

Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение Украины
"Украинская медицинская стоматологическая академия"
Кафедра госпитальной педиатрии и
детских инфекционных болезней
36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23,
тел. (0532) 60-64-91


"УТВЕРЖДАЮ"
Директор по научной работе
ВГУЗУ «УМСА»
д. мед. н., проф. Грицай Н.М.

ОТЧЕТ
о проведении клинического исследования
«Оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид
у детей с хроническими гепатитами В и С»

Руководитель испытаний
Заведующая кафедрой госпитальной
педиатрии и детских инфекционных болезней
ВГУЗУ „Украинская медицинская
стоматологическая академия” МОЗ Украины
д.мед.н., профессор



Т.А.Крючко

2008

СПИСОК АВТОРОВ

Руководитель научно-исследовательской работы (НИР)
Заведующая кафедрой
госпитальной педиатрии и детских
инфекционных болезней ВГУЗУ
«Украинская медицинская
стоматологическая академия»,
д.мед.н., профессор

Ответственный исполнитель.
Ассистент кафедры госпитальной
педиатрии и детских
инфекционных болезней ВГУЗУ
„Украинская медицинская
стоматологическая академия”,
к.мед.н.

Ответственный исполнитель
Аспирант кафедры госпитальной
педиатрии и детских
инфекционных болезней ВГУЗУ
„Украинская медицинская
стоматологическая академия”

Т.А. Крючко (реферат, выводы)
ВГУЗУ «Украинская медицинская
стоматологическая академия», МОЗ
Украины



И.Н. Несина (раздел 14, список
литературы) ВГУЗУ «Украинская
медицинская стоматологическая
академия», МОЗ Украины



Ю. М. Кинаш (разделы 1-13)
ВГУЗУ «Украинская медицинская
стоматологическая академия», МОЗ
Украины



РЕФЕРАТ

Отчет об использовании НИР: 44 с, 27 таблиц, 2 рисунка, 25 источников.

Открытое контролируемое сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей, больных на хронические гепатиты В и С.

Целью этого исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид при хронических гепатитах В и С у детей.

Разработчик: ООО «НПК «Экофарм» (Украина).

Производитель: Коммунальное предприятие «Луганская областная «Фармация», фармацевтическая фабрика.

Задачи исследования:

- изучить эффективность исследуемого препарата у детей при лечении при хронических гепатитов В и С в стадии репликации и интеграции;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемого препарата.

Объект исследования – препарат Флавозид производства ООО «НПК «Экофарм» (Украина), дети, больные хроническим гепатитом В и С.

Представлены материалы по изучению эффективности и переносимости препарата Флавозид (ООО «НПК «Экофарм», Украина) у детей с хроническими гепатитами В и С. Ограниченные клинические испытания проведены в форме открытого исследования на 71 пациенте в возрасте от 3 до 16 лет, больных хроническими гепатитами В (n=47) и С (n=24).

Результаты клинических исследований позволяют сделать вывод, что препарат Флавозид (ООО НПК «Экофарм», Украина) имеет высокую эффективность и хорошую переносимость при применении в комплексной терапии хронических гепатитов В и С у детей.

Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит С, дети, клинические испытания, Флавозид.

Условия получения отчета: НИР, выполненная по заказу ООО НПК «Экофарм», Украина.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТ

- 1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ**
- 2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 3. ОБОСНОВАНИЕ**
- 4. ДИЗАЙН ИСПЫТАНИЯ**
- 5. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ**
- 6. ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ**
- 7. УСЛОВИЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИСПЫТАНИЯ**
- 8. ЛЕЧЕНИЕ**
- 9. ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ. СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ**
- 10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА.**
- 11. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА**
- 12. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ/ЯВЛЕНИЙ**
- 13. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПЫТАНИЯ**
- 14. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**
- 15. ВЫВОДЫ**
- 16. ЛИТЕРАТУРА**

1.Общая информация:

Заказчик: адрес, телефон	ООО НПК «Экофарм», Киев, просп. Московский, 9-в; г. Киев, 04073, Украина. Тел./факс.: 461-92-77
Клиническая база: адрес, телефон	ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» Кафедра госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Клиническая база: Полтавская областная детская клиническая – 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 34, (044)483-74-63, 483-74-84
Название испытания	Оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с хроническими гепатитами В и С
Препарат, который испытывается	Флавозид. Разработчик: ООО «НПК «Экофарм» (Украина) Производитель: Коммунальное предприятие «Луганская областная «Фармация», фармацевтическая фабрика.
Вид испытаний	Открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное
Методы обследования	1. Клиническое обследование: <ul style="list-style-type: none">▪ Регистрация жалоб пациента▪ Объективное исследование 2. Лабораторное исследование: <ul style="list-style-type: none">▪ общий анализ крови, мочи;▪ Биохимическое исследование – определение уровня общего билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ;▪ Серологическое исследование – определение маркеров вирусного гепатита В (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G, ДНК HBV) и вирусного гепатита С (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G, РНК HCV) методом ИФА и ПЦР;▪ Иммунологическое исследование – определение показателей интерферонового статуса (α- и γ-интерферонов в сыворотке крови) методом ИФА; 3. Инструментальное исследование – ультразвуковое исследование печени (критерии диагностики степени фиброза разработаны Писаревым А.Г., 2000 г).
Больные	Дети в возрасте от 3 до 16 лет, больные хроническими гепатитами В (n=47) и С (n=24).

Количество больных	<ul style="list-style-type: none"> • Общее количество обследованных пациентов – 71. Из них: с ХГВ – 47 детей, и ХГС – 24 ребенка. • 41 ребенок с ХГ вирусной этиологии, которые получали Флавозид.
Критерии эффективности	<ol style="list-style-type: none"> 1. Динамика клинических синдромов и симптомов (астено-вегетативный, диспептический, абдоминально-болевой, геморрагический, гепатомегалия, желтушность кожных покровов, субиктеричность склер). 2. Динамика биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, щелочная фосфатаза, ГГТП, и др.). 3. Динамика результатов серологического исследования (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G) и вирусного гепатита С (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G). 4. Динамика результатов ПЦР-исследования (DNA HBV, RNA HCV в крови).
График испытаний	<p>Дата начала испытаний: 12.12.2006 г. Дата завершения испытаний: 01.12.2007 г.</p>

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью этого исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с хроническими гепатитами В и С.

Разработчик: ООО «НПК «Экофарм» (Украина).

Производитель: Коммунальное предприятие «Луганская областная «Фармация», фармацевтическая фабрика.

Задачи исследования:

- изучить эффективность исследуемого препарата у детей при лечении хронических гепатитов В и С в стадии репликации и интеграции;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемого препарата.

3. ОБОСНОВАНИЕ

Хронические гепатиты (ХГ) вирусной этиологии продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем детской гастроэнтерологии. Это определяется значительной распространенностью и нередко развитием тяжелых осложнений - цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, низкой эффективностью лечения, которое часто приводит к инвалидизации, а иногда и к смерти больных [О.М. Лукьянова, Ю.В. Белоусов, М.Ф. Денисова]. Согласно данным ВОЗ ХГ входят в первый 10 причины смертности населения [Everhart J.E.,1996]. В структуре общей заболеваемости и смертности неуклонно возрастает число хронических поражений печени среди лиц молодого возраста. В целом, в Украине за последние пять лет заболеваемость хроническими гепатитами выросла на 76,6%, циррозом печени – на 75,6%.

Распространенность хронических гепатитов вирусной этиологии за период с 1999 по 2003 год увеличилась с 0,04‰ до 0,39‰, а цирроза печени - на 59,6%. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 50 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В. Оставаясь на протяжении продолжительного времени не диагностированными, вирусные гепатиты – основной резервуар инфекции, которая надежно сохраняет вирус как биологический вид [Шахгильдян И.В., 1999]. Каждый год в мире на 100 новорожденных - один инфицированный вирусом гепатита В [Соринсон С.Н.,2000].

Проблема лечения хронических гепатитов вирусной этиологии у детей и подростков приобретает все большей актуальности, но остается нерешенной. Перспективным направлением в решении данной проблемы является изучение иммунного статуса больных данного контингента, в частности – исследование цитокинового профиля, который даст возможность разработать эффективные средства этиопатогенетического лечения. Расширяется представление об участии цитокинов в эмбриогенезе, регенерации, гемопоэзе, обеспечении нормальной функции всех звеньев иммунного ответа на воспаление. Активная вирусная репликация является прямым показанием для использования в качестве антирепликационного средства, как непосредственно препаратов интерферона, так и их индукторов [О.М. Лукьянова, М.Ф. Денисова, В.Т. Ивашкин, В.В. Стельмах].

Индукторы интерферона не имеют антигенных свойств, при их применении синтез эндогенного интерферона не достигает уровня, способного осуществлять повреждающее действие на организм. Благодаря контрольно-регуляторным механизмам (репресотрансляции) обеспечивается сбалансированный синтез интерферона и защита организма от его перенасыщения. У больных с исходным повышением уровня сывороточного интерферона он уменьшается, с низким содержанием - повышается.

Хронические вирусные гепатиты сопровождаются повышением уровня цитокинов разных классов, который количественно зависит от этиологии, активности и стадии заболевания. Современные научные исследования больше касаются взрослых. К сожалению, остается недостаточно изученным аспект реагирования иммунной системы в зависимости от возрастных особенностей, а именно — в детском возрасте. Поэтому необходимо изучение цитокинового статуса у больных хроническим гепатитом В и С для обоснования и усовершенствования иммунокоррекции с помощью индукторов эндогенного интерферона, которые дают возможность повысить эффективность терапии ХГ.

Таким образом, недостаточное изучение системы ИФН у детей с хроническими гепатитами и обоснование иммунокоррекции с применением отечественного индуктора эндогенного интерферона Флавозида послужило основой для проведения данных исследований.

Флавозид содержит флавоноидные гликозиды диких злаковых: щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa*) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios*). Препарат обладает вирусостатическим действием (за счет ингибиции вирусоспецифических ферментов тимидинкиназы, ДНК-полимеразы), интерферогенным (за счет стимуляции синтеза эндогенного α - и γ -интерферона) и антиоксидантным эффектом (за счет снижения скорости генерации супероксидного радикала), предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов и, тем самым, подавляет активность свободнорадикальных процессов.

Активным веществом Флавозида является протекфлазид. 100 мл препарата содержат 2 мл протекфлазида, полученного из диких злаков щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.), с содержанием флавоноидов в перечислении на рутин не менее 0,0035 мг/мл.

4. ДИЗАЙН ИСПЫТАНИЯ

4.1. Тип испытания

Это клиническое испытание проводилось, как открытое, контролируемое, рандомизированное, сравнительное.

4.2. Общее описание испытания

Это испытание выполнялось в соответствии с требованиями действующего законодательства Украины о клинических исследованиях.

В исследовании принимали участие 71 ребенок с хроническими гепатитами: гепатитом В – 47 больных; гепатитом С – 24. У 27 детей с ХГВ определялось

активное течение заболевания (фаза репликации) и у 14 – фаза реактивации; все дети нуждались в противовирусной терапии Флавозидом.

Дети находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Полтавской областной клинической больницы. Также были пациенты, выписанные из стационара и находящиеся под амбулаторным наблюдением исследователя, которые соответствовали критериям включения/исключения, описанным в Протоколе клинического исследования. Больные дети были в возрасте от 3 до 16 лет.

Родителям потенциальных участников исследований объясняли условия испытания, выдавали «Письмо информации для пациента» и брали письменное согласие на участие в исследовании.

Каждому субъекту испытания присваивался порядковый номер, который соответствовал последовательности включения этого пациента в исследование. Исследователь составлял список, который отражал последовательность включения пациентов в исследование. Порядковый номер вносился в Индивидуальную регистрационную форму больного (Приложение 1 к Протоколу клинического испытания).

В процессе испытания каждый пациент прошел клинико-лабораторное обследование в соответствии со схемой, представленной в разделе 9 Протокола клинического испытания.

Все данные обследования пациентов вносились в Индивидуальную регистрационную форму больного и в историю болезни (стационарного и амбулаторного больного).

Данные, которые определялись, как критерии эффективности, безопасности и переносимости лекарственного средства, оценивались по предложенной в соответствующем разделе Протокола шкале, статистически обрабатывались и сравнивались в контрольной и основной группах, а также в динамике на фоне проведения терапии – через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Степень выраженности основных симптомов заболевания, оценку эффективности лечения проводили на основании изменения динамики основных клинических синдромов и симптомов:

- астено-вегетативного: слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность, головная боль;
- диспептического: снижение аппетита, тошнота, изжога, горечь во рту, склонность к запору, метеоризм, поносы;
- абдоминального: боль в области печени;
- геморрагического: носовые кровотечения, кровотечения из десен, кожные кровоизлияния;
- гепатомегалии;
- спленомегалии;
- малых печеночных знаков: пальмарная эритема, телеангиоэктазии; желтушности кожных покровов, субиктеричность склер, кожного зуда.

Контроль общего анализа крови и биохимических показателей проводили в момент госпитализации больных, при выписке, через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Лабораторные данные оценивались в баллах: 0 баллов –

признак отсутствует, 1 балл – выраженность признака незначительна, 2 балла – умеренная выраженность признака, 3 балла – признак очень выражен. На основании оценки интенсивности, продолжительности основных клинических симптомов, гематологических нарушений, полученных результатов специальных лабораторных исследований делался вывод об эффективности исследуемого препарата.

Индивидуальная регистрационная форма, согласие родителей ребенка на участие в исследованиях, списки больных, истории болезни, амбулаторные карточки хранятся в архиве клинической базы и могут быть предоставлены по требованию органов государственного контроля, а также лицам, которые уполномочены проводить аудит и мониторинг этого исследования.

4.3. Условия прекращения испытания

Исследования могло быть прекращено при условии:

- выявления фармако-токсикологических свойств препарата, которые приводят к ухудшению соотношения польза/риск;
- возникновения серьезных побочных эффектов в первые дни или часы проведения испытания у большинства больных;
- решение заказчика о прекращении испытания (решение должно быть обосновано);
- при невозможности выполнения условий протокола.

О прекращении исследования исследователь обязан был сообщить заказчику.

Для каждого конкретного пациента условиями прекращения испытания являлись:

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у пациентов в ходе испытания тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период испытания, отказ пациента и/или родителей пациента от участия в испытании.

В случае преждевременного выбывания пациентов из испытания исследователь обязан осуществить его замену. В таком случае новому пациенту присваивается следующий по списку порядковый номер, он включается в ту группу, в которой был выбывший пациент. В Индивидуальной регистрационной форме указывается номер замены. Причины преждевременного выхода пациента из исследования должны указываться в Индивидуальной регистрационной форме.

5. ПРЕПАРАТ, КОТОРЫЙ ИСПЫТЫВАЛСЯ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ

5.1. Название исследуемого препарата: Флавозид.

Форма выпуска: сироп.

Состав препарата: активные вещества – 100 мл сиропа содержат 2 мл протейлазида, полученного из диких злаков щучки дернистой (*Deschampsia*

caespitosa L.) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.), с содержанием флавоноидов в пересчете на рутин не менее 0,0035 мг/мл;

вспомогательные вещества: D-сорбит, натрия сульфит, пропиленгликоль, метилпарабен, пропилпарабен, спирт этиловый 3,5-4,2%, вода очищенная.

Упаковка: контейнер из темного стекла по 60, 150, 200 мл с дозирующей емкостью в картонной упаковке.

Разработчик: ООО «НПК «Экофарм» (Украина).

Производитель: Коммунальное предприятие «Луганская областная «Фармация», фармацевтическая фабрика.

5.2. Маркировка

На упаковке указана страна, название препарата на латинском и украинском языках, лекарственная форма, объем, разработчик, его товарный знак и адрес, показания к применению, состав, способ применения и дозы. «Применять по назначению врача». Отпуск по рецепту. «Хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при комнатной температуре (15-25°C). После первого открытия контейнера хранить его закрытым в защищенном от света месте не более 30 суток при комнатной температуре. Не применять препарат после окончания срока годности. Серия, номер серии. Срок годности. Номер регистрационного свидетельства (серия 31206; регистрационное свидетельство №UA/5013/01/01 от 18.08.2006).

5.3. Условия передачи, учета и возврата препарата, который испытывался

Количество полученного клинической базой препарата была подтверждена актом передачи, выданным ответственным исполнителем заказчику и утвержденным подписями и печатями.

Исследователь, который непосредственно проводил испытание, вел журнал учета и выдачи препарата, который испытывался. В журнале указывались количество выданного препарата, дата и время выдачи, а также код (номер пациента, фамилия, имя, отчество пациента, возраст) и кем выдан, ФИО кого-то из родителей, которые получили препарат, их подпись.

После завершения испытания составлен акт об использовании препарата. Неиспользованный препарат возвращен заказчику.

5.4. Условия хранения:

Исследуемый препарат хранился в защищенном от света месте при комнатной температуре от 15°C до 25°C в закрытом помещении, доступ к которому был только у врача-исследователя. После первого открытия контейнер хранился закрытым в защищенном от света месте не более 30 суток при комнатной температуре.

Показания к применению: (согласно инструкции к препарату)

Флавозид используют для профилактики и лечения:

- инфекций, которые обусловлены *Herpes simplex* I и II типов;
- неонатальном герпесе;
- ветряной оспе, опоясывающем лишае;

- инфекционном мононуклеозе;
- в комплексном лечении гепатитов А, В, С.

Побочное действие. Применение препарата не вызывает побочных действий.

Противопоказания. Флавозид не следует применять при проявлениях аллергии к компонентам, которые входят в состав препарата.

6. ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

6.1. Количество субъектов испытания

В открытое, простое, рандомизированное исследование было включено 71 ребенок. Из них хронический гепатит В наблюдался у 47 больных; хронический гепатит С – у 24.

6.2. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Критерием включения пациента в клиническое испытание был установленный клинически и подтвержденный лабораторно диагноз хронического гепатита В или С. У больных, которые получали Флавозид, наблюдался хронический гепатит в стадии репликации или интеграции, что подтверждалось соответствующей клинической картиной и лабораторными данными.
2. Письменное согласие родителей или опекунов ребенка на участие в испытаниях.

6.3. Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие сопутствующих хронических заболеваний, микст-инфекций.
2. Применение супрессивной, гормональной, иммунотерапии.
3. Участие в любом другом клиническом испытании.
4. Сведения в анамнезе о чувствительности к компонентам препарата, который испытывался.

7. УСЛОВИЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИСПЫТАНИЯ

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у детей в ходе испытания тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период испытания;
- отказ пациента и/или родителей пациента от участия в испытании.

В случае преждевременного выбывания пациентов из испытания исследователь обязан осуществить его замену. В таком случае новому пациенту присваивается следующий по списку порядковый номер, он включается в ту группу, в которой был выбывший пациент. В Индивидуальной регистрационной форме указывается номер замены. Причины преждевременного выхода пациента из исследования должны указываться в Индивидуальной регистрационной форме.

8. ЛЕЧЕНИЕ

8.1. Схема назначения исследуемого препарата

Флавозид для внутреннего применения дозируется с помощью дозирующей емкости и принимается за 20-30 минут до еды.

В педиатрической практике препарат используют в следующих дозах:

Дети от рождения до года	по 0,5 мл 2 раза в день.
Дети от 1 до 2 лет	по 1 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 2 до 4 лет	с 1-го по 3-й день – по 1,5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 3 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 4 до 6 лет	с 1-го по 3-й день – по 3 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 4 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 6 до 9 лет	с 1-го по 3-й день – по 4 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 5 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 9 до 12 лет	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 6 мл 2 раза в день.
Дети старше 12 лет и взрослые	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 8 мл 2 раза в день.

Рекомендованная продолжительность курса лечения для терапии хронических гепатитов В и С составляет 3-6 месяцев.

Решение об изменении схемы лечения в каждом конкретном случае принимал врач-исследователь, записывал все назначения в Индивидуальной регистрационной форме.

8.2. Сопутствующее лечение

В ходе испытаний не допускалось назначение других противовирусных препаратов, иммуномодулирующих, иммуностимулирующих, иммуносупрессивных, иммунокорректирующих препаратов.

Все препараты, которые использовались для сопутствующей терапии, были записаны (название, доза, способ и частота приема, дата начала и окончания лечения) в историю болезни и Индивидуальную регистрационную форму (Приложение 1 к Протоколу клинического испытания).

В качестве симптоматической терапии у детей использовали гепатопротекторы, антиоксиданты, энтеросорбенты, препараты, нормализующие микро- и лимфоциркуляцию.

9. Проведение испытания. Клинические и лабораторные методы, которые использовались

9.1. Набор пациентов

Набор обследуемых проводился из числа пациентов, которые находились на лечении с установленным диагнозом хронического гепатита В и С.

9.2. Схема обследования больных

Для оценки терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата, больным проводили обследование с использованием следующих методов:

1. Объективное обследование;
2. Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула; СОЭ);
3. Общий анализ мочи (РН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты);
4. Биохимическое исследование крови (общий билирубин, его фракции, АЛТ, АСТ);
5. При тяжелых формах дополнительно: коагулограмма, протеинограмма, почечные пробы, ионограмма;
6. Серологические методы – определения маркеров вирусного гепатита В (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G, ДНК HBV) и вирусного гепатита С (Hbs Ag, Hbc Ag, анти Hbc Ig M и Ig G, РНК HCV) методом ИФА и ПЦР;
7. Иммунологическое исследование – определение показателей интерфероновом статусе (α - и γ -интерферонов в сыворотке крови больных детей) методом ИФА;

Регистрация данных клинического и общего лабораторного обследования пациентов с хроническими гепатитами В и С проводилась по схеме, которая приведена в таблице 1.

Схема специфического серологического обследования этих пациентов проводилась по схеме, представленной в таблице 2.

Таблица 1

Схема клинико-лабораторного обследования детей с хроническими гепатитами В и С

Вид обследования	Время обследования			
	До начала терапии	Через 1 мес. после начала лечения	Через 3 мес. после начала лечения	Через 6 мес. после начала лечения
Оценка жалоб больного: - общее недомогание - слабость, - нарушение аппетита - боль в животе	+	+	+	+

Объективное исследование: - измерение температуры тела - пальпация лимфатических узлов; - оценка выраженности, степени интенсивности основных синдромов; - пальпация печени; - пальпация селезенки; - исследование состояния сердечно-сосудистой системы (подсчет ЧСС, измерение АТ, перкуссия, аускультация сердца); - исследование состояния дыхательной системы;	+	+	+	+
Лабораторное обследование: - биохимическое исследование крови: общий билирубин, его фракции, АЛТ, АСТ - биохимическое исследование крови: коагулограмма, протеинограмма, почечные пробы	++++ + +	+ ++ ++	+++ +	+++ +
Оценка эффективности	+	+	+	+
Оценка переносимости	+	+	+	+

Таблица 2

Схема специфического лабораторного обследования детей с подозрением на хронический гепатит В и С

Вид обследования	Время обследования		
	До назначения лечения	Через 3 мес. после начала лечения	Через 6 мес. после начала лечения
Hbs Ag (B)	+	+	+
Hbc Ag (B)	+	+	+
анти Hbc (B)	+	+	+
Ig M (B)	+	+	+
Ig G (B)	+	-	+
ДНК HBV	+	+	+
Hbs Ag (C)	+	+	+
Hbc Ag (C)	+	+	+
анти Hbc (C)	+	+	+
Ig M (C)	+	+	+
Ig G (C)	+	+	+
РНК HCV	+	+	+

10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

10.1. Оценка эффективности и переносимости исследуемого препарата

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась на основании данных основных клинических симптомов заболевания; данных общеклинических анализов (лейкоцитоз, лимфоцитоз, в общем анализе крови); данных биохимических исследований (печеночных проб); серологических исследований (определение Ig классов М и G к антигенам вирусов В и С в крови; определение фрагментов ДНК и РНК вирусов гепатита В и С в крови до начала лечения и в динамике — после проведения лечения через 3 и 6 месяцев после начала лечения).

Критерии эффективности:

1. Динамика уменьшения интенсивности и продолжительности основных клинических синдромов:

- астено-вегетативного: слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность, головная боль;

- диспептического: снижение аппетита, тошнота, изжога, горечь во рту, склонность к запору, метеоризм, поносы;

- абдоминального: боль в области печени;

- геморрагического: носовые кровотечения, кровотечения с десен, кожные кровоизлияния;

- гепатомегалии;

- спленомегалии;

- малых печеночных знаков: пальмарная эритема, телеангиоэктазии; желтушность кожных покровов, субиктеричность склер, кожный зуд;

2. Динамика нормализации биохимических показателей крови;

3. Динамика результатов серологического исследования — снижение выявления специфических антител IgM и IgG к антигенам вирусов гепатитов В и С в динамике через 1, 2, 3 месяца после начала курса лечения.

4. Динамика результатов ПЦР-исследования плазмы крови на наличие ДНК и РНК гепатитов В и С.

10.2. Оценка эффективности исследуемого препарата

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась исследователем на основании вышеуказанных критериев, оцененных в баллах по шкале, приведенной в таблице 3.

Таблица 3

Оценка эффективности лечения

Высокая эффективность	<ul style="list-style-type: none">- Исчезновение основных клинических симптомов заболевания через 1 месяц после окончания лечения.- Снижение интенсивности симптомов заболевания.- Нормализация уровня общего билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ через 1 месяц после начала лечения.- При серологическом исследовании снижение выявления специфических антител в динамике.
-----------------------	--

	- Исчезновение копий вируса в крови через 1 месяц после начала лечения и снижение количества копий при ПЦР исследовании.
Умеренная эффективность	- Исчезновение основных клинических симптомов через 1 месяц после окончания лечения. - Сохранение с тенденцией к уменьшению выраженности симптомов заболевания после лечения. - Тенденция к нормализации общего билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ через 1 месяц после начала лечения. - Нормализация общего билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ через 3 месяца после начала лечения. - При серологическом исследовании тенденция к снижению выявления специфических антител в динамике через 3 месяца после начала лечения. - Тенденция к уменьшению через 3 месяца после начала лечения количества копий вируса при ПЦР-исследовании крови.
Низкая эффективность	Отсутствие динамики через 6 месяцев после начала лечения со стороны любого клинического симптома и лабораторных показателей, характерных для заболевания.
Отсутствие эффективности	Отсутствие динамики через 6 месяцев после начала лечения со стороны любого клинического симптома и лабораторных показателей, характерных для заболевания, наличие на протяжении этого срока рецидива.

11. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

После завершения испытания проводилась оценка переносимости исследуемого препарата. Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и объективных данных, полученных исследователем до начала лечения и через 1, 3, 6 месяцев после начала лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных явлений. Переносимость препарата оценивалась в баллах.

С целью исключения влияния на оценку переносимости в исследование не включались пациенты с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей, которые нуждались в дополнительном обследовании и интерпретации данных.

Переносимость препарата, оцененная в баллах

5 баллов	Очень хорошая	Побочные эффекты отсутствуют
4 балла	Хорошая	Наблюдаются незначительные побочные эффекты, которые не создают серьезных проблем пациенту и не требуют отмены препарата
3 балла	Удовлетворительная	Наблюдаются побочные эффекты, которые влияют на состояние пациента, но не требуют отмены препарата
2 балла	Неудовлетворительная	Наблюдается нежелательный побочный эффект, который имеет значительное отрицательное влияние на состояние больного и требует отмены препарата
1 балл	Крайне неудовлетворительная	Побочный эффект, который требует отмены препарата и дополнительных медицинских мероприятий

12. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ/ЯВЛЕНИЙ

12.1. Определение побочных явлений

Побочное явление – это любое нежелательное событие, которое наблюдается во время приема исследуемого препарата независимо от того, связано ли оно с приемом препарата или нет.

Побочные явления включают также такие события, как травма, токсичные или аллергические реакции, нежелательные клинические или лабораторные изменения.

Побочная реакция – нежелательная и опасная для здоровья исследуемого реакция, при возникновении которой не может быть исключена причинно-следственная связь между этой реакцией и использованием лекарственного препарата.

Побочные реакции классифицируются как серьезные и несерьезные.

Серьезными считали побочные явления:

- которые приводят к смерти;
- которые угрожают жизни и/или здоровью пациента;
- нуждаются в увеличении срока госпитализации;
- приводят к инвалидности.

Несерьезные – это все нежелательные реакции, которые не отвечали вышеупомянутым критериям.

Побочные явления делятся также на ожидаемые и неожиданные.

Побочное действие лекарственного средства – любая нежелательная реакция, которая обусловлена фармакологическими свойствами лекарственного

средства, которая наблюдалась исключительно при применении в дозах, рекомендованных для медицинского использования.

Заболевания, признаки и/или симптомы, не соответствующие норме лабораторные показатели, которые наблюдались до начала исследования, не считались побочными явлениями, если они проявлялись в период испытания, за исключением тех случаев, когда происходило ухудшение по интенсивности или частоте.

12.2. Мероприятия, которые осуществлял исследователь в случае возникновения побочных реакций

В случае развития побочной реакции уменьшали дозу препарата или отменяли его. В случае необходимости должны были приниматься меры медицинского характера для ликвидации нежелательного явления.

12.3. Регистрация побочных реакций /побочных явлений

При применении исследуемого препарата в комплексной терапии необходимо установить причинно-следственную связь побочных явлений, которые наблюдались, с препаратом, который испытывался (отсутствующий, отдаленный, возможный).

Все побочные явления/побочные реакции, которые наблюдались пациентом, его родителями и/или врачом в процессе испытания, включая также явления, которые не имеют прямой связи с исследуемым препаратом, регистрировались в истории болезни и Индивидуальной регистрационной форме больного.

12.4. Сообщение о побочных реакциях/побочных явлениях

На каждый случай побочной реакции/побочного явления должна была заполняться Карта регистрации побочных реакций/побочных явлений (приложение 4).

В случае возникновения сложного побочного явления/побочной реакции исследователь должен был принять меры медицинского характера, которые ликвидировали нежелательные явления, а также на протяжении 48 часов поставить в известность заказчика.

13. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПЫТАНИЯ

13.1. Основные принципы

Это клиническое испытание проводилось в соответствии с Законом Украины «О лекарствах» и в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации, Конвенции Совета Европы, GCP.

13.2. Утверждение протокола Комиссией по вопросам этики

Это исследование будет начато только после согласования протокола клинического испытания с Комиссией по вопросам этики ВГУЗУ «УМСА».

13.3. Получение осведомленного согласия

Родители или опекуны, дети которых были потенциальными участниками испытания, были проинформированы о характере клинического испытания, препарате, который испытывался, о его составе, фармакологическом влиянии, преимуществах этого препарата, а также о возможном риске, связанном с применением препарата. Каждому пациенту и его родителям предоставлялась письменная информация о проводимом испытании, которая содержалась в «Информации для пациента» (приложение 2 к протоколу клинического испытания). Родители или опекуны детей, которые включались в испытание, давали письменное согласие на участие в испытании в соответствии с формой письменного согласия пациента, которая прилагалась к протоколу клинического испытания (приложение 3).

13.4. Статистическая обработка и анализ результатов

Данные клинических и лабораторных исследований статистически обработаны разными методами вариационной статистики.

Также для оценки достоверности отличий между относительными частотами использовали метод оценки отличий между частотами появления признака в отдельных сериях наблюдений.

В анализ эффективности включались только те больные, которые получали полный курс лечения исследуемым препаратом. В анализ переносимости включались все пациенты, принимавшие препарат хотя бы 1 раз выбывшие в связи с возникновением побочного явления или отказа от участия в испытании.

В случае, когда при проведении испытания у отдельных больных были допущены любые нарушения протокола клинического испытания (критерии включения/исключения, схема лечения и пр.), такие больные не включались в анализ эффективности и переносимости исследуемого препарата.

14. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

14.1. Общая клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Под нашим наблюдением находился 71 ребенок с хроническими гепатитами В и С в возрасте от 6 до 15 лет, пребывавшие на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Полтавской областной детской клинической больницы. Контрольную группу (30 детей) составили здоровые дети аналогичного пола и возраста.

У 47 детей в соответствии с существующей классификацией был установлен хронический гепатит В, у 24 больных – хронический гепатит С. Для подтверждения этиологии гепатита у детей определяли маркеры гепатита В и С в сыворотке крови иммуноферментным методом и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Активность аминотрансфераз использовалась как ориентировочный критерий степени активности хронического гепатита. Так, возрастание

активности АлАТ и АсАТ в 1,5-2 раза выше нормы расценивалось как минимальная активность гепатита; возрастание активности в 3-4 раза — как низкая; в 5-10 раз — как умеренная, возрастание более чем в 10 раз — как выраженная активность процесса (В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.Г. Писарев, 2000).

В оценке степени фиброза использовались результаты ультразвукового исследования печени. Мы использовали критерии оценки степени фиброза при хроническом вирусном гепатите, разработанные В.Ф. Учайкиным, Т.В. Чередниченко, А.Г. Писаревым, 2000. Концентрацию интерферонов в сыворотке крови определяли при помощи коммерческих наборов для иммуноферментного анализа ("Вектор-Бест" г. Новосибирск и „Протеиновый контур”, г. Санкт-Петербург, Россия). Длительность курса лечения при ХГ составила 6 месяцев. Критерии эффективности терапии определялись в соответствии с консенсусом "EUROHEP" (Grahi A., Almasio P., Schlam S. 1996).

1. Первичная ремиссия – 2 последовательных показателя уровня АлАТ в пределах нормы в процессе лечения (ближе к концу, с интервалом не менее 2 недель); исчезновение РНК HCV к концу терапии.

2. Стабильная ремиссия – уровень АлАТ в пределах нормальных значений, отсутствие РНК HCV в течение 6 месяцев после окончания терапии.

3. Длительная ремиссия – уровень АлАТ в пределах нормальных значений, отсутствие РНК HCV в течение 24 месяцев после окончания терапии.

4. Прекращение ремиссии в ходе лечения ("ускользание") – в ходе 6 месяцев терапии после нормализации АлАТ, ее уровень вновь повысился (2 последовательных анализа с интервалом в 2 недели), повторное появление РНК HCV в любой точке времени после ее исчезновения.

5. Отсутствие ремиссии – любая другая динамика активности АлАТ и наличие РНК HCV к окончанию терапии.

Полученные результаты обработаны методами математической статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel с вычислением достоверности различия по критерию Стьюдента.

При анализе маркерного профиля обследованных детей установлено, что маркер контакта с вирусом гепатита В (HBV) HbsAg определялся у 76,6% (табл.2). В пользу активной вирусной репликации у обследованных больных свидетельствовало наличие в крови HbsAg, антител против сердцевинного антигена вируса гепатита В, представленного изотопом IgM (33 детей), выявление циркулирующих HbeAg (7 больных) и ДНК HBV (25 детей). Репликативная фаза ХГВ диагностирована у 34 детей (72,3%). Выявление в сыворотке крови антител к коровому антигену, которые представлены изотопом IgG (13 детей) мы расценивали как переход заболевания в интегративную фазу заболевания.

Обследование детей с ХГС выявило следующее: РНК HCV диагностирована у 14 детей (58,3%), а наличие анти-HCV IgM — у 14 больных, наличие анти-HCV IgG наблюдалось у 10 детей при положительных РНК HCV и отсутствии анти-HCV IgM. Соответственно полученным данным

установлено, что среди больных ХГС фаза реактивации отмечалась у 14 (58,3%), латентная фаза – у 10 детей (41,7%).

Таблица 1.

Диагностические маркеры хронических гепатитов В и С

Маркеры	Абс. число	%
HbsAg	36	76,6
Анти-HbcorAg IgM Ag	33	70,2
Анти –HbcorAg IgG	13	27,7
HbeAg	7	23,33
ДНК HBV	25	53,19
анти-HCV IgM	14	58,3
анти-HCV IgG	10	41,7
РНК HCV	14	58,3
анти-HCVcore	3	12,5
NS ₃	2	8,4
NS ₄	1	4,2
NS ₅	1	4,2

Всем обследованным детям с целью дифференциальной диагностики было проведено исследование на маркеры HBV-инфекции, которые позволили исключить микст-гепатиты. Одним из основных функционально-биохимических маркеров активности хронического гепатита является уровень сывороточных трансаминаз, в первую очередь, АлАТ. Естественным был интерес, как распределялась степень активности процесса по отношению к фазе заболевания (табл. 1). И в фазе реактивации, и в латентной фазе большинство составили дети с невыраженной активностью процесса. Дети с минимальной активностью ХГС преобладали в подгруппе с латентной фазой инфекционного процесса (30% против 14,3%), а слабо выраженная активность преобладала у детей с фазой реактивации (21,4% против 10%). Умеренно выраженная активность наблюдалась лишь у одного ребенка с ХГС в фазе реактивации.

Анализируя возрастной и половой состав детей с ХГВ, можно сделать вывод, что мальчики болеют в 1,4 раза чаще девочек. Почти 81% обследованных больных с ХГВ — дети в возрасте от 12 до 16 лет. Анализ возрастных особенностей обследованных детей показал, что с возрастом число больных детей ХГ увеличивается. Наибольший процент выявляемости наблюдался в подгруппах 12-14 лет и 15-16 лет.

В пользу активной вирусной репликации у обследованных детей свидетельствует:

- наличие в крови поверхностного антигена (HbsAg),
- присутствие антител против сердцевинного антигена вируса гепатита В, которые представлены изотопом Ig,
- выявление циркулирующих HbeAg, которые указывают на заражение 70-90% гепатоцитов и инфицированность «диким» штаммом вируса гепатита В. Определение в сыворотке крови ДНК HB свидетельствует о репликативной

фазе заболевания. Принимая к вниманию кратковременность жизни вирионов вируса гепатита В (приблизительно 1 день), низкие концентрации могут поддерживаться за счет репликации вируса. Выявление в сыворотке крови антител к коровому антигену, которые представлены изотопом Ig, мы расценивали, как переход заболевания в интегративную фазу. На основании проведенного иммунологического анализа маркеров гепатита В мы выявили, что репликативная фаза диагностирована у 34 детей с ХГВ, а интегративная — у 13 больных (рис. 1).

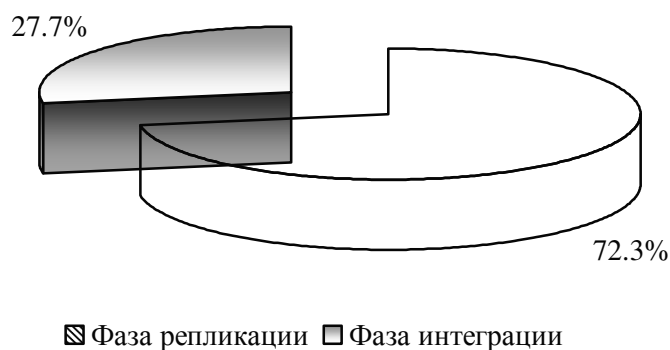


Рисунок 1. Распределение детей с ХГВ в зависимости от фазы инфекционного процесса.

Вирус гепатита В, мутантный в pre-core локусе, не имеет HbeAg и называется «мутантным». Соответственно, при репликации такого вируса в сыворотке крови HbeAg не оказывается, а ДНК HB — определяется. Таким образом, среди обследованных больных ХГВ мы выявили 19 детей, инфицированных «диким» штаммом вируса гепатита В и 15 — «мутантным» (рис. 2).

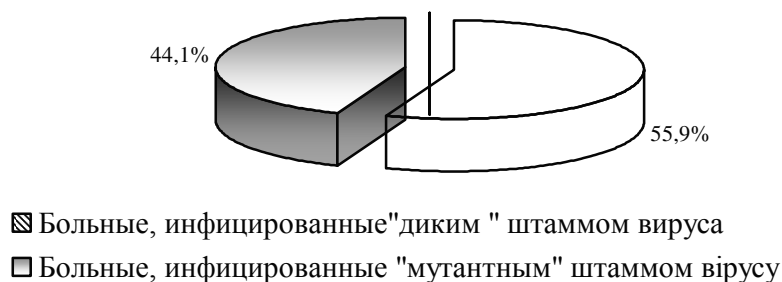


Рисунок 2. Распределение детей с ХГВ в зависимости от штамма вируса

Проведенные нами исследования в возрастных подгруппах в зависимости от репликативной активности (табл. 2) показали, что у больных ХГВ с возрастом активная вирусная репликация снижалась, а количество больных детей в интегративной фазе возрастала ($p < 0,05$).

Таблица 2

Возрастное распределение больных с ХГВ в зависимости от фазы инфекционного процесса (M±m)

Показатели	Дети с ХГВ					
	8-11 лет		12-14 лет		15-16 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фаза интеграции	1	7,7±7,4#	3	23,1±11,7#	9	69,2±12,8
Фаза репликации	8	23,5±7,3*	4	41,2±8,4	12	35,3±8,2*

Примечания:

* - разница достоверна сравнительно с показателями больных в интегративной фазе ($p < 0,05$),

- разница достоверна сравнительно с группой детей возрастом 15-16 лет ($p < 0,05$).

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице, пик репликативной активности диагностировано в группе подростков 12-14 лет. Анализируя возраст детей в интегративной фазе, мы выявили, что число больных 15-16 лет больше почти в 3 раза в сравнении с больными в возрасте 12-14 лет, и в 9 раз — в сравнении с детьми 8-11 лет ($p < 0,05$). Эту закономерность можно объяснить патогенезом персистенции хронической НВ-инфекции, в первой фазе которого есть активная вирусная репликация, во второй — иммунная элиминация, а в третьей — интеграция.

Большинство обследованных больных ХГС в фазе реактивации составляли мальчики (78,6%) и только 21,4% — девочки (табл. 3). Мальчики преобладали и в группе больных ХГС в латентной фазе (60%), но соотношение их с девочками (40%) было уже не столь значительным, как в фазе реактивации.

Таблица 3

Распределение детей с ХГС в зависимости от возраста, пола и фазы инфекционного процесса

Группы		Фаза реактивации, n=14		Латентная фаза, n=10		Всего, n=24	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	муж.	11	78,6	6	60	17	70,8
	жен.	3	21,4	4	40	7	29,2
Возраст, лет	2-6	2	14,3	0	0	2	8,3
	7-11	4	28,6	3	30	7	29,2
	12-16	8	57,1	7	70	15	62,5
Всего		14	58,3	10	41,7	24	100

Анализ возрастных особенностей показал, что наибольшее число больных детей в фазе реактивации (57,1%) выявлялись в возрасте 12-16 лет, наименьшее — в возрасте 2-6 лет. Латентная фаза инфекционного процесса чаще (70%)

выявлялась в старшей возрастной подгруппе, реже (30%) — в младшей школьной группе и совсем не встречалась у детей первых 6 лет.

14.2. Общая характеристика детей с хроническими гепатитами, которые получали Флавозид

Клиническая картина ХГВ определяется фазой инфекционного процесса, степенью активности, стадией болезни, выраженностью печеночных и внепеченочных признаков. С целью определения особенностей клинического хода ХГВ у обследованных детей нами был проведенный анализ жалоб больных, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота клинических признаков ХГ у детей с ХГВ (M±m)

Клинические синдромы и объективные признаки	Дети с ХГВ, n = 47	
	абс.	%
Астено-вегетативный:	28	58,9±7,2
Диспептический:	35	74,47±6,4
Абдоминальная боль:	30	63,83±7,0
Геморрагический:	13	27,66±6,5
Объективные признаки:		
- гепатомегалия	29	61,7±7,1
- спленомегалия	2	4,26±2,95
- пальмарная эритема	1	2,13±2,1
- телеангиоэктазии	3	6,38±3,6
- желтушность кожных покровов	8	17,02±5,5
- субиктеричность склер	23	48,94±7,3
- кожный зуд	2	4,26±2,95
- ксантелазмы	3	6,38±3,6

При детальной клинической характеристике обследованных детей мы выявили, что клиническая симптоматика чаще всего проявлялась жалобами диспептического характера (74,47%): жалобы больных нередко носили неспецифический характер. Наиболее часто наблюдалось снижение (отсутствие) аппетита (63,83%). Признаки абдоминально-болевого синдрома имели место у 63,8% больных ХГВ: возникновение болевых ощущений разной интенсивности характеризовались периодичностью (57,45%) и беспокоили чаще после приема пищи (42,6%). Астено-вегетативный синдром (58,9%) чаще проявлялся в виде слабости (53,19%). Частота таких жалоб, как желтушность кожных покровов и субиктеричность склер зависели от цифровых значений билирубина. Характерным для больных с ХГВ было превалирование жалоб геморрагического синдрома (27,7%). Чаще всего больные данной группы жаловались на носовые кровотечения (23,4%), кровотечения из десен и кожные кровоизлияния (12,8%). Наиболее частой, а иногда единственным объективным признаком была незначительная гепатомегалия (61,7%), степень выраженности

которой была незначительна — до 2 см у 26 больных (55,3%), более чем на 2 см — у 3 (6,38%). Увеличение селезенки мы отметили у 4,26% больных.

Клинические проявления ХГ определяются фазой инфекционного процесса. Хронический гепатит В в фазе интеграции в большинстве случаев протекает бессимптомно и доброкачественно. По данным некоторых авторов, латентное течение ХГВ присуще не только неактивному или малоактивному течению заболевания с отсутствием признаков репликации вируса, но и клинической форме с репликацией вируса, выраженной активностью печеночного процесса и развитием цирроза. Анализ жалоб больных с ХГВ и их соотношение в зависимости от фазы инфекционного процесса представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота клинических симптомов в зависимости от фазы инфекционного процесса (M±m)

Клинические признаки	Дети с ХГВ, n = 47			
	Фаза репликации n = 34		Фаза интеграции n = 13	
	абс.	%	абс.	%
Астено-вегетативный синдром	20	58,8±8,44	8	61,54±13,5
Диспептический синдром	26	76,5±7,27	9	69,23±12,8
Абдоминальный синдром	21	61,8±8,3	0	0
Геморрагический синдром	8	23,5±7,27	5	38,5±13,5
Желтушность кожи	19	55,9±8,51#	3	23,1±11,7
Субиктеричность склер	20	58,8±8,4#	3	23,1±11,7
Гепатомегалия	23	67,7±8,02	7	53,85±13,8

Примечание: # - разница достоверна в сравнении с группой больных в интегративной фазе

Анализируя эти данные, можно сделать вывод, что жалобы астено-вегетативного характера зависят от продолжительности заболевания. Желтушный синдром, одним из признаков которого была субиктеричность склер, преобладал у детей в репликативной фазе (55,9 % против 23,1%, p<0,05). Степень увеличения печени была незначительной — до 2 см у 14 детей (41,2%) с репликативным типом и у 4 больных (30,8%) — с интегративным. Более чем на 2 см размеры печени были увеличены у 9 больных (26,47%) с активной репликацией вируса и у 2 детей (15,4%) — в фазе интеграции.

У детей с ХГС необходимо отметить, что астено-вегетативный синдром был более характерен для детей старшей возрастной группы (табл. 6.) Остальные выявленные синдромы встречались реже и характеризовали детей младшего возраста. Так, диспептический синдром наблюдался у половины

обследованных (50%) и был характерен для детей 12-14 лет. Смешанный (астено-вегетативный и диспептический) синдром встречался у 41,7% обследованных. Сочетанный артралгический и диспептический синдромы встречались еще реже – у 33,3% обследованных. Наиболее редким был желтушный синдром (12,5%). Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что клинические синдромы у обследованных нами детей с ХГС в большинстве случаев неспецифичны, чаще характеризуют группу детей старшего школьного возраста. Более специфичные синдромы, такие, как желтушный, встречаются относительно нечасто (12,5%) и характеризуют детей младшего школьного возраста.

Таблица 6

Частота клинических синдромов у обследованных детей с ХГС

Синдромы болезни	Количество больных, n=24	
	абс.	%
Астеновегетативный	17	70,8
Диспептический	12	50
Смешанный: - астено-вегетативный и диспептический	10	41,7
- артралгический и диспептический	8	33,3
Желтушность кожных покровов	3	12,5

Дети, которые находились в фазе реактивации, чаще имели симптомы гепатомегалии (71,4% против 50%), спленомегалии (21,4% против 10%), желтухи, в виде иктеричности склер (71,4% против 40%) или желтушности кожи (14,3% против 0%). В то же время, такие симптомы как пальмарная эритема, телеангиэктазии, ксантомы встречались практически с одинаковой частотой, как у больных детей в фазе реактивации, так и в латентной фазе болезни (табл. 7).

Таблица 7

Частота объективных симптомов у обследованных детей с ХГС в зависимости от фазы инфекционного процесса

Симптомы болезни	Фаза реактивации, n=14		Латентная фаза, n=10	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалия	10	71,4	5	50
Спленомегалия	3	21,4	1	10
Пальмарная эритема	1	7,1	1	10
Телеангиэктазии	2	14,3	1	10
Ксантомы	2	14,3	1	10
Иктеричность	10	71,4	4	40

склер				
Желтушность кожи	2	14,3	0	0

Таким образом, можно сделать вывод о зависимости частоты встречаемости объективных симптомов от фазы инфекционного процесса, которые определяют объем обследования пациента с ХГС.

Течение и клинические особенности ХГВ во многом зависят от наличия сопутствующей патологии у больных детей. На первом месте в структуре сопутствующей патологии выявлены хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (63,8%). Значительный процент представляли функциональные нарушения желчного пузыря (48,9%). Данный факт подтверждает анатомо-функциональную общность этих двух систем. Хронические заболевания ЛОР-органов встречались у 34,04% детей. Полученные в ходе исследования данные о частоте заболеваний опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки) составляли 34,04% у детей с ХГВ.

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей (90%), желудка и двенадцатиперстной кишки (80%) наблюдались у всех детей с ХГС, но с некоторым преобладанием у пациентов в латентной фазе гепатита. Такая патология, как панкреатит, вторичная кардиомиопатия, вегето-сосудистая дистония встречалась у детей с некоторым преобладанием в фазе реактивации ХГС.

Базисная терапия включала патогенетические и симптоматические средства, гепатопротекторы, антиоксиданты, энтеросорбенты, препараты, улучшающие микро- и лимфоциркуляцию. Пациентам в комплексное лечение включали Флавозид. Схема назначения Флавозида при хронических гепатитах В и С представлена в таблице 8.

Таблица 8

Дозы Флавозида в зависимости от возраста

Дети от рождения до года	по 0,5 мл 2 раза в день.
Дети от 1 до 2 лет	по 1 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 2 до 4 лет	с 1-го по 3-й день – по 1,5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 3 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 4 до 6 лет	с 1-го по 3-й день – по 3 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 4 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 6 до 9 лет	с 1-го по 3-й день – по 4 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 5 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте от 9 до 12 лет	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 6 мл 2 раза в день.
Дети в возрасте старше 12 лет и взрослые	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в день; с 4-го дня – по 8 мл 2 раза в день.

Рекомендованная продолжительность курса терапии хронических гепатитов — 3-6 месяцев.

Флавозид для внутреннего применения дозируется с помощью дозирующей емкости и принимается за 20-30 минут до еды.

Оценку эффективности лечения проводили на основании изучения динамики основных клинических показателей:

- астено-вегетативного: слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность, головная боль;
- диспептического: снижение аппетита, тошнота, изжога, горечь во рту, склонность к запору, метеоризм, поносы;
- абдоминального: боль в области печени;
- геморрагического: носовые кровотечения, кровотечения с десен, кожные кровоизлияния;
- гепатомегалии;
- спленомегалии;
- малых печеночных знаков: пальмарная эритема, телеангиоэктазии; желтушность кожных покровов, субиктеричность склер, кожный зуд.

Контроль общего анализа крови и биохимических показателей проводили во время госпитализации больных, выписки, а также через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Эффективность лечения оценивали по вербальной шкале, в которой отображали выраженность и динамику основных симптомов и синдромов заболевания: астено-вегетативного, диспептического; абдоминального, геморрагического; гепатомегалии; спленомегалии; малых печеночных знаков.

Вербальная шкала: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – выражен незначительно, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – значительно выражен.

У всех детей оценивалась выраженность основных синдромов и объективных признаков при госпитализации и в динамике – через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Гепатомегалия: 0 баллов – отсутствие увеличения размеров печени; 1 балл – печень увеличена до 2 см; 2 балла – печень увеличена до 4 см; 3 балла – увеличение размеров печени более, чем 4 см.

Спленомегалия: 0 баллов – отсутствие увеличения размеров селезенки; 1 балл – селезенка увеличена до 1,5 см; 2 балла – селезенка увеличена до 3 см; 3 балла – увеличение размеров селезенки более, чем 3 см.

Динамика основных клинических симптомов, изменения биохимических показателей, данные серологического исследования и состояние интерферонового статуса у детей с хроническими гепатитами В и С при приеме Флавозида представлены в соответствующих подразделах.

14.3. Сравнительная характеристика детей с хроническими гепатитами В и С на фоне приема Флавозида в динамике заболевания

Для решения поставленных задач дети с ХГВ были разделены на 2 группы. Первая группа (n = 27): больные с ХГВ, которые на фоне базовой терапии получали Флавозид по схеме. Вторая группа (группа сравнения, n=20): получали общепринятую патогенетическую терапию. Все больные получали

антиоксиданты, энтеросорбенты, препараты, улучшающие микро- и лимфоциркуляцию (теоникол, троксевазин, цитраргинин), а в интегративной фазе дополнительно – гепатопротекторы (гепабане, галстена, хофитол, карсил, дарсил, силибор, гепатофальк планта). Следующим этапом нашего исследования было изучение клинической эффективности комплексной терапии в больных ХГВ. Динамика клинических проявлений ХГВ у обследованных детей представлена в таблице 9.

Таблица 9.

Динамика клинических проявлений ХГВ у детей на фоне терапии

Клинические синдромы и объективные признаки	Дети с ХГВ, n = 47		1 группа, n = 27		2 группа, n = 20	
	До лечения		После лечения			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астено-вегетативный:	28	58,9	9	34,62*	10	47,62
- слабость	25	53,19	7	26,92*	8	38,1
- усталость	17	36,17	6	23,08	5	23,8
- нарушение сна	4	8,51	1	3,85*	3	14,29
- раздражительность	5	10,64	2	7,69	3	14,29
- головная боль	20	42,55	8	30,77	5	23,8
- головокружение	5	10,64	1	3,85*	3	14,29
Диспептический:	35	74,47	9	33,3*	12	57,14
- снижение или отсутствие аппетита	30	63,83	8	29,6*	10	47,62
- тошнота	24	51,06	3	11,54*	5	23,8
- изжога	7	14,89	3	11,54*	7	33,3*
- горечь в роте	6	12,77	2	7,69	2	9,52
- склонность к запору	5	10,64	2	7,69	3	14,29
- метеоризм	9	19,15	2	7,69*	4	19,1
- поносы	4	8,51	0	0	2	9,52
- ощущение тяжести в правом подреберье	26	55,32	7	26,92*	9	42,9
Абдоминальная боль:	30	63,83	5	19,23*	8	38,1*
- постоянная	1	2,13	0	0	0	0
- периодическая	27	57,45	5	19,23*	8	38,1
- возникает после приема пищи	20	42,55	5	19,23*	2	9,52*
- после физической нагрузки	9	19,15	2	7,69*	4	19,05
- натошак	2	4,26	0	0	2	9,52
- ноющая	9	19,15	5	19,23	8	38,1
- интенсивная	1	2,13	0	0	0	0
Геморрагический:	13	27,66	3	11,54*	6	28,57
- носовое кровотечение	11	23,40	3	11,54*	2	9,52*
- кровотечения с десен	6	12,77	1	3,85*	2	9,52

- кожные кровоизлияния	6	12,77	1	3,85*	2	9,52
Интоксикационный:						
- гепатомегалия	29	61,7	8	30,7*	12	57,14
- спленомегалия	2	4,26	1	3,85	1	4,76
- пальмарная эритема	1	2,13	1	3,85	0	0
-телеангиоэктазии	3	6,38	3	11,54	0	0
-желтушность кожных покровов	8	17,02	0	0	3	14,29
-субиктеричность склер	23	48,94	3	11,54*	5	23,81*
- кожный зуд	2	4,26	0	0	0	0
- ксантелазмы	3	6,38	1	3,85	2	9,52

Примечание: * - разница достоверна в сравнении с группой детей до и после лечения.

Результаты клинического наблюдения за детьми, которые в комплексной терапии получали Флавозид, свидетельствуют о положительной динамике нормализации общего состояния, а именно: уменьшение проявлений астено-вегетативного ($p<0,05$), диспептического ($p<0,05$), абдоминального ($p<0,05$), геморрагического и желтушного синдромов ($p<0,05$). Дети второй группы, характеризовались достоверным уменьшением жалоб только на выраженность абдоминального синдрома ($p<0,05$), среди других синдромов заболевания наблюдалась тенденция к уменьшению их проявлений.

Но для более детальной характеристики клинической эффективности нами применялась шкала динамики показателей в баллах, средние значения которой и определяли клинический индекс (КИ) — характеристику проявлений ХГВ за весь период наблюдения (табл. 10).

Таблица 10.

Оценка клинической эффективности терапии с применением Флавозида у больных ХГВ (n=27)

Соотношение показателей	Единицы измерения	Критерии оценки			
		Средняя парная разность, $M\pm m$	*p	Коэффициент корреляции	**p
КИ до лечения – КИ через 3 месяца	Баллы	6,52±0,6	< 0,001	0,859	< 0,001
КИ до лечения – КИ через 6 месяцев		8,74±0,9	< 0,001	0,567	< 0,001
КИ через 3 месяца – КИ через 6 месяцев		2,2±0,03	< 0,001	0,522	< 0,001

Примечания:

* - показатель достоверности между средними величинами до и после лечения.

** - показатель достоверности коэффициента корреляции.

В представленной таблице 11 отображена достоверная положительная динамика показателя клинического индекса через 3 и 6 месяцев после комплексной терапии с применением Флавозида ($p < 0,001$). Следует заметить, что общая оценка эффективности лечения в группе больных, которые получали Флавозид, имеет прямые корреляционные взаимоотношения ($p < 0,001$) клинического индекса и наличием ДНК вируса гепатита В.

Таблица 11.

Оценка клинической эффективности патогенетической терапии в
больных с ХГВ (n=20)

Соотношение показателей	Единицы измерения	Критерий оценки			
		Средняя парная разность, $M \pm m$	*p	Коэффициент корреляции	**p
КИ до лечения – КИ через 3 месяца	Баллы	1,75±0,04	> 0,05	0,803	< 0,05
КИ до лечения – КИ через 6 месяцев		3,25±0,05	< 0,05	0,457	> 0,05
КИ через 3 месяца – КИ через 6 месяцев		1,5±0,04	> 0,05	0,518	> 0,05

Примечания:

* - показатель достоверности между средними величинами до и после лечения.

** - показатель достоверности коэффициента корреляции.

Данные, приведенные в таблицы 11, демонстрируют, что у больных, которые получали базисную терапию, достоверной положительной клинической динамики симптомов хронического гепатита В не отмечено лишь в начале лечения ($p > 0,05$). Тем не менее, через 6 месяцев после окончания курса лечения наблюдался стойкий достоверный клинический эффект, о чем свидетельствует соотношение клинического индекса к лечению и через 6 месяцев ($3,25 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Следует заметить, что достоверного клинического эффекта при сопоставлении данных через 3 и 6 месяцев после терапии не отмечено, у больных второй группы, в отличие от детей первой группы, где наблюдается четкая достоверная прямая корреляционная зависимость данного показателя только через 3 месяца ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Результаты изменений биохимических показателей мы также использовали для контроля эффективности лечения (табл. 12). Под влиянием лечения с использованием Флавозида отмечено улучшение функционального состояния печени, о чем свидетельствует регресс симптомов цитолитического синдрома: снижение уровня общего билирубина и его фракций в сравнении с показателями к лечению (общий билирубин - $36,5 \pm 3,7$ мкмоль/л против $24,0 \pm 1,61$ мкмоль/л, $p < 0,05$; прямой билирубин - $14,35 \pm 1,87$ мкмоль/л против $8,1 \pm 0,88$ мкмоль/л, $p < 0,05$; непрямой билирубин - $22,15 \pm 2,11$ мкмоль/л против

15,9±0,89 мкмоль/л, $p<0,05$), нормализации активности трансаминаз (АЛТ - 0,83±0,09 мкмоль/л ч против 0,6±0,04 мкмоль/л ч, $p<0,05$; АСТ - 0,5±0,06 мкмоль/л ч против 0,37±0,03 мкмоль/л ч, $p<0,05$). Биохимические показатели также изменились на фоне базового лечения, но в отличие от показателей у больных первой группы, нами не было отмечено изменение активности индикаторных ферментов. Нормализация больше касалась данных пигментного обмена (общий билирубин, прямой билирубин).

Таблица 12

Изменения биохимических показателей у детей с ХГВ на фоне лечения

Биохимические показатели	Дети с ХГВ			
	До лечения		После лечения	
	1 группа n=27	2 группа n=20	1 группа n=27	2 группа n=20
Билирубин общий, мкмоль/л	36,5±3,7	26,95±1,86	24,0±1,6*	20,55±0,9*
Билирубин прямой, мкмоль/л	14,35±1,87	10,1±1,32	8,1±0,88*	6,3±0,48*
Билирубин не прямой, мкмоль/л	22,15±2,11	16,9±0,8	15,9±0,9*	14,2±0,63
Активность АЛТ, мкмоль/л·ч	0,83±0,09	0,61±0,03	0,6±0,04*	0,5±0,02
Активность АСТ, мкмоль/л·ч	0,5±0,06	0,4±0,02	0,37±0,03*	0,4±0,02
Диастаза	23,0±0,76	20,5±0,65	20,03±0,6	10,9±0,7
Общий белок, г/л	69,36±0,96	68,9±1,35	71,37±0,73	69,4±0,05
Альбумины, г/л	52,78±0,95	52,4±0,64	54,46±0,63	53,1±0,59
α1- глобулины, %	4,5±0,25	4,1±1,17	4,53±0,24	4,4±0,23
α2- глобулины, %	9,6±0,4	9,2±0,4	9,2±0,31	9,1±0,5
β-глобулины, %	12,7±0,33	12,1±0,7	12,4±0,34	11,95±0,5
γ-глобулины, %	20,2±0,88	20,9±0,39	20,0±0,5	20,5±0,48
К-А/Г	1,19±0,03	1,13±0,03	1,2±0,03	1,16±0,03
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,62±0,03	0,62±0,04	0,7±0,03	0,74±0,04
Тимоловая проба, ед	3,54±0,41	3,23±0,25	3,39±0,25	3,63±0,14
Холестерин г/л	4,29±0,1	4,18±0,22	4,2±0,13	3,8±0,1
β-липопротеиды	44,77±1,17	44,92±1,60	44,9±1,39	40,43±1,34*
Протромбиновый индекс, %	86,2±2,16	81,4±1,29	83,59±1,95	86,1±1,32
Время рекальцификации, с	104,0±2,87	107,0±3,84	102,96±2,97	105,8± 2,33
Фибриноген, г/л	2,1±0,13	2,18±0,13	2,23±0,11	2,29±0,14

Примечание: * - разница достоверна в сравнении с показателями больных до и после лечения ($p<0,05$);

Таким образом, анализируя изменения биохимических показателей при комплексном лечении с использованием Флавозида мы можем констатировать, что данный препарат способствует восстановлению функций печени, усиливает выделение желчи, нормализует липидный, углеводный и белковый обмены.

При коррелятивном анализе биохимических показателей у больных первой группы до и после лечения нами выявленная зависимость показателей цитолитического синдрома и коагуляционного гемостаза: уровень общего билирубина - $r = 0,58$, $p < 0,001$; уровень прямого билирубина - $r = 0,42$, $p < 0,009$; уровень непрямого билирубина - $r = 0,39$, $p < 0,05$; АЛТ - $r = 0,44$, $p < 0,02$; время рекальцификации - $r = 0,54$, $p < 0,005$; протромбиновый индекс - $r = 0,52$, $p < 0,01$).

У больных второй группы при корреляционном анализе выявлена зависимость показателей пигментного обмена и уровня общего белка: уровень общего билирубина - $r = 0,46$, $p < 0,05$; уровень прямого билирубина - $r = 0,55$, $p < 0,01$; уровень общего белка - $r = 0,44$, $p < 0,05$).

Таким образом, анализируя данные проведенного лечения мы можем констатировать, что препараты патогенетической терапии почти не влияют на активность воспалительного процесса и выраженность геморрагических нарушений, характерных для течения ХГВ в детском возрасте. Положительная клиничко-лабораторная динамика лечения позволяет рекомендовать использование Флавозида в терапии детей с ХГВ для уменьшения воспалительного процесса в печени, который в свою очередь влияет на развитие фиброза данного органа. С целью изучения и сравнение комплексного влияния терапии с применением индуктора эндогенного интерферона Флавозида мы провели исследование концентрации интерферонов больных до и после лечения (табл. 14.)

Таблица 14.

Концентрация ИФН у обследованных детей, (M±m)

Показатели	ИФН -α, пг/мл		ИФН-γ, пг/мл	
	До лечения		После лечения	
1 группа n =27	17,15±2,14	180,59±4,44	59,96±5,5*#	254,59±15,2*#
2 группа n =20	21,25±2,39	179,9±4,64	31,95±2,33*	198,1±7,2*

Примечания:

* $p < 0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

$p < 0,001$ по сравнению с показателями базисной терапии.

При исследовании показателей интерферонового профиля детей с ХГВ на фоне терапии выявили достоверное повышение ИФН в сыворотке крови больных. При этом, концентрация ИФН-α у детей, которые получали Флавозид, превышала более чем в 3,5 раза аналогичный показатель до лечения ($p < 0,001$), и почти в 2 раза — уровень данного цитокина в группе сравнения ($p < 0,001$). Рост концентрации ИФН-γ отмечен в 1,4 раза у детей первой группы, и в 1,1 раза — у больных второй группы в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,001$). Таким образом, уровень ИФН-α у больных первой группы после

лечения в 1,9 раза превышал аналогичный показатель у детей второй, а уровень ИФН- γ – в 1,3 раза.

Дети с ХГС, составившие основную группу (14 детей – 1 группа), на фоне базисной терапии получали Флавозид соответственно поставленным задачам. Всем детям был проведен комплекс соответствующих клинико-лабораторных и необходимых инструментальных исследований. Обследования проводились через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Эффективность терапии оценивалась по результатам сравнительного анализа динамики клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования до и после лечения.

Все дети получали антиоксиданты (аевит или токоферола ацетат – по 1 капсуле один раз в сутки на протяжении 1 месяца), энтеросорбенты (энтеросгель по 10-15 г трижды в сутки на протяжении 2–3 недель), препараты, нормализующие микро- и лимфоциркуляцию (теоникол или троксевазин), гепатопротекторы и препараты, улучшающие желчеотделение (гепабене, гепатофальк, хофитол – по 1–2 капсуле в сутки на протяжении 1 месяца, галстена – по 10–20 капель 2 раза в сутки на протяжении 2–3 недель).

Таблица 15.

Частота клинических синдромов у обследованных детей ХГС до и после лечения

Синдромы	До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%
Астено-вегетативный	17	70,8	10	41,7*
Диспептический	12	50	7	29,2*
Смешанный: - астено-вегетативный и диспептический - артралгический и диспептический	10	41,7	5	20,8*
	8	33,3	4	16,7*
Желтуха	3	12,5	1	4,2

Примечание: * – различия достоверны при сравнении показателей детей одной группы до и после лечения (парное сравнение по методу Уилкоксона).

Таблица 16.

Частота объективных симптомов у детей с ХГС в зависимости от фазы инфекционного процесса до и после лечения

Объективные изменения	До лечения				После лечения			
	Активная фаза (I группа), n=14		Латентная фаза (II группа), n=10		I группа, n=14		II группа, n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалия	10	71,4	5	50	6	42,9*	3	30*
Спленомегалия	3	21,4	1	10	2	14,3*	0	0

Пальмарная эритема	1	7,14	1	10	1	7,1	0	0
Телеангиэктазии	2	14,3	1	10	1	7,1	1	10
Ксантомы	2	14,3	1	10	1	7,1	1	10
Желтуха:								
- иктеричность склер	10	71,4	4	40	5	35,7*	2	20*
- желтушность кожи	2	14,3	0	0	1	7,1	0	0

Как видно из представленных данных (табл. 16), наиболее значимые отличия наблюдались в группе детей с ХГС после лечения по сравнению с показателями детей до лечения. Значительно уменьшились практически все симптомы основных синдромов заболевания, в отличие от группы сравнения детей, которые получали базисную терапию.

Так, наиболее распространенный астеновегетативный синдром у пациентов обеих групп сохранялся, но выраженность его в группе детей с ХГС после лечения стала значительно меньше. Часть пациентов этой группы сохранили жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, в то время как симптомы слабости, головной боли, нарушений памяти и сна уменьшились по частоте почти в 2 раза. Диспепсический синдром достоверно реже наблюдался в группах детей с ХГС после лечения, но первая группа детей с ХГС имела практически все достоверные отличия по уменьшению симптоматики. У большинства обследованных детей (58,3%) с ХГС после лечения не наблюдалось проявлений диспепсического синдрома. Уменьшились в 3 раза и жалобы больных на боли в животе.

Одним из показаний к проведению противовирусной терапии детям с ХГС являлось повышение активности АЛАТ в сыворотке крови. После проведения 6-ти месячного курса лечения все наблюдаемые дети были лабораторно обследованы и характеризовались положительной биохимической динамикой. После лечения у больных детей значительно уменьшились симптомы цитолиза: нормализовались показатели билирубина и его прямой фракции, значительно уменьшились показатели активности индикаторных ферментов (в первой группе детей с ХГС, в группе больных, которые получали только базисную терапию активность АЛАТ имела лишь тенденцию к уменьшению).

Необходимо отметить тенденцию к нормализации показателей больных детей с ХГС, указывающую на уменьшение холестаза: достоверно снизился не только билирубин ($24,7 \pm 1,1$ против $32,8 \pm 2,2$ мкмоль/л), но и холестерин ($3,80 \pm 0,07$ против $4,21 \pm 0,10$ ед.).

К сожалению, не все биохимические показатели после проведения курса лечения имели положительную динамику. Так, у обследованных детей с ХГС сохранялись повышенный уровень γ -глобулинов, показатели белково-осадочных проб (тимоловой), что расценивалось нами как сохранение синдрома аутоиммунного поражения печени вследствие образования антител к различным структурам гепатоцитов.

Следующая таблица 17 демонстрирует, как изменялись показатели больных детей в динамике – спустя 6 месяцев после начала лечения. Хотя

направленность изменений показателей детей активной и латентной фаз заболевания демонстрирует их нормализацию, достоверность различий в группах сравнения до и после лечения значительно больше в латентной фазе. Именно в этой фазе заболевания у детей значительно успешнее нормализовались показатели общего билирубина и его фракций, активности АлАТ и АсАТ, тимоловая проба и холестерин.

Таблица 17.

Результаты лабораторных показателей у обследованных детей с ХГС до и после лечения в зависимости от фазы заболевания

Биохимические показатели	Здоровые дети n=30	До лечения		После лечения	
		Активная фаза I группа n=14	Фаза латентная II группа n=10	I группа n=14	II группа n=10
Билирубин общий, мкмоль/л	14,3±1,5	32,2±2,6*	34,2±4,3* &	24,4±1,4*	25,4±2,3*
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,5±1,1	13,2±1,5*	15,5±2,1* &	9,6±1,0*	11,6±0,3
Билирубин не прямой, мкмоль/л	9,8±1,3	18,9±1,4*	18,7±3,1*	14,8±0,8*	13,9±2,3
АлАТ, мкмоль/л·час	0,38±0,12	0,86±0,12 *	0,66±0,06 &	0,57±0,7	0,50±0,05&
АсАТ, мкмоль/л·час	0,39±0,20	0,51±0,06	0,51±0,08 &	0,41±0,04	0,43±0,05
Мочевина ммоль/л	2,4±0,2	3,2±0,1*	3,7±0,4*	3,2±0,1*	2,7±0,5
Общий белок, г/л	63,0±4,3	68,4±1,4*	66,7±3,0	67,7±1,3	70,4±1, 7
Альбумины, г/л.	50,0±2,5	51,2±1,0	48,9±2,6	52,2±1,1	53,1±2,1
α ₁ -глобулины, %	5,3±1,5	7,6±0,5	8,8±1,0	8,1±0,5	9,4±1,1
α ₂ - глобулины, %	7,5±0,9	10,2±0,6*	8,1±0,9	9,6±0,6	9,4±0,6
β- глобулины, %	10,3±1,2	10,5±0,4	10,4±0,4	10,7±0,4	10,6±0,4
γ- глобулины, %	11,0±1,9	19,0±0,3*	19,6±0,9*	19,1±0,3*	19,0±0,7
Креатинин,	69,2±6,3	80,4±0,7	78,1±1,8	80,2±0,8	80,4±2,6

ммоль/л					
Тимоловая проба, ед.	2,20±0,32	3,71±0,36*	2,56±0,13	3,41±0,22*	3,07±0,25 &
Холестерин, ммоль/л	3,90±0,23	4,2±0,1	4,2±0,2 &	3,8±0,1*	3,7±0,1
β-липопротеиды, ед.	32,3±0,2	43,2±1,0*	38,6±2,3 #	42,4±0,9*	39,0±1,7*#
Толерантность плазмы к гепарину, мин.	1,9±0,1	3,8±0,1*	3,8±0,2 *	3,7±0,1*	4,1±0,2* #
Протромбиновый индекс, %	64,9±0,1	72,5±1,7*	79,0±6,7*	73,4±1,9*	82,9±4,5*#
Фибриноген, г/л	3,6±0,4	2,5±0,1*	2,3±0,1	2,6±0,1*	2,3±0,1#
Время рекальцификации, сек.	98,6±7,3	110,9±2,0	114,4±6,0	110,2±2,1	119,4±4,5#

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых детей; # – различия достоверны при сравнении показателей детей в фазе репликации и латентной фазе; & – различия достоверны при сравнении показателей детей с одной фазой до и после лечения.

Анализ полученных результатов демонстрирует, что концентрация ИФН у больных детей под влиянием терапии изменяется в сторону повышения, как ИФН-α, так и ИФН-γ. Кроме того, прослеживается зависимость уровня ИФН-γ от репликативной активности вируса: при репликации концентрация ИФН-γ повышалась в обеих группах (p<0,05). С другой стороны, уровень сывороточного ИФН отображает не только репликативный статус, но и реакцию иммунных механизмов защиты. Значительное повышение ИФН на фоне лечения с применением индуктора эндогенного интерферона является опосредствованным показателем активации механизмов интерфероновой регуляции иммунной системы.

Таблица 18.

Концентрация ИФН у больных ХГС в зависимости от фазы процесса (M±m)

Показатели	Здоровые дети n=30	Дети с ХГС			
		До лечения		После лечения	
		Активная фаза I группа n=14	Латентная фаза II группа n=10	I группа n=14	II группа n=10
ИФН-α, пг/мл	6,80±1,33	34,47±4,07 p<0,001	13,14±1,98 p<0,001 p ₁ <0,005 p ₂ >0,05	43,59±1,18 p<0,001	23,00±0,82 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

ИФН- γ , пг/мл	144,87 \pm 2,52	190,41 \pm 2,20 p<0,001	165,14 \pm 4,29 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	196,65 \pm 3,49 p<0,001	169,57 \pm 4,02 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
--------------------------	-------------------	------------------------------	---	------------------------------	---

Примечания: p – показатель достоверности различий по сравнению с показателями здоровых детей; p₁ – показатель достоверности различий между показателями активной и латентной фаз; p₂ – показатель достоверности различий по сравнению с показателями той же фазы до лечения (получен методом сравнения связанных групп).

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую лечебную клиническую эффективность исследуемого препарата в комплексной терапии детей, больных хроническими гепатитами В и С.

В таблице 19 приведены результаты оценки эффективности лечения с применением Флавозида.

Таблица 19

Оценка эффективности препарата Флавозид на основании
общеклинических данных

Характеристика эффективности лечения	Абс.	%
Высокая эффективность	21	51,2
Умеренная эффективность	12	29,3
Низкая эффективность	8	19,5
Отсутствие эффекта	0	0

У всех исследуемых детей в Индивидуальной регистрационной форме отмечалось наличие и степень выраженности побочных действий Флавозида.

Результаты оценки переносимости препарата Флавозид приведены в таблице 20.

Таблица 20

Оценка переносимости препарата Флавозид

1 балл		2 балла		3 балла		4 балла		5 баллов	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
-	-	-	-	-	-	7	17,1	34	82,9

Таким образом, нами доказана высокая (51,2%), умеренная (29,3%) клиническая эффективность препарата Флавозид. У 19,5% отмечена низкая эффективность терапии Флавозидом.

Об эффективности Флавозида свидетельствует улучшение клинического состояния больных, которые его принимали, достоверное снижение продолжительности некоторых клинических симптомов, достоверная регистрация отсутствия некоторых клинических симптомов в динамике заболевания.

14.5. Вирусологические критерии HBV и HCV – инфекции, оценка их динамики

Основной целью терапии ХГВ у детей является получение стойкого вирусологического и биохимического ответа. Достижение данной цели, как правило, приводит к клинко-лабораторной ремиссии заболевания и оказывает содействие уменьшению прогрессирования фиброза печени.

В первую очередь мы изучали динамику виремии, которая оценивается по определению в сыворотке крови следующих маркеров инфицирования: HbsAg, анти-HbcorAg Ig, анти-HbcorAg Ig, HbeAg, ДНК HB, анти-HbsAg, анти-HbeAg. Результаты вирусологического исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21

Маркерный профиль сыворотки крови до и после лечения

Маркеры	1 группа (n = 27)		2 группа (n = 20)		1 группа (n = 27)		2 группа (n = 20)	
	До лечения				После лечения			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HbsAg	20	74,1±8,4	16	80±8,9	13	48,1±9,6*	11	55±11,1
Анти-HbcorAg Ig	20	74,1±8,4	13	65±10,7	2	7,4±5,04*	10	50±11,2
Анти-HbcorAg Ig	18	66,6±9,1	12	60±10,9	14	51,9±9,6	9	45±11,1
HbeAg	12	44,4±9,6	7	35±10,7	4	14,8±6,8*	6	30±10,2
ДНК HB	15	55,5±9,6	10	50±11,2	5	18,5±7,5*	7	35±10,7
Анти-HbsAg	0	0	0	0	3	11,1±6,0	0	0
Анти-HbeAg	0	0	0	0	2	7,4±5,04	0	0

Примечание: *-показатель достоверности между величинами до и после лечения.

Анализируя вирусологический ответ на лечение у обследованных больных, нами отмечен клиренс по маркерам активной вирусной репликации у детей первой группы: HbsAg (48,1% против 74,1% до лечения, $p < 0,05$), анти-HbcorAg Ig (7,4% против 74,1%, $p < 0,05$), HbeAg (14,8% против 44,4%, $p < 0,05$), ДНК HB (18,5% против 55,5%, $p < 0,05$). По данным литературы, положительным ответом на лечение считается исчезновение HbeAg и ДНК HB в сыворотке крови, которая по обыкновению сопровождается нормализацией активности трансаминаз и продолжительной ремиссией заболевания. Сероконверсия HbeAg является надежным индикатором стабильной ремиссии (Lau D., 1998, Niederau C., 1996). Сероконверсия в нашем исследовании отмечена у 7,4% больных первой группы. Достоверной разницы в вирусологических маркерах до и после лечения у детей второй группы нами не выявлено. Наличие в сыворотке крови после проведенной терапии у больных

первой группы анти-HbsAg в дальнейшем требует наблюдения за этими больными.

Оценивая результаты нашего исследования (табл. 22) согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL,1999), можем отметить, что стабильная ремиссия у больных, которые в комплексной терапии принимали Флавозид, диагностировалась почти в 3 раза чаще, чем у детей второй группы ($p<0,05$). Отсутствие эффекта от лечения наблюдалось у 85% больных, которые получали лишь базовую терапию, и только у 33,3% больных детей первой группы ($p<0,05$).

Таблица 22.

Эффективность терапии у детей с ХГВ, (M±m)

Группы детей	Ремиссия				Рецидив		Отсутствие репликации	
	стабильная		отсутствие		абс.	%	абс.	%
	абс.	%	абс.	%				
1 группа	12	44,4±9,6*	9	33,3 ±9,1*	4	14,8±6,8	2	7,4±5,0
2 группа	3	15,0±7,98	17	85,0±8,9	2	10,0±6,7	0	0

Примечание: * - разность достоверна в сравнении с показателями детей второй группы.

Включение в комплексную терапию Флавозида способствует повышению эффективности лечения, достижению биохимической и вирусологической ремиссии и почти в 3 раза превышает результаты традиционного лечения.

Таблица 23

Серологические маркеры ХГС (n=24)

Маркеры	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Анти-HCV IgM	14	58,3	4	16,7*
Анти- HCV IgG	10	41,7	7	29,2*
РНК HCV	14	58,3	6	25,0*
Анти- HCV cor	3	12,5	3	12,5
NS3	2	8,4	2	8,4
NS4	1	4,2	1	4,2
NS5	1	4,2	1	4,2
ДНКHBV	1	4,2	1	4,2

Примечание: * – различия достоверны между показателями до и после лечения.

Вирусологический критерий оценки эффективности лечения является одним из наиболее четких критериев, используемых в большинстве клинических исследований. Результаты серологического обследования детей после 6 месяцев курса лечения (табл. 23) демонстрируют достоверное снижение анти HCV IgM и тенденцию к снижению РНК HCV.

Таким образом, на основании полученных результатов доказана противовирусная активность препарата Флавозид. При серологическом и ПЦР исследовании на вирусы гепатитов В и С были зарегистрированы снижение выявления антител и снижение выявления ДНК и РНК вирусов в крови.

ВЫВОДЫ

1. Течение ХГ вирусной этиологии у обследованных детей определяется превалированием больных в репликативной фазе и характеризуется низкой активностью воспалительного процесса, минимальной выраженностью клинико-биохимических проявлений, преобладанием астеновегетативного и диспепсического синдромов
2. Изменения в интерфероновом статусе у детей с ХГ вирусной этиологии характеризовались повышением уровня ИФН (как альфа, так и гамма), фаза репликации ХГВ характеризовалась более выраженным увеличением концентрации ИФН. С повышением активности заболевания концентрация альфа-ИФН уменьшалась, а гамма-ИФН, наоборот, - повышалась.
3. Основными показаниями к назначению противовирусного препарата Флавозид у детей с ХГ вирусной этиологии: длительность заболевания более 3 лет; низкий уровень трансаминаз (<3 норм), активная вирусная репликация, повышение концентрации ИФН альфа и гамма в крови, при ХГВ - наличие HbeAg-негативных штаммов вируса.
4. Анализ эффективности комплексного лечения с применением Флавозида демонстрирует уменьшение интенсивности клинических проявлений ХГ, что сопровождается нормализацией биохимических и вирусологических показателей, повышением концентрации ИФН.
5. Флавозид (разработчик ООО «НПК «Экофарм», Украина) является эффективным противовирусным средством, имеет клиническую и лабораторную эффективность при лечении хронических гепатитов вирусной этиологии у детей и рекомендуется для использования в возрастных дозах по показаниям, длительностью до шести месяцев.
6. Препарат обладает высокой и умеренной клинической эффективностью и является безопасным для лечения детей с хроническими гепатитами вирусной этиологии.
7. Флавозид рекомендуется для патогенетического лечения хронических гепатитов вирусной этиологии. Он позитивно влияет на динамику восстановления функций печени. Нормализация уровня билирубина в группе, которая принимала Флавозид наступала раньше, чем в контроле.
8. Флавозид очень хорошо переносился больными детьми и не вызывает объективных и субъективных побочных эффектов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Виноградова Е.Н., Яковлева А.А., Демиденко Т.Г. и др. // Новые направления в гепатологии: Тезисы международного Фальк симпозиум № 92. – СПб., 1996., - с. 17;
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологиию – М., 1996)
3. Ершов Ф.И., Готовцева Е. П. // Вопросы вирусологии. – 1990. - №6 – с. 4-8.,
4. Каверина О.В., Чернова Л.Г., Фибринов А.Б. и др. // Тер. Архив. – 1994. - № 2. – с. 7-9;
5. Корочкина О.В., Неумоина М.В., Соринсон С.Н., Малиновская В.В. // Гепатит В, С и D : Проблемы изучения диагностики, лечения и профилактики. – М., 1995. с.70 ;
6. Мезенцева М.В., Наровленский А.Н., Аченкова А.М. Определение клеточной
7. Неумоина М.В., Мешкова Е.Н., Соринсон С.Н. // Человек и лекарство. – М., 1995 – С. 311.
8. Покровский В.И., Малиновская В.В., Мурзибиева Р.Т. и др. // Вопросы вирусологии – 1990.- № 2. – С. 135-138
9. Салтыков В.П. Интерфероновый статус у больных острым вирусным гепатитом В : Диссертация канд. мед. Наук – М., 1988
10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб.: ТЕ ЗА, 1996. – 306 с.
- 11.Тураль А.Л., Мариевский В.Ф. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 3. – с. 26-31
- 12.Шерлок Ш. Антивирусная терапия хронического гепатита с II Русск. мед. журн. 1996; 3 (12): 758-62
13. Ehang K.M. Rebermann R., Chizari F.V. Immunopatology in hepatitis C // Springer semin. Immunopathol. – 1997. V. 19. P.57-68
- 14.Levin. S., Hahn T. // Clin. Exp. Immunol. – 1985.- Vol. 60. – P. 267-273 чувствительности к интерферонам (расширение показателей интерферонового статуса). Методические рекомендации М., 1997
- 15.Dianzani F. // Gut. – 1993. – Vol. 34, N 2. – Suppl. – P. S74 – S76.
16. Москаленко В.Ф., Харченко Н.В., Голубчиков М.В. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, перенесенные проблемы)//Збірник наукових праць співр. КМАПО ім. П.Я.Шупика. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4].
17. Игнатова Т. Хронические вирусные гепатиты В, С, D//Врач. – 1998. - № 7. – С.16-18; Козлова Т.Г., Кетиладзе Е.С., Ворожбиева Т.Е. Клиническое

значение HBe-антигена и анти-HBV при хроническом гепатите В у детей // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. - № 14. – С. 25-28;

18. Федорченко С.В., Лихторович С.А. Клеточный иммунитет при вирусном гепатите В и переходе его в хронические формы // Врачебное дело. – 1991. - № 1. – С. 84-86

19. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. – С-Пб. – 1999. – 103 с.; Подымова С.Д. Болезни печени. – М., Медицина. – 1993. – 544 с.;

20. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence. // J. Viral Hepatitis, 1997, 4 (Sup 2), P. 16-24.

21. Huo T.I., Wu J.C., Lee P. C. et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. // Hepatology, 1998, V. 28, P. 231-36.

22. Chisari F.V. The immunobiology of viral hepatitis. In: Crispe I.N., editor. T Lymphocytes in the Liver: Immunobiology, Pathology and Host Defense. New York: Wiley, 1999, P. 117–38.

23. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New Engl J Med 1997;337:1733–45.

24. Levin S., Hahn T. // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – Vol. 60. – P. 267-273.

25. Livingston BD, Alexander J, Crimi C, Oseroff C, Celis E, Daly K, Guidotti LG, Chisari FV, Fikes J, Chestnut RW, Sette A. Altered helper T lymphocyte function associated with chronic hepatitis B virus infection and its role in response to therapeutic vaccination in humans. // J Immunol 1999;162:3088–95.