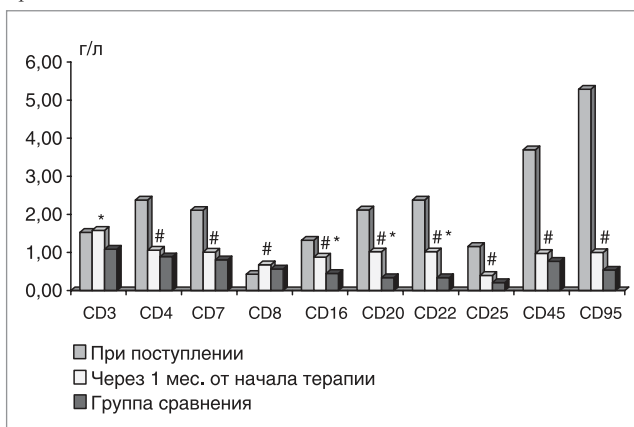


Рис. 4. Экспрессия дифференцировочных маркеров ИКК у детей, больных ИМ ЭВБ-этиологии, при поступлении и через месяц от начала терапии

Примечание: * — достоверность различий изучаемых показателей у детей с ИМ через месяц от начала лечения по сравнению с группой сравнения; # — достоверность различий изучаемых показателей у детей с ИМ через месяц от начала лечения по сравнению с показателями при поступлении

иммунитета. Состояние Т-клеточного звена иммунитета характеризовалось значительным дисбалансом, признаками активации противовирусных механизмов защиты и признаками нарушения регуляции иммунной системы (рис. 3).

Достоверно, по сравнению с группой сравнения, был повышен общий уровень лимфоцитов за счет относительного и абсолютного увеличения содержания Т- и В-лимфоцитов. Повышенный уровень экспансии CD3+ клеток (Т-лимфоциты) отмечается, в первую очередь, за счет увеличения экспрессии дифференцировочных маркеров CD95+ (Fas-лиганда), CD45RA+ (зрелых неиммунных, или «наивных», лимфоцитов), CD25+ (IL-2R), CD4+ клеток (Т-хелперов) и CD7+ Т-лимфоцитов (FcyR-маркера) ($p < 0,05$). Со стороны экспрессии дифференцировочных маркеров клеток, вносящих основной вклад в противовирусную защиту организма от ЭВБ, — CD8+ клеток (ЦТЛ) и CD16+ клеток (NK-клетки) — наблюдалась следующая картина: уровень экспрессии CD16+ повышен ($p < 0,01$), а уровень экспрессии CD8+ ЦТЛ — снижен ($p < 0,05$). Показатели В-клеточного иммунитета при ИМ также изменяются и характеризуются повышением уровня экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов — CD20+ и CD22+ ($p < 0,05$).

Таким образом, у обследованных нами детей с ИМ ЭВБ-этиологии наблюдались изменения со стороны

экспрессии дифференцировочных маркеров, характеризующих состояние Т- и В-клеточного иммунитета, которые мы расцениваем как проявления иммунной дисфункции по Т-клеточному типу и проявления выраженной активации противовирусной защиты, больше по В-клеточному типу.

Результаты оценки влияния препарата «Флавозид» на иммунологические показатели с помощью метода однофакторного дисперсионного анализа представлены на рисунке 4.

Через месяц от начала терапии отмечено, что у детей с ИМ ЭВБ-этиологии уровень экспрессии CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD8+Т-лимфоцитов (ЦТЛ), CD7+Т-лимфоцитов (FcyR-маркера), дифференцировочных маркеров активированных лимфоцитов — CD25+ (IL-2R), CD45RA+ (зрелые неиммунные лимфоциты) и CD95+ (Fas-лиганд, маркер апоптоза) приблизился к показателям у детей группы сравнения ($p > 0,05$). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров остальных ИКК — CD3+ лимфоцитов (общий пул лимфоцитов, за счет и Т-, и В-лимфоцитов), CD16+ клеток (естественных киллеров), CD20+В-лимфоцитов и CD22+В-лимфоцитов — оставался повышенным ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения. В динамике заболевания на фоне назначения Флавозида у пациентов регистрировали следующие изменения: уровень экспрессии дифференцировочного маркера CD3+лимфоцитов, отображающий общее количество Т- и В-лимфоцитов, сохранялся повышенным ($p > 0,05$) и составил $1,58 \pm 0,08$ г/л по сравнению с этим показателем при поступлении ($1,53 \pm 0,05$ г/л). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров основных клеток, принимающих участие в противовирусной защите и соответствующих выраженной воспалительной реакции, как со стороны иммунной системы, так и со стороны всего организма, — CD4+Т-лимфоцитов-хелперов, CD7+ Т-лимфоцитов (FcyR-маркер) — снижались в два раза по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$). Уровень экспрессии цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) — CD8+Т-лимфоцитов в динамике на фоне терапии повысился и достиг показателя $0,68 \pm 0,06$ г/л по сравнению с уровнем при поступлении ($0,43 \pm 0,03$ г/л) ($p < 0,05$). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров В-лимфоцитов (CD20+ и CD22+) на фоне проведенной терапии снизился в два раза по сравнению с уровнем при госпитализации ($p < 0,05$). Уровень экспрессии натуральных киллеров, принимающих активное участие в противовирусной защите и являющихся предиктором перехода острой ЭВБ-инфекции в хроническую, также снизился в два раза ($p < 0,05$). Уровень экспрессии дифференцировочных маркеров активированных ИКК — CD25+лимфоцитов (IL-2R) уменьшился в три раза, CD45RA+лимфоцитов (зрелые неиммунные лимфоциты) — снизился в четыре раза и CD95+лимфоцитов (Fas-лиганд, маркер апоптоза) — уменьшился в пять раз по сравнению с показателями при поступлении в клинику ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате назначения лекарственного препарата «Флавозид» у детей с ИМ ЭВБ-этиологии показатели Т-клеточного и В-клеточного иммунитета имели выраженную позитивную динамику, свидетельствующую о ликвидации выраженной воспалительной реакции со стороны органов и систем организма и соответствующую клиническому выздоровлению, отсутствию затяжного инфекционного процесса, отсутствию угрозы перехода в хроническую форму инфекции.

На рисунках ниже представлена экспрессия основных CD у детей с ИМ ЭВБ-этиологии до лечения и после назначения препарата «Флавозид».

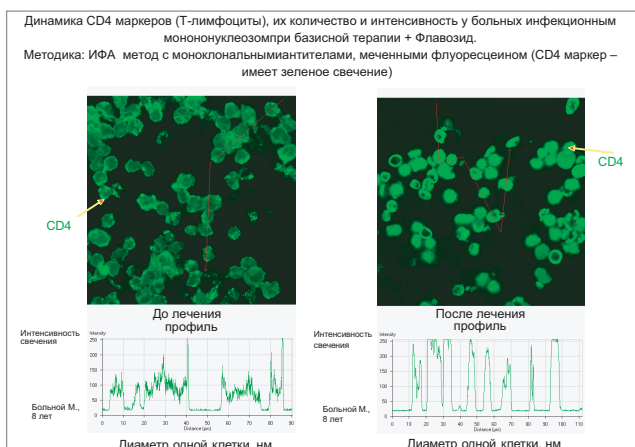


Рис. 5. Динамика экспрессии CD4+Т-лимфоцитов при назначении препарата «Флавозид». Методика: ИФА с моноклональными антителами, меченными флуоресцеином (CD-маркер имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз: ИМ

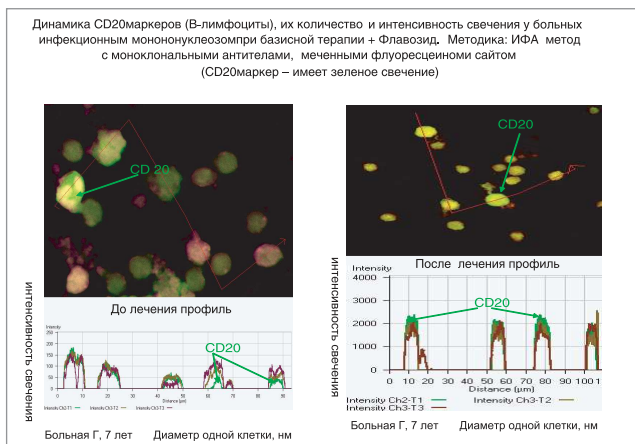


Рис. 7. Динамика экспрессии CD20+В-лимфоцитов при назначении препарата «Флавозид». Методика: ИФА с моноклональными антителами, меченными флуоресцеином (CD-маркер имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз: ИМ

У обследованных 60 больных детей с ИМ, принимавших препарат Флавозид сироп, не отмечалось побочного действия препарата на протяжении всего срока наблюдения.

Выводы

1. Лекарственный препарат Флавозид сироп обладает высокой клинической эффективностью, выраженной про-

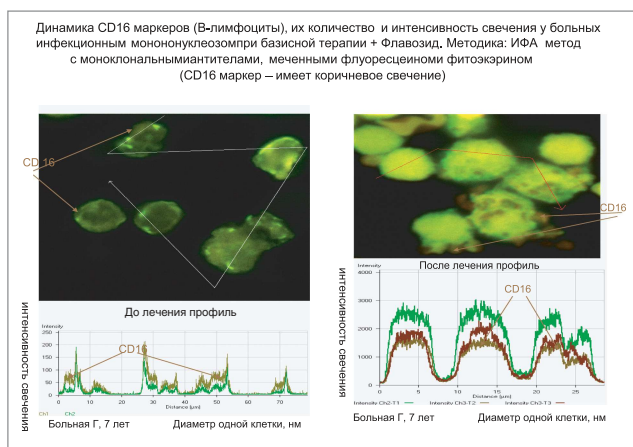


Рис. 6. Динамика экспрессии CD16+натуральных киллеров при назначении препарата «Флавозид». Методика: ИФА с моноклональными антителами, меченными флуоресцеином (CD-маркер имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз: ИМ

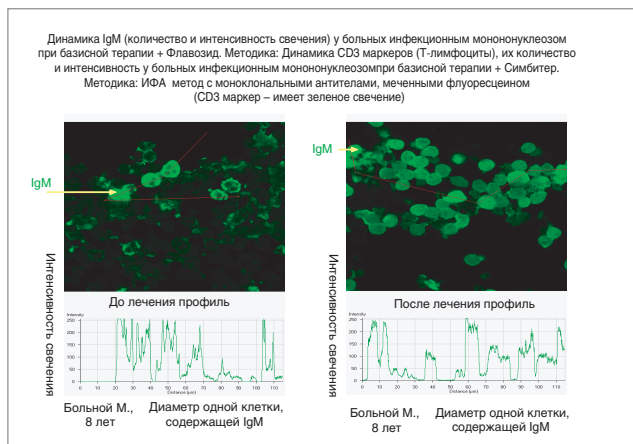


Рис. 8. Динамика экспрессии мембранного mIgM при назначении препарата «Флавозид». Методика: ИФА с моноклональными антителами, меченными флуоресцеином (CD-маркер имеет зеленое свечение). Больная Г., 7 лет, диагноз: ИМ

тивовирусной и иммунокорректирующей активностью при лечении инфекционного мононуклеоза Эпштейн—Барр вирусной этиологии у детей.

2. Флавозид, на фоне базовой терапии инфекционного мононуклеоза у детей, повышает эффективность лечения в остром периоде и снижает до минимума риск перехода острой фазы заболевания в затяжную хроническую форму.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров О. Е. Имунотропний ефект фітопрепарату «Флавозід» / О. Е. Абатуров, І. Л. Височина // Совр. педиатрия. — 2008. — № 4. — С. 99—102.
- Блохина Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е. Б. Блохина // Вопр. гематол./онкол. и иммунопатол. в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 65—70.
- Возіанова Ж. І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр / Возіанова Ж. І., А. І. Глей // Мистецтво лікування. — 2005. — № 5. — С. 8—12.
- Волоха А. П. Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Суч. інфекції. — 2003. — № 4. — С. 79—93.
- Епштейн—Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування. : метод. реком. / під ред. В. Є. Казмірчук. — К., 2004. — 28 с.
- Звіт про дослідні дослідження безпечності препарату — генеріку Флавозід / Інститут екології і токсикології ім. Л.І. Медведя. — К., 2004.
- Иванова В. В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания : информ. письмо для педиатров / В. В. Иванова, Э. Г. Камальдинова, А. С. Левина. — СПб., 2004. — 24 с.
- Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека : рук-во для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб : СпецЛит., 2013. — 670 с. : ил.
- Краснов В. В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения : сб. ст. / В. В. Краснов. — СПб—Нижегород, 2003. — 44 с.
- Крючко Т. А. Актуальные вопросы лечения герпетической инфекции у детей / Т. А. Крючко, Ю. М. Кинаш // Перинатол. и педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 64—68.
- Кудин А. П. Лечение Эпштейн—Барр вирусной инфекции у детей [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.bsmu.by>. — Название с экрана.

12. Кудин А. П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А. П. Кудин, Т. Р. Романовская, М. В. Белевцев [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.bsmu.by>. — Название с экрана.
13. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации : учеб.пособ. / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. — К. : Вища-школа, 1991. — 271 с.
14. Принципы иммуномодулирующей терапии у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза / Иванова В. В., Родионова О. В., Александрова Н. В., Железникова Г. Ф. // Интернац. журн. иммунореабилитации. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 126.
15. Проведення додаткових доклінічних досліджень нових форм препарату «Протефлазид»: звіт / Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України. — К., 2003.
16. Харченко Ю. П. Застосування препарату флавозид при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченко, Г. А. Шаповалова // Совр. педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 115—118.
17. Юлиш Е. И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е. И. Юлиш, А. П. Волосовец. — Донецк : Регина, 2005. — 216 с.
18. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / Roy M., Bailey B., Amre D. K. [et al.] // Archiv Pediatric Adolescent Med. — 2004. — Vol. 158. — P. 250—254.
19. Epstein—Barr virus-associated lymphoproliferative disease in nonimmunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8—9 September 2008 / Cohen J. I., Kimura H., Nakamura S. [et al.] // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 20 (9). — P. 1472—1482.
20. Foerster J. Infectious mononucleosis / J. Foerster // Lee. Wintrobe's Clinical Hematology. — 10 th ed., 1999. — P. 1926—1955.
21. Gershburg E. Epstein—Barr infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2005. — Vol. 56, № 2. — P. 277—281.
22. Kawa K. Epstein—Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. — 2000. — Vol. 71. — P. 108—117.
23. T-cell lymphoma and virus-associated hemophagocytic syndrome / Craig M. V., Clare N., Skar J. L., Banks P. M. // Am. J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 97. — P. 189—94.
24. The infectious mononucleosis and outs of EBV infection / Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski, Dorothy H. Crawford // Trends in Microbiology. — 2000. — Vol. 8. — P.185—189.

Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей

С.О. Крамарьов¹, О.В. Виговська², Н.М. Тарадій³, О.І. Гриневич

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Центр міжнародних медико-біологічних досліджень НАНУ, м. Київ, Україна

³Госінформнауки України, г. Київ, Україна

Мета: вивчити ефективність використання лікарського препарату «Флавозид сироп» у комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ) ЕБВ-етіології, в умовах проспективного порівняльного постмаркетингового дослідження.

Матеріали і методи. Дослідження експресії диференційних маркерів CD включало вивчення експресії антигенів: CD3+, CD4+, CD8+, CD7+, CD16+, CD20+, CD22+, CD25+, CD45RA+, CD95+. У дослідженні взяли участь 120 дітей, хворих на ІМ, віком від 4 місяців до 18 років, які були розподілені на дві групи по 60 пацієнтів у кожній. Діти І групи отримували базисну терапію у поєднанні з препаратом «Флавозид» у віковому дозуванні двічі на добу протягом 30 днів. Діти ІІ групи отримували лише базисну терапію.

Результати. У дітей, що отримували Флавозид, через місяць від початку терапії спостерігалася виразна позитивна динаміка з боку таких клінічних симптомів, як інтоксикаційний, гіпертермічний, ураження носоглотки, гострий тонзиліт, системна лімфаденопатія, гепатомегалія, гематологічні порушення, достовірно зменшення частоти виявлення анти-ЕБВігМ VCA, ДНК ЕБВ в крові та слині порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію (p<0,05). На тлі застосування Флавозиду спостерігалася також виразна позитивна динаміка показників Т- і В-клітинного імунітету, що свідчило про ліквідацію запальної реакції і клінічне одужання, відсутність затяжного інфекційного процесу та загрози переходу інфекції у хронічну форму.

Висновки. Сироп Флавозид володіє високою клінічною ефективністю, виразною противірусною та імунокоригуючою активністю при лікуванні ІМ ЕБВ-етіології у дітей. Застосування препарату підвищує ефективність базової терапії ІМ у гострому періоді та мінімізує ризик переходу гострої фази захворювання у затяжну хронічну форму.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, Епштейна-Барр вірус, діти, лікування, імунотенез, Флавозид.

Treatment of infectious mononucleosis in children

S.A. Kramarev¹, O.V. Vygovskaya², N.M. Taradiy³, O.I. Grynevych

¹National Medical university O.O. Bohomolets,

²Center for International Studies biomedical NASU,

³Gosinformnauki of Ukraine, Kiev, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of using drug Flavozid in treatment of children with infectious mononucleosis EBV etiology in terms of a prospective, comparative, post-marketing studies.

Materials and methods. Study the expression of markers differentiating CD antigen expression study included: CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD7 +, CD16 +, CD20 +, CD22 +, CD25 +, CD45RA +, CD95 + in 120 patients with infectious mononucleosis EBV etiology. In a prospective, comparative postmarketing study to examine the effectiveness of the use of Flavozid in treatment of children with infectious mononucleosis EBV etiology took part in 120 patients with a diagnosis of IM in age from 4 months to 18 years, who were divided into 2 groups of 60 patients each. Children 1 group received standard therapy with the drug in the relevant age Flavozid for 30 days. Children 2 group received s basic therapy.

Results. Children receiving Flavozid 1 month after initiation of therapy was observed positive dynamics by clinical symptoms such as intoxication, hyperthermic syndrome, nasopharyngeal lesion, acute tonsillitis, systemic lymphadenopathy, hepatomegaly, hematological disorders, a significant decrease in the frequency of detection of anti-EBVіgM VCA, EBV DNA blood and saliva compared with patients receiving only basic therapy (p <0,05). The appointment of the drug Flavozid syrup for children with EBV IM etiology indicators of T-cell and B-cell immunity.

Conclusions. Flavozid has a high clinical efficacy, expressed immunocorrecting and antiviral activity in treating EBV IM etiology in children. Flavozid on the background of basic therapy infarction in children, increases the effectiveness of treatment in the acute period and minimizes the threat of acute phase transition into a protracted chronic.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein—Barr virus, children, treatment, immunogenesis, Flavozid.

Сведения об авторах:

Крамарев Сергей Александрович — д.мед.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837462; e-mail: skramarev@yandex.ru.

Виговская Оксана Валентиновна — к.мед.н., ас. кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837484; e-mail: vigovska@online.ua.

Тарадий Нелли Николаевна — к.мед.н., ведущий научн. сотр., зав. лаборатории иммунологии Международного центра астрономических и медико-экологических исследований НАНУ. Адрес: г. Киев, ул. Заболотного, 27. Телефон 526-22-86; e-mail: tkitar@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.04.2014 г.