

© \*Траверсе Г. М., \*Зюзіна Л. С., \*\*Ананевич О. І., \*\*Андрущенко І. І., \*\*Білан О. В.

УДК: [616-053.36: 616.98] – 085.322

\*Траверсе Г. М., \*Зюзіна Л. С., \*\*Ананевич О. І., \*\*Андрущенко І. І., \*\*Білан О. В.

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ 6-ГО ТИПУ (HHV-6)

\*Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

\*\*Дитяча міська клінічна лікарня м. Полтави

porohll@mail.ru

Ініціативна науково-дослідна робота спільно з інститутом ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології» на тему «Розробити систему ранніх лікувально-діагностичних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження поліорганичних уражень у передчасно народжених дітей», № державної реєстрації 0114U003088.

**Вступ.** В останні роки проблеми дітей з рекурентними захворюваннями активно вивчаються лікарями різних спеціальностей: педіатрами, інфекціоністами, отоларингологами, пульмонологами, реабілітологами [3,6,9,10,11], і, незважаючи на це, в теперішній час ця проблема є дуже важливим медико-соціальним аспектом, актуальність якого обумовлена формуванням хронічної патології в порівнянні з відносно здоровими дітьми.

Основною причиною високої захворюваності дітей раннього віку є часті епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), що займає більш ніж 80%, тобто 2/3 затрат часу у діяльності лікаря-педіатра як на дільниці, так і в стаціонарі [1,5,8]. Це пов'язано з віковою дисфункцією імунної системи у дітей до 3-х років, але в останні десятиріччя все більш значущим у появі рекурентних захворювань дослідники вважають вплив персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, зокрема герпесвірусів. Специфічні антитіла, які з'являються у відповідь на інфікування вірусами герпесу, як правило, не забезпечують санації організму від вірусів і часто не попереджують рецидиву захворювання.

За останні десятиріччя виділено декілька антропоїдних представників цього сімейства – герпесвіруси 6-го, 7-го і 8-го типів (HHV-6, HHV-7, HHV-8).

Найменш вивчені клінічні прояви персистуючої інфекції, викликаной герпесом 6-го типу, у дітей раннього віку. Зараження відбувається зазвичай протягом перших років життя, і приблизно 95% дорослого населення мають антитіла до HHV-6 [4,5]. Відомо, що після первинного інфікування HHV-6 персистує у крові, секретах дихальних шляхів, сечі та інших біологічних середовищах [2,5], причому джерелом зараження немовлят стають дорослі – носії HHV-6, які тісно контактують з ними [5,6]. Надалі, як й інші герпесвіруси, HHV-6 у більшості своїх хазяїв існує непомітно. Однак, в перші декілька місяців життя зара-

ження дитини вірусом герпесу 6-го типу, як правило, не супроводжується клінічними проявами: переданий від матері пасивний імунітет впевнено пригнічує вірусні частки. Лише в тому випадку, коли цього вірусу у матері немає, а дитина заражається від іншої людини, типові симптоми герпесу 6-го типу можуть виникати вже з перших місяців її життя. На теперішній час доведено, що до 50% першої в житті лихоманки і 30% фебрильних судом, які супроводжувались висипкою, пов'язані з первинним інфікуванням дітей HHV-6. У дітей до 4-х місяців життя ще достатній титр антитіл імуноглобуліну G, отримуваних від матері, що обумовлює їх імунітет проти герпетичної інфекції.

Особливістю перебігу респіраторних захворювань у інфікованих дітей являється висока питома вага ускладнень. Якщо у епізодично хворіючих дітей до 3-х років ускладнення (середні отити, синдром бронхообструкції, стоматити, пневмонії, пієлонефрити) при ГРВІ виникали у 19,6% випадків, то у інфікованих герпесвірусом дітей з рекурентними захворюваннями – у 71,0%, у неінфікованих – в 45,6% випадків.

При вивченні патогенетичних механізмів формування підвищеної респіраторної захворюваності у дітей з групи ЧТХД з персистуючою герпесвірусною інфекцією 6-го типу (HHV-6) виявлено імунний дисбаланс практично у всіх ланках імунітету. Спостерігалось значне підвищення рівня зрілих Т-лімфоцитів та їх супресорно-цитокінетичної фракції, що характерно для імунної реакції при реплікації вірусів, і виражений дефіцит природних кілерів, обумовлений здатністю герпесвірусів блокувати рецептори моноцитів, які експресують молекули активації кілерної фракції лімфоцитів. Про виражений дисбаланс гуморальної ланки свідчила гіперпродукція імуноглобулінів (А, М і G) на фоні зниження рівня зрілих В-лімфоцитів.

Отримані дані дозволяють розглядати імунні порушення, обумовлені хронічно персистуючою герпесвірусною інфекцією, як певний фактор патогенезу рекурентних респіраторних захворювань у дітей. Зміни у фагоцитарній ланці імунітету пояснюють також високу питому вагу бактеріальних ускладнень у цій групі дітей.

Таким чином, у схему лікування дітей з рекурентними захворюваннями слід вводити препарати, які діють на внутрішньоклітинно персистуючі інфекції. Нашу увагу привернув вітчизняний препарат Флавозид, який може призначатися дітям з народження і має вплив на герпесвіруси практично у всіх фазах розвитку (крім етапу зборки віріонів).

Препарат нетоксичний, не має мутагенної дії, антигенних властивостей, не викликає алергічних реакцій, є індуктором ІФН- $\alpha$  та - $\gamma$ , посилює фагоцитоз, перешкоджає накопиченню продуктів перекисного окислення (пригнічує вільнорадикальні процеси), являється модулятором апоптозу, спричиняючи загибель інфікованих клітин.

Вибір Флавозиду обумовлений низкою його переваг: на відміну від ациклічних нуклеозидів, Флавозид є ефективним в будь-якій стадії герпетичної інфекції, а не тільки у момент реплікації, не викликає розвитку резистентних штамів, у разі тривалого застосування не призводить до імуносупресії, навпаки, має властивості імуномодулятора, індуктора інтерфероногенезу і фагоцитозу, ефективний у якості протирецидивного засобу при герпетичній інфекції, впливає на усі типи герпесвірусів.

**Метою дослідження** було вивчення ефективності застосування противірусного препарату Флавозид у дітей раннього віку з рекурентними захворюваннями на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції 6-го типу (HHV-6).

**Об'єкт і методи дослідження.** Під нашим спостереженням було 102 дитини, які багаторазово були на лікуванні у відділенні раннього дитинства дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава протягом 2013-2015 років з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) з ускладненням перебігом (вони увійшли в групу дітей з рекурентними захворюваннями) і 32 дитини з епізодичними захворюваннями на ГРВІ, як правило без ускладнень. Вікова категорія дітей, що спостерігались, була від 9 місяців до 3 років (середній вік – 1,9 років). Ускладнення у дітей з рекурентними захворюваннями спостерігалися наступні: гострий обструктивний бронхіт, стеноз гортані, пневмонія вірусного та бактеріального характеру, гострий герпетичний стоматит, лімфаденопатія, лімфаденіт.

У відділенні всі діти були обстежені за стандартним планом: фізикальні та інструментальні методи обстеження, рентгенограма грудної клітини, УЗД черевної порожнини, клінічний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, огляд отоларинголога, стоматолога та інших фахівців за потребою. Імунологічні обстеження за бажанням та згодою батьків (спеціальні дослідження: рівень IgM, IgA та IgG в крові та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на наявність в крові ДНК герпесвірусу HHV-6 діагностичним набором BIORON GmbH Німеччина) були проведені на базі приватної лабораторії «Гентрис», що територіально зручна та має високий рівень діагностичного потенціалу. Вміст субпопуляцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16 визначали методом моноклональних антитіл із застосуванням «стандартної» CD-панелі. Кисень-активуючу здатність нейтрофілів визначали за НСТ-тестом, що заснований на здат-

ності зрілих гранулоцитів фагоцитувати безколірний барвник тетразолієвого ряду – нітросинійтетразолій (НСТ) і відновлювати його в нерозчинному формазан темно-синього кольору, під впливом лізосомального фермента НАДФ-оксидази.

У 63 (61,7%) дітей раннього віку з рекурентними захворюваннями лабораторно підтверджена наявність в крові ДНК вірусу герпесу 6 типу (HHV6), вони склали основну групу. Групу порівняння склали 32 дитини з епізодичними захворюваннями, у яких аналізи крові на HHV-6 були негативними.

Всі діти отримували терапію основного захворювання: противірусні препарати, симптоматичну терапію, при ускладненнях – антибіотики. 30 дітей основної групи (перша підгрупа) отримували Флавозид і 33 дитини отримували тільки лікування по протоколу (друга підгрупа). Флавозид призначали за схемою: дітям до року – по 0,5 мл 2 рази на добу; від 1 до 2 років – по 1 мл 2 рази на добу; від 2 до 3 років: з першого по третій день – по 1,5 мл 2 рази на добу, з четвертого дня – по 3 мл 2 рази на добу. Для ефективного пригнічення реплікації внутрішньоклітинно персистуючих інфекцій (активації інфекційного процесу) терапія Флавозидом проводилася протягом 3-х місяців.

Статистична обробка отриманих матеріалів була проведена з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Excel. При нормальному розподілі показників використовувався метод з визначенням середнього арифметичного, середньоквадратичної помилки та стандартного відхилення. Достовірність відмінностей отриманих величин визначалась за допомогою критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз анамнестичних даних виявив, що перинатальний онтогенез був більш несприятливим для дітей основної групи. Так, ускладнений перебіг вагітності в цієї групі мали 71,4% матерів, проти 43,7% матерів дітей групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Серед ускладнень, на першому місці в обох групах була загроза переривання вагітності, на другому – анемія та хронічна фетоплацентарна недостатність. У дітей обох груп відмічено раннє переведення на штучне годування.

Клінічно у дітей із ОРВІ на тлі персистенції HHV-6 захворювання протікало значне тяжче, ніж в групі порівняння. Відмічалась гіпертермія більше 4 днів, інтоксикація, наявність ускладнень, що потребувало призначення антибіотиків.

Аналіз гемограм при поступленні в групах, що вивчалися, показав, що середній рівень еритроцитів, лейкоцитів і лімфоцитів достовірно не відрізнявся у дітей обох груп. Однак в групі дітей з позитивними аналізами крові на HHV-6 відмічене достовірне підвищення відсоткового вмісту еозинофілів в крові  $5,61 \pm 1,32\%$  проти  $2,04 \pm 0,47\%$  у дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Відомо, що еозинофілія являється супутником будь-якого запального процесу: з'являється вона на пізніх етапах запалення і служить ознакою позитивної динаміки хвороби. На ранніх етапах запалення спостерігається протилежне явище: кількість еозинофілів знижена або навіть зовсім відсутні. Еозинофілія, як і нейтрофілія гра-

нулоцити, є фагоцитами і цитотоксичними клітинами. Значну роль еозинофіли відіграють у боротьбі з внутрішньоклітинними інфекціями. У нашому спостереженні діти основної групи інфіковані вірусами HHV-6, які також являються внутрішньоклітинними патогенами. Отже, підвищення еозинофілів в крові в момент надходження у відділення, практично на початку гострого захворювання, у дітей цієї групи може свідчити про напруженість місцевого імунітету внаслідок носійства герпетичних патогенів.

Другою відмінністю гемограм у дітей, що спостерігалися, при поступленні було достовірно більш низький рівень моноцитів периферичної крові у дітей основної групи. Відомо, що моноцити є плазматичними попередниками макрофагів – клітин, унікальних за своїми властивостями. Унікальність макрофагів полягає у тому, що вони поєднують функції найбільш ефективного фагоциту, потужного цитотоксичного агента і доволі ефективної антигенпрезентуючої клітини. За якістю виконання антигенної презентації макрофаги поступаються лише дендритним клітинам. Абсолютний моноцитоз спостерігається протягом майже усієї імунної відповіді на дію антигена, незважаючи на це, період відносного моноцитозу нетривалий і припадає на час розгорнутої клінічної картини хвороби. У нашому спостереженні у дітей з епізодичними захворюваннями на ГРВІ і негативними аналізами крові на HHV-6 при поступленні у відділення в перші дні захворювання відмічається підвищення рівня моноцитів в периферичній крові до  $12,3 \pm 3,4\%$  проти  $7,4 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) в контрольній групі. Отже, у дітей основної групи в період активної агресії антигенів, які викликали гострі захворювання, відповідь макрофагальної системи виражена значно менше у порівнянні з такою у дітей, що не мали інфікування HHV-6.

Найбільш доступним для оцінки функціонального стану фагоцитів є нейтрофіли крові. За допомогою НСТ-тесту можна оцінити фагоцитарну і метаболічну здатність нейтрофілів. НСТ-тест вважається критерієм готовності нейтрофілів до завершення фагоцитозу. НСТ-тест відображає ступень функціонального подразнення фагоцитарних клітин *in vivo* і є показником стану гомеостазу організму.

В нашому дослідженні відзначалося достовірне збільшення НСТ-тесту у дітей основної групи ніж в групі порівняння ( $1,83 \pm 0,18$  у.о. проти  $1,5 \pm 0,02$ ,  $< 0,05$ ). Це свідчить про порушення гомеостазу організму і є передумовою для зміни реактивності клітин у вигляді підвищення кисень-активуючої здатності. Враховуючи інфікування дітей основної групи HHV-6, можна припустити, що це і є основною причиною зміни реактивності нейтрофілів.

Велике значення для оцінки клітинного імунітету є визначення субпопуляції Т-лімфоцитів CD4- та CD8-клітин, а від їх співвідношення в організмі багато в чому залежить сила імунної відповіді. Ми виявили, що про недостатню активацію макрофагальної системи у дітей основної групи свідчить достовірно більш високий рівень CD4 Т-лімфоцитів ( $1,25 \pm 0,23$  тис./мкл проти  $0,82 \pm 0,05$  тис./мкл),  $p < 0,05$ . Відомо, що основними функціями CD4-клітин є допомога В-клітинам перетворюватися

в антитіл продукуючу плазматичну клітину. Молекули CD4 експресують на своїй поверхні Т-лімфоцити хелпери. Це основні регуляторні клітини імунної відповіді. CD4 виконують роль корецептору, стабілізуючи рецептори антиген презентуючої клітини та Т-хелпера під час антигенної презентації. Таким чином, недостатня активація макрофагальної системи у дітей основної групи компенсується підвищеною Т-хелперною активністю.

Рівень CD8 в обох групах не відрізнявся і становив  $0,71 \pm 0,13$  тис./мкл проти  $0,58 \pm 0,04$  тис./мкл,  $p > 0,05$ . Однак регуляторний показник у дітей основної групи був достовірно вище, ніж в групі порівняння ( $CD4/CD8 = 1,98 \pm 0,23$  проти  $1,54 \pm 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про підвищену хелперну активність у дітей основної групи.

Оцінюючи гуморальну ланку імунітету, можна зазначити, що в дітей основної групи достовірно вищий рівень імуноглобуліну А ( $1,63 \pm 0,21$  г/л проти  $1,18 \pm 0,1$  г/л),  $p < 0,05$ .

IgA є імуноглобуліном слизових оболонок. Підвищення його рівня у дітей основної групи на початку захворювання, підтверджує думку про напруженість системи місцевого імунітету. Відомо, що концентрація імуноглобулінів у сироватці крові є результатом різних процесів. З одного боку, рівень імуноглобулінів сироватки відображає реакцію периферичних лімфоїдних органів на антигенний подразник, з іншого – концентрація імуноглобулінів залежить від швидкості їх катаболізму різноманітними фагоцитуєчими клітинами [9, 11]. У дітей основної групи спостерігається також більш інтенсивне накопичення IgG ( $16,6 \pm 3,0$  г/л проти  $11,28 \pm 1,82$  г/л),  $p < 0,05$ . Підвищений рівень IgG у дітей основної групи свідчить про наявність специфічних антитіл, можливо й антигерпесвірусних, так як IgG є антитілом більш пізньої фази імунної відповіді. IgG синтезуються після первинної імунної відповіді, тобто IgM.

Також у дітей основної групи можна припустити більшу активацію В-лімфоцитів, ніж у дітей контрольної групи. Підвищений рівень імуноглобулінів може відображати не лише специфічний синтез антитіл на інфекцію, а поліклональну активацію В-лімфоцитів, що проявляється синтезом антитіл, специфічних до широкого спектру екзо- та ендотоксинів [8, 5].

Отже, виявлені зміни імунної відповіді у дітей основної групи (підвищений рівень еозинофілів, CD4 – клітин, регуляторного індексу, IgA, IgG) можна трактувати як напруженість в роботі імунної системи.

Протягом 9 місяців за дітьми основної і групи порівняння проводилось катамнестичне спостереження. Позитивний клінічний ефект різного ступеня виявлений в 100% дітей. Однак діти, які отримували Флавозид, достовірно менше мали рецидивів повторних гострих захворювань. Так, в перші три місяця в першій підгрупі захворіло 16% дітей проти 36,3% в другій ( $p < 0,05$ ), в наступні три місяці 6,6% проти 24,2% ( $p < 0,05$ ) і наступні три місяці 6,6% проти 30,3% відповідно.

Аналізуючи отримані результати повторного лабораторного обстеження дітей, в залежності від застосування Флавозида, виявлено, що діти,

які отримували імунну корекцію, мали достовірно нижчий рівень лейкоцитів крові  $6,7 \pm 0,53$  тис./мкл проти  $8,86 \pm 0,62$  тис./мкл відповідно, ( $p < 0,05$ ), який наближався до рівня умовно здорових дітей, проте підвищення рівня лімфоцитів спостерігалось у  $40,76 \pm 8,6\%$  дітей першої підгрупи проти  $21,5 \pm 7,9\%$  дітей, які не отримували даний препарат ( $p < 0,05$ ); рівень еозинофілів був значно нижчим у першій підгрупі й склав  $2,40\% \pm 1,14$  проти  $4,27\% \pm 1,1$  у дітей другої підгрупи ( $p < 0,05$ ). У дітей першої підгрупи рівень моноцитів підвищився і склав  $6,77 \pm 0,81\%$  проти  $5,08 \pm 0,63\%$  у дітей другої підгрупи, що свідчить про підвищення активності макрофагальної ланки імунної системи.

### Висновки

1. Таким чином, герпесвірусна інфекція викликає не тільки гострий інфекційний процес з токсичним ураженням клітинних структур різних органів і тканин, але й навіть у разі латентного перебігу сприяє змінам та порушенням імунної відповіді, визначає розвиток хронічних запальних захворювань, відіграє одну з основних ролей при рецидивуючому перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку із групи часто і тривало хворіючих.

2. При ГРВІ у дітей, інфікованих ННВ-6 у перші дні захворювання спостерігається супресія макрофагальної ефекторної ланки імунітету (системи

фагоцитів), що супроводжується низьким рівнем моноцитів в крові по відношенню до групи порівняння, збільшенням нестимульованого НСТ-тесту, який свідчить про функціональне подразнення фагоцитуєючих клітин.

3. У дітей, інфікованих ННВ-6, хворих на ГРВІ, в перші дні захворювання підвищується активність Т-клітинної ланки імунітету та цитотоксична спрямованість імунної відповіді на агресю неспецифічних збудників, а також відмічається виражений дисбаланс гуморальної ланки імунної системи з гіперпродукцією імуноглобулінів (А, М і G).

4. Використання в комплексному лікуванні і реабілітації препарату Флавозид, який має пряму протівірусну та імунотропну дію, значно зменшує число епізодів респіраторних захворювань, їх тривалість та кількість ускладнень. Флавозид є ефективним, зручним у застосуванні препаратом, який добре переноситься хворими та не має побічних явищ.

5. Враховуючи частоту виявлення ННВ-6 при різних соматичних захворюваннях у дітей раннього віку, можна рекомендувати практичним лікарям включати до плану обстеження дітей із рекурентними захворюваннями з тяжким перебігом ГРВІ, фебрильними судомами дослідження на антитіла до ННВ-6, за результатами якого коректувати терапію, що проводиться.

### Література

1. Аряев Н.Л. Частые и рецидивирующие болезни у детей: новая концепция / Н.Л. Аряев // Совр. педиатрия. – 2005. – № 3 (8). – С. 94-97.
2. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии / В.В. Бережной // Здоров'я України. – 2004. – № 23-24. – С. 8-10.
3. Зюзіна Л.С. Досвід використання протівірусних препаратів рослинного походження у дітей раннього віку з рекурентними захворюваннями / Л.С. Зюзіна, Т.І. Мизгіна, О.І. Ананевич // Український медичний альманах. – 2013. – Т.16. – № 2 (додаток). – С. 107-109.
4. Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, Н.Т. Романцев // Рекомендации для врачей. – СПб, 2006. – 95 с.
5. Крючко Т.О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Т.О. Крючко, О.М. Кінаш // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – № 3 (27). – С. 60-63.
6. Юлиш Е.И. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей, инфицированных внутриклеточными агентами / Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова, И.Г. Самойленко, С.Г. Гадецкая // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – № 3. – С. 20-26.
7. Юлиш Е.И. Метод дифференцированного подхода к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями при различных течениях персистирующих инфекций / Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, Б.И. Кривушев, С.Г. Гадецкая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1. – С. 20-29.
8. Юлиш Е.И. Етіопатогенетична терапія рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку на фоні різного перебігу персистуючих інфекцій / Е.І. Юліш, С.Г. Гадецька, І.В. Балічевцева, С.В. Ярошенко // Методичні рекомендації. – Донецьк, 2010. – 48 с.
9. Aghamohammadi A. The approach to children with recurrent infections [Text] / A. Aghamohammadi, H. Abolhassani, P. Mohammadinejad, N. Rezaei // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 89-109.
10. Bene M.C. Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children [Text] / M.C. Bene, G.C. Faure // Paediatr. Drugs. – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 223-228.
11. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China [Text] / Y. Zou [et al.] // World J. Pediatr. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 145-150.

УДК: [616-053.36: 616.98] – 085.322

### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТІВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ 6-ГО ТИПУ (ННВ-6)

Траверсе Г. М., Зюзіна Л. С., Ананевич О. І., Андрущенко І. І., Білан О. В.

**Резюме.** У статті представлені результати вивчення ефективності застосування протівірусних препаратів рослинного походження у дітей раннього віку з рекурентними захворюваннями на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції 6-го типу (ННВ-6). Показано, що персистенція ННВ-6 у дітей призводить до значного

зниження активності макрофагальної ланки імунітету і підвищення хелперної активності Т-лімфоцитів з активацією вироблення імуноглобулінів А,М,Г. Використання флавоноїдів дозволяє підвищити активність макрофагів, зняти напруження імунної системи і значно знизити захворюваність на ГРВІ у дітей раннього віку.

**Ключові слова:** діти з рекуррентними захворюваннями, флавоноїди, герпес 6-го типу (HHV-6).

**УДК:** [616-053.36: 616.98] – 085.322

### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РЕКУРРЕНТНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6-ГО ТИПА (HHV-6)**

**Траверсе Г. М., Зюзина Л. С., Ананевич Е. И., Андрущенко И. И., Билан Е. В.**

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения эффективности применения противовирусных препаратов растительного происхождения у детей раннего возраста с рекуррентными заболеваниями на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции 6-го типа (HHV-6). Показано, что персистенция HHV-6 у детей приводит к значительному снижению активности макрофагального звена иммунитета и повышению хелперной активности Т-лимфоцитов с активацией выработки иммуноглобулинов А,М,Г. Применение флавоноидов позволяет повысить активность макрофагов, снять напряжение иммунной системы и значительно снизить заболеваемость ОРВИ у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** дети с рекуррентными заболеваниями, флавоноиды, герпес 6-го типа (HHV-6).

**UDC:** [616-053.36: 616.98] – 085.322

### **EXPERIENCE OF USING ANTIVIRAL HERBAL MEDICATIONS IN INFANTS WITH RECURRENT DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION TYPE 6 (HHV-6)**

**Traverse G. M., Ziuzina L. S., Ananovich E. I., Andrushchenko I. I., Bilan E. V.**

**Abstract.** The research was based on observing 102 children who had repeatedly undergone in-patient treatment at the early childhood department of children's city clinical hospital of Poltava during 2013-2015 with reference to acute respiratory viral infections (ARVI) of complicated course (they formed the group of children with recurrent diseases) and 32 children with episodic ARVI, usually without complications. The age category of observed children ranged from 9 months to 3 years (average age – 1.9 years). The following complications were observed in children with recurrent diseases: acute obstructive bronchitis, laryngeal stenosis, pneumonia of viral and bacterial nature, acute herpetic stomatitis, lymphadenopathy, and lymphadenitis. In 63 (61.7%) infants with recurrent diseases, the presence of viral DNA of herpes virus type 6 (HHV-6) in the blood was laboratory-confirmed; these infants constituted the main group. The comparison group consisted of 32 children with episodic disorders in which blood tests for HHV-6 were negative.

In all children, the underlying disease was treated with antiviral drugs, symptomatic therapy, in complications – with antibiotics. 30 children of the main group (the first subgroup) received Flavozid and 33 children received treatment only according to the protocol (the second subgroup). Flavozid was prescribed under the following scheme: children up to 1 year – 0.5 ml 2 times a day; from 1 year to 2 years – 1 ml 2 times a day; 2 to 3 years: from the first to the third day – 1.5 ml, 2 times a day, since the fourth day – 3 ml, 2 times a day. For the effective suppression of replication of intracellularly persistent infections (activation of the infectious process), Flavozid therapy was administered for 3 months.

Analyzing the obtained results of repeated laboratory examination of children depending on the application of Flavozid, it was found that children who received immune correction had significantly lower levels of white blood cell count of  $6.7 \pm 0.53$  ths./mcl as against  $8.86 \pm 0.62$  ths./mcl respectively, ( $p < 0.05$ ) which was close to the level of healthy children against the raising level of lymphocytes was observed in  $40.76 \pm 8.6\%$  of children of the first subgroup against  $21.5 \pm 7.9\%$  of children who did not receive the medication ( $p < 0.05$ ); the level of eosinophils was significantly lower in the first subgroup and amounted to  $2.40 \pm 1.14\%$  as against  $4.27 \pm 1.1$  in children of the second subgroup ( $p < 0.05$ ). In children of the first subgroup, the level of monocytes level increased and amounted to  $6.77 \pm 0.81\%$  as against  $5.08 \pm 0.63\%$  in children of the second subgroup, indicating the increased activity of macrophage link of the immune system.

Thus, herpes virus infection not only causes an acute infectious process with toxic damage of cellular structures of various organs and tissues, but also even in case of latent flow contributes to changes and disturbances of the immune response, determines the development of chronic inflammatory diseases, plays a major role in recurrent course of respiratory infections in young children from the group of frequently and chronically ill patients. Taking into account the frequency of HHV-6 detection in different somatic diseases in young children, one can recommend the practitioners to include the tests for antibodies to HHV-6 into the plan of examination of children with recurrent diseases with severe acute respiratory viral infection and febrile convulsions, and subsequently adjust the therapy to the results of these tests.

**Keywords:** children with recurrent diseases, flavonoids, herpes virus type 6 (HHV-6).

*Рецензент – проф. Похилько В. І.*

*Стаття надійшла 02.03.2016 року*