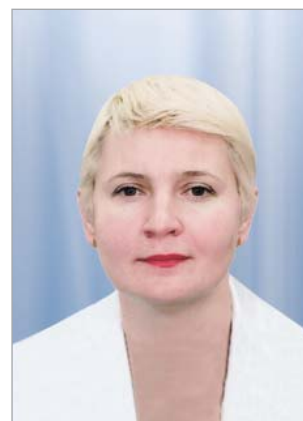


С.А. Крамарев, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой,
О.В. Выговская, к.м.н., доцент
кафедра детских инфекционных болезней
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца



Д.м.н., профессор
С.А. Крамарев



К.м.н., доцент
О.В. Выговская

Отчет о проведении клинического исследования эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями

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

ГВ широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Многочисленные исследования продемонстрировали, что ГВ инфицировано 65–90% взрослого и детского населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная этими вирусами, занимает второе место после гриппа. Каждый год количество инфицированных ГВ-инфекциями увеличивается на 10%.

Вирусы герпеса характеризуются полиорганном тропизмом. Общим в патогенезе всех ГВ-инфекций является способность возбудителей длительное время персистировать в организме, вызывая хроническую и латентную формы инфекции с периодическими обострениями.

Известно неблагоприятное, а иногда фатальное влияние ГВ на течение беременности и родов, а также их

способность вызывать патологию у плода и новорожденного.

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

Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) распространена по всему земному шару, ею поражены 80–100% населения. В развивающихся странах, в социально неблагополучных семьях большинство детей инфицируется ЭБВ в возрасте до 3 лет, а все население – до совершеннолетия. В развитых странах инфицирование ЭБВ может происходить позднее. Первой была описана такая форма ЭБВИ, как инфекционный мононуклеоз (ИМ), или так называемое идиопатическое воспаление лимфатических желез.

Первичная ЭБВИ имеет, как правило, бессимптомное течение, может проявляться умеренными катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей и только в некоторых случаях протекает как ИМ.

ЭБВ служит причиной всех случаев сероположительного ИМ и большинства – серонегативного. Другими возбудителями серонегативного ИМ могут быть ЦМВ, токсоплазма, вирус краснухи, гепатита А, ГВ человека 6-го типа (HHV-6), вирус иммунодефицита человека (HIV), аденовирус.

После первичной ЭБВИ наблюдается персистенция вируса в организме. Она может клинически ничем не проявляться (бессимптомное вирусонительство или латентная форма ЭБВИ). Но возможна реактивация ЭБВИ, что ведет к развитию различных клинических форм.

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

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

Активным веществом Флавозида является протезлазид. Проведенные доклинические исследования подтвердили, что Флавозид обладает противовирусной активностью в отношении ВПГ 1, 2 типов, ЭБВ, вируса *Varicella zoster*.

Цель исследования: изучить эффективность, переносимость и возможные побочные эффекты препарата Флавозид у детей при лечении ГВ-инфекций в стадии активации.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 80 детей с ГВ-инфекцией: 10 больных – с острой ЭБВ-инфекцией (ОЭБВИ); 55 детей – хронической ЭБВИ (ХЭБВИ); 10 пациентов – с перенесенной ЭБВИ; 2 ребенка – носителя ЭБВ; 3 пациента – не инфицированных ГВ. Среди 65 детей, больных ЭБВИ, активная стадия инфекционного процесса обнаружена у 45 пациентов, среди них 10 детей с ОЭБВИ и 35 детей – с ХЭБВИ. У 20 больных с ХЭБВИ отсутствовала реактивация инфекционного процесса. У 40 пациентов с ЭБВИ была необходимость в терапии с использованием Флавозида. У других детей не отмечалась активация инфекционного процесса, поэтому они не нуждались в противовирусной терапии.

Дети пребывали на лечении в клинике кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; некоторые пациенты после выписки из клиники находились под амбулаторным наблюдением и соответствовали критериям включения/исключения, описанным в Протоколе клинического исследования. Возраст пациентов – от 1 до 18 лет.

Родителям потенциальных участников исследований объясняли условия, знакомили и выдавали «Информационное письмо для пациента», брали письменное согласие на участие в исследовании. Каждому субъекту исследования присваивался порядковый номер,

соответствующий последовательности его включения в испытание, на основании чего составляли общий список. Порядковый номер вносился в индивидуальную регистрационную форму больного. В ходе испытания каждый пациент прошел клинико-лабораторное исследование. Все данные, которые касались обследования пациентов, вносились в индивидуальную регистрационную форму больного и историю болезни (стационарного и амбулаторного больного).

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

Схема назначения Флавозида

Флавозид для внутреннего применения дозируется с помощью дозирующей емкости и принимается за 20–30 мин до еды. В педиатрической практике препарат используют в дозах, представленных в табл. 1.

Рекомендованная продолжительность курса лечения составляет: для терапии острых форм ГВ-инфекций – 1 мес; хронических форм ГВ-инфекций в стадии реактивации – 3 мес. Решение об изменении схемы лечения в каждом конкретном случае принимал врач-исследователь, все назначения документировал в индивидуальной регистрационной форме.

Сопутствующее лечение

В ходе испытаний не допускалось назначение других противовирусных, иммуномодулирующих, иммуностимулирующих, иммуносупрессивных или иммунокорректирующих препаратов. В качестве симптоматической терапии у детей использовали жаропонижающие, десенсибилизирующие, антисептические препараты с целью ликвидации местного воспалительного процесса во рту и горле. У детей с тяжелой формой инфекции в период обострения заболевания была проведена дезинтоксикационная инфузионная терапия с включением глюкозо-солевых растворов. При наличии ангины в лечении использовали антибактериальные препараты (пенициллины, цефалоспорины).

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 получили полный курс лечения

Таблица 1. Дозы Флавозида в зависимости от возраста

Возраст	Доза Флавозида
От рождения до 1 года	По 0,5 мл 2 раза в сутки
От 1 до 2 лет	По 1 мл 2 раза в сутки
От 2 до 4 лет	С 1-го по 3-й день – по 1,5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня – по 3 мл 2 раза в сутки
От 4 до 6 лет	С 1-го по 3-й день – по 3 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня – по 4 мл 2 раза в сутки
От 6 до 9 лет	с 1-го по 3-й день – по 4 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня – по 5 мл 2 раза в сутки
От 9 до 12 лет	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня – по 6 мл 2 раза в сутки
Старше 12 лет и взрослые	с 1-го по 3-й день – по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня – по 8 мл 2 раза в сутки

препаратом, который испытывался. В анализ переносимости включались все пациенты, которые принимали препарат хотя бы 1 раз и которые выбыли в связи с возникновением побочных явлений или отказом от участия в испытании. В случае, когда при проведении испытания у отдельных больных были допущены какие-либо нарушения протокола клинического испытания (критерии включения/исключения, схема лечения и др.), пациенты не включались в анализ эффективности и переносимости препарата, который испытывался.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Всего с подозрением на ГВ-инфекцию за время проведения исследования первично было обследовано 80 детей. Из них ОЭБВИ была диагностирована у 10 (12,5%) больных; ХЭБВИ – у 55 (68,75%); у 10 (12,5%) детей были выявлены только IgG EBNA к ЭБВ, что свидетельствует о перенесенной в анамнезе ЭБВИ. У 2 пациентов был выделен лишь ЭБВ из слюны, что свидетельствует о носительстве ЭБВ (2,5%). Трое (3,75%) больных не были инфицированы ГВ. В табл. 2 приведены данные о распределении детей по этиологии заболевания (по результатам клинико-лабораторного исследования).

Основное количество больных среди всех обследованных составили дети с ХЭБВИ (68,75%). Среди них у 40,0% заболевание протекало в виде моноинфекции, а у 47,3% наблюдалось сочетание ЭБВ с ЦМВ, у 9,1% – ЭБВ с ЦМВ и ВПГ 1, 2 типов, у 3,6% – ЭБВ с ВПГ 1, 2 типов. ЭБВИ лишь у 12,5% (10 детей) обследованных протекала в виде первичной ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза (ИМ). Активность инфекционного процесса определялась на основании клинико-лабораторного обследования и данных серологического исследования на специфические вирусные антитела, с использованием метода ИФА, а также выявления антигена возбудителя в крови и слюне методом ПЦР.

Среди 65 детей, у которых в результате проведенного клинико-лабораторного исследования был установлен диагноз ЭБВИ, активная стадия инфекционного

процесса наблюдалась у 45 пациентов. Среди них было 10 больных с ОЭБВИ в виде ИМ и 35 – с хронической активной ЭБВИ. У 20 пациентов с ХЭБВИ, по результатам клинико-лабораторного исследования, инфекционный процесс отсутствовал. У 40 (61,5%) больных с ЭБВИ отмечалась среднетяжелая форма заболевания, у 25 (38,5%) – тяжелая. Из 35 детей с хронической активной ЭБВИ в анамнезе у 8 (22,9%) пациентов отмечался 1–2 года назад перенесенный ИМ, 20 (57,2%) – частые рецидивирующие острые респираторные заболевания, 4 (11,4%) – повторные ангины, 3 (8,6%) – продолжительный субфебрилитет неясного генеза.

Лечение всех детей включало в себя антибактериальную, антигистаминную, дезинтоксикационную терапию, симптоматическое лечение. При тяжелых формах инфекции в острый период заболевания также проводили дезинтоксикационную инфузионную терапию с использованием глюкозо-солевых растворов, глюкокортикостероиды коротким курсом в минимальных дозах. Сорок больных с активной ЭБВИ кроме общепринятой терапии получали противовирусную терапию Флавозидом; из них 5 пациентов – с ИМ и 35 – с хронической активной ЭБВИ.

Дети с ОЭБВИ в виде ИМ были распределены в две равнозначные группы. Первая группа (основная) состояла из 5 пациентов, которым кроме базисной терапии назначали в возрастных дозах в течение 1 мес Флавозид. Во вторую группу (контрольную) вошло 5 детей, которые этот препарат не принимали, а получали лишь базисное лечение. Существенных отличий в распределении больных с ОЭБВИ в основную и контрольную группы не было, что свидетельствует о репрезентативности подобранных групп по полу и возрасту для последующей сравнительной оценки эффективности лечения с включением Флавозида и проведения только общепринятой терапии.

Всем 35 детям с хронической активной ЭБВИ и осложненным преморбидным анамнезом в общепринятое лечение был включен Флавозид в возрастных дозах с продолжительностью приема 1, 2, 3 мес. Среди пациентов хроническая активная ЭБВИ наблюдалась у 18 (51,4%) больных; сочетание хронической активной ЭБВИ и ЦМВИ – у 16 (45,7%); хронической активной ЭБВИ и ВПГ 1, 2 типа – у 1 (2,9%) ребенка. Среди всех детей с хронической активной ЭБВИ, которые получали Флавозид, распределение детей в зависимости от продолжительности приема препарата было следующим: в течение 1 мес препарат принимали 15 (42,9%) пациентов, 2 мес – 7 (20,0%), 3 мес – 13 (37,1%) больных.

Анализ жалоб и данных объективного обследования всех детей (45 пациентов; 10 – с ИМ и 35 – с хронической активной ЭБВИ) до начала лечения вне зависимости от степени тяжести, возраста, пола показал, что у всех пациентов при первичном обращении наблюдался интоксикационный синдром, который проявлялся в виде общей слабости, недомогания, снижения аппетита, головной боли, головокружения, дурноты, артралгии, миалгии, повышенной потливости, рвоты. Степень его выраженности зависела от продолжительности и степени тяжести заболевания.

Изменения со стороны ЦНС наблюдали также у всех детей, они проявлялись эмоциональной лабильностью, плаксивостью, повышенной возбудимостью, негативной реакцией на осмотр, вялостью, нарушением сна. У подростков отмечались депрессивные рас-

Таблица 2. Распределение первично обследованных детей по этиологии ГВ-инфекций (n=80)

Нозологическая форма	Количество больных	
	Абсолютное значение	% от общего количества больных
ОЭБВИ	10	12,5
ХЭБВИ	22	27,5
Объединенная ГВ-инфекция: ХЭБВИ + ЦМВИ	26	32,5
Объединенная ГВ-инфекция: ХЭБВИ + ЦМВИ + инфекция, вызванная ВПГ 1, 2 типа	5	6,25
Объединенная ГВ-инфекция: ХЭБВИ + инфекция, вызванная ВПГ 1, 2 типа	2	2,5
Перенесенная ЭБВИ	10	12,5
Носительство ЭБВ	2	2,5
Отсутствие инфицированности ГВ	3	3,75
Всего исследовано больных	80	100,0

стройства. Изменения со стороны кожи в виде бледности, синевы под глазами, акроцианоза зарегистрированы у 86,7% больных.

Лихорадка как первый и кардинальный симптом определялась у 88,9% детей, причем до субфебрильных цифр температура тела поднималась у 57,5%, фебрильных – 42,5%. Продолжительность ее до госпитализации составляла в среднем $10,1 \pm 2,1$ дня. Нормальная температура тела зафиксирована у 11,1% больных. У 88,9% детей начало заболевания было острым, у 11,1% – постепенным.

Поражение лимфоидной ткани (один из характерных клинических симптомов) выявлено у всех больных, системный характер лимфаденопатия имела у 77,8% больных. У данных пациентов отмечалось увеличение подчелюстных, переднешейных, заднешейных групп лимфатических узлов (39 больных), реже пальпировались увеличенные паховые, подмышечные лимфатические узлы (66,7%), над-, подключичные лимфатические узлы (15,6%).

Поражение носоглотки наблюдали у 86,7% пациентов; заложенность носа – 87,2%; отек лица и век – 56,4%; затруднение носового дыхания – 76,9%; аденоидит – 48,7%; выделения из носа – 53,8%. Склерит и конъюнктивит наблюдали у 28,9% пациентов. У всех детей отмечалось поражение ротоглотки в виде дискомфорта в горле, боли в горле при глотании, распространенной или яркой гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, инфильтрации и зернистости мягкого неба, дужек, бугристости задней стенки глотки, а через 3–4 дня на миндалинах появлялись наслоения – развивалась ангина. На момент госпитализации наслоения на миндалинах наблюдались у 84,4% больных, у 71,0% из них наслоения были творожистыми, 15,8% – гнойными, 13,2% – ложно-пленчатыми – в виде сплошных наслоений на миндалинах. У 15,6% пациентов наслоения на миндалинах отсутствовали, наблюдалась катаральная ангина.

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

Постоянным симптомом была гепатомегалия. Она наблюдалась у всех детей. Печень была увеличена на 1,5–2 см у 20,0% больных; 2–3 см – 31,1%; 3–4 см – 26,7%; 4–5 см – 15,5%; более 5 см – 6,7%. По данным УЗИ, изменение структуры печени отмечалось у 88,9% детей: повышение эхогенности, диффузная зернистость. В то же время у 33,3% больных наблюдали явления острого гепатита и цитолиза. У таких пациентов при отсутствии гипербилирубинемии наблюдалось повышение активности АЛАТ ($70,5 \pm 7,8$), АсАТ ($59,0 \pm 2,8$). Желтушность кожи и слизистых оболочек отмечалась только у 3 пациентов. У них определялась умеренная гипербилирубинемия ($90,0 \pm 4,6$ ммоль/л•ч). Спленомегалия отмечалась у 77,8% больных.

Боль в животе наблюдалась у 9 (20,0%) детей. Наиболее часто она локализовалась в эпигастральной области и правом подреберье. Боль была умеренно выраженной и носила непостоянный характер. Диарейный синдром отмечался у 3 (6,7%) детей и проявлялся гастроэнтеритом.

Экзантему наблюдали у 13 (28,9%) пациентов, причем на фоне лечения в домашних условиях ампициллином

или его производными. У большинства высыпания появлялись на 3–5-й день после начала лечения и сохранялись на протяжении 7–14 дней. Преобладали интенсивные пятнисто-папулезные элементы средних размеров, расположенные по всей поверхности тела. У 3 детей высыпания носили геморрагический характер.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы были выявлены у 62,2% больных: у 15 (33,3%) детей с тяжелой формой инфекционного процесса и 13 (28,9%) – со среднетяжелой. Они проявлялись умеренной тахикардией, глухостью сердечных тонов, появлением систолического шума разной интенсивности.

В крови у 73,3% пациентов отмечался лейкоцитоз – до $14,4 \pm 3,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз – 88,9%, моноцитоз – 84,4%, у 60,0% больных выявлены атипические мононуклеары (вироциты), их количество в периферической крови колебалось от 5 до 35%, СОЭ была ускорена на 71,1% и составляла $25 \pm 5,2$ мм/ч. Умеренная анемия обнаружена у 44,4% детей; умеренная тромбоцитопения – 26,7%, тромбоцитоз – 11,1%. Таким образом, гематологические нарушения наблюдались у 93,3% обследованных детей.

У значительной части больных наблюдали присоединение других ГВ-инфекций: ЦМВИ (40,0%), инфекций, вызванных ВПГ 1, 2 типов (2,2%), бактериальных инфекций (выявлены следующие возбудители: золотистый стафилококк – у 46,7%, гемолитический стрептококк – 28,9%, грибковые инфекции (грибы рода *Candida*) – 22,2%, ОРВИ – у 15,6% больных выявлены антигены вирусов парагриппа, аденовирусов).

Сравнительная характеристика выраженности симптомов у детей с инфекционным мононуклеозом в контрольной группе и на фоне приема Флавозида в динамике заболевания, основная группа

У детей основной и контрольной групп оценивали выраженность интоксикационного, лимфопролиферативного синдрома, гематологических нарушений на момент госпитализации и в динамике заболевания (табл. 3).

Так, в основной группе отмечалась более быстрая нормализация показателей, которые характеризуют нарушение функции ЦНС ($p < 0,05$). Относительно дру-

Таблица 3. Динамика выраженности показателей интоксикационного синдрома в основной и контрольной группах, в баллах по вербальной шкале (M±m)

Показатели	При госпитализации		Через 1 мес после начала лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Нарушение функции ЦНС	2,64±0,23	2,72±0,14	0,32±0,05	0,65±0,1*
Бледность кожи	2,08±0,14	2,04±0,14	0,26±0,08	0,30±0,08
Снижение аппетита	1,98±0,20	1,76±0,19	0,24±0,08	0,28±0,09
Нарушение функции сердечно-сосудистой системы	1,60±0,16	1,52±0,15	Отсутствует	Отсутствует
Лихорадка	2,54±0,15	2,42±0,14	Отсутствует	Отсутствует
ГПИ	2,95±1,39	2,76±1,21	0,52±0,02	0,61±0,03
ЛП	1,61±0,39	1,58±0,21	0,55±0,02	0,59±0,02

Примечание: * $p < 0,05$ – разница между показателями основной и контрольной групп достоверна; ГПИ – гематологические показатели интоксикации.

гих показателей, которые выступали проявлениями интоксикационного синдрома, отмечалась более динамичная их нормализация в основной группе по сравнению с контрольной ($p > 0,05$).

Оценка влияния Флавозида на клиническую симптоматику ИМ в динамике заболевания продемонстрирована в табл. 4: использование данного препарата способствовало улучшению общего состояния почти у 60,0% пациентов основной группы через 14 дней после начала терапии и лишь у 10,0% детей контрольной группы ($p < 0,05$). Проявления интоксикационного синдрома сохранялись у 40,0% детей основной группы при исследовании через 14 дней после начала терапии по сравнению с 80,0% детей контрольной группы, обследованных в этот же срок ($p < 0,05$). Ухудшение состояния при исследовании через 14 дней после начала терапии отмечено у 10,0% пациентов контрольной группы, в то время как у детей основной группы ухудшения общего самочувствия в динамике болезни не наблюдалось ($p < 0,05$). Статистическую обработку проводили с помощью оценки отличий между частотой появления признака в отдельных сериях наблюдений.

Кроме того, при использовании Флавозида отмечена достоверная положительная динамика выраженности лимфопролиферативного синдрома (табл. 5): размеры лимфатических узлов (переднейшейных, заднейшейных),

Таблица 4. Клинические симптомы ИМ у детей основной и контрольной групп, которые оценивались через 14 дней, 1 мес после начала лечения

Клинический эффект	Через 14 дней после начала лечения		Через 1 мес после начала лечения	
	Основная группа, n=5; (абс., %)	Контрольная группа, n=5; (абс., %)	Основная группа, n=5; (абс., %)	Контрольная группа, n=5; (абс., %)
Полное устранение всех симптомов интоксикации	3 (60,0%)	1 (10,0%)*	5 (100,0%)	3 (60,0%)*
Сохранение проявлений интоксикационного синдрома	2 (40,0%)	4 (80,0%)*	–	2 (40,0%)*
Ухудшение общего состояния	–	1 (10,0%)*	–	–

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность разницы показателей основной и контрольной групп.

Таблица 5. Динамика выраженности лимфопролиферативного синдрома под влиянием терапии ($M \pm m$)

Размер, см	Основная группа, n=5		Контрольная группа, n=5		p
	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	
Печень	3,73±0,17	2,33±0,09	3,86±0,26	3,13±0,15	<0,01
Селезенка	2,8±0,08	1,9±0,04	2,94±0,18	2,3±0,09	<0,05
Лимфатические узлы (шейные)	3,9±0,009	2,9±0,06	3,8±0,22	3,3±0,21	<0,05

Примечание: $p < 0,05$ – разница между показателями основной и контрольной групп в динамике наблюдения достоверна; $p < 0,01$ – разница между показателями основной и контрольной групп в динамике наблюдения достоверна.

печени и селезенки у детей основной группы в динамике достоверно уменьшились по сравнению с аналогичными показателями у детей контрольной группы ($p < 0,05$). В контрольной группе достоверной динамики уменьшения проявлений лимфопролиферативного синдрома не выявлено ($p > 0,05$).

Сравнительная оценка клинической картины ИМ в обеих исследуемых группах показала, что обратное развитие основных патологических клинических симптомов ИМ в основной группе было более быстрым, чем в контрольной (табл. 6). В динамике заболевания у детей сохранялись лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, но выраженность их была меньше у пациентов, в комплексную терапию которых был включен Флавозид.

Продолжительность интоксикационного синдрома, лихорадки, поражения носоглотки, налета на миндалинах (табл. 7) у больных основной группы была меньшей по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,05$). Продолжительность гепатомегалии, спленоме-

Таблица 6. Частота выявления основных клинических симптомов ИМ у детей основной и контрольной групп после проведенной терапии

Основные клинические симптомы	Через 1 мес после терапии	
	Основная группа, n=5 (абс., %)	Контрольная группа, n=5 (абс., %)
Интоксикационный синдром	0	2 (40,0)*
Лихорадка	0	0
Поражение сердечно-сосудистой системы	0	1 (10,0)*
Поражение носоглотки	1 (10,0)	3 (60,0)*
Налет на миндалинах	0	0
Лимфаденопатия	3 (60,0)	5 (100,0)*
Гепатомегалия	5 (100,0)	5 (100,0)
Спленомегалия	4 (80,0)	5 (100,0)
Боль в животе	0	0
Экзантема	0	0
Гепатит	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ – разница между показателями основной и контрольной групп достоверна.

Таблица 7. Продолжительность основных клинических симптомов у больных ИМ в основной и контрольной группах

Основные клинические симптомы	Продолжительность симптомов, дни		p
	Основная группа, n=5	Контрольная группа, n=5	
Интоксикация	4,5±0,3	7,8±0,3	<0,05
Лихорадка	5,5±0,2	6,9±0,2	<0,05
Бледность кожи	4,3±0,3	5,6±0,3	<0,05
Аденоидит	4,9±0,3	6,7±0,3	<0,05
Налет на миндалинах	6,7±0,2	7,1±0,2	<0,05
Лимфаденопатия	55,3±0,4	59,9±0,35	>0,05
Гепатомегалия	59,4±0,5	63,0±0,65	>0,05
Спленомегалия	45,3±0,5	50,3±0,8	>0,05
Экзантема	5,4±0,3	5,3±0,3	>0,05

Примечание: $p < 0,05$ – разница между показателями основной и контрольной групп достоверна; $p > 0,05$ – разница между показателями основной и контрольной групп недостоверна.

галии, лимфаденопатии лишь имела тенденцию к более быстрому исчезновению у больных основной группы по сравнению с больными контрольной группы ($p > 0,05$).

Динамика гематологических показателей представлена в табл. 8.

Из представленных данных видно, что у всех больных основной и контрольной групп в динамике заболевания наблюдалось снижение количества лейкоцитов ($p < 0,05$), через 1 мес после начала лечения во всех группах сохранялись лимфоцитоз и моноцитоз. В динамике заболевания у детей обеих групп отмечается достоверное снижение количества атипических мононуклеаров ($p < 0,05$) и достоверная разница между количеством атипических мононуклеаров у детей основной и контрольной групп в динамике заболевания ($p < 0,05$).

Таким образом, препарат Флавозид обладает выраженной эффективностью при лечении больных с ИМ. При его применении у детей быстрее регистрируется исчезновение интоксикационного синдрома, нарушений функции ЦНС, лихорадки, поражения носоглоточной миндалины, ангины. При назначении Флавозида у больных с ИМ в динамике болезни наблюдается меньшая выраженность лимфопролиферативного синдрома. При применении Флавозида регистрируется более быстрое исчезновение атипических мононуклеаров в общем анализе крови в динамике заболевания.

Характеристика клинической симптоматики у больных с хронической активной ЭБВИ и которые при лечении получали Флавозид, в динамике заболевания

В динамике заболевания при проведении лечения Флавозидом на 3-й месяц лечения наблюдали исчезновение интоксикационного синдрома у 91,4% детей, нормализацию функции ЦНС – 85,7%, нормализацию аппетита и функции сердечно-сосудистой системы – 85,7%, нормализацию цвета кожи – 82,9%. У 33 пациентов температура тела была нормальной в течение трех месяцев терапии и лишь у 2 больных, которые обратились в стационар с жалобами на продолжительный субфебрилитет неясного генеза, повышение температуры тела на уровне субфебрильных цифр сохранялось. Со стороны выраженности и продолжительности лимфопролиферативного синдрома на 3-й месяц после начала лечения поражения носоглоточной миндалины в виде незначи-

тельного затруднения носового дыхания отмечалось у 20,0% больных, поражение ротоглотки в этот срок не наблюдали ни у одного ребенка. Лимфаденопатия сохранялась у всех больных, но в динамике заболевания выраженность ее уменьшалась. Гепатомегалия также сохранялась через 3 мес после начала терапии у всех больных, но в динамике наблюдали уменьшение размеров печени. Спленомегалия через 3 мес лечения сохранялась у 74,3% детей, но ее выраженность в динамике уменьшалась.

При оценке показателей общего анализа крови (табл. 9) отмечено, что лимфоцитоз, моноцитоз сохранялись после 3-го месяца от начала терапии. А вот количество атипических мононуклеаров уже через 2 мес терапии начало существенно уменьшаться, и у 71,4% детей на 3-й месяц терапии в общем анализе крови они не определялись. Также через 2 нед после начала терапии наблюдали нормализацию количества эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови у 85,7% детей.

Обратная динамика симптомов в период реконвалесценции зависела также от тяжести заболевания. Так, при клиническом осмотре больных через 3 мес после начала заболевания размеры печени и селезенки, а также лимфатических узлов чаще оставались более увеличенными у детей, которые перенесли тяжелую форму хронической активной ЭБВИ по сравнению со среднетяжелой формой.

На протяжении всего времени исследования у половины (50,0%) детей в анамнезе – перенесенная ОРВИ (назофарингит, ларинготрахеит, бронхит); у 3 пациентов – ветряная оспа в легкой форме; 2 – лакунарная ангина; 1 – грибковый стоматит; 2 – средний отит. У 5 детей на фоне фебрильной температуры опять отмечалось увеличение шейных лимфатических узлов, появлялись заложенность носа, изменения в ротоглотке (распространенная гиперемия слизистой оболочки, гнойные налеты на лакунах миндалин), гепато-, спленомегалия.

Наличие астеновегетативного синдрома, увеличение паренхиматозных органов и лимфатических узлов, гематологические нарушения через 1–2 мес после начала лечения являются основанием для дальнейшего лечения Флавозидом до 3 мес.

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую лечебную клиническую эффективность

Таблица 8. Показатели лейкограммы у детей основной и контрольной групп при госпитализации в стационар и в динамике заболевания

Показатели лейкограммы	До лечения		Через 1 мес после начала лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Лейкоциты крови, $10^9/л$	12,3±1,6	13,4±1,9	8,3±0,9 ¹	8,9±1,0 ²
Лимфоциты, %	66,7±1,5	68,6±1,3	59,4±2,0	60,2±1,1
Моноциты, %	10,6±1,0	11,2±0,9	9,4±1,0	10,2±0,8
Атипические мононуклеары, %	15,7±1,9	14,3±1,5	3,0±0,5 ¹	7,2±0,7 ^{2,3}

Примечание: ¹ $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями основной группы до лечения и в динамике, через 1 мес после начала лечения; ² $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями контрольной группы до лечения и в динамике, через 1 мес после начала лечения; ³ $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями основной и контрольной групп через 1 мес после начала лечения.

Таблица 9. Показатели лейкограммы у детей с хронической активной ЭБВИ при госпитализации в стационар и в динамике заболевания

Показатели лейкограммы, единицы измерения	До лечения, $M \pm m$	Через 1 мес после начала терапии, $M \pm m$	Через 2 мес после начала терапии, $M \pm m$	Через 3 мес после начала терапии, $M \pm m$
Лейкоциты крови, $10^9/л$	14,3±1,6	9,4±1,9	7,3±0,9	5,9±1,0*
Лимфоциты, %	69,7±1,5	63,6±1,3	59,4±2,0	45,2±1,1*
Моноциты, %	15,6±1,0	11,2±0,9	9,4±1,0	8,2±0,8*
Атипические мононуклеары, %	18,7±1,9	14,3±1,5	7,0±0,5*	3,2±0,7*
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,3±0,5	3,7±0,8	4,1±0,6	4,3±0,3*
Тромбоциты, $10^9/л$	175,3±20,2	200,6±16,2	230,0±15,4	250,3±20,1*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями до лечения и в динамике – на 3-й месяц терапии.

исследуемого препарата в комплексной терапии детей с острой и хронической активной ЭБВИ.

В табл. 10 приведены результаты оценки эффективности лечения с применением Флавозида.

Результаты оценки переносимости препарата Флавозид приведены в табл. 11.

Таким образом, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата Флавозид у 62,9%, умеренная – у 22,9%, и только у 14,3% пациентов отмечена низкая эффективность терапии Флавозидом.

Серологические критерии ЭБВИ, оценка их динамики

Из представленных в табл. 12 данных, которые отражают динамику маркеров ЭБВИ на фоне терапии Флавозидом, можно сделать следующие выводы: маркерами активности процесса выступают такие показатели, как анти-ЭБВ IgM VCA, анти-ЭБВ IgG EA, ДНК ЭБВ в крови, ДНК ЭБВ в слюне. Так, анти-ЭБВ IgM VCA при госпитализации в стационар до начала терапии Флавозидом обнаруживались у 61,5% обследованных, сомнительный результат был у 38,5%, отрицательный – не наблюдался. В динамике через 1 мес после начала лече-

ния Флавозидом этот показатель уже у 30,8% детей стал отрицательным, 53,8% – сомнительным и лишь у 15,4% – оставался положительным; через 2 мес показатель анти-ЭБВ IgM VCA уже у 84,6% обследованных был отрицательным и лишь у 15,4% оставался сомнительным; через 3 мес после начала терапии данный показатель у всех детей, принимавших Флавозид, был отрицательным, что свидетельствует о снижении активности или исчезновении инфекционного процесса и о положительном противовирусном эффекте исследуемого препарата.

Анти-ЭБВ IgG EA является маркером хронической активной ЭБВИ. Его динамика была следующей: при госпитализации показатель был положительным у 76,9% обследованных, сомнительным – 15,4% и отрицательным – у одного ребенка. Через 1 мес после начала терапии показатель стал положительным у 69,2%, через 2 мес – 38,5%, через 3 мес – 30,8%; у одного (7,7%) ребенка IgG EA на протяжении всего обследования оставался отрицательным, у других детей этот показатель был сомнительным. Достоверное снижение ($p < 0,05$) выявления анти-ЭБВ IgG EA через 2 мес после начала лечения Флавозидом свидетельствует о снижении вирусной нагрузки и тем самым является опосредованным признаком выраженной противовирусной активности Флавозида.

ДНК ЭБВ в крови до лечения была выявлена у 38,5% больных, через 1 мес терапии – у 23,1%, через 2 мес – не определялась. ДНК ЭБВ в слюне до лечения обнаруживалась у 69,2% обследованных; в динамике через 1 мес после начала лечения ДНК ЭБВ определялась у 53,8% детей, через 2–3 мес – 38,5%. Таким образом, отмеченное достоверное снижение выделения ДНК ЭБВ в слюне через 2 мес после начала лечения также является показателем уменьшения активности процесса и тем самым свидетельствует о противовирусной активности Флавозида.

Из представленных в табл. 12 данных видно, что в динамике заболевания на фоне лечения Флавозидом на протяжении 2 мес отмечены тенденции к снижению выявления маркеров активности процесса, таких как анти-ЭБВ IgM VCA, ДНК ЭБВ в крови, ДНК ЭБВ в слюне. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более длительного проведения терапии больных с хронической активной ЭБВИ.

В табл. 13 приведена динамика маркеров активности хронической активной ЭБВИ при лечении Флавозидом на протяжении 1 мес. Из представленных данных видно, что достоверной динамики на фоне лечения Флавозидом при продолжительности терапии лишь 1 мес со стороны анти-ЭБВ IgM VCA отмечено не было. Однако в крови и слюне выявление ДНК ЭБВ достоверно снижалось ($p < 0,05$). Таким образом, при продолжительности лечения Флавозидом лишь на протяжении 1 мес отмечена тенденция к положительной противовирусной активности, и, соответственно, мы можем сделать вывод, что терапия Флавозидом в течение 1 мес является недостаточной.

Кроме качественного анализа маркеров активности ЭБВИ мы проводили их количественный анализ. Полученные данные в динамике заболевания на фоне проведения лечения Флавозидом (через 1, 2, 3 мес после начала лечения) свидетельствуют о положительной динамике со стороны маркеров активности процесса: анти-ЭБВ IgM VCA, ДНК ЭБВ в слюне и в крови.

Таблица 10. Оценка эффективности препарата Флавозид на основании общеклинических данных

Характеристика эффективности лечения	Абс.	%
Высокая эффективность	22	62,9
Умеренная эффективность	8	22,9
Низкая эффективность	5	14,3
Отсутствие эффективности	0	0

Таблица 11. Оценка переносимости препарата Флавозид

1 балл		2 балла		3 балла		4 балла		5 баллов	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
–	–	–	–	–	–	–	–	40	100,0

Таблица 12. Маркерная активность хронической активной формы ЭБВИ у детей, которые получали Флавозид в течение 2 мес (n=7)

Показатели	До лечения	Через 1 мес после начала лечения Флавозидом	Через 2 мес после начала лечения Флавозидом
Анти-ЭБВ IgM VCA			
Положительный	61,5%	15,4%	0
Сомнительный	38,5%	53,8%	15,4%
Отрицательный	0	30,8%	84,6%
Анти-ЭБВ IgG VCA			
Положительный	53,8%	69,2%	76,9%
Сомнительный	38,5%	23,1%	15,4%
Отрицательный	7,7%	7,7%	7,7%
Анти-ЭБВ IgG EA			
Положительный	76,9%	69,2%	38,5%
Сомнительный	15,4%	23,1%	53,8%
Отрицательный	7,7%	7,7%	7,7%
Анти-ЭБВ IgG EBNA			
Положительный	92,3%	84,6%	69,2%
Сомнительный	7,7%	15,4%	23,1%
Отрицательный	0	0	7,7%
ДНК ЭБВ в крови			
Положительный	38,5%	23,1%	0
Отрицательный	61,5%	76,9%	100,0%
ДНК ЭБВ в слюне			
Положительный	69,2%	53,8%	38,5%
Отрицательный	30,8%	46,2%	61,5%

Таблица 13. Маркерная активность хронической активной ЭБВИ у детей, которые получали Флавозид в течение 1 мес (n=15)

Показатели	До лечения, абс. кол-во / %	Через 1 мес после начала лечения, абс. кол-во / %
Анти-ЭБВ IgM VCA		
Положительный	7 / 46,7	6 / 40,0
Сомнительный	5 / 33,3	3 / 20,0
Отрицательный	3 / 20,0	6 / 40,0
Анти-ЭБВ IgG VCA		
Положительный	8 / 53,4	11 / 73,4
Сомнительный	5 / 33,3	2 / 13,3
Отрицательный	2 / 13,3	2 / 13,3
Анти-ЭБВ IgG EA		
Положительный	13 / 86,7	11 / 73,4
Сомнительный	0	1 / 6,6
Отрицательный	2 / 13,3	3 / 20,0
Анти-ЭБВ IgG EBNA		
Положительный	13 / 86,7	11 / 73,4
Сомнительный	0	2 / 13,3
Отрицательный	2 / 13,3	2 / 13,3
ДНК ЭБВ в крови		
Положительный	3 / 20,0	1 / 6,6
Отрицательный	12 / 80,0	14 / 93,4
ДНК ЭБВ в слюне		
Положительный	10 / 66,7	7 / 46,7
Отрицательный	5 / 33,3	8 / 53,3

У 10 больных с ИМ также проводили серологические исследования и ПЦР. Обследование было проведено дважды: перед назначением терапии и через 1 мес после завершения лечения. Полученные результаты представлены в табл. 14.

Из представленных данных видно, что в динамике при проведении исследования через 1 мес после завершения полного курса лечения мы наблюдали в основной группе детей достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выявления анти-ЭБВ IgM VCA и достоверное снижение выявления фрагментов ЭБВ методом ПЦР в крови и слюне ($p < 0,05$), тогда как у детей контрольной груп-

пы мы не отмечали в динамике уменьшения выявления данных показателей ($p > 0,05$).

С помощью проведенной статистической обработки путем оценки разницы между частотой появления признака в отдельных сериях наблюдений мы определили, является ли полученная разница в процентном количестве полученных результатов у детей в показателях при госпитализации и в динамике болезни на фоне терапии случайной или объясняется эффективностью терапии больных с использованием Флавозида. В результате анализа полученных данных мы пришли к заключению, что разницу в полученных данных относительно уменьшения выявления в сыворотке крови анти-ЭБВ IgM VCA, в плазме крови – ДНК ЭБВ, в слюне – ДНК ЭБВ следует признать достоверной ($p < 0,05$). Следовательно, препарат Флавозид является эффективным и обнаруживает антивирусную активность по отношению к ЭБВ.

Таким образом, на основании полученных результатов доказана противовирусная активность препарата Флавозид. При серологическом и ПЦР-исследовании на наличие ЭБВИ были зарегистрированы снижение выявления анти-ЭБВ IgM VCA и снижение выявления ДНК ЭБВ в слюне и в крови.

Выводы

1. Флавозид (разработчик ООО НПК «Экофарм», Украина) является эффективным противовирусным средством при лечении ОЭБВИ у детей и рекомендуется для использования в возрастных дозах в течение 1 мес.
2. Флавозид обладает клинической и лабораторной эффективностью при лечении хронической активной ЭБВИ. Рекомендуется для лечения хронической активной ЭБВИ в возрастных дозах на протяжении не менее 3 мес.
3. Препарат обладает высокой и умеренной клинической эффективностью.
4. Препарат обладает противовирусной активностью при ЭБВИ у детей.
5. Препарат является безопасным при лечении острой и хронической активной ЭБВИ у детей.

Таблица 14. Динамика выявления маркеров ОЭБВИ в основной и контрольной группах до лечения и через 1 мес после окончания лечения

Показатели	Основная группа, n=5		Контрольная группа, n=5	
	До лечения, абс. кол-во / %	После терапии через 1 мес, абс. кол-во / %	До лечения, абс. кол-во / %	После терапии через 1 мес, абс. кол-во / %
Анти-ЭБВ IgM VCA	5 / 100,0	2* / 40,0	5 / 100,0	4 / 80,0
Анти-ЭБВ IgG VCA	3 / 60,0	4 / 80,0	4 / 80,0	4 / 80,0
Анти-ЭБВ IgG EA	4 / 80,0	4 / 80,0	5 / 100,0	5 / 100,0
Анти-ЭБВ IgG EBNA	0	1 / 20,0	0	1 / 20,0
ДНК ЭБВ в крови	2 / 40,0	0*	3 / 60,0	2 / 40,0
ДНК ЭБВ в слюне	4 / 80,0	3 / 60,0	5 / 100,0	5** / 100,0

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность разницы между показателями до лечения и после завершения лечения, через 1 мес;
** $p < 0,05$ достоверность разницы между показателями основной и контрольной групп, полученная с помощью оценки разницы между частотой появления признака в отдельных сериях наблюдений.

Печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции

®