

С.А. Крамарев¹, А.И. Гриневич², О.Б. Тонковид³, О.В. Выговская¹
Мета-анализ результатов клинических исследований
эффективности флавоноидов при вирусных
и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Госинформнауки Украины, г. Киев

³НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. В работе приведены данные мета-анализа клинических исследований влияния флавоноидов на эффективность снижения лихорадки и интоксикационного синдрома при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей. Проведенный мета-анализ с участием 2699 детей подтверждает эффективность и безопасность применения препаратов, которые содержат флавоноиды – протекфлазид, иммунофлазид, флавозид (НПК «Экофарм», Украина), и доказывает противорецидивную активность указанных лекарственных средств.

Ключевые слова: протекфлазид, иммунофлазид, флавозид, мета-анализ, вирусное заболевание, дети, интоксикационный синдром, лихорадка.

Введение

Вирусные и вирусно-бактериальные заболевания – наиболее широко распространенная и самая актуальная патология детского возраста, которая занимает ведущее место в структуре детской патологии. Заболевания характеризуются полиорганным тропизмом, вызывают поражение практически всех органов и систем организма ребенка: органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной системы и др. При этом, у детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более тяжелое течение заболеваний, с частым развитием серьезных осложнений и хронизацией патологии.

Лечение вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний должно быть комбинированным, этиопатогенетическим, способствовать профилактике рецидивов

и осложнений, быть эффективным, безопасным и учитывать особенности детского организма.

К лекарственным средствам, обладающим комбинированными свойствами и имеющим одновременно противовирусную и иммунокорректирующую активность, доказанную эффективность и безопасность, относятся препараты, которые содержат флавоноиды диких злаков щучки дернистой (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) ивейника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.): протекфлазид, иммунофлазид и флавозид (НПК «Экофарм», Киев, Украина).

Доклинические и клинические исследования, проведенные в различных научно-исследовательских институтах и клиниках, доказали наличие у препаратов, содержащих флавоноиды, прямого противовирусного, иммунотропного, апоптоз модулирующего и антиоксидантного

Таблица 1

Идентификатор публикаций, нозология, количество включенных в мета-анализ детей согласно результатам исследований

№	Идентификатор	Нозология	Количество детей
1	Т.А. Крючко, 2002	Нейроинфекция	20
2	И.А. Шаповалова, 2003	Ангина	220
3	Т.А. Никифорова, 2004	Эпштейн–Барр вирусная инфекция	26
4	А.И. Глей, 2005	Инфекционный мононуклеоз	27
5	Е.В. Усачова, 2005	Инфекционный мононуклеоз	38
6	Е.Е. Чернышева, 2005	Герпесвирусная инфекция	199
7	С.В. Герасимов, 2006	Герпетический гингивостоматит	38
8	Т.А. Крючко, 2006	Герпесвирусная инфекция	62
9	С.В. Герасимов, 2007	Герпетический гингивостоматит	36
10	Е.И. Юлиш, 2007	Рецидивирующий обструктивный бронхит	105
11	Ю.П. Харченко, 2007	Инфекционный мононуклеоз	60
12	С.А. Крамарев, 2007	Герпесвирусная инфекция	80
13	С.А. Крамарев, 2008	Эпштейн–Барр вирусная инфекция	35
14	Т.А. Крючко, 2008	Герпесвирусная инфекция	58
15	С.А. Крамарев, 2008	Эпштейн–Барр вирусная инфекция	35
16	М.П. Прохорова, 2008	ОРВИ	35
17	Е.И. Юлиш, 2008	Герпесвирусная инфекция	350
18	А.П. Волосовец, 2008	ОРВИ	35
19	Е.И. Юлиш, 2009	ОРВИ	80
20	П.И. Сиченко, 2009	ОРВИ	120
21	С.С. Турлибеков, 2011	Цитомегаловирусная инфекция	48
22	Ф.М. Шамсиев, 2011	Острая пневмония	169
23	Е.И. Юлиш, 2011	Герпесвирусная инфекция	130
24	С.А. Крамарев, 2011	Эпштейн–Барр вирусная инфекция	60
25	Е.И. Юлиш, 2011	Герпесвирусная инфекция	130
26	А.А. Зализюк, 2011	Негоспитальная пневмония	120
27	С.А. Крамарев, 2012	Герпесвирусная инфекция	80
28	Н.И. Токарчук, 2012	ОРВИ и грипп	50
29	Е.И. Юлиш, 2013	Герпесвирусная инфекция	140
30	С.А. Крамарев, 2014	Инфекционный мононуклеоз	243
	Всего		2 699

действий. Такая фармакодинамика препаратов обуславливает целесообразность их назначения для лечения острых, латентных и хронических форм вирусных и вирусно-бактериальных инфекций.

Цель работы: для подтверждения эффективности снижения флавоноидами интоксикационного синдрома и лихорадки при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей и формирования доказательной базы, провести мета-анализ клинических исследований и отдаленных результатов применения протекфлазида, иммунофлазида и флавозида по следующим параметрам: дети без ограничений по возрасту, инфекционные заболевания вирусной и вирусно-бактериальной этиологии, наличие интоксикационного синдрома и лихорадки.

Материал и методы исследования

В мета-анализ было включено 30 клинических исследований с участием в общей сложности 2 699 детей в возрасте от 3-х дней до 18 лет, за период с 2002 года по 2014 год. Отобранные 30 публикаций результатов когортных клинических исследований соответствовали критериям поиска. При первичном отборе не все исследования соответствовали классическим требованиям мета-анализа в связи с отсутствием группы сравнения, часть исследований была представлена как когортные исследования без группы сравнения. В связи с этим для оценки эффективности препаратов, содержащих флавоноиды, у детей с лихорадкой и интоксикационным синдромом в мета-анализ были включены только исследования с группой сравнения. На основании отобранных исследований составлен идентификатор публикаций, который включает основного автора, год публикации, нозологию, количество детей, принимающих флавоноиды (табл. 1). Базируясь на оценках эффективности влияния флавоноидов на температуру тела и интоксикационный синдром у детей при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях, полученных в отдельных исследованиях, нами проведено обобщение и количественную оценку клинических эффектов в виде мета-анализа с оценкой статистической значимости результатов. Для статистического анализа использована лицензионная версия статистического пакета Stat 12.

Результаты исследований и их обсуждение

Для оценки частоты нормализации температуры тела в течение периода наблюдения отобрано пять исследований, которые соответствовали критериям анализа. Эти исследования включали детей со следующими видами патологии: Эпштейн–Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция), инфекционный мононуклеоз и герпесвирусная инфекция. Учитывая разные нозологии и тяжесть заболевания, важным аспектом являлась нормализация температуры тела на контрольных точках наблюдения. В исследованиях зарегистрировано постепенное снижение лихорадки без существенного изменения направленности динамики. Статистически значимые различия по нормализации лихорадки на контрольных точках наблюдения между основной и контрольной группой выявлены не во всех исследованиях. В исследовании Т.А. Никифоровой и соавт, 2004 г. показана тенденция к более высокой частоте нормализации температуры на фоне приема флавоноидов против контрольной группы — отношение шансов OR=3,5 (95%CI: 0,7–17,8), p=0,126 [14]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., проведенном в 2012 г., при герпесвирусной инфекции результаты в группах сопоставимы: OR=1 [10]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., проведенном в 2014 г., при инфекционном мононуклеозе выявлены

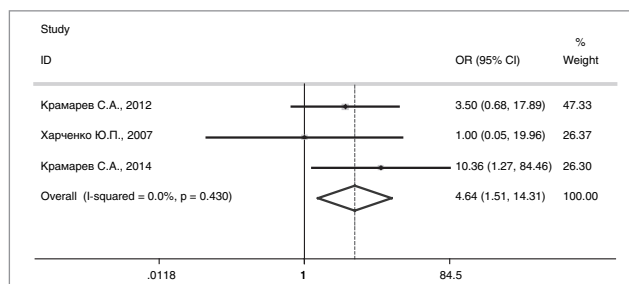


Рис.1. Мета-анализ вероятности устранения лихорадки на этапе завершения исследования или контрольных точек наблюдения (оценка отношения шансов у детей с вирусными заболеваниями)

статистически значимые различия и более благоприятные результаты в основной группе: OR=10,4 (95%CI: 1,2–84,4), p=0,012 [8]. Оценка гетерогенности модели: I²=0,0%, p=0,430, что свидетельствует о гомогенности эффектов увеличения частоты устранения лихорадки по разным исследованиям. Интегральная оценка отношения шансов свидетельствует о статистически значимом повышении вероятности нормализации температуры у детей на фоне приема препаратов флавоноидов в 4,64 раза по сравнению с контрольной группой базовой терапии: OR=4,64 (95% CI: 1,5–14,3). Полученные гетерогенные результаты свидетельствуют о чувствительности частоты нормализации температуры тела к параметрам тяжести и нозологии заболевания, но не выявлена зависимость от дозировки и лекарственной формы препарата (рис. 1).

По результатам экспертной оценки первичных результатов исследований по критерию частоты выявления синдрома интоксикации на контрольных точках наблюдения было отобрано пять исследований: два когортных и три сравнительных. В мета-анализ включены только сравнительные исследования, которые свидетельствуют о существенном повышении вероятности купирования синдрома интоксикации у детей при приеме исследуемых препаратов по сравнению с контрольной группой: С.А. Крамарев и соавт., 2012 г. — OR=9,0 (95%CI: 0,6–143,9), p>0,05 [10]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. — OR=8,8 (95%CI: 1,9–40,8), p<0,01 [8]; Ю.П. Харченко и соавт., 2007 г. — OR=1,25 (95%CI: 0,1–22,9), p>0,05 [25]. Интегральная оценка свидетельствует о существенном повышении (отношение шансов OR=6,6 (95%CI: 2,0–21,1), p<0,01) эффективности терапии, что проявляется в купировании синдрома интоксикации у детей при приеме флавоноидов. Оценка гетерогенности модели: I²=0,0%, p=0,486, что свидетельствует о гомогенности эффектов повышения частоты устранения синдрома интоксикации по разным исследованиям (рис. 2). Когортные клинические исследования без группы сравнения подтверждают эффектив-

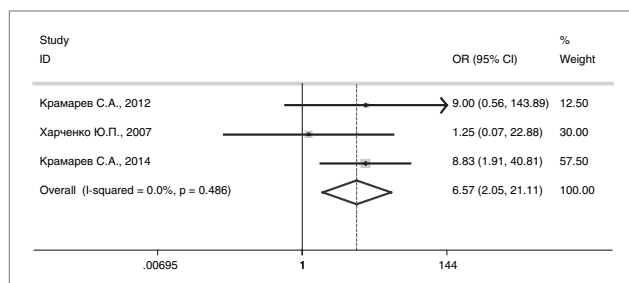


Рис. 2. Мета-анализ вероятности устранения синдрома интоксикации (оценка отношения шансов OR) у детей с вирусными заболеваниями

ность флавоноидов по устранению синдрома интоксикации у детей: С.А. Крамарев и соавт., 2008 г. отмечают, что нормализация за 14 дней зарегистрирована у 55,0% больных с хронической ЭБВ-инфекцией [11]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. — нормализация на 14 день выявлена у 73,3% больных инфекционным мононуклеозом [8]. Т.А. Крючко и соавт., 2006 г. зарегистрировали улучшение общего состояния более чем у трети больных за счет уменьшения симптомов интоксикации уже на пятые сутки лечения флавоноидами [12]. П.И. Сичненко и соавт., 2009 г. выявили на фоне проводимого лечения флавоноидами уменьшение интоксикации у 90% больных детей уже на 2–3 день лечения [21]. В исследовании А.А. Зализюк, 2011 г. [7] в группе детей, получавших флавоноиды, имело место сокращение интоксикационного синдрома (6,67±0,32 суток, против 10,7±0,8 суток в группе сравнения, $p < 0,05$) (рис. 2).

Существенно чаще встречается информация по сравнительному анализу длительности лихорадки и интоксикационного синдрома у детей на фоне приема исследуемых препаратов. Мета-анализ длительности лихорадки включал 10 исследований по следующим нозологиям: грипп, ОРВИ, ангина, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции. Во всех представленных ниже исследованиях отмечалось сокращение длительности лихорадки на фоне приема препаратов флавоноидов по сравнению с контрольной группой (базовая терапия). Среднее время сокращения длительности лихорадки составило 3,1 дня со значительными колебаниями по отдельным исследованиям: С.А. Крамарев и соавт., 2012 г. — $\Delta = -1,4$ дня [10], С.В. Герасимов и соавт., 2006 г. — $\Delta = -5$ дней [6]; С.С. Турлибеков, 2011 г. — $\Delta = -2,5$ дня [24]; С.В. Герасимов, 2007 г. — $\Delta = -2$ дня [2]; Ю.П. Харченко и соавт., 2007 г. — $\Delta = -5$ дней [25]; Е.И. Юлиш, 2008 г. — $\Delta = -1,29$ дня [19]; Е.И. Юлиш и соавт., 2009 г. — $\Delta = -6,4$ дня [15]; Н.И. Токарчук и соавт., 2012 г. — $\Delta = -4,6$ дня [23]; И.А. Шаповалова, 2002 г. — $\Delta = -1,3$ дня [27]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. — $\Delta = -1,4$ дня [8]. Оценка гетерогенности модели: $I^2 = 93,5\%$, $p = 0,0001$, что свидетельствует о гетерогенности эффектов сокращения длительности лихорадки по разным исследованиям.

Показатель «размер эффекта» (effect size) послужил основой анализа изменения количественных показателей и их сравнительной оценки. В литературе этот показатель встречается под названием «стандартизированная разность средних» (SMD). Стандартизированная разность средних используется в качестве результативной статистики в мета-анализе, когда исследования оценивают результат, но измерения представлены в различных еди-

ницах или имеют различный абсолютный размер динамики и вариабельности показателей. В таком случае необходимо стандартизировать результаты исследований в едином масштабе, прежде чем они могут быть объединены. Стандартизированная средняя разность отражает величину эффекта, полученную в результате вмешательства (приема препарата) в каждом исследовании с учетом вариабельности результатов при сравнении с контрольной группой, — т.е. оценку более значимого сокращения длительности лихорадки в основной группе (рис. 3).

Интегральный размер стандартизированной разности по длительности лихорадки составляет $SMD = -1,4$ (95%CI: $-1,6 - -1,3$), $p < 0,001$. Согласно Кокрановских рекомендаций (Paul D Ellis / The Essential Guide to EFFECT SIZES, — UK, Cambridge, 2010. — P. 41), если абсолютная величина стандартизированной разности (величина эффекта) превышает 0,8, мы можем говорить о выраженном эффекте — существенном превышении эффективности в основной группе по сокращению длительности лихорадки по сравнению с контрольной группой. Значительная неоднородность результатов (коэффициент гетерогенности $I^2 = 93,5\%$) может быть обусловлена различными параметрами исследований (тяжестью патологического процесса, различными диагнозами и т.д., рис.3).

Кроме длительности лихорадки важное клиническое значение имеет длительность интоксикационного синдрома. По данному параметру отобрано шесть когортных сравнительных клинических исследований, которые включали следующие нозологии: грипп, ОРВИ, негоспитальная пневмония, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекция. Среднее время сокращения длительности синдрома интоксикации по сравнению с контрольной группой составляет 3,1 дня со значительными колебаниями по отдельным исследованиям: С.А. Крамарева и соавт., 2012 г. — $\Delta = -3,3$ дня [10], Е.И. Юлиша и соавт., 2009 г. — $\Delta = -6,4$ дня [15]. Оценка гетерогенности модели: $I^2 = 96,0\%$, $p = 0,0001$, что свидетельствует о гетерогенности эффектов сокращения длительности интоксикационного синдрома по разным исследованиям.

Стандартизированная величина эффекта сокращения длительности синдрома интоксикации в основной группе на фоне приема испытуемых препаратов составляет $SMD = -1,84$ (95%CI: $-2,1 - -1,6$), $p = 0,0001$. По всем представленным исследованиям величина более выраженного эффекта снижения длительности синдрома интоксикации в основной группе является статистически значимой ($p < 0,05$) (рис. 4).

Лабораторными критериями проявления лихорадки и интоксикации является изменение показателей гемограм-

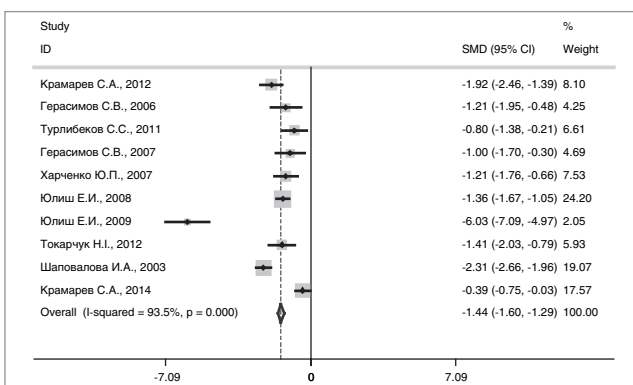


Рис.3. Мета-анализ длительности лихорадки у детей основной группы (протекфлазид, иммунофлазид, флавозид) по сравнению с контрольной группой (стандартизированная средняя разность детей с вирусными и вирусно-бактериальными заболеваниями)

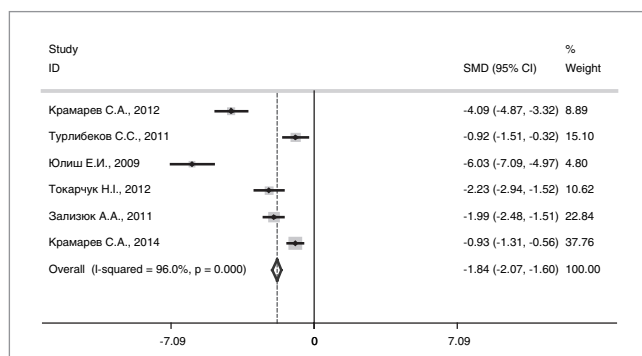


Рис. 4. Мета-анализ длительности синдрома интоксикации у детей основной группы (протекфлазид, иммунофлазид, флавозид) по сравнению с контрольной группой (стандартизированная средняя разность детей с вирусными и вирусно-бактериальными заболеваниями)

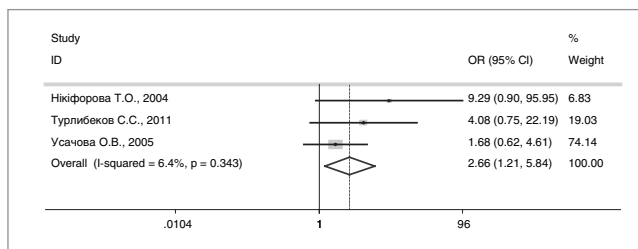


Рис. 5 Мета-анализ частоты нормализации количества лейкоцитов и лимфоцитов (оценка отношения шансов OR) у детей с герпесвирусными инфекциями

мы — лейкоцитоз и лимфопения. Нормализация этих показателей может служить оценкой преобладающей эффективности флавоноидов. Проведенный предварительный анализ позволил выделить три исследования, в которых можно сопоставить частоту нормализации уровня лейкоцитов и лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе (Е.В. Усачова и соавт., 2005 г. [4]), цитомегаловирусной инфекции (С.С. Турлибеков, 2011 г. [24]) и ЭБВ-инфекции (Т.А. Никифорова и соавт., 2004 г. [14]). На конец исследования в основной группе наблюдался высокий уровень нормализации указанных показателей: Т.А. Никифорова и соавт., 2004 г. — 92,9% больных [14], С.С. Турлибеков, 2011 г. — 91,3% [24], Е.В. Усачова и соавт., 2005 г. — 88,2% [4]. В группе сравнения восстановление нормального уровня лейкоцитов и лимфоцитов регистрировалось существенно реже (58,3%, 72,0%, 52,4% соответственно). Оценка гетерогенности модели: $I^2=6,40\%$, $p=0,343$, что свидетельствует о гомогенности эффектов повышения частоты нормализации уровня лейкоцитов и лимфоцитов по разным исследованиям (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении эффективности лечения при включении в схему терапии флавоноидов, что на момент завершения исследования проявляется в повышении вероятности нормализации уровней лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой (отношение шансов $OR=2,66$ (95%CI: 1,2–5,8), $p=0,015$) (рис. 5).

При включении флавоноидов в схему терапии вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний большое значение имеет не только повышение непосредственной клинической эффективности лечения. Актуальным аспектом являются отдаленные результаты лечения и частота рецидивов. Для оценки частоты рецидивов необходим длительный период наблюдения, который чаще встречается при когортных клинических исследованиях без группы сравнения. Проведенный анализ отдаленных результатов лечения в целом подтверждает преобладание эффективности схем лечения с включением флавоноидов (протефлазид, иммунофлазид, флавозид). В исследовании А.И. Глея, 2005 г. ($n=27$) отмечается отсутствие рецидивов в период наблюдения на протяжении полугода [3]. В исследовании Е.Е. Чернышевой, 2005 г. ($n=199$) купирование острых явлений инфекции отмечено у 67% детей, рецидивирующее течение хронической герпесвирусной инфекции переведено в латентное у 64% детей [26]. У всех наблюдаемых детей в 2,5 раза уменьшилось количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений [26]. Е.И. Юлиш и соавт., 2007 г. ($n=199$) отметили, что на фоне применения препаратов флавоноидов у детей с герпесвирусной инфекцией явления интоксикации обычно исчезали на первые и вторые сутки от начала лечения [17]. У детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом признаки интоксика-

ции исчезали преимущественно на вторые сутки от начала лечения, в течение шести месяцев показано полное отсутствие рецидивов обструктивного бронхита у половины детей из группы с активным течением инфекции и у 2/3 пациентов второй группы с латентным течением. Флавоноиды в комплексном лечении детей способствуют устранению острых признаков инфекции у 67% детей и переводу рецидивирующего течения заболевания в латентное у 64% больных [17]. Т.А. Крючко и соавт., 2008 г. ($n=58$) рекомендуют применение флавоноидов в качестве противорецидивного лечения герпесвирусной инфекции, результаты наблюдения демонстрируют, что у 17% больных не было зарегистрировано рецидивов заболеваний, у 27,8% больных не было рецидивов на протяжении первого года и отмечались 1–2 рецидива на протяжении второго года, у 41,4% больных отмечался один рецидив в год [13]. В исследовании С.А. Крамарева, 2008 г. ($n=35$) отмечалось достоверное уменьшение следующих клинических симптомов: интоксикации, нарушения функции ЦНС, аппетита, лихорадки, поражений носоглотки ($p<0,05$) через три месяца от начала лечения [1]. Данные А.П. Волосовца, 2007 г. ($n=35$) свидетельствуют о высокой эффективности лечения у 30 (85,7%) больных и умеренной эффективности у 5 (14,3%) больных с герпесвирусной инфекцией [20]. Е.И. Юлиш и соавт., 2011, 2013 гг. ($n=243$) через три месяца терапии у инфицированных герпесвирусами часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) отмечали достоверное (почти в 1,5 раза) снижение заболеваемости ОРВИ в течение года и в 1,4 раза уменьшение частоты осложнений, наблюдение (до 12 месяцев) ЧДБД, получавших флавоноиды, показало снижение частоты ОРВИ почти в три раза, сокращение длительности эпизода заболевания — в 1,5 раза, частоты осложнений — на 35% наряду с нормализацией показателей иммунитета [28,29]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., 2014 г. у детей уменьшились количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений после лечения флавоноидами [8].

Побочных явлений при применении исследуемых препаратов в описанных исследованиях не зарегистрировано. Также при клиническом применении препаратов не наблюдалось явлений, требующих снижения дозировки флавоноидов.

Выводы

1. Проведенный мета-анализ 30 клинических исследований с участием 2699 детей с вирусными, вирусно-бактериальными заболеваниями с наличием гипертермического и интоксикационного синдромов свидетельствует об эффективности и безопасности применения флавоноидов (протефлазид, иммунофлазид, флавозид) у детей.
2. Сравнительный анализ подтвердил преобладающую эффективность применения указанных лекарственных средств по всем исследуемым характеристикам — купированию лихорадки, интоксикационного синдрома, нормализации уровней лейкоцитов и лимфоцитов, снижению частоты рецидивов.
3. Побочные явления не обнаружены.
4. Не выявлено симптомов повышения температуры тела на фоне применения препаратов, содержащих флавоноиды.
5. Не отмечалось температурных реакций, требующих коррективки дозировки препаратов.
6. Не зарегистрированы клинически значимые отклонения лабораторных показателей на фоне применения схем терапии с исследуемыми веществами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Використання препарату «Флавозид» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей / С. О. Крамарев, О.В. Виговська, Л.О. Палатна [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2008. — Т. 20, № 3. — С. 111—114.
2. Герасимов С. В. Етіотропне лікування Флавозидом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку / С. В. Герасимов // Перинатол. и педиатрия. — 2007. — Т. 30, № 2. — С. 75—78.
3. Глей А. І. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр / А. І. Глей // Суч. інфекції. — 2005. — № 3/4. — С. 121—124.
4. Досвід використання препарату Протефлазид при інфекційному мононуклеозі у дітей / О. В. Усачова, О. М. Фірюліна, О. В. Анкіна, О. В. Самойленко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 192—194.
5. Ефективність препарату Флавозид у дітей з ГРВІ, ускладненою бронхообструктивним синдромом / М. П. Прохорова, О. П. Воловцев, С. П. Кривоустов, Н. Г. Бичкова // Эксперимент. і клін. медицина. — 2008. — № 4. — С. 129.
6. Ефективність Протефлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиті у дітей раннього віку / С. В. Герасимов, В. Н. Чирун, Н. В. Вітковська [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006 — Т. 26. — № 2. — С. 142—144.
7. Зализюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку: автореф. дис. ... спец. 14.01.10 «Педіатрія» / А. А. Зализюк. — Х., 2011. — 20 с.
8. Крамарев С. А. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Крамарев // Совр. педиатрия. — 2014. — Т. 59, № 3. — С. 1—8.
9. Крамарев С. А. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна—Барр вирусной инфекцией у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 39, № 5. — С. 1—6.
10. Крамарев С. А. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. — 2012. — Т. 53, № 4. — С. 1—8.
11. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Совр. педиатрия. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 103—108.
12. Крючко Т. О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — Т. 27. — № 3. — С. 60—63.
13. Крючко Т. О. До питань профілактики поствірусного синдрому втомлюваності у дітей з герпетично інфекцією / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. и педиатрия. — 2008. — Т. 33, № 1. — С. 111—115.
14. Нікіфорова Т. О. Клініко-імунологічна ефективність Протефлазиду у хворих на Епштейна—Барр-вірусну інфекцію / Т. О. Нікіфорова, В. Ф. Пюрик, О. Б. Дикій, Т. З. Кобрин // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2004. — С. 158.
15. Новые подходы к профилактике и терапии острых респираторных инфекций у детей раннего возраста, проживающих в домах ребенка / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, С. Г. Гадецкая [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 25, № 3. — С. 15—19.
16. Опыт применения Протефлазида в комплексной терапии нейротрофической инфекции у детей / Т. А. Крючко, И. Н. Несина, Е. С. Кошлакова, Ю. А. Костейко // Иммунол. и алергол. — 2002. — № 3. — С. 60.
17. Особенности терапии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, инфицированных внутриклеточными патогенами / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, С. Г. Гадецкая, С. И. Вакуленко // Совр. педиатрия. — 2007. — Т. 16, № 3. — С. 175—178.
18. Оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид» у детей с острой респираторной вирусной инфекцией с развитием обструктивного синдрома : отчет. — К., 2008. — 25 с.
19. Оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями : отчет. — К., 2008. — 76 с.
20. Оцінка ефективності і переносимості препарату Флавозид у дітей з герпесвірусними інфекціями : звіт. — К., 2007. — 50 с.
21. Січенко П. І. Застосування Імунофлазиду в лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку / П. І. Січенко, Н. П. Куропятник // Актуальні питання клін. медицини. — Суми : СумДУ, 2009. — С. 88.
22. Состояние иммунного статуса и эффективность Протефлазида в комплексной терапии детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH-инфекцией / Ф. М. Шамсиев, Н. Х. Мирсалихова, К. И. Алимова, Д. П. Таджиханова // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 36, № 2. — С. 39—41.
23. Токарчук Н. І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності. / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Совр. педиатрия. — 2012. — Т. 41, № 1. — С. 123—127.
24. Турлибеков С. С. Протефлазид в комплексной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / С. С. Турлибеков // Валеология. Астана. — 2011. — № 2. — С. 164—166.
25. Харченко Ю. П. Застосування препарату Флавозид при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченко, Г. А. Шаповалова // Совр. педиатрия. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 115—118.
26. Чернышева О. Е. Лечение и реабилитация детей с различным течением герпесвирусной инфекции / О. Е. Чернышева // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке : материалы науч.—практ. конф. — Донецк, 2005. — С. 9.
27. Шаповалова А.И. Применение Протефлазида в комплексной терапии и иммунореабилитации подростков с ангинами смешанной вирусно-бактериальной этиологии / И. А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. — Вип. 5 (44). — К.; Луганськ; Х., 2002. — С. 106—113.
28. Юлиш Е. И. Длительный субфебрилитет у детей. возможные причины и подходы к терапии / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 35. — № 1. — С. 67—72.
29. Юлиш Е. И. Персистирующие герпесвирусные и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих / Е. И. Юлиш, С. Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2013. — Т. 50, № 7. — С. 145—150.

Мета-аналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей

С.О. Крамарев¹, О.Й. Гриневич², О.Б. Тонковід³, О.В. Виговська¹

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

²Держінформнауки України, м. Київ

³НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. У роботі наведені дані мета-аналізу клінічних досліджень впливу флавоноїдів на ефективність зниження температури тіла та інтоксикаційного синдрому при вірусних і вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей. Проведений мета-аналіз за участю 2699 дітей підтверджує ефективність і безпечність застосування препаратів, які містять флавоноїди — протефлазид, імунофлазид, флавозид (НБК «Екофарм», Україна), та доводить протирецидивну активність вказаних лікарських засобів.

Ключові слова: протефлазид, імунофлазид, флавозид, мета-аналіз, вірусне захворювання, діти, інтоксикаційний синдром, лихоманка.

Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and viral-bacterial diseases in children**S.A. Kramarev¹, O.I. Grynevych², O.B. Tonkovid³, O.V. Vygovskaya¹**¹National medical university named after A.A. Bogomoltsa,²Gosinformnauki of Ukraine³National medical academy of postgraduate education named after P.L. Shupyk, Kiev, Ukraine

Summary. In the work shows a meta-analysis of clinical studies of the effect of flavonoids on the effectiveness of reducing fever and intoxication syndrome during viral and viral-bacterial diseases in children. A meta-analysis involving 2,699 children, confirms the efficacy and safety of drugs that contain flavonoids: proteflazidum, immunoflazidum, flavozid (Ukraine) and proves an anti activity of these drugs.

Key words: proteflazidum, immunoflazidum, flavozid, meta-analysis, viral diseases, children, intoxication syndrome, fever.

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.

Гриневич А.И. — д.мед.н., Госинформнауки Украины. E-mail: grynalex@gmail.com.; тел.(067)-321-31-91.

Тонковид О.Б. — к.мед.н., НМАПО им. П.Л. Шупика. E-mail: tonk@ukr.net; тел. (044)-278-77-78.

Выговская 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.

Статья поступила в редакцию 3.09.2014 г.