

Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет
имени академика А.А.Богомольца

«Утверждаю»
Проректор по научной работе
Национального медицинского университета
имени академика А.А.Богомольца
профессор Коляденко В.Г.

Отчет
о проведении клинического исследования
«Оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид»
у детей с острой респираторной вирусной инфекцией
с развитием обструктивного синдрома»

Руководитель испытаний:
Заведующий кафедрой педиатрии № 2
с курсом медицинской генетики
Национального медицинского университета
имени акад. А.А. Богомольца МЗ Украины
д. м.н., профессор А.П. Волосовец

СПИСОК АВТОРОВ

Руководитель НИР:
Заведующий кафедрой педиатрии № 2
с курсом медицинской генетики
НМУ им. акад. А.А. Богомольца
д.м.н., профессор

А.П. Волосовец
(реферат, выводы)

Исполнитель:
Профессор кафедры педиатрии № 2
с курсом медицинской генетики
д.м.н.

С.П. Кривопустов

Ответственный исполнитель:
Доцент кафедры педиатрии № 2
с курсом медицинской генетики
д. м. н.

М.П. Прохорова
(разделы 1-14,
список литературы)

Исполнитель:
главный научный сотрудник ИПП
д.б.н.

Н.Г. Бычкова

РЕФЕРАТ

Отчет об использовании НИР: 25 с, 7 таблиц, источник.

Исследование по ограниченной программе по изучению эффективности и переносимости препарата «Флавозид» у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями с развитием обструктивного синдрома.

Целью этого исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид» в лечении острых респираторных вирусных инфекций с развитием обструктивного синдрома у детей.

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

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

Задачи исследования:

- изучить эффективность исследуемого препарата у детей в лечении острых респираторных вирусных инфекций с развитием обструктивного синдрома;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемого препарата.

Объект исследования:

- препарат «Флавозид» производства ООО «НПК «Экофарм» (Украина);
- дети, больные острыми респираторными вирусными инфекциями с развитием обструктивного синдрома.

Представлены материалы по изучению эффективности и переносимости препарата «Флавозид» производства ООО «НПК «Экофарм» (Украина) у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Ограниченные клинические испытания проведены в форме открытого исследования на 35 пациентах в возрасте от 2 до 9 лет, больных острой респираторной вирусной инфекцией с развитием обструктивного синдрома.

Результаты клинических исследований позволяют сделать вывод, что препарат «Флавозид» производства ООО «НПК «Экофарм» (Украина) имеет высокую эффективность и хорошую переносимость при применении в комплексной терапии острой респираторной вирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, обструктивный синдром, 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. ОБОСНОВАНИЯ
4. ДИЗАЙН ИСПЫТАНИЯ
5. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ
6. ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ
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: 594-05-96.
Клиническая база: адрес, телефон	Национальный медицинский университет имени академика А.А. Богомольца Кафедра педиатрии № 2 с курсом медицинской генетики Клиническая база: Киевская городская детская клиническая больница №2 04119, г.Киев -119, ул. А.Навои д. 3, (044) 540-96-41; e-mail: uraonline.com.ua
Название испытания	Оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид» у детей с острой респираторной вирусной инфекцией с развитием обструктивного
Препарат, который испытывается	«Флавозид» Разработчик: ООО «НПК «Экофарм» (Украина). Производитель: Коммунальное предприятие «Луганская областная «Фармация», фармацевтическая фабрика.
Вид испытаний	Исследование по ограниченной программе.
Методы обследования	<ul style="list-style-type: none"> • Клиническое обследование: <ul style="list-style-type: none"> - регистрация жалоб пациента; - объективное исследование. • Лабораторное исследование: <ul style="list-style-type: none"> - общий анализ крови; - общий анализ мочи. • Серологическое исследование: <ul style="list-style-type: none"> - определение специфических антител в сыворотке крови IgG, IgM к HSV 1/2. • Иммунологическое исследование: <ul style="list-style-type: none"> - иммунограмма; - определение чувствительности к
Больные	Дети в возрасте от 2 до 9 лет с острой респираторной вирусной инфекцией.
Количество больных	Общее количество – 35 детей. Из них с герпесвирусной инфекцией – 10 детей.
Критерии эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • динамика клинических симптомов (интоксикационный, лимфаденопатия); • динамика изменений общего анализа крови (снижение лимфоцитоза, моноцитоза); • динамика изменений показателей серологического исследования (IgG, IgM HSV 1/2); • динамика показателей иммунограммы.
График испытаний	Дата начала испытаний: 01.03.2008 г. Дата завершения испытаний: 01.09.2008 г.

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью этого исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид» в лечении острых респираторных вирусных инфекций с развитием обструктивного синдрома у детей.

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

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

Задачи исследования:

- изучить эффективность исследуемого препарата у детей в лечении острых респираторных вирусных инфекций с развитием обструктивного синдрома;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемого препарата.

3. ОБОСНОВАНИЯ

ОРВИ – самые распространенные заболевания на планете. Каждый человек болеет ОРВИ несколько раз в год. Маленькие дети до 3 лет болеют ОРВИ 2-12 раз в год, дети 3-7 лет — около 6 раз в год, дети 7-17 лет — 3 раза в год. Таким образом, дети от рождения до окончания школы болеют ОРВИ около 60 раз. Повышенная заболеваемость наблюдается у детей в возрасте 6 мес. до 3 лет. Дети до 6 месяцев реже болеют в связи с наличием у них пассивного иммунитета. Значительная распространенность ОРВИ среди детей младшего возраста объясняется окончанием действия пассивного иммунитета, полученного через плаценту и увеличением числа контактов с другими людьми. Широкая распространенность ОРВИ объясняется также изменчивостью антигенной структуры вирусов, что приводит к проблемам в создании вакцин против этих инфекций. Например, вирус гриппа А имеет 5 разновидностей, которые отличаются значительной антигенной изменчивостью. Вирус парагриппа имеет 4 разновидности, аденовирус — 32 разновидности, риновирусы — более 100 разновидностей. Кроме того, большинство респираторных вирусов не дают стойкого иммунитета.

Таким образом, особенности иммунной системы, социальные факторы и изменчивость антигенной структуры респираторных вирусов обуславливают значительную распространенность ОРВИ среди детей.

Частота бронхообструктивного синдрома (БОС) в разные эпидемические сезоны колеблется от 26 до 55% случаев. Бронхиальная обструкция при острых респираторных инфекциях у детей — одно из наиболее распространенных клинических состояний в педиатрической практике. Респираторные инфекции – это наиболее частая причина развития БОС у детей раннего возраста. Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической картине наблюдается та или иная степень бронхиальной обструкции. В общей популяции детей бронхиальная обструкция встречается практически у 30 % детей на фоне ОРВИ (международная методика исследования ISAAC).

Высокая восприимчивость к возбудителям ОРЗ у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет обусловлена, прежде всего, отсутствием предыдущего контакта с вирусами. С возрастом появляются антитела все к большему числу

вирусов, что сопровождается снижением заболеваемости. Поэтому частые ОРЗ нельзя считать признаком иммунодефицита – они отражают чаще всего высокий уровень контактов с источником инфекции. В условиях детского коллектива формируется групповой иммунитет к ряду возбудителей, на что указывает высокий процент носительства при отсутствии заболеваний. Активная иммунизация против гриппа снижает уровень заболеваемости, как гриппом, так и ОРЗ в целом. Носительство вирусов, микоплазм и условно-патогенной бактериальной флоры дыхательных путей является важным резервуаром инфекции, особенно в межэпидемическом периоде.

Частой заболеваемости детей, способствует нестойкость иммунитета к ряду вирусов (РС- и парагриппа), разнообразие серо- и биотипов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки), рино- и аденовирусов, а также изменчивость вирусов гриппа. Высокая восприимчивость детей с аллергией, очевидно, связана с преобладанием у них Т-хелперов 2 типа.

Перспективным направлением снижения распространенности ОРЗ является коррекция иммунного ответа. Актуальность вопросов иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей во многом обусловлена прогрессирующим ростом резистентности важнейших возбудителей данной патологии к широко применяемым и относительно новым антибиотикам, возрастающей этиологической ролью условно-патогенной микрофлоры, увеличением числа детей с аллергическими заболеваниями и высокой вероятностью развития нежелательных реакций на применяемые антибактериальные, жаропонижающие, болеутоляющие и другие препараты.

В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, которые вызваны герпесвирусами. На сегодня известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирус (вирус герпеса 5 типа), вирус Эпштейна-Барр (вирус герпеса 4 типа), вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса (вирус герпеса 3 типа), вирусы герпеса 6, 7 и 8 типов.

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции.

Вирусы герпеса характеризуются полиорганным тропизмом. Общим в патогенезе всех инфекций, которые вызывают вирусы герпеса, есть их способность длительное время персистировать в организме, вызывая хроническую и латентную формы инфекции с периодическим обострением. При этом вирус может сохраняться в клетках в виде провируса, интегрированного с геномом клетки. Все герпесвирусы характеризуются выраженным иммуносупрессивным действием, угнетением клеточных и гуморальных реакций иммунитета.

Известно неблагоприятное, а иногда фатальное влияние герпесвирусов на ход беременности, родов, патологию плода и новорожденных.

По литературным данным, вирусы герпеса повреждают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, имеют способность долго персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет.

Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекционных заболеваний характеризуется разнообразием. Он зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного, антигенного типа вируса.

Многочисленными исследованиями показано, что герпесвирусами инфицировано 65-90% взрослого и детского населения Земли. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная этими вирусами, занимает второе место после гриппа. Каждый год количество инфицированных герпесвирусными инфекциями увеличивается на 10%. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусом, Эпштейна-Барр вирусом (широкое распространение в человеческой популяции, разнообразные механизмы и пути передачи, преобладание субклинических форм, а также адаптационные иммунные изменения во время беременности у женщин и незрелость иммунитета плода) способствуют тому, что эти инфекции являются одними из наиболее частых внутриутробных инфекций и встречаются у 0,2-2,5% новорожденных детей. У 80% детей, которые перенесли тяжелые формы врожденной герпесвирусной инфекции, в дальнейшем наблюдаются серьезные соматические и психоневрологические дефекты развития. Установлено, что у 5-17% детей с бессимптомным течением внутриутробной герпесвирусной инфекции в дальнейшем могут развиваться разнообразные нарушения (сенсорная глухота, задержка развития, малая мозговая дисфункция, различные психоневрологические изменения).

Герпесвирусные инфекции нуждаются в лечении с использованием противовирусной терапии, препаратов интерферонов, индукторов интерферонов. На сегодня не существует единого подхода к противовирусной терапии герпесвирусных инфекций. Проводятся исследования действия разнообразных противогерпетических препаратов при разнообразных клинических формах герпесвирусных инфекций. Разрабатываются альтернативные схемы лечения, в том числе, с использованием фитопрепаратов.

Флавозид содержит флавоноидные гликозиды диких злаковых: щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.). Препарат имеет вирусостатическое действие (за счет ингибции вирусоспецифических ферментов тимидинкиназы, ДНК-полимеразы), интерферогенное (за счет стимуляции синтеза эндогенного α - и γ -интерферона) и антиоксидантное (за счет снижения скорости генерации супероксидного радикала), предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов и, тем самым, тормозит ход свободнорадикальных процессов.

Активным веществом Флавозида является протекфлазид. Проведенные доклинические исследования подтвердили, что Флавозид имеет противовирусную активность по отношению к герпесвирусам 1/2 типа, Эпштейна-Барр вируса, вируса varicella-zoster.

4. ДИЗАЙН ИСПЫТАНИЯ

4.1. Тип испытания

Клиническое исследование по ограниченной программе.

4.2. Общее описание испытания

Исследование выполнялось в соответствии с требованиями действующего законодательства Украины о клинических испытаниях.

В исследовании принимали участие 35 детей с острой респираторной вирусной инфекцией с развитием обструктивного синдрома.

Дети находились на лечении в клинике кафедры педиатрии №2 с курсом медицинской генетики НМУ им. А.А. Богомольца. Также были пациенты, выписанные из клиники и находившиеся под амбулаторным наблюдением исследователя, и соответствовали критериям включения/исключения, описанным в Протоколе клинического исследования. В исследовании принимали участие дети в возрасте от 2 до 9 лет. Показатели иммунного обследования больных детей сравнивали с группой контроля (здоровые дети).

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

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 к протоколу клинического испытания).

В процессе испытания каждый пациент прошел клиничко-лабораторное исследование в соответствии со схемой, представленной в разделе 9 в Протоколе клинического испытания.

Все данные, которые касались 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, а также в динамике на фоне проведения терапии, через 1 и 3 месяца после лечения Флавозидом.

Степень выраженности основных симптомов заболевания (интоксикационного, лимфопролиферативного, гематологические нарушения) оценивалась 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 и продолжительности основных клинических симптомов, гематологических нарушений, полученных результатов специальных лабораторных исследований делался вывод об эффективности исследуемого препарата.

Индивидуальная регистрационная форма, осведомленное согласие родителей больного 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

Исследование 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 препарата, который испытывался;
- 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 был обязан осуществить замену. Новому пациенту предоставлялся следующий по списку порядковый номер, и он включался в ту группу, из которой выбыл пациент. В Индивидуальной регистрационной форме указывался номер замены. Причины преждевременного выхода пациента из исследования должны были указываться в Индивидуальной регистрационной форме.

5. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

5.1. Препарат, который испытывался

Название: Флавозид.

Врачебная форма: сироп.

Состав: активные вещества – 100 мл сиропа содержат 2 мл протэфлазида, 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.

Показания к применению: (согласно инструкции к препарату)

Флавозид используют для профилактики и лечения:

- инфекций, обусловленных *Herpes simplex* I и II типов, а также при неонатальном герпесе;
- ветряной оспы, опоясывающего лишая;
- инфекционного мононуклеоза;
- в комплексном лечении гепатитов А, В, С.

Побочное действие. Применение препарата не вызывает побочных действий.

Противопоказания. Флавозид не следует применять при аллергии к компонентам препарата.

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 были указаны 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. РС №UA/5013/01/01.

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, который испытывается. Неиспользованный препарат возвращен заказчику.

5.4. Условия хранения

Препарат, который исследовался, хранился в защищенном от света месте при комнатной температуре от 15° С до 25° С 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.

6. ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ

6.1. Количество субъектов испытания

В исследование по ограниченной программе было включено всего 35 детей. Из них, у 25 детей острая респираторная вирусная инфекция. У 10 детей имело место сочетание острой респираторной вирусной инфекции с герпесвирусной инфекцией (HSV-1, HSV-2).

6.2. Критерии включения ребенка

1. Критерием включения ребенка в клинические испытания был установленный клинически и подтвержденный лабораторно диагноз герпесвирусной инфекции (HSV 1/2) и острой респираторной вирусной инфекцией. У больных, которые

получали Флавозид, наблюдалась хроническая герпесвирусная инфекция в стадии реактивации, что подтверждалось соответствующей клинической картиной и лабораторными данными, и острая респираторная вирусная инфекция с развитием обструктивного синдрома.

2. Осведомленное письменное согласие родителей или опекунов ребенка на участие в испытаниях.

6.3. Критерии исключения ребенка

1. Наличие сопутствующих хронических заболеваний, микстинфекций.
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 препарата, который испытывался.
- Возникновение у детей в период испытания тяжелых и/или неожиданных побочных явлений.
- Значительное ухудшение общего состояния ребенка в период испытания.
- Отказ пациента, и/или его родителей на любом этапе от участия в испытании.

В случае преждевременного выбывания пациента из испытаний исследователь проводил замену пациента. Новому пациенту предоставлялся следующий порядковый номер, и он включался в ту группу, из которой выбыл пациент (в Индивидуальной регистрационной форме указывался номер замены). Причины преждевременного выхода из испытаний указывались 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.

Продолжительность курса лечения составляет:

- для терапии детей с ОРВИ и БОС — 1 месяц;
- для терапии ОРВИ и БОС в сочетании с хронической формой герпесвирусной инфекцией в стадии реактивации — 3 месяца.

Решение об изменении схемы лечения в каждом конкретном случае принимал врач-исследователь, документировал 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, включая название, дозу, способ приема, частоту приема, даты начала и окончания лечения, в историю болезни и Индивидуальную регистрационную форму (Приложение к Протоколу клинического испытания).

В качестве симптоматической терапии у детей использовали жаропонижающие, десенсибилизирующие препараты, антисептики с целью ликвидации местного воспалительного процесса во рту и горле.

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 ОРВИ и бронхообструктивным синдромом, а также с герпесвирусной инфекцией.

9.2. Схема обследования больных

Для оценки терапевтической эффективности и переносимости препарата, который испытывался, больным детям в течение испытания проводили обследование с использованием следующих клинических и лабораторных методов:

1. Объективное обследование
2. Общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, цветной показатель, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула: лимфоциты, моноциты, СОЭ). Проводили при госпитализации больных, через 1 неделю пребывания в стационаре, при выписке, через 1 месяц (дети с ОРВИ и БОС) и 3 месяца (дети с ОРВИ, БОС и герпетической инфекцией в стадии реактивации) после начала лечения Флавозидом.
3. Общий анализ мочи (РН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты). Проводили при госпитализации и выписке больных.
4. Серологические методы – определение уровня вирусспецифических антител к HSV-1, HSV-2 в сыворотке крови (Ig G и Ig M). Исследования специфических антител в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора тест-систем производства Россия. Исследование проводилось при госпитализации детей и через 1 месяц (дети с ОРВИ и БОС) и 3 месяца (дети с ОРВИ, БОС и

герпетической инфекцией в стадии реактивации) после начала лечения Флавозидом.

5. Иммунограмма с определением чувствительности к иммуномодулятору (до начала лечения):

- дети с ОРВИ и БОС: до начала лечения и через 1 месяц после начала лечения Флавозидом;
- дети с ОРВИ, БОС и герпесвирусной инфекцией в стадии реактивации: до начала лечения и через 3 месяца после начала лечения Флавозидом.

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 (интоксикационный синдром, лимфадено-патия); данных общеклинических анализов (лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз в общем анализе крови); серологических исследований (определение IgG, IgM HSV 1-2); иммунограммы до начала лечения и в динамике проведения лечения – через 1 и 3 месяца после начала лечения.

Критерии эффективности:

- динамика уменьшения интенсивности и продолжительности симптомов интоксикации;
- динамика уменьшения выраженности и длительности лимфаденопатии;
- динамика нормализации общего анализа крови с лейкоцитарной формулой (нормализация общего количества лейкоцитов, снижение лимфоцитоза, моноцитоза);
- динамика показателей иммунограммы;
- отсутствие обструктивного синдрома;
- динамика результатов серологического исследования – снижение выявления в динамике через 1 и 3 месяца после начала лечения специфических антител IgM и Ig G HSV 1-2.

10.2. Оценка эффективности исследуемого препарата

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась исследователем на основании вышеуказанных критериев, оцененных в баллах, по шкале, приведенной в таблице 1.

Таблица 1.

Оценка эффективности лечения Флавозидом

Высокая эффективность	Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 месяц после начала лечения. Снижение интенсивности выражения следующих симптомов заболевания: лимфаденопатии, через один, три месяца после начала лечения. Нормализация общего анализа крови с лейкоцитарной формулой через 1 месяц после начала лечения. При серологическом исследовании – снижение выявления в динамике специфических анти- HSV 1-2 антител. Положительная динамика показателей иммунограммы.
Умеренная эффективность	Исчезновение интоксикационного синдрома через 1 месяц после начала лечения. Сохранение с тенденцией к уменьшению проявлений симптомов лимфаденопатии через 1, 3 мес. после начала лечения. Тенденция к нормализации общего анализа крови – снижение лимфоцитоза, моноцитоза, через 1, 3 мес. после начала лечения. Тенденция к снижению при серологическом исследовании в динамике, через 3 мес. после начала лечения специфических анти- HSV антител. Тенденция к нормализации показателей иммунограммы.
Низкая эффективность	Отсутствие динамики со стороны любого клинического симптома и лабораторных показателей, характерных для заболевания через 3 мес. после начала лечения.
Отсутствие эффективности	Отсутствие динамики со стороны любого клинического симптома и лабораторных показателей, характерных для заболевания, через 3 мес. после начала лечения, наличие на протяжении этого срока рецидива.

11. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

После завершения испытания проводилась оценка переносимости исследуемого препарата. Переносность препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и объективных данных, полученных исследователем во время лечения и через 1, 3 месяца 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.

Таблица 2

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
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 (ПР/ПЯ)

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 или симптомы и/или несоответствующие 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.

В случае возникновения сложного побочного явления/побочной реакции исследователь должен был принять меры медицинского характера, которые прекращали и 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 КМДКИЛ.

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». 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.

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 препаратом, который испытывался. В анализ

переносимости включались все пациенты, которые принимали препарат хотя бы 1 раз и которые выбыли 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 препарата, который испытывался.

14. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

14.1. Общая клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Всего было обследовано 35 детей с острой респираторной вирусной инфекцией, осложненной развитием обструктивного синдрома, хроническая герпесвирусная инфекция – у 10 детей (28,5%). Обследованные дети имели возраст от 2 лет до 9 лет жизни. Среди обследованных детей мальчиков было 17 (48,6%), девочек – 18 (51,4%). По возрасту пациенты были распределены следующим образом: от 2 до 6 лет — 24 (68,6%), от 7 до 9 лет — 11 (31,4%) детей. При определении чувствительности лимфоцитов к Флавозиду высокая степень выявлена у 56,7% больных, средняя степень – у 35,3%, низкая степень – у 8,0%.

Анализ жалоб и данных объективного обследования у всех детей (35 человек) с острой респираторной вирусной инфекцией показал, что у всех пациентов при первичном обращении наблюдался интоксикационный синдром, который проявлялся в виде общей слабости, недомогания, снижения аппетита, головной боли, головокружения, артралгии, миалгии, повышенной потливости, рвоты. Степень его выраженности зависела от продолжительности и тяжести заболевания. Изменения со стороны кожи в виде бледности, «синевы» под глазами, акроцианоза регистрировали у 83,5% больных. Экспираторная одышка определялась у 77,2%, смешанная – у 22,8% пациентов. Лихорадка как первый и кардинальный симптом определялась у 88,9% детей, причем до субфебрильных цифр – у 56,2%, фебрильных – 43,8%. Продолжительность ее до госпитализации представляла в среднем $6,1 \pm 2,1$ дня. Нормальная температура тела зафиксирована у 11,1% больных.

У 85,9% детей начало заболевания было острым, лишь у 14,1% – постепенным.

Поражение лимфоидной ткани как один из характерных клинических симптомов выявлено у всех больных, системный характер лимфаденопатия имела у 71,4% больных. У этих пациентов отмечалось увеличение подчелюстных, переднешейных, заднешейных групп лимфатических узлов (25 больных),

У 86,7 % больных наблюдали поражение носоглотки, в виде заложенности носа – у 86,7% детей, отека лица и век – у 52,4%, затруднения носового дыхания – у 71,4%, аденоидита – у 46,7%, выделений из носа – у 54,8%.

У всех детей наблюдалось поражение ротоглотки в виде дискомфорта в горле, боли в горле при глотании, распространенной или яркой умеренной гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, инфильтрации и зернистости мягкого неба, дужек, бугристости задней стенки глотки. На момент

госпитализации наслоения на миндалинах наблюдались у 82,4% больных, у 71,0% из них наслоения были творожистыми, 14,8% – гнойными, 14,2% – ложно-пленчастыми – в виде сплошных наслоений на миндалинах. У 17,6% больных наслоения на миндалинах отсутствовали, наблюдалась катаральная ангина.

При бактериологическом обследовании посева из миндалин выявлена патогенная микрофлора: у 46,7% – золотистый стафилококк, 28,9% – гемолитический стрептококк, 22,2% – грибы рода *Candida*, 15,6% – антигены вирусов парагриппа, аденовирусов, у остальных больных результаты бактериологического исследования были отрицательными.

В крови 72,5% больных отмечался лейкоцитоз – до $12,4 \pm 2,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз – у 87,9%, моноцитоз – у 82,4% детей. У 60,0% больных выявлены атипические мононуклеары (виروциты), их количество в периферической крови колебалось от 5 до 15%, СОЭ была ускорена и составляла $25 \pm 5,2$ мм/ч. Таким образом, гематологические нарушения наблюдались у 92,5% обследованных детей.

При иммунологическом исследовании у пациентов выявлено достоверное снижение показателей как клеточного звена иммунитета (CD^{3+} - лимфоцитов, CD^{4+} - клеток, CD^{8+} - супрессоров - цитотоксических, CD^{16+} -лимфоцитов), так и гуморального (IgG, IgA, IgM), $p < 0,001$.

Базисная терапия включала патогенетические и симптоматические средства, антибиотики (защищенные пенициллины, цефалоспорины I-III генерации, макролиды – азитромицин), которые назначали детям с среднетяжелым и тяжелым течением ОРВИ, бронхолитики, десенсибилизирующие препараты, дезинтоксикационную терапию. Пациентам после острого периода заболевания (после выписки из стационара) в комплексное лечение включали Флавозид. Схема назначения Флавозида при острой респираторной вирусной инфекции с развитием БОС представлена в таблице 3.

Таблица 3.

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.

Продолжительность курса лечения:

— для терапии ОРВИ с развитием БОС – 1 месяц;

— для терапии ОРВИ с развитием БОС в сочетании с хронической активной герпесвирусной инфекции – 3 месяца.

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

Эффективность лечения оценивали по вербальной шкале, на которой отображали выраженность и динамику основных симптомов заболевания: интоксикационного, лимфопролиферативного.

Вербальная шкала:

- 0 баллов – признак отсутствует.
- 1 балл – выражен незначительно.
- 2 балла – выражен умеренно.
- 3 балла – значительно выражен.

После лечения через 1 месяц у всех больных наблюдали снижение количества лейкоцитов ($p < 0,05$), лимфоцитов, моноцитов и атипических мононуклеаров.

После лечения Флавозидом характерным было достоверное повышение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета (табл. 4).

Эффективность терапии препаратом «Флавозид» у больных с ОРВИ и БОС (M±m)

Иммунологические показатели	Контроль (дети 2-6 лет), n=30	Исследуемая группа (дети 2-6 лет) до лечения, n=24	Исследуемая группа (дети 2-6 лет) после лечения, n=24	Контроль (дети 7-9 лет), n=30	Исследуемая группа (дети 7-9 лет) до лечения, n=11	Исследуемая группа (дети 7-9 лет) после лечения, n=11
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	51,20 ± 1,07	31,33 ± 2,43	66,05 ± 0,48* ^	52,34 ± 1,50	33,84 ± 2,58	61,30 ± 0,98 * ^
× 10 ⁹ /л	1,98 ± 0,06	0,98 ± 0,11	2,60 ± 0,10*	1,55 ± 0,32	1,08 ± 0,21	1,30 ± 0,04
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	29,30 ± 1,30	17,79 ± 1,59	38,50 ± 0,33* ^	33,60 ± 1,20	18,24 ± 1,81	44,20 ± 0,55* ^
× 10 ⁹ /л	0,98 ± 0,05	0,54 ± 0,06	1,51 ± 0,06* ^	0,86 ± 0,08	0,38 ± 0,04	0,93 ± 0,03 *
CD8 ⁺ -лимфоциты, %	20,30 ± 2,90	16,09 ± 1,74	29,60 ± 0,27* ^	44,20 ± 2,40	19,48 ± 1,51	30,20 ± 0,36* ^
× 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,06	0,52 ± 0,07	1,16 ± 0,04* ^	0,97 ± 0,09	0,42 ± 0,04	0,64 ± 0,02* ^
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,44 ± 0,44	1,30 ± 0,16	1,30 ± 0,01	0,76 ± 0,50	1,14 ± 0,13	1,46 ± 0,01**
CD16 ⁺ -лимфоциты, %	11,62 ± 0,42	17,39 ± 1,18	12,55 ± 0,32*	11,63 ± 0,90	17,98 ± 0,58	12,00 ± 0,23*
× 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,07	0,45 ± 0,03	0,49 ± 0,01*	0,62 ± 0,045	0,43 ± 0,07	0,25 ± 0,01 *^
CD22 ⁺ -лимфоциты, %	27,96 ± 1,70	23,79 ± 0,94	25,10 ± 0,46	21,64 ± 0,50	26,84 ± 0,94	30,85 ± 0,74* ^
× 10 ⁹ /л	1,13 ± 0,08	0,75 ± 0,06	0,99 ± 0,05	0,37 ± 0,16	0,58 ± 0,05	0,66 ± 0,03^
Е-РОК лимфоциты, %	19,90 ± 0,90	19,21 ± 1,40	23,40 ± 0,48* ^	28,00 ± 2,70	22,24 ± 1,14	33,95 ± 0,69* ^
× 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,57 ± 0,05	0,93 ± 0,05* ^	0,62 ± 0,05	0,48 ± 0,04	0,72 ± 0,03 * ^
РБТЛ с ФГА, %	67,60 ± 1,55	54,61 ± 1,55	70,90 ± 1,31* ^	55,00 ± 2,10	60,08 ± 2,00	74,80 ± 0,47* ^
× 10 ⁹ /л	2,63 ± 0,09	1,72 ± 0,14	2,75 ± 0,17 *	1,21 ± 1,10	1,29 ± 0,11	1,58 ± 0,03 *
Фагоцитарный индекс,%	67,00 ± 1,5	48,85 ± 0,50	53,90 ± 1,42* ^	58,00 ± 2,50	50,0 ± 0,37	64,95 ± 1,44* ^
IgG, г/л	8,75 ± 0,18	7,22 ± 0,28	11,52 ± 0,25* ^	12,10 ± 1,10	7,28 ± 0,28	14,05 ± 0,23 * ^
IgA, г/л	0,62 ± 0,02	1,01 ± 0,08	1,79 ± 0,05* ^	2,10 ± 0,20	1,21 ± 0,09	2,06 ± 0,03 *
IgM, г/л	0,99 ± 0,04	0,72 ± 0,03	1,31 ± 0,03* ^	1,03 ± 0,51	0,83 ± 0,05	1,45 ± 0,03 *
ЦИК, у.е.	42,00 ± 0,45	53,55 ± 1,22	41,35 ± 0,29*	43,00 ± 0,50	55,32 ± 2,06	40,65 ± 0,19 *

Примечание: ^ вероятность достоверности показателя после лечения в сравнении с контролем (p<0,001);

* вероятность достоверности показателя до и после лечения (p<0,001).

Таким образом, препарат «Флавозид» имеет выраженную эффективность в лечении больных ОРВИ с развитием БОС. Об эффективности Флавозида свидетельствует улучшение клинического состояния пациентов: достоверное снижение продолжительности отдельных клинических симптомов (интоксикационный синдром, лихорадка), достоверная регистрация исчезновения лимфаденопатии в динамике заболевания. При его применении у детей наблюдается положительная динамика в общем анализе крови (нормализация лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов) и более быстрое исчезновение атипических мононуклеаров в динамике заболевания, а также достоверное повышение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета.

Таблица 5.

Оценка эффективности препарата «Флавозид» на основании общеклинических данных

Характеристика эффективности	Абс.	%
Высокая эффективность	30	85,7
Умеренная эффективность	5	14,3
Низкая эффективность	0	0
Отсутствующая эффективность	0	0

Таким образом, нами показана высокая (85,7%), умеренная (14,3%) клиническая эффективность препарата Флавозид.

При серологическом исследовании на HSV 1-2 инфекцию были зарегистрированы снижение уровня IgG, IgM в крови. Результаты данного серологического исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Динамика уровня IgG и IgM HSV 1-2 при лечении Флавозидом

Показатели	До лечения (абс./%)	После лечения (абс./%)
IgG HSV 1-2	10 /100%-положит.	2/20%-положит.
IgM HSV 1-2	5 /50%- положит.	0%

При применении Флавозида наблюдалось снижение выявления в динамике специфических анти-HSV 1-2 антител, положительная динамика показателей иммунограммы.

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

Результаты оценки переносимости препарата Флавозид приведены в таблице 7.

Таблица 7.

Оценка переносимости препарата «Флавозид»

1 балл		2 балла		3 балла		4 балла		5 баллов	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
-	-	-	-	-	-	-	-	35	100,0

Таким образом, на основании полученных результатов доказана общая противовирусная и иммуномодулирующая активность препарата «Флавозид».

ВЫВОДЫ

1. Острая вирусная инфекция на сегодня является актуальной и распространенной среди детского населения. Бронхиальная обструкция встречается почти у 30% детей на фоне ОРВИ.
2. Флавозид (разработчик ООО «НПК «Экофарм», Украина) является эффективным средством с общим противовирусным и иммуномодулирующим действием в лечении острой респираторной вирусной инфекции с развитием БОС у детей и рекомендуется для применения в комплексном лечении в возрастных дозировках на протяжении одного месяца.
3. Флавозид имеет клиническую, лабораторно подтвержденную эффективность в лечении острой респираторной вирусной инфекции в сочетании с герпетической инфекцией с развитием БОС. Рекомендуется для лечения в возрастных дозах на протяжении 3 месяцев. Препарат имеет высокую (85,7% детей) и умеренную (14,3%) клиническую эффективность в лечении вышеперечисленной патологии.
5. При применении Флавозида наблюдается улучшение клинического состояния пациентов: достоверное снижение продолжительности интоксикационного синдрома, лихорадки, более быстрое исчезновение лимфаденопатии в динамике заболевания. При его применении у детей наблюдается положительная динамика в общем анализе крови (нормализация лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов) и более быстрое исчезновение атипических мононуклеаров в динамике заболевания, а также достоверное повышение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета.
6. При серологическом исследовании на HSV 1-2 инфекцию препарат способствует снижению уровня IgG, IgM в крови.
7. Препарат является безопасным в лечении острой респираторной вирусной инфекции с развитием БОС у детей. На протяжении всего времени приема препарата у детей не выявлено каких-либо побочных эффектов и плохой переносимости исследуемого препарата.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343.-P. 481-492.
2. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // Inf. J. Hematol. - 2000.-Vol. 71.-P. 108-117.
3. Principles and practice of pediatric infectious diseases Ed. by S.S. Long. L.K. Pickering, C.G. Prober// Churchill Livingstone Inc. 1997. - P. 1821.
4. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учеб. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. - 736 с.
5. Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология.-Киев.-ООО«Полиграф плюс», 2006.-С.235-304.
6. В.А. Исаков, С.А.Сельков, Л.К.Мошетьова, Г.М.Чернакова //Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. - Санкт-Петербург-Москва. - 2004.-168 с.
6. В.В. Краснов//Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. - Санкт-Петербург-Нижний Новгород-2003.-44 с.
7. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей // Сучасні інфекції. - 2003. - № 4. - С. 79-93.
8. Дитячі інфекційні хвороби (Клінічні лекції): Підручн. / За ред. проф. С. О. Крамарева.-К.,2003.
9. Епштейна-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування. //Методичні рекомендації. Під редакцією В.С. Казмірчук.- К.-2004.-28 с.
10. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. - Пер. с англ. - М.: Практика, 2006. - 928 с.
11. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руков. для врачей. -Спб; М., 2004.-168 с.
12. Крамарев С.А., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Соврем, педиатрия. - 2004. - Т. 34, № 5. -с. 13-18.
13. Крамарев С. О., Палатная Л.О., Головач О.В., Чемеркина Н.В., Нагорная СП., Шпак И.В. Новые аспекты в лечении инфекционного мононуклеоза у детей // Эффективность Гропринозина в комплексном лечении вирусных инфекционных болезней и иммунодефицитных состояний: Сб. науч.-практ. и клин.-эксперим. работ. - К.: КМАПО, 2002.
14. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. - 2003. - № 9. - С. 32-38.
15. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. ст. - К.: АртЭк, 2002. - 192 с.
16. Учайкин В.Ф. Руководство по детским инфекционным болезням у детей. - М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001.
17. Юлиш Э.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. - Донецк: Регина, 2005. - 216 с.

18. Ж.І. Возіанова, А.І. Глей /Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр.- Мистецтво лікування.- №5. - 2005.-С. 8-12.
19. И.С. Марков //Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза (Сб.ст.) - К.Издательство «АртЭк», 2002.-192 с.
20. Клиническая иммунология: руководство для врачей /Под редакцией Э.И.Соколова.- М.Медицина, 1998. - 205 с.
21. Методы обработки медицинской информации: Учебн. пособие/ О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. -К.: Высшая школа, 1991.- 271 с.
22. Ж.І. Возіанова, А.І. Глей /Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр.- Мистецтво лікування.- №5. -2005.-С. 8-12.
23. И.С. Марков //Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза (Сб.ст.) - К.издательство «АртЭк», 2002.-192 с.
24. Клиническая иммунология: руководство для врачей /Под редакцией Э.И.Соколова.- М.Медицина, 1998. -205 с.
25. Методы обработки медицинской информации: Учебн. пособие / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов.-К.: Высшая школа, 1991.-271 с.