

Сучасний перебіг вітряної віспи у дітей та можливості лікування за допомогою ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон)

Автори: С.О. КРАМАРЕВ, Л.О. ПАЛАТНА, О.В. ВИГОВСЬКА, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, О.В. ГОЛОВАЧ, Міська дитяча клінічна інфекційна лікарня, м. Київ

Рубрики: Інфекційні захворювання, Педіатрія/Неонатологія, Епідеміологія

Розділи: Довідник фахівця

Щороку в світі реєструється 80–90 мільйонів випадків вітряної віспи (ВВ). Звичайно захворювання має доброякісний перебіг, та в 1 випадку з 50 спостерігаються ускладнення. У структурі ускладнень ВВ превалюють вторинні бактеріальні інфекції шкіри, пневмонії, ураження ЦНС. Частота енцефаліту, що частіше проявляється церебелярною атаксією, становить близько 1 на 4000 випадків вітряної віспи. Пневмонія може бути як первинною вірусною, так і мати бактеріальну природу. Летальність при ВВ серед дітей 1–14 років у світі становить близько 2 на 100 000 випадків [1, 5, 6].

89,1 % всіх випадків ВВ, що потребують госпіталізації, реєструються у первісно здорових дітей [4]. У Франції у 1998 р. у 92,5 % пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу ВВ, не було виявлено фактора — предиктора ускладненого перебігу інфекції, що би міг обумовити тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність в анамнезі порушень імунітету, інфікованості ВІЛ тощо) [3].

В Україні щороку хворіють на вітряну віспу близько 150 тис. людей, 75 % із них діти. Середньотяжкий, тяжкий та ускладнений перебіг захворювання, за даними літератури, є характерним для пацієнтів віком понад 14 років та для дітей першого року життя [4].

Ми провели ретроспективний аналіз 404 історій хвороби дітей із ВВ, які проходили стаціонарне лікування в клініці дитячих інфекцій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом 2001–2006 років.

Вік хворих коливався від 1 місяця до 15 років ($6,9 \pm 4,5$ року), серед них було 58,2 % хлопчиків та 41,8 % дівчаток. Вікову структуру подано у табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл дітей за статтю та віком

Вік хворих	Хлопчики		Дівчата		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–12 міс.	15	3,7	7	1,7	22	5,4
1–3 роки	20	5,0	21	5,2	41	10,1
3–7 років	83	20,5	20	5,0	103	25,5
7–15 років	117	29,0	121	30,0	238	58,9
Усього	235	58,2	169	41,8	404	100,0

З наведених у табл. 1 даних видно, що переважну більшість хворих (82,9 %) склали діти дошкільного та шкільного віку.

Діагноз переважно встановлювався на підставі клінічних та епідеміологічних даних. Діагноз підтверджувався за допомогою лабораторних методів: полімеразна ланцюгова реакція та імуноферментний аналіз (IgM чи зростання IgG). Майже у всіх дітей перебіг захворювання відбувався у типовій формі і тільки у чотирьох хворих спостерігались атипові форми ВВ: у двох — бульозна форма, по одному — геморагічна та пустульозна форми.

Тяжкість захворювання оцінювали за ступенем вираженості основних синдромів (інтоксикаційний, екзантема), наявністю ускладнень. Розподіл хворих за віком та тяжкістю наведено в табл. 2. Як видно з поданих даних, у госпіталізованих дітей переважала середньотяжка форма (68,3 %), майже у третини було визначено тяжкий перебіг (24,8 %), а хворих із легкою формою було лише 6,9 %. Більшість легких форм ВВ лікується амбулаторно і до стаціонару діти потрапляли переважно за епідеміологічними показаннями. Частота легких та середньотяжких форм у різних

вікових групах була майже однаковою ($p > 0,05$), а тяжкі форми частіше зустрічались у дітей 7–15 років ($p < 0,05$ порівняно з групою 0–12 місяців та 3–7 років).

Таблиця 2. Розподіл хворих за віком та тяжкістю захворювання

Вік хворих	Форма захворювання					
	Легка		Середня		Тяжка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–12 міс.	2	9,1	17	77,3	3*	13,6
1–3 роки	1	2,1	33	70,2	13	27,7
3–7 років	12	7,4	120	73,6	31#	19,0
7–15 років	13	7,6	106	61,6	53*,#	30,8
Усього	28	6,9	276	68,3	100	24,8

Перебіг захворювання в більшості хворих був сприятливий, проте у 21,3 % дітей спостерігались ускладнення. Перелік ускладнень ВВ та їх частота у різних вікових групах наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Ускладнення вітряної віспи

Ускладнення	Вік хворих				Усього	
	0–12 міс.	1–3 роки	3–7 років	7–15 років	Абс.	%
Енцефалічна реакція	0	10	6	3	19	4,7
Пневмонія	0	0	8	11	19	4,7
Енцефаліт	0	1	6	6	13	3,2
Піодермія	1	1	6	5	13	3,2
Стоматит	2	1	3	2	8	2,0
Абсцес/флегмона	0	1	0	7	8	2,0
Лімфаденіт	0	0	1	1	2	0,5
Геморагічний синдром (тромбоцитопенія)	0	0	1	1	2	0,5
Серозний менінгіт	0	0	0	1	1	0,2
Міокардит	0	0	1	0	1	0,2
Артрит	0	1	0	0	1	0,2

Частота ускладнень була найвищою в групі дітей від 1 до 3 років (31,9 %), найрідше вони зустрічались у немовлят (13,6 %). У пацієнтів 3–7 та 7–15 років ускладнення виявлялись з майже однаковою частотою (19,6 та 21,5 % відповідно).

Серед ускладнень частіше зустрічались енцефалічна реакція, енцефаліт, пневмонія, піодермія, стоматит, абсцеси та флегмони м'яких тканин.

Енцефалічна реакція спостерігалась переважно в дітей 1–3 років, дещо рідше — у більш старшому віці і жодного разу не відмічалась у немовлят. Ускладнення розвивалось у перші 2–3 доби від початку захворювання на висоті інтоксикації і проявлялось короткочасним пригніченням свідомості, судомами, швидкоминущими вогнищевими неврологічними розладами. Зміни у спинномозковій рідині були відсутні. На фоні симптоматичної та підтримуючої терапії ці клінічні прояви протягом доби набували зворотного розвитку.

Пневмонія та енцефаліт також ускладнювали перебіг захворювання переважно у дітей віком понад 3 роки і не виявлялись у дітей до 1-го року життя. Запалення легень підтверджувалося рентгенологічним дослідженням. Ускладнення виявлялось на 4–10-й день хвороби, супроводжувалося погіршенням загального стану, посиленням інтоксикації, змінами в гемограмі (нейтрофільний лейкоцитоз) і розцінювалось як асоційоване з вторинною інфекцією. Переважно це були вогнищеві пневмонії середнього ступеня тяжкості, що не потребували інтенсивної терапії. На фоні антибактеріальної терапії у всіх хворих відмічалась позитивна динаміка з повним одужанням.

Енцефаліт спостерігався у 13 (3,2 %) випадках. В 11 хворих ускладнення розвивалось з 6-го по 14-й день від початку захворювання і супроводжувалося ураженням мозочкових структур з характерною симптоматикою координаційних розладів. У трьох хворих окрім вогнищеві симптоматики був виражений менінгеальний синдром. Порушення вітальних функцій у всіх цих пацієнтів не спостерігалось, інтенсивної терапії вони не потребували, одужання відбувалось на 2–4-му тижні. У 2 дітей енцефаліт супроводжувався ураженням півкуль мозку (підтверджено при проведенні магнітно-резонансної томографії). Перебіг захворювання в цих випадках був тяжкий, супроводжувався проявами набряку-набухання головного мозку, тривалими розладами свідомості, вогнищевою неврологічною симптоматикою і потребував проведення інтенсивної терапії.

Гнійні ускладнення з боку слизових оболонок та шкіри спостерігалися в усіх вікових групах. Вони потребували проведення місцевої терапії та в більшості випадків системної антибактеріальної терапії.

Абсцеси та флегмони м'яких тканин виявлялись переважно у дітей шкільного віку. Всі хворі були консультовані хірургом, отримували системну антибактеріальну, місцеву терапію і в окремих випадках хірургічне лікування.

Практично в усіх пацієнтів (99,5 %) захворювання закінчувалось одужанням, проте у двох хворих (0,5 %) воно призвело до летального кінця. Вік хворих становив 7 місяців та 5 років. Обидва хворі були вихованцями будинку дитини, мали множинні уроджені вади розвитку. На фоні ВВ у цих дітей відбулася генералізація інфекції з декомпенсацією життєво важливих функцій організму з розвитком поліорганної недостатності, що в результаті призвело до несприятливого результату захворювання.

І.В. Лоскутовою (2006) було встановлено, що існує прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю ВВ, виникненням ускладнень при ній та концентрацією інтерферонів α та γ у крові [2].

Враховуючи вищевикладене, ми застосували у комплексному лікуванні ВВ у дітей препарат Ліпоферон («Вектор-Медика», РФ), що є ліпосомальною формою рекомбінантного інтерферону альфа-2b.

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності препарату Ліпоферон при ВВ у дітей. Препарат призначали перорально. Дози препарату визначали, виходячи з розрахунку 1 млн МО/м² площі тіла. Орієнтовні дози препарату у дітей при вітряній віспі склали: у дітей віком до 1 року — 250 тис. МО; від 1 до 3 років — 500 тис. МО; від 3 до 10 років — 500 тис. МО — 1 млн МО; від 10 до 15 років — 1 млн МО — 1,5 млн МО; понад 15 років — 1,5 млн МО.

Кратність введення препарату становила 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Тривалість курсу лікування — 5–7 днів.

Оцінювання ефективності лікування проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних симптомів захворювання: інтоксикаційного синдрому (слабкість, головний біль, зниження апетиту, анорексія), тривалість лихоманки, тривалість періоду висипання. Контроль загального аналізу крові здійснювали під час госпіталізації хворих та через тиждень після проведеного курсу лікування.

Під спостереженням знаходилося 33 дитини, хворі на ВВ, віком від 4 місяців до 15 років. Серед них хлопчиків було 78,8 % (26 дітей), дівчаток — 21,2 % (7 дітей). Дітей 1-го року життя було 18,2 % (6 дітей), віком 1–7 років — 39,4 % (13 дітей), 7–15 років — 42,4 % (14 дітей). У 84,8 % пацієнтів (28 дітей) був встановлений середньотяжкий перебіг захворювання, у 9,1 % хворих (3 дитини) перебіг захворювання був визначений як легкий, у 6,1 % (2 дітей) — як тяжкий.

Всі діти з ВВ були розподілені на дві групи. 1-шу групу склали 18 пацієнтів, які отримували стандартну терапію згідно з Протоколами діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354). 2-гу групу склали 15 пацієнтів, які разом зі стандартною терапією додатково отримували препарат Ліпоферон.

Суттєвих відмінностей у розподілі хворих за віком, статтю серед 1-ї та 2-ї групи не було, що свідчить про відсутність відмінностей у підібраних групах за статтю, віком для наступного порівняльного оцінювання ефективності лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначались середні показники (t-тест Стьюдента) та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Різницю частот визначали за методом оцінювання різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Оцінювання ефективності різних схем лікування ВВ проводили на підставі дослідження динаміки основних клінічних симптомів захворювання, що наведено в табл. 4.

Таблиця 4. Динаміка основних клінічних симптомів ВВ у дітей при різних методах лікування (абсолютна кількість хворих дітей, у яких виявлявся клінічний симптом)

Клінічні симптоми	При госпіталізації		2-й день від початку лікування		3-й день від початку лікування		5-й день від початку лікування	
	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15
В'ялість	12	9	9	6	2	0	0	0
Зниження апетиту	12	5	6	0*	1	0	0	0
Блідість шкіри	17	12	11	8	5	2	4	0*
Лихоманка	17	11	16	8	13	4*	2	0
Головний біль	3	2	2	0	1	0	0	0

Примітка: * — вірогідність різниці між показниками у дітей першої і другої групи ($p < 0,05$).

Із даних, наведених у табл. 4, видно, що в дітей 2-ї групи, у комплексну терапію ВВ яких був включений препарат Ліпоферон, відмічалось порівняно з дітьми 1-ї групи більш швидке зникнення симптомів інтоксикаційного синдрому: лихоманки ($p < 0,05$), зниження апетиту ($p < 0,05$), блідості шкіри ($p < 0,05$).

У табл. 5 наведено динаміку провідного клінічного симптому ВВ — екзантеми (тривалість періоду висипань).

Таблиця 5. Тривалість екзантеми при ВВ у дітей при різних методах лікування

Клінічний симптом	При госпіталізації		2-й день від початку лікування		3-й день від початку лікування		4-й день від початку лікування		5-й день від початку лікування		6-7-й день від початку лікування	
	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15	1-ша група, n = 18	2-га група, n = 15
Кількість дітей, які мали епізоди висипань на шкірі	18	15	17	15	13	8	6	2	5	0*	2	0

Примітка: * — вірогідність різниці між показниками у дітей першої і другої групи ($p < 0,05$).

Із даних, наведених у табл. 5, видно, що у дітей 2-ї групи порівняно з дітьми 1-ї групи відмічалось вірогідне скорочення тривалості періоду висипань при ВВ ($p < 0,05$).

На час проведення досліджень небажаних побічних ефектів Ліпоферону відзначено не було.

Висновки

1. Включення препарату Ліпоферон до комплексної терапії вітряної віспи в дітей сприяє більш швидкій нормалізації основних клінічних проявів захворювання, скорочує тривалість періоду висипань.
2. Ліпоферон є безпечним препаратом при лікуванні вітряної віспи в дітей.

Список літератури

1. Крамарев С.О. Інфекційні хвороби. Клінічні лекції. — Київ: Моріон, 2003. — 480 с.
2. Лоскутова І.В. Вплив антраля та амізону на інтерферогенез у хворих на тяжкі та ускладнені форми вітряної віспи // Український медичний альманах. — 2006. — № 1. — С. 12-14.
3. Boelle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: hospitalization and mortality rates // *Epidemiol. Infect.* — 2002. — V. 129. — P. 599-602.
4. Galil K., Brown C., Lin F., et al. Hospitalization for Varicella in the United States, 1988 to 1999 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — V. 21. — P. 931-935.
5. Lichenstein R. Pediatrics, Chicken Pox or Varicella // www.emedicine.com, June 13, 2006.
6. Parang N. Mehta. Varicella // www.emedicine.com, July 26, 2006.