MN-#13-13.qxd 21.03.2013 17:14 Page 10



# Шляхи оптимізації лікування дітей із рецидивуючим герпетичним стоматитом

**Т.О. Крючко**, д.м.н., професор, **М.Ю. Бабаніна**, к.м.н., **С.М. Бабаніна**, **О.О. Карпенко**, **О.А. Пилипенко**, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Проблема захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є актуальною не лише в дитячій стоматології, але й в педіатрії загалом. Прояви з боку СОПР властиві різноманітним захворюванням. Не виникає сумнівів щодо зв'язку патологічних змін з боку СОПР із захворюваннями різних органів та систем, змінами імунного статусу дитини.

На сьогодні одним із найбільш частих захворювань СОПР у дітей є герпетична інфекція, що пояснюється не лише поширеністю вірусу простого герпесу (ВПГ), але й особливостями формування імунної відповіді в організмі дитини. Герпетична інфекція належить до числа найбільш розповсюджених та погано контрольованих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серед вірусних інфекцій захворювання, обумовлені ВПГ, посідають друге місце після грипу. Вірусом герпесу інфікована переважна більшість (до 95%) населення Землі.

Інфікування відбувається в дитячому віці контактним, повітряно-краплинним шляхом або від матері до плоду, і до 6 років близько 80% дітей вже мають в організмі вірус герпесу. Для групи герпесвірусів спільним є те, що, потрапивши до організму людини, вони персистують у латентному стані протягом усього її життя. Проникнувши до клітини, вірус перебуває в неактивному стані й не чинить ніякої шкоди організму. Водночас у разі виникнення сприятливих умов (ГРВІ, будь-якого іншого захворювання, стресу, фізичної перевтоми, гіповітамінозу), які супроводжуються зниженням імунітету, відбувається активація вірусу й виникають клінічні зміни.

Особливе місце в структурі герпесвірусних захворювань займає гострий герпетичний стоматит (ГГС), на який припадає понад 80% випадків патології СОПР у дітей. Сукупне використання серологічних, вірусологічних та імунофлуоресцентних методів дослідження підтверджує, що ГГС є однією з клінічних форм первинної герпетичної інфекції у дітей. Поширеність захворювання серед дітей віком від 1 до 3 років пояснюється тим, що в цей період у них зникають антитіла, отримані від матері інтраплацентарно, а також відсутністю зрілих систем специфічного імунітету. Тільки у 3-4% випадків у інфікованих ВПГ дітей діагностуються важкі форми герпетичної інфекції у перші місяці життя, у 21% випадків вірусна інфекція перебігає за типом латентної персистуючої форми з подальшими проявами на тлі зниження імунобіологічної реактивності у вигляді уражень шкіри та слизових, респіраторних захворювань, гепатиту, тиреоїдиту, ураження очей та статевих органів (Nahmias et al., 1990).

**Т.О. Крючко**
Д.м.н., професор Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

У розвитку герпетичної інфекції, що виявляється переважно в порожнині рота, велике значення мають структура СОПР у дітей різного віку та активність місцевого імунітету. Найбільш поширений ГГС у дітей до 3 років, що може бути обумовлено віково-морфологічними особливостями, які проявляються високою проникністю в цей період гістогематологічних бар'єрів і низьким рівнем реакцій клітинного імунітету внаслідок малої товщини епітеліального покриву з невисоким рівнем глікогену та нуклеїнових кислот, рихлості

MN-#13-13.qxd 21.03.2013 17:14 Page 11



і слабкого диференціювання базальної мембрани та волокнистих структур сполучної тканини (хороша васкуляризація, високий вміст опасистих клітин з їх низькою функціональною активністю та ін.).

Питання патогенезу ГГС на сьогодні вивчено недостатньо. Доведено, що вірусні частинки адсорбуються на клітинній оболонці, після чого вірус проникає в клітину. Подальші шляхи розповсюдження вірусу в організмі складні і мало досліджені. Існує низка доказів розповсюдження його гематогенно та периневрально. Велике значення в патогенезі захворювання мають лімфатичні вузли та елементи ретикулоендотеліальної системи, що цілком узгоджується з послідовністю розвитку клінічних ознак стоматиту. Появі елементів ураження на СОПР передує лімфаденіт різного ступеня важкості (Л.Н. Дроботько, 2002).

У численних наукових роботах за допомогою вірусологічних та імунологічних досліджень встановлено, що клітинами-мішенями для ВПГ є не тільки епітелій слизових оболонок і шкіри, сполучна тканина та ендотелій судин, але й клітини імунної системи організму дитини. ВПГ, вражаючи тимус плода на 7-17-му тижні гестації, формують синдром імунотолерантності з довічною неможливістю синтезувати до них антитіла і постійною персистенцією з виділенням вірусів і мікроорганізмів у навколишнє середовище. Під час інфікування плода в більш пізні терміни гестації та дітей раннього віку ВПГ вражає макрофаги, моноцити, фагоцитуючі лейкоцити та лімфоцити-хелпери, викликаючи зниження їх функцій і поступове руйнування.

У міру пошкодження моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету залежно від сили антигенного впливу на організм (віремії, бактеріємії, локальних або системних уражень сполучної тканини різних органів) відмічається виснаження функцій вилочкової залози. Тоді до первинних порушень I фази імунної відповіді, яка обумовлена зниженням функцій макрофагів і моноцитів, приєднуються морфологічні і функціональні зміни тимусу з розвитком недостатності II фази імунної відповіді у вигляді Т- і В-клітинного дефіциту зі зниженням продукції антитіл, запуском аутоімунних реакцій.

Від моменту інфікування до розвитку виражених клінічних проявів недостатності I або II фази імунної відповіді минає від декількох місяців до 2-3 років. Упродовж цього часу патологічний процес можна розпізнати і виправити на певному етапі за допомогою медикаментозних і немедикаментозних етіотропних та патогенетичних засобів лікування.

Стійкість організму до захворювання визначається його імунологічним захистом. В імунологічній реактивності відіграють роль як специфічні, так і неспецифічні фактори імунітету. Порушення неспецифічної імунологічної реактивності визначає ступінь важкості перебігу стоматиту та періоди його розвитку. Середньотяжка та тяжка форми стоматиту призводять до різкого пригнічення природного імунітету, який відновлюється лише через 7-14 днів після клінічного видужання дитини. Тяжкість ГГС оцінюється за вираженістю та характером токсикозу і місцевого ураження СОПР.

Викладене вище, а також те, що ГГС є однією з клінічних форм первинної герпетичної інфекції у дітей, обумовлюють актуальність пошуку ефективних та безпечних засобів етіотропної противірусної та імуномодулюючої комплексної терапії ГГС у дітей.

Лікування хронічних рецидивуючих форм герпесу має певні труднощі, оскільки за останні 10 років сформувалися штами вірусів, резистентні до більшості препаратів групи ациклічних нуклеозидів. У цій ситуації постає питання вибору ефективних та досить безпечних схем терапії рецидивуючої герпетичної інфекції, особливо в дитячому віці. Пріоритетними є комбіновані препарати противірусної та імуномодулюючої дії.

Останніми роками все більше зростає інтерес до комплексних фітозасобів. Це пов'язано з тим, що рослинні лікарські препарати поєднують високу ефективність та мінімальну вірогідність виникнення побічних реакцій. Сучасні фітокомплекси фізіологічно впливають на імунні процеси в організмі, за ефективністю не поступаючись синтетичним препаратам.

У нашій практиці лікування рецидивуючого стоматиту у дітей добре зарекомендував себе комплексний рослинний препарат Імупрет («Біонорика», Німеччина). Включення його до комплексного лікування рецидивуючих герпетичних стоматитів приводило не тільки до скорочення терміну проявів хвороби, але й дозволяло досягти стійкого протирецидивного ефекту. Імупрет являє собою комбінований рослинний препарат, що випускається в двох лікарських формах – у вигляді крапель для перорального застосування та таблеток. Його активними складовими є спеціальні екстракти кореня алтея (Althaeae radix), квітів ромашки (Chamomillae flos), трави деревію (Millefolii herba), кори дуба (Quercus cortex), листя волоського горіха (Juglandis folium), трави хвоща (Equiseti herba) та кульбаби лікарської (Taraxaci herba). Названі компоненти реалізують низку ефектів, необхідних для успішного лікування цієї складної патології, – противірусну дію та стійку активацію ланки вродженого імунітету, що сприяє знищенню вірусу, формуванню імунологічної пам'яті, попередженню рецидивів захворювання.

Сучасні дослідження також дозволили встановити підвищення

MN-#13-13.qxd 21.03.2013 17:14 Page 13



під впливом терапії Імупретом захисних властивостей місцевих бар'єрів (Мельников і співавт.). Це проявляється активацією синтезу інтерферону, Т-кілерів, антитілоутворення, особливо в умовах імуносупресії. Всі ці впливи призводять до прискорення ліквідації проявів з боку СОПР та попередження бактеріальної суперінфекції. Крім того, мають значення протизапальна та місцева в'яжуча дія препарату, що сприяє швидшому одужанню.

***Метою*** дослідження був аналіз досвіду застосування препарату Імупрет у комплексному лікуванні ГГС у дітей.

## Матеріал і методи

Під нашим спостереженням знаходилось 50 пацієнтів віком від 0 до 6 років із діагнозом ГГС, які перебували на лікуванні в Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні та дитячій міській стоматологічній поліклініці. З метою вивчення ефективності лікування ці діти були розподілені на дві групи: основну (n=30) та групу порівняння (n=20).

Основна група отримувала базисну терапію у вигляді місцевої обробки ротової порожнини розчинами антисептиків та противірусними засобами упродовж 10 діб. Додатково пацієнти приймали Імупрет по 10 крапель 5-6 разів на тиждень до ліквідації явищ гострого запалення. Після нормалізації клінічної картини з метою профілактики рецидиву захворювання пацієнти продовжували приймати препарат до 6 тиж, зменшуючи кратність прийому до 3 разів на добу.

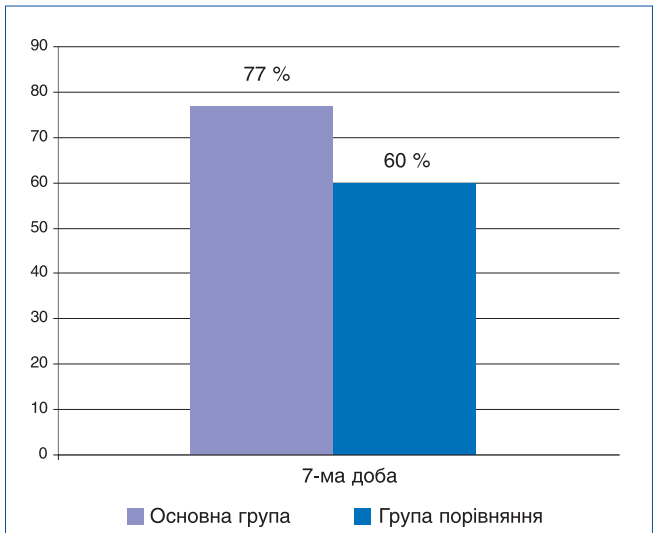


**Рис. 1. Частка дітей із повною епітелізацією елементів СОПР на 7-му добу лікування**

**Таблиця 1. Тривалість симптомів стоматиту під час загострення, діб (M±m)**

| Симптом | Основна група + Імупрет (n=30) | Група порівняння (n=20) |
|---|---|---|
| Епітелізація елементів ураження СОПР | 8,6±0,54* | 11,2±0,78 |
| Лихоманка | 3,43±0,27 | 4,25±0,47 |
| Лімфаденопатія | 9,4±0,52* | 11,6±0,8 |
| Гіперемія та набряк СОПР | 3,8±0,2* | 4,5±0,27 |
| Свербіж та біль у ротовій порожнині під час вживання їжі | 3,8±0,2* | 4,7±0,29 |

*Примітка. *Різниця достовірна порівняно з показниками групи порівняння (p<0,01).*

Група порівняння отримувала тільки базисну терапію.

Хворих було обстежено за допомогою комплексу клініко-лабораторних методів у динаміці. За об'єктивні критерії ефективності лікування були прийняті клінічні симптоми: підвищення температури тіла, зміни СОПР (гіперемія, набряк, наявність та вираженість елементів висипу та нальотів), явища лімфаденіту (збільшення та болючість регіонарних лімфатичних вузлів), свербіж та болісність СОПР, біль під час їди, порушення загального самопочуття дітей, зниження апетиту, погіршення сну. Усім дітям призначався загальний аналіз крові (ЗАК) з підрахунком лейкоцитарної формули в динаміці. Досліджувався стан мікробіоценозу СОПР. Діагностику герпетичної інфекції та активність перебігу захворювання в динаміці визначали за допомогою імунологічного дослідження, яке включало в себе визначення специфічних імуноглобулінів класу G (IgG) до ВПГ I і II типів (HSV-1, HSV-2) та вірусу Епштейна-Барр (EBV) за допомогою імуноферментного аналізу. Про хронічний перебіг захворювання свідчило збільшення рівня специфічних IgG в ≥4 разів через 14 днів від початку захворювання.

## Результати та обговорення

Клінічна картина у більшості хворих дітей визначалася характером захворювання. Оцінюючи ефективність терапії, ми насамперед орієнтувалися на динаміку об'єктивних (лихоманки, змін стану СОПР, лімфаденіту) та суб'єктивних клінічних ознак (слабкості, свербежу і болю в ротовій порожнині, порушення апетиту та сну), даних додаткових методів обстеження (ЗАК, змін мікробіоценозу СОПР, результатів імунологічного обстеження).

Аналіз тяжкості перебігу стоматиту в дітей показав: тяжкий перебіг спостерігався в середньому у кожного третього пацієнта (32%),

MN-#13-13.qxd 21.03.2013 17:14 Page 14



**Таблиця 2. Бактеріологічне дослідження стану СОПР**

| Мікроорганізм | Рівень обсіменіння, КУО/мл | Частота виділення, % | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Основна група | | Група порівняння | |
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| S. salivarius | $10^5$-$10^8$ | 70 | 80 | 65 | 60 |
| S. haemolyticus | >$10^4$ | 40 | 16,3 | 45 | 20 |
| S. epidermidis | >$10^4$ | 23,3 | 10 | 25 | 15 |
| S. aureus | >$10^4$ | 26,6 | 6,6 | 40 | 15 |
| Neisseria spp. | $10^3$-$10^7$ | 60 | 62 | 60 | 45 |
| C. albicans | >$10^2$ | 53,3 | 16,6 | 35 | 20 |

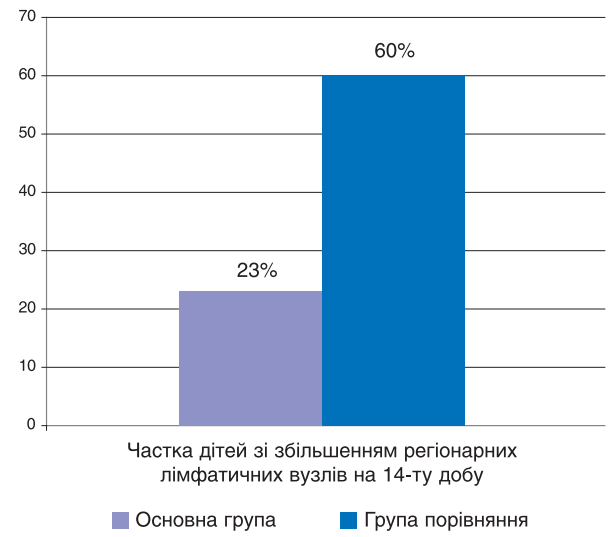


**Рис. 2. Частота збільшення лімфовузлів у дітей на 14-й день лікування**

у більшості хворих (64%) відмічався перебіг середньої тяжкості, і лише у 2 дітей мав місце легкий перебіг захворювання (рис. 1).

Динаміка симптомів захворювання у пацієнтів обох досліджуваних груп оцінювалася на 1, 7-й та 14-й день лікування. Під час першого звернення у дітей домінували скарги на загальне нездужання, підвищення температури тіла, слабкість, порушення апетиту та сну, біль під час прийому їжі. Об'єктивно у разі огляду СОПР практично у всіх пацієнтів відмічалися зміни, характерні для клінічної картини ГГС: гіперемія та набряк СОПР різного ступеня вираженості та наявність множинних висипань.

Підвищення температури тіла в 1-шу добу спостерігалося майже у всіх хворих на стоматит (96%), у переважної більшості дітей вона була в межах 37-38 °С, практично в кожної третьої дитини перебіг захворювання супроводжувався підйомом температури до фебрильної. На 3-й день спостереження температура на рівні субфебрильних цифр зберігалася у 43 (86%) пацієнтів обох груп, тоді як на 7-й день лікування явища субфебрилітету відмічалися лише у 2 (6,7%) дітей основної та в 3 (15%) пацієнтів контрольної групи. Майже у всіх пацієнтів обох груп (96%) спостерігався регіонарний лімфаденіт (збільшення та болючість підщелепних та передньошийних лімфовузлів) на початку лікування. На 7-й день спостереження лімфаденіт зберігався практично у всіх дітей. Слід зазначити, що на 14-й день лікування збільшення лімфовузлів відмічалося у 7 (23,3%) хворих основної групи на відміну від групи контролю, в якій у 12 (60%) дітей залишилися явища регіонарного лімфаденіту (табл. 1, рис. 2).

Загальноприйнятим критерієм клінічного видужання дітей слід вважати епітелізацію елементів ураження СОПР без повного виліковування дитини від симптомів ГГС, тривалість якого визначається не лише термінами епітелізації елементів висипу, але й збереженням гінгівіту та лімфаденіту, а також порушенням загального самопочуття дитини. Слід зазначити, що в пацієнтів основної групи зафіксовані коротші терміни епітелізації елементів ураження: у 23 (76,6%) дітей – на 7-му добу, в 7 (23,3%) хворих – на 14-ту. У групі порівняння 12 (60%) дітей досягли клінічного видужання на 7-й день лікування та 8 (40%) пацієнтів – на 14-ту добу (рис. 1).

Подальшим етапом дослідження був аналіз гемограми у хворих дітей у динаміці. Значних відхилень у ЗАК не виявлено. На початку лікування помірний лейкоцитоз із підвищенням ШОЕ спостерігався у 10 (33,3%) хворих основної групи та у 7 (35%) пацієнтів контрольної. Вже на 7-му добу спостереження та лікування показники гемограми нормалізувались майже у всіх хворих обох груп: лише у 2 дітей групи порівняння зберігався незначний лейкоцитоз.

Діагностику герпетичної інфекції та активність перебігу захворювання в динаміці оцінювали за допомогою імунологічного дослідження, що включало в себе визначення специфічних IgG до ВПГ I і II типів (HSV-1, HSV-2) та вірусу Епштейна-Барр за допомогою імуноферментного аналізу. Нами було обстежено 16 дітей основної та 8 учасників контрольної груп. У результаті дослідження у 22 (91,6%) обстежених пацієнтів обох груп виявлено збільшення титру специфічного IgG (до ВПГ I і II типів – у 19 хворих та до вірусу Епштейна-Барр – у 2 дітей), що свідчить про загострення захворювання.

MN-#13-13.qxd 21.03.2013 17:14 Page 15



Проведення бактеріологічного дослідження до лікування показало дисбіотичні зміни СОПР, що спостерігалися практично у всіх пацієнтів цієї когорти. Було виявлено значний рівень обсіменіння S. haemolyticus у дітей обох досліджуваних груп (у 40% пацієнтів основної групи та у 45% – контрольної). В основній групі спостерігалась висока частота висівання C. albicans (53,3%), у дітей групи порівняння – обсіменіння S. aureus (40%). Після проведеного лікування було відмічено зниження частоти висівання умовно-патогенної мікрофлори СОПР у пацієнтів обох груп. Слід зазначити, що у 80% дітей основної групи рівень обсіменіння C. albicans та S. haemolyticus знизився до нормальних показників (табл. 2).

Слід зазначити, що жодних побічних ефектів від проведеної терапії та алергічних реакцій у групах хворих не відзначалося.

Після закінчення катамнестичного спостереження за дітьми впродовж 6 тиж було відмічено, що в основній групі (n=30) не зареєстровано рецидиву хвороби, тоді як у 3 (15%) пацієнтів контрольної групи спостерігалася поява нових елементів ураження СОПР, що свідчить про рецидивуючий характер перебігу герпетичного стоматиту.

## Висновки

1. Проведене дослідження щодо оцінки ефективності та безпечності застосування Імупрету в комплексному лікуванні ГГС у дітей показало, що цей препарат є високоефективним та безпечним для дітей дошкільного віку.

2. На тлі терапії Імупретом спостерігається достовірне зниження тривалості та вираженості симптомів захворювання, таких як гіперемія та набряк СОПР, свербіж та біль у ротовій порожнині ($p<0,01$): швидше зменшуються прояви лімфаденіту ($p<0,01$), відзначається скорочення терміну епітелізації елементів ураження порівняно з таким в контрольній групі, відмічається покращення самопочуття дітей.

3. Застосування препарату зумовило позитивні зміни стану мікробіоценозу СОПР, зниження частоти висівання S. haemolyticus, S. epidermidis, C. albicans.

4. Під час динамічного спостереження за пацієнтами протягом 6 тиж не відмічено рецидивів захворювання, що свідчить про високу профілактичну ефективність Імупрету щодо зниження активності герпетичної інфекції в організмі дитини (у групі порівняння у 15% хворих зафіксовані рецидиви).

5. У лікуванні герпетичного стоматиту у дітей принциповим є комплексний підхід із включенням рослинних препаратів із підтвердженим імуномодулюючим, протизапальним, антибактеріальним та репаративним ефектами. ■

*Современная педиатрия, 2012, № 1 (41).*
*Список літератури знаходиться в редакції.*

## Новое об известном

# Противовоспалительное действие эфирного масла Echinacea purpurea L.

Эхинацея пурпурная (Echinacea purpurea) – лекарственное растение, широко использующееся во всем мире для лечения депрессии, психического и физического переутомления, респираторных заболеваний, воспалительных заболеваний внутренних органов, острых и хронических инфекционных процессов. Препараты на основе данного растения обладают противомикробным, противовирусным и противогрибковым действием, стимулируют реакции клеточного и гуморального иммунитета, ускоряют процесс заживления ран и др.

В данном экспериментальном исследовании изучались противовоспалительные свойства эфирных масел эхинацеи пурпурной. Влияние эфирного масла на процесс воспаления определяли в естественных условиях с использованием различных моделей воспаления у животных, а именно: с ксилолиндуцированным отеком уха у мышей, отеком конечности у крыс, вызванным яичным белком, и хлопокиндуцированной пролиферацией ткани гранулемы у мышей.

В ходе экспериментов использовали различные концентрации эфирного масла эхинацеи пурпурной. Было показано, что низкие, средние и высокие дозы экстракта оказывают ингибирующий эффект в отношении отека уха, индуцированного ксилолом: уменьшение выраженности воспаления на 39,24; 47,22 и 44,79% соответственно по сравнению с контрольной группой. Только высокие дозы эхинацеи показали статистически значимое подавление (48,51%) формирования отека конечности, индуцированного яичным белком, по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе ($p<0,01$). Кроме того, применение эфирного масла в высоких дозах способствовало торможению формирования грануляционной ткани более чем на 28,52% по сравнению с таковым в контрольной группе ($p<0,05$). Во всех группах на фоне применения эхинацеи пурпурной было отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 2, 6 и фактор некроза опухоли, в крови животных.

В целом экспериментальное исследование подтвердило наличие у эхинацеи пурпурной выраженных противовоспалительных свойств, что может быть использовано в лечении многих заболеваний.

*Источник: Yu D., Yuan Y., Jiang L. et al. Pak J Pharm Sci. 2013 Mar; 26 (2): 403-8.*