

АМН України  
ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України



Затверджую

Заступник директора по науковій роботі  
— д.м.н., професор Подольський В.В.

«14» грудня 2008 р.

## **ЗВІТ**

про проведення клінічного дослідження  
Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід  
у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною  
та цитомегаловірусною інфекцією

Замовник дослідження: ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ.

Клінічна база: ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН  
України, відділення неонатології

Керівник дослідження  
Завідуюча відділенням неонатології  
д.м.н., професор

Знаменська Т.К.

Київ 2008

АМН України  
ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Затверджую  
Заступник директора по науковій роботі  
д.м.н., професор Подольський В.В.  
«       » \_\_\_\_\_ 2008 р.

**З В І Т**  
**про проведення клінічного дослідження**  
**Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід**  
**у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною**  
**та цитомегаловірусною інфекцією**

Замовник дослідження: ТОВ «НВК «Екофарм», м. Київ

Клінічна база: ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН  
України, відділення неонатології

Керівник дослідження  
Завідуюча відділенням неонатології  
д.м.н., професор

Знаменська Т.К.

Київ 2008

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник дослідження  
Завідуюча відділенням неонатології,  
д.м.н., професор

Знаменська Т.К.

Відповідальні виконавці

к.мед.н. Швець Г.І.  
к.мед.н. Пояркова О.А.  
(розділи 1-14, перелік літератури)

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВГЗ-1/2	– вірус герпесу звичайного 1 та 2 типу
HSV 1/2	– вірус герпесу звичайного 1 та 2 типу
ЦМВІ	– цитомегаловірусна інфекція
СМV	– цитомегаловірус
ВГВІ	– внутрішньоутробна герпесвірусна інфекція
ГВІ	– герпесвірусна інфекція
ДНК	– дезоксинуклеїнова кислота
ІВК	– інтравентрикулярні крововиливи
ІФА	– імуноферментний аналіз
НСГ	– нейросонографія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СДР	– синдром дихальних розладів
СЗВУР	– синдром затримки внутрішньоутробного розвитку
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЦНС	– центральна нервова система
CD3+	– Т-лімфоцити
CD19+	– В-лімфоцити
CD16/56+	– натуральні кілери
CD3+4+	– Т-хелпери/індуктори
CD3+8+	– Т-супресори/цитотоксичні
Ig	– імуноглобулін

## РЕФЕРАТ

Звіт про проведення клінічного дослідження: 35 с, 12 таблиць, 35 джерел літератури.

Дане клінічне випробування проводилося за програмою як відкрите, контрольоване, рандомізоване по вивченню ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією.

**Метою даного дослідження** була оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією

**Розробник:** ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна).

**Виробник:** **Комунальне підприємство** Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика.

**Задачі дослідження:**

— вивчити ефективність Флавозиду у новонароджених дітей в лікуванні внутрішньоутробної герпетичної інфекції та його вплив на період адаптації;

— вивчити переносимість та можливі побічні явища досліджуваного препарату.

**Об'єкт дослідження** – препарат «Флавозід», новонароджені діти, діти з внутрішньоутробною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією, діти від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією в латентній фазі.

Представлені матеріали по вивченню ефективності та переносимості препарату «Флавозід» у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною інфекцією та у дітей з верифікованим діагнозом внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією.

Відкрите, контрольоване, рандомізоване клінічне дослідження проведено за участю 200 новонароджених дітей. Серед них були діти з діагнозом внутрішньоутробного інфікування герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією.

Результати клінічного дослідження дають можливість зробити висновок, що препарат «Флавозід» має високу ефективність і гарну переносимість при застосуванні в терапії новонароджених з внутрішньоутробною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** новонароджені діти, діти з внутрішньоутробною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією, діти від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією в латентній фазі, цитомегаловірус, вірус звичайного герпесу 1/2 типу, клінічне дослідження, герпесвірусна інфекція, цитомегаловірусна інфекція, Флавозід.

Умови одержання звіту: дослідження виконане на замовлення ТОВ «НВК «Екофарм», Україна.

## ЗМІСТ

### РЕФЕРАТ

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ.
2. МЕТА ТА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ.
3. ОБГРУНТУВАННЯ.
4. ДИЗАЙН ВИПРОБУВАННЯ.
5. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ.
6. ВИБІР ДОСЛІДЖУВАНИХ.
7. УМОВИ ВИКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИПРОБУВАННЯ
8. ЛІКУВАННЯ.
9. ПРОВЕДЕННЯ ВИПРОБУВАННЯ. СХЕМА ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ.
10. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ.
11. ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ.
12. РЕГІСТРАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ/ЯВИЩ.
13. ЕТИЧНІ ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ ВИПРОБУВАННЯ.
14. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.
15. ВИСНОВКИ.
16. ЛІТЕРАТУРА.

## 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Замовник: адреса, телефон	ТОВ НВК «Екофарм», 04073, м. Київ, просп. Московський, 9-в. Тел./факс: (044) 594-05-96
Клінічна база: адреса, телефон	ДУ ІПАГ АМН України, відділення неонатології 04050, м. Київ, ул. Мануїльського 8. Тел./факс: (044) 483-62-20
Назва випробування	Вивчення ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегловірусною інфекцією.
Досліджуваний препарат	Флавозід Розробник: ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна). Виробник: Комунальне підприємство Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика.
Вид випробування	Відкрите, контрольоване, рандомізоване.
Методи обстеження	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Клінічне обстеження: <ul style="list-style-type: none"> <li>- оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар</li> <li>- антропометрія при народженні</li> <li>- максимальне зменшення первинної маси тіла та строки її відновлення</li> <li>- наявність синдромів дизадаптації дитини.</li> </ul> </li> <li>▶ Загальноклінічне лабораторне обстеження <ul style="list-style-type: none"> <li>- загальний аналіз крові</li> </ul> </li> <li>▶ Серологічне дослідження: <ul style="list-style-type: none"> <li>● визначення специфічних антитіл в крові методом ІФА до: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HSV 1/2 – IgG та IgM</li> <li>- CMV – IgG та IgM</li> </ul> </li> <li>● виявлення фрагментів ДНК методом ПЛР до: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HSV 1/2</li> <li>- CMV</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▶ Імунологічне дослідження <ul style="list-style-type: none"> <li>- лейкоцити</li> <li>- лімфоцити та їх субпопуляції (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD 16/56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)</li> </ul> </li> <li>▶ Інструментальне обстеження – УЗД головного мозку новонароджених</li> </ul>
Етапи дослідження	Відразу після народження, на 5-7 добу після народження, через місяць після початку лікування.
Критерії включення пацієнтів до дослідження	Новонароджені діти від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією, батьки яких дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Наявність супутніх мікстинфекцій, вроджених вад розвитку.</li> <li>- Участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.</li> </ul>
Хворі	Новонароджені діти від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією
Кількість хворих	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Загальна кількість – 200 дітей.</li> <li>Серед них діти від матерів, інфікованих герпесвірусною інфекцією:</li> <li>● ЦМВІ – 70 дітей, з них у 27 – не виявлено діагностично значимого рівня IgG, у 43 – виявлено високий рівень IgG;</li> <li>● ВЗГ-1/2 – 100 дітей, з них у 48 - не виявлено діагностично значимого рівня IgG, у 52 - виявлено високий рівень IgG.</li> <li>● Контрольна група від здорових матерів - 30 дітей</li> </ul>
Критерії ефективності лікування	<ul style="list-style-type: none"> <li>- динаміка зменшення інтенсивності і тривалості синдромів дизадаптації;</li> <li>- динаміка результатів серологічного дослідження – зниження титру специфічних антитіл через 1 місяць після початку курсу лікування;</li> <li>- динаміка результатів ПЛР крові на наявність ДНК HSV 1/2, CMV;</li> <li>- позитивна динаміка результатів імунологічного дослідження</li> <li>- позитивні зміни (зменшення ехопозитивних включень та набряку) при повторному УЗД головного мозку через місяць після початку лікування.</li> </ul>
Графік клінічного випробування	<p>Початок випробування: 02.2007 р.</p> <p>Завершення випробування: 10.2008 р.</p>



## 2. МЕТА ТА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Метою даного дослідження** була оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією.

**Розробник:** ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна).

**Виробник:** Комунальне підприємство Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика.

**Задачі дослідження:**

— вивчити ефективність Флавозиду у новонароджених дітей в лікуванні внутрішньоутробної герпетичної та цитомегаловірусної інфекції та його вплив на період адаптації;

— вивчити переносимість та можливі побічні явища Флавозиду.

## 3. ОБГРУНТУВАННЯ

Однією з найбільш важливих проблем перинатальної медицини на сьогоднішній день є прогресуюче зростання внутрішньоутробного інфікування плода. Частота його коливається від 6 до 30% [1, 2].

При внутрішньоутробному інфікуванні плода мертвонароджуваність досягає 14,9 – 16,8%, а рання неонатальна захворюваність – 5,3 – 27,4%. Питома вага внутрішньоутробних інфекцій серед причин мертвонароджування і ранньої дитячої смертності досягає 40% [3, 4, 5, 6].

Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу TORCH-комплексу, серед яких одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідає герпесвірусна інфекція. За деякими даними, захворюваність генітальним герпесом досягає 80-200 на 100 тис. населення і продовжує зростати [7, 8, 9].

Ризик інфікування новонароджених значний і за даними різних авторів варіює від 40 до 75 % [10, 11, 12].

У разі відсутності специфічної противірусної терапії летальність при генералізованих формах інфікування вірусом герпесу звичайного 2 типу (ВГЗ -2) у новонароджених досягає 80 - 90%, при ізольованих ураженнях ЦНС - 50%. Серед дітей, які хворіли і залишилися живими, тяжка інвалідність має місце в 50% випадків.

Істинні масштаби проблеми впливу герпетичної інфекції на репродуктивні втрати та здоров'я нащадків поки що неможливо оцінити, частково через високу розповсюдженість латентних і атипових форм, відсутність скринінгових діагностичних програм та надійних факторів контролю [13, 14, 15]. За такими діагнозами як внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія, внутрішньочерепна пологова травма часто приховується інфекційна патологія.

Відомо, що вірус герпесу звичайного (ВГЗ 1/2) здатний впливати на стан імунітету і пригнічувати імунну відповідь, тому доцільним є вивчення впливу герпетичної інфекції на стан імунної системи новонародженого.

Серед жінок, яких відносять до групи ризику перинатальної патології, особливе місце посідають вагітні з герпетичною інфекцією. Не викликаючи особливих розладів здоров'я жінки, герпесвіруси можуть проникати через плаценту в плід і спричинювати тяжкі ураження плоду та новонародженого [16, 17, 18, 19]. Серед вагітних жінок, серопозитивних до маркерів персистуючих інфекцій, в 34% випадків виявляється високий рівень специфічних антитіл класу G до збудників ВПГ-інфекції. В 8% випадків виявляються специфічні антитіла класу M [20, 21, 22, 23].

Висока летальність новонароджених (до 90%) з генералізованою інфекцією при відсутності хіміотерапії та тяжкі психоневрологічні наслідки у 50% дітей, що вижили, стали підставою для інтенсивних досліджень внутрішньоутробної герпесвірусної інфекції. М.І. Кудашовим та співавторами [85] було встановлено, що у новонароджених, які народилися через інфіковані вірусом простого герпесу 2-го типу родові канали в III триместрі вагітності, ризик зараження становить 40-60%. Серед інфікованих новонароджених, які народилися у матерів з первинною формою генітального герпесу, ризик смерті або розвитку значних неврологічних наслідків оцінюється до 50% [24, 25, 12, 26, 27].

За класифікацією М.І.Кудашова [28] розрізняють вісцеральну форму (з ураженням внутрішніх органів); генералізовану (з одночасними церебральними та вісцеральними ушкодженнями) і локалізовану (з ураженням шкіри, слизових оболонок порожнини рота та очей, енцефалітом). Перші ознаки герпетичної інфекції у новонароджених часто не відрізняються від постгіпоксичних або посттравматичних, і тільки потім виникають типові симптоми.

Епідеміологічні особливості інфекції, обумовленої ВГЗ 1/2, ЦМВ (надзвичайна поширеність в популяції людей, різноманітні механізми та шляхи інфікування, переважання субклінічних форм інфекції), також адаптаційні імунні зміни під час вагітності у жінок та незрілість імунітету плода сприяють тому, що ці інфекції є одними з найбільш розповсюджених внутрішньоутробних інфекцій і реєструються у 0,2-2,5% новонароджених дітей. У 80% дітей, які перенесли тяжкі форми ВГВІ, в подальшому спостерігаються соматичні та психоневрологічні дефекти розвитку. Встановлено, що у 5-17% дітей з безсимптомним перебігом ВГВІ в подальшому можливий розвиток різноманітних порушень стану здоров'я (сенсорна глухота, затримка розвитку, мала мозгова дисфункція, різноманітні психоневрологічні зміни).

Насьогодні ЦМВІ широко розповсюджена. Кількість серопозитивних людей складає від 60 до 90% в залежності від регіону, соціально-економічних умов життя.

Клінічні прояви ЦМВІ обумовлені здатністю ураження вірусом практично всіх органів в різних поєднаннях, тому перебіг захворювання може супроводжуватися різноманітними клінічними симптомами.

Характер ураження плоду, як і при інших інфекційних хворобах, залежить від строків інфікування.

Збільшення розповсюдженості ГВІ і відсутність достатньо ефективного лікування обумовлюють актуальність досліджень проявів вищевказаної

інфекцій у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, розробки нових технологій діагностики та лікування внутрішньоутробно інфікованих дітей.

В елімінації внутрішньоклітинних мікроорганізмів (мікобактерії, віруси, простіші та ін.) головна роль належить тріаді: Т-лімфоцити, натуральні кілери, макрофаги. Причому, всі три компоненти володіють здатністю синтезувати цитокіни:  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкін-1, інтерлейкін-2 [29, 30, 31].

Інтерферон – постійний і природний компонент протиінфекційного захисту людини. Він виробляється і міститься у всіх ядровмісних клітинах крові та епітеліальних клітинах слизових оболонок, дає імуностимулюючий, антипроліферативний, антивірусний ефект [32, 33, 34].

Розробляються альтернативні схеми лікування, в тому числі, з використанням фітопрепаратів [35].

Флавозід містить флавоноїдні глікозиди диких злаків: *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Препарат має вірусостатичну дію (за рахунок інгібіції вірусоспецифічних ферментів тимідинкінази, ДНК-полімерази), інтерференогенний ефект (за рахунок стимуляції синтезу ендогенного  $\alpha$ - та  $\gamma$  інтерферонів) та антиоксидантну дію (за рахунок зниження швидкості генерації супероксидного радикалу), запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів і тим самим інгібує перебіг вільнорадикальних процесів.

Активною речовиною препарату є протейфлазид. Проведені доклінічні дослідження підтвердили, що Флавозід має противірусну активність по відношенню до ВГЗ 1/2-1/2 типу, ВЕБ, ВЗГ-3 типу). Флавозід – безспиртова форма протейфлазиду, що дає змогу використовувати препарат в неонатологічній практиці.

## 4. ДИЗАЙН ВИПРОБУВАННЯ.

### 4.1. Тип випробування

Відкрите, контрольоване, рандомізоване.

### 4.2. Загальна характеристика дослідження

Дослідження проводилось у відповідності до вимог чинного законодавства України про клінічні випробування.

В дослідженні приймали участь 200 дітей: 70 дітей – від матерів з ЦМВІ, 100 дітей – від жінок з ВЗГ-1/2, 30 дітей- група контролю від здорових жінок.

Діти, у яких не виявлено діагностично значимих рівнів антитіл IgG, склали 1 групу, а новонароджені з високими рівнями антитіл IgG - 2 групу (табл. 1).

Таблиця 1.

Вид інфекції	Основна група новонароджених (n=170)	
	1 група - не виявлено діагностично значимого рівня IgG, абс. ч. (%)	2 група - виявлено високий рівень IgG, абс. ч. (%)
ЦМВІ (n=70)	27 (39)	43 (61)

ВЗГ-1/2 (n=100)	48 (48)	52 (52)
-----------------	---------	---------

За дітьми першої групи спостерігали протягом місяця, вони також отримували симптоматичне лікування. Діти 2 групи отримували специфічне протівірусне та імуномодуюче лікування (Флавозід) та симптоматичну терапію.

Новонароджені перебували на лікуванні в відділенні неонатології ДУ ШПАГ АМН України і відповідали критеріям включення/виключення, представлених в розділі 7 даного звіту.

Батькам потенціальних учасників дослідження пояснювали умови випробування, ознайомлювали і видавали на руки «Лист інформації для пацієнта» і брали письмову згоду на участь в дослідженні

Кожному об'єкту дослідження надавався порядковий номер, який відповідав послідовності включення цього пацієнта в дослідження. Дослідник складав список, який відображав послідовність включення пацієнтів у дослідження. Порядковий номер вносився до Індивідуальної реєстраційної форми хворого.

В процесі випробування кожний пацієнт пройшов клініко-лабораторне обстеження у відповідності із схемою, представленою в розділі 9 даного звіту.

Всі дані, що стосувалися обстеження пацієнтів, вносилися до Індивідуальної реєстраційної форми хворого та в історію хвороби.

Дані, що визначалися як критерії ефективності, безпеки та переносимості досліджуваного лікарського засобу, оцінювалися за запропонованою в відповідному розділі звіту шкалою.

На підставі оцінки тривалості та динаміки основних клінічних симптомів, гематологічних порушень, отриманих результатів спеціальних лабораторних та інструментальних досліджень робився висновок про ефективність досліджуваного препарату.

Індивідуальна реєстраційна форма, інформована згода батьків дитини на участь в дослідженні, списки пацієнтів, історії хвороби, зберігаються в архіві клінічної бази та можуть бути представлені за вимогою органів державного контролю, а також особам, які вповноважені проводити аудит та моніторинг цього дослідження.

#### **4.3. Умови припинення випробування**

Дослідження могло бути припиненим за умови:

- виявлення фармако-токсикологічних властивостей препарату, які призводять до погіршення співвідношення користь/ризик;
- виникнення серйозних побічних ефектів в перші дні або години проведення випробування у більшості хворих;
- рішення замовника про припинення дослідження (рішення повинно бути обґрунтованим);
- при неможливості виконання умов протоколу.

Про припинення дослідження дослідник зобов'язаний був повідомити замовника.

Для кожного конкретного пацієнта умовами припинення випробування були:

- індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;
- виникнення у пацієнтів в ході випробування тяжких та/або неочікуваних побічних явищ;

- значне погіршення занального стану в період випробування, відмова батьків пацієнта від участі у випробуванні.

У випадку передчасного вибування пацієнтів із випробування дослідник зобов'язаний був здійснити заміну. Новому пацієнту надавався наступний по списку порядковий номер, і він включався в ту групу, із якої вибув пацієнт. В Індивідуальній реєстраційній формі вказувався номер заміни. Причини передчасного виходу пацієнта із дослідження повинні фіксуватися в Індивідуальній реєстраційній формі.

## **5. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, МАРКУВАННЯ, ОТРИМАННЯ, ОБЛІК ТА ЗБЕРІГАННЯ**

### **5.1. Досліджуваний препарат**

**Назва препарату:** Флавозід.

**Форма випуску:** сироп.

**Склад препарату**

*Активні речовини:* 100 мл сиропу містять 2 мл протекфлазиду, отриманого з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L та *Calamagrostis epigeios* L, з вмістом флавоноїдів у перерахуванні на рутин не менше 0,0035 мг/мл;

*допоміжні речовини:* D-сорбіт, натрію сульфід, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, спирт етиловий 3,5 – 4,2 %, вода очищена.

**Показання до застосування** (згідно інструкції до препарату)

Флавозід застосовують для профілактики та лікування:

- інфекцій, які обумовлені *Herpes simplex* I та II типів, а також при неонатальному герпесі;
- вітряної віспи, оперізуючого лишая;
- інфекційного мононуклеозу;
- у комплексному лікуванні гепатитів А, В, С.

**Побічна дія**

Застосування препарату не спричиняє побічної дії.

**Протипоказання**

Флавозід не слід застосовувати при проявах алергії до компонентів, які входять до складу препарату.

**Упаковка:** Контейнер з темного скла по 60, 150, 200 мл з дозуючою ємністю у картонній упаковці.

**Розробник:** ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна).

**Виробник.** Комунальне підприємство Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика.

### **5.2. Маркування**

На пачці вказані країна, назва препарату на латинській та українській мовах, форма випуску, об'єм, розробник, його товарний товарний знак та адреса, показання до застосування, склад, спосіб застосування та дози.

«Застосовувати за призначенням лікаря». Відпуск за рецептом.  
«Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при

кімнатній температурі (15 – 25°C). Після першого відкриття контейнера зберігати закритим у захищеному від світла місці не більше 30 діб при кімнатній температурі. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності!».

Серія, номер серії. Термін придатності. Р. №UA/5013/01/01.

### **5.3. Умови передачі, обліку та повернення Флавозиду**

Кількість отриманого клінічною базою препарату була підтверджена актом передачі, виданим відповідальним виконавцем замовнику та затвердженим підписами та печатками.

Дослідник, який безпосередньо проводив випробування, вів журнал обліку та видачі досліджуваного препарату. В журналі вказувалися кількість виданого препарату, дата і час видачі, а також кому (номер пацієнта, прізвище, ім'я, по батькові, вік) і ким виданий, ППП батьків, які отримали препарат, їх підпис.

Після завершення дослідження складено акт про використання досліджуваного препарат. Невикористаний препарат повернений замовнику.

### **5.4. Умови зберігання Флавозиду**

Досліджуваний препарат зберігався в захищеному від світла місці при кімнатній температурі від 15°C до 25°C в закритому приміщенні, доступ до якого був тільки у лікаря-дослідника. Після першого відкриття препарат зберігався закритим в захищеному від світла місці не більше 30 діб при кімнатній температурі.

## **6. ВИБІР ДОСЛІДЖУВАНИХ**

### **6.1. Кількість суб'єктів випробування**

В відкрите, контрольоване, рандомізоване дослідження було включено 200 новонароджених: 70 дітей – від матерів з ЦМВІ, 100 дітей – від жінок з ВЗГ-1/2, 30 дітей – від здорових жінок.

Не у всіх дітей виявлено діагностично значимі рівні антитіл IgG. Тому діти основної групи, у яких не виявлено діагностично значимі рівні антитіл IgG, склали 1 групу, а новонароджені з високими рівнями антитіл IgG - 2 групу (табл. 1).

### **6.2. Критерії включення пацієнтів у дослідження**

Критерієм включення дитини в клінічне дослідження було:

- інфікування матері ЦМВ, ВЗГ-1/2, що підтверджувалось клінічною картиною та лабораторними даними;
- інформована згода батьків дитини на участь в дослідженні.

### **6.3. Критерії виключення пацієнтів із дослідження**

1. Наявність супутніх мікстинфекцій, вроджених вад розвитку.
2. Участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

## **7. УМОВИ ВИКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИПРОБУВАННЯ**

- індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;
- виникнення у дітей в період дослідження тяжких та/або неочікуваних побічних явищ;
- значне погіршення загального стану дитини під час дослідження;
- відмова батьків дітей на будь-якому етапі від участі в дослідженні.

У випадку передчасного вибування пацієнта із випробування дослідник здійснює заміну пацієнта. Новому пацієнту надавався наступний порядковий номер і він включався в ту групу, із якої вибув пацієнт (в Індивідуальній реєстраційній формі вказувався номер заміни). Причині передчасного виходу із дослідження вказувалися в Індивідуальній реєстраційній формі.

## **8. ЛІКУВАННЯ**

### **8.1. Схема призначення Флавозіду**

Флавозід застосовували за 20–30 хвилин до їди по 0,5 мл 2 рази на день. Тривалість курсу лікування складала 1 місяць. Препарат призначали з 5-7 доби після стабілізації стану і підтвердження внутрішньоутробного інфікування (ПЦР, IgG та IgM). Після проведення лікування, через місяць після його початку, діти повторно досліджувалися.

Рішення про зміну схеми лікування в кожному конкретному випадку приймав лікар-дослідник, документував всі призначення в Індивідуальній реєстраційній формі.

### **8.2. Супутнє лікування**

Протягом випробування не припускалося призначення інших противірусних та імуномодуючих препаратів.

Всі препарати, які використовувалися для супутнього лікування, були записані (назва, доза, спосіб і частота прийому, дата початку та закінчення лікування) в історію хвороби та Індивідуальну реєстраційну форму.

## **9. Проведення дослідження. Клінічні та лабораторні методи, що використовувалися**

### **9.1. Набір пацієнтів**

Набір дітей, які приймали участь у дослідженні проводився із числа тих, матері яких знаходились в ДУ ІПАГ на пологах та з підтвердженим фактом інфікування ЦМВ, ВГЗ-1/2.

### **9.2. Схема обстеження пацієнтів**

Стан дітей при народженні оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальних розладів – за шкалою Сільвермана, у всіх новонароджених враховували антропометричні дані, максимальне зменшення первинної маси тіла та строки її відновлення, наявність синдромів дизадаптації.

З метою встановлення наявності внутрішньоутробного інфікування новонародженого використовувався метод ІФА. Застосовували діагностичну

тест-систему фірми "Abbott" США, тест-системи IgM і IgG фірми "Novum Diagnostica" (Німеччина). Серологічне обстеження проводили:

- відразу після народження;
- на 5-7 добу після народження;
- через місяць після початку лікування.

Матеріалом для обстеження була сироватка пуповинної та периферичної крові, в якій методом імуноферментного аналізу визначали специфічні антитіла класів G, M. Враховуючи імуносупресивну дію вірусів на організм, недостатньо сформовану імунну систему дитини, в основному визначали рівень IgG антитіл, який до трьох місяців у дитини є материнським. В динаміці спостереження у дітей визначали IgM антитіла.

Виялення фрагментів ДНК методом ПЛР до HSV 1/2, CMV проводили:

- - відразу після народження;
- на 5-7 добу після народження;
- через місяць після початку лікування.

Імунологічне дослідження з визначенням лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD 16/56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) також проводили на 5-7 добу після народження та через 1 місяць після початку лікування.

Поряд із загальноклінічним обстеженням проводили УЗД головного мозку на 5-7 добу після народження та через місяць після початку лікування.

Діагноз внутрішньоутробного інфікування у новонароджених верифікували на підставі анамнестичних, клінічних, серологічних та імунологічних досліджень.

## 10. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФЛАВОЗІДУ

Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі даних основних клінічних симптомів захворювання, даних лабораторного та інструментального обстеження:

- швидкість регресу синдромів дизадаптації дитини (синдром дихальних розладів, жовтяниця, неврологічні порушення, гастроінтестинальний синдром, геморагічний синдром, порушення терморегуляції, гіпоглікемічний синдром);
- серологічні дослідження: визначення титру специфічних антитіл IgG та IgM в крові в динаміці до HSV 1/2, CMV;
- ПЛР до HSV 1/2, CMV;
- імунологічне дослідження: лейкоцити, лімфоцити та їх субпопуляції (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD 16/56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>);
- інструментальне обстеження – УЗД головного мозку.

Дослідження проводились до лікування та через місяць після його початку.

### **Критерії ефективності лікування:**

- динаміка зменшення інтенсивності і тривалості синдромів дизадаптації;
- динаміка результатів серологічного дослідження – зниження титру специфічних антитіл після початку курсу лікування;
- динаміка результатів ПЛР крові на наявність ДНК HSV 1/2, CMV;
- позитивна динаміка результатів імунологічного дослідження;



- зменшення ехопозитивних включень та набряку головного мозку при повторному УЗД після початку лікування.

Оцінка ефективності Флавозиду проводилася дослідником на підставі оцінки вище вказаних критеріїв, оцінених в балах, за шкалою, наведеною в таблиці 2.

Таблиця 2.

Оцінка ефективності лікування

Висока ефективність	<p>Відновлення первинної маси тіла на протязі перших 10 днів після народження.</p> <p>Зникнення синдрому дихальних розладів, жовтяниці, неврологічних порушень, гастроінтестинального синдрому, порушення терморегуляції, гіпоглікемічного, геморагічного синдромів через один місяць після початку лікування.</p> <p>При серологічному обстеженні: зниження титру IgG та IgM в крові до HSV 1/2, CMV в 2 рази через місяць після початку лікування.</p> <p>Негативна ПЛР до HSV1/2, CMV через місяць після початку лікування.</p> <p>Позитивна динаміка результатів імунологічного дослідження: збільшення кількості лімфоцитів та CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, збільшення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> через місяць після початку лікування.</p> <p>Позитивна динаміка стану головного мозку за результатами УЗД: зменшення ехопозитивних включень та набряку.</p>
Помірна ефективність	<p>Набір маси тіла згідно фізіологічним показникам на протязі 18 днів після народження.</p> <p>Зникнення синдрому дихальних розладів, жовтяниці, неврологічних порушень, гастроінтестинального синдрому, порушення терморегуляції, гіпоглікемічного, геморагічного синдромів через один місяць після початку лікування.</p> <p>При серологічному обстеженні: повільне зниження титру IgG та IgM в крові до HSV 1/2, CMV через місяць після початку лікування.</p> <p>Негативна ПЛР до HSV 1/2, CMV через місяць після початку лікування.</p> <p>Результати імунологічного дослідження: тенденція до збільшення кількості лімфоцитів та CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>, співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> через місяць після початку лікування.</p> <p>Позитивна динаміка стану головного мозку за результатами УЗД: зменшення ехопозитивних включень та набряку.</p>
Низька ефективність	<p>Набір маси тіла згідно фізіологічним показникам на протязі 1 місяця після народження.</p> <p>Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників через 2 місяці після початку лікування.</p>

## 11. ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ ФЛАВОЗИДУ

Після завершення випробування проводилася оцінка переносимості Флавозиду. Вона оцінювалася на основі клінічної картини та об'єктивних

даних, отриманих дослідником на протязі всього терміну лікування та через 1 місяць після початку терапії. Враховувалася динаміка лабораторних показників, частота виникнення та характер побічних явищ. Переносимість Флавозіду оцінювалася в балах (табл. 3).

Таблиця 3.

Критерії оцінки переносимості Флавозіду

5 балів	Добра	Побічні ефекти відсутні.
4 бала	Задовільна	Спостерігаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не вимагають відміни препарату.
3 бала	Незадовільна	Спостерігаються побічні ефекти (ерітематозний висип, зригування, підвищення температури тіла), які мають значний негативний вплив на стан хворого і вимагають відміни препарату.

## 12. РЕЄСТРАЦІЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ/ЯВИЩ

### 12.1. Визначення побічних явищ

**Побічне явище** – це будь-яка небажана подія, яка спостерігається під час прийому досліджуваного препарату незалежно від того, чи пов'язана вона з прийомом препарату чи ні.

Побічні явища включають також інші події: травми, токсичні або алергічні реакції, небажані клінічні або лабораторні зміни.

**Побічна реакція** – небажана і небезпечна для здоров'я пацієнта реакція, при виникненні якої не може бути виключений причинно-наслідковий зв'язок між цією реакцією та використанням лікарського препарату.

Побічні реакції класифікуються як серйозні та несерйозні.

*Серйозними* вважали побічні явища:

- які приводять до смерті;
- які загрожують життю і/або здоров'ю пацієнта;
- потребують збільшення терміну госпіталізації;
- призводять до інвалідності.

*Несерйозні* – це всі небажані реакції, які не відповідали вище вказаним критеріям.

Побічні явища підрозділяються також на очікувані та неочікувані.

**Побічна дія лікарського засобу** – це будь-яка небажана реакція, яка обумовлена фармакологічними властивостями лікарського засобу, яка спостерігалася виключно при застосуванні в дозах, рекомендованих для медичного застосування.

Захворювання, симптоми та/або лабораторні показники, які не відповідають нормі та спостерігалися до початку випробування, не вважалися побічними явищами.

### 12.2. Заходи, які розпочинав дослідник у випадку виникнення побічних реакцій

У випадку розвитку побічної реакції препарат відміняли. У випадку необхідності повинні були прийматися заходи медичного характеру для ліквідації небажаного явища.

### **12.3. Реєстрація побічних реакцій/явищ**

При застосуванні досліджуваного препарату в комплексному лікуванні необхідно встановити причинно-наслідковий зв'язок побічних явищ, які спостерігалися, з препаратом (відсутній, віддалений, можливий).

Всі побічні реакції / явища, які спостерігалися лікарем та батьками пацієнтів в ході дослідження, включаючи також явища, які не мають прямого зв'язку з досліджуваним препаратом, реєструвалися в історії хвороби та Індивідуальній реєстраційній формі пацієнта.

### **12.4. Повідомлення про побічні реакції/явища**

У випадку виникнення складного побічної реакції/явища дослідник повинен прийняти відповідні міри медичного характеру, які припиняли та ліквідували небажані явища, а також на протязі 48 годин довести до відома замовника.

## **13. ЕТИЧНІ ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ ВИПРОБУВАННЯ**

### **13.1. Основні принципи**

Це клінічне дослідження проводилося у відповідності до закону України «Про ліки» та у відповідності етичних принципів Хельсинської Декларації, Конвенції Ради Європи, GCP.

### **13.2. Отримання інформованої згоди**

Батьки, діти яких були потенційними учасниками дослідження, були проінформовані про характер клінічного випробування, препарат, що досліджувався, його склад, фармакологічний вплив, переваги даного препарату, а також про можливий ризик, пов'язаний з його прийомом.

Всім батькам надавалася письмова інформація про дослідження, яка містилася в Інформованій згоді для батьків. Батьки дітей, які були включені в дослідження давали письмову згоду на участь у випробуванні.

### **13.4. Статистична обробка та аналіз результатів дослідження**

Для оцінки вірогідності різниці між групами параметричних показників використовували критерій Ст'юдента  $t_d$ , непараметричні показники обчислювалися та порівнювалися за методом аналізу варіацій (ANOVA). В усіх випадках різницю між показниками, що порівнювалися, визнавали вірогідною при  $p < 0,05$ .

В аналіз ефективності включалися лише ті пацієнти, які отримували повний курс лікування досліджуваним препаратом. В аналіз переносимості включалися всі пацієнти, які отримували препарат не менше, ніж 1 раз і які вибули із дослідження у зв'язку з виникненням побічного явища або відмовою від участі у випробуванні.

## 14. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЙХ ОБГОВОРЕННЯ

### 14.1. Загальна клінічна характеристика новонароджених дітей, включених в дослідження, до лікування Флавозідом

Аналіз стану дітей при народженні та особливостей перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації проводився з урахуванням результатів серологічного обстеження.

75 дітей, у яких не виявлено діагностично значимих рівнів антитіл IgG, склали 1 групу та 95 новонароджених з високими рівнями антитіл IgG – 2 групу (табл. 1).

Аналіз оцінки новонароджених на першій хвилині після народження за шкалою Апгар у балах показав, що більшість обстежених дітей народилося в асфіксії різного ступеня тяжкості. В асфіксії середнього ступеня – 70,5% дітей 2 групи, 66,7% – 1 групи; тяжкого ступеня – 25,2% проти 5,3% відповідно. 12 (12,6 %) дітей 2 групи народились в критичному стані (оцінка 3 бали і нижче).

В 1 групі оцінку 8-10 балів на першій хвилині після народження отримали 28 % дітей, в 2 – лише 4,2% (табл. 4).

В контрольній групі стан більшості дітей (83,3%) за шкалою Апгар оцінювався у 8-10 балів.

Таблиця 4.

Стан новонароджених за оцінкою по шкалі Апгар

абс.ч. (%)

Групи дітей	Кількість дітей	Оцінка за шкалою Апгар, бали							
		на першій хвилині				на п'ятій хвилині			
		10-8	7-6	5-4	3-1	10-8	7-6	5-4	3-1
1 група	75	21 (28)*	50 (66,7)*	4 (5,3)	-	44 (58,7)*	29 (38,7)*	2 (2,6)	-
2 група	95	4 (4,2) *,**	67 (70,5) *	12 (12,6)	12 (12,6)	34 (35,8) *,**	43 (45,2) *	12 (12,6)	6 (6,3)
Конт-рольна	30	25 (83,3)	4 (13,3)	1 (3,33)	-	26 (86,7)	4 (13,3)	-	-

Примітки: \* - достовірність різниці з показниками новонароджених від жінок контрольної групи;

\*\* - достовірність різниці з показниками дітей першої групи.

На п'ятій хвилині після народження стан дітей, які народилися в стані асфіксії тяжкого ступеня, суттєво не змінювався. Стан дітей, народжених в асфіксії середнього ступеня тяжкості, на п'ятій хвилині поліпшувався.

При дослідженні маси тіла новонароджених звертає на себе увагу, що 40% дітей 2 групи народилися з масою тіла 2001 до 2500 г. Дітей з такою масою тіла в 1 групі не було. В 2 групі також було суттєво менше дітей з масою тіла від 3001 до 3500 г (22,1 % проти 61,3% серед дітей 1 групи,  $p <$

0,05), а дітей з масою тіла вище 3500 г – у 2 рази менше (10,5 % проти 21,3%,  $p < 0,05$ ) – табл. 5.

У групі дітей від здорових матерів не відмічено новонароджених з масою тіла менше 2500 г

Таблиця 5.

Розподіл новонароджених за масою тіла при народженні  
абс.ч. (%)

Група	Кількість дітей	Маса тіла, г			
		2001-2500	2501-3000	3001-3500	3501-4000
1 група	75	-	13 (17,3%)	46 (61,3%)	16 (21,3%)
2 група	95	38 (40,0%)*,**	26 (27,4%)*	21 (22,1%)*,**	10 (10,5%)
Контрольна	30	-	2 (6,7)	23 (76,7)	5 (16,6)

Примітки: \* - достовірність різниці з показниками новонароджених від жінок контрольної групи;

\*\* - достовірність різниці з показниками дітей першої групи.

Фізіологічне зменшення маси тіла у новонароджених від здорових матерів досягло максимальних значень на четверту добу і склало ( $6,0 \pm 1,0$  %)

Максимальна втрата маси тіла новонароджених складала  $11,0 \pm 1,5$  % у дітей 2 групи проти  $8,2 \pm 1,1$  % дітей першої групи (табл. 6).

Таблиця 6.

Клінічні прояви ранньої післяпологової адаптації новонароджених

Група	Максимальна втрата первісної маси тіла (%)	Початок відновлення маси тіла, доба	Частота неонатальної жовтяниці, абс.ч. (%)	Початок жовтяниці, доба
1 (n=75)	$8,2 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,0$	26 (34,7)	$3,1 \pm 0,6$
2 (n=95)	$11,0 \pm 1,5^*$	$8,5 \pm 1,1^*$	55 (58,9)*, **	$1,6 \pm 0,8$
Конт- рольна (n=30)	$6,0 \pm 1,0$	$4,5 \pm 1,1$	8 (26,6)	$3,8 \pm 1,2$

Примітки: \* - достовірність різниці з показниками новонароджених від жінок контрольної групи;

\*\* - достовірність різниці з показниками дітей першої групи.

У дітей 2 групи значно частіше розвивалася кон'югаційна жовтяниця (58,9% проти 34,7% дітей 1 групи,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у новонароджених 2 групи показники фізичного розвитку значно знижені у порівнянні з дітьми 1 групи.

Діагноз ГВІ у новонароджених верифікували на підставі клінічних, серологічних та імунологічних досліджень.

Серологічне обстеження проводили відразу після народження та на 5-7 день після народження. Матеріалом для обстеження була сироватка

пуповинної та периферичної крові, в якій методом імуноферментного аналізу визначали специфічні Ig класів G та M.

При обстеженні крові новонароджених наявність IgG розцінювали як антитіла, які дитина отримала від матері. Діагностично значимі рівні IgG антитіл (від 0,300 до 1,955 ІЕ/ml) виявлені у 95 із 170 новонароджених від інфікованих матерів. Вираженість діагностично значимих показників IgG у обстежених новонароджених представлена у табл. 7.

Таблиця 7.

Вираженість діагностично значимих показників IgG у обстежених новонароджених від інфікованих матерів

абс.ч. (%)

Кількість інфікованих новонароджених	Діагностично значимі показники IgG, ІЕ/ml		
	0,300 - 0,400	0,400 - 0,500	0,500 - 1,955
95	49 (51,6)	24 (25,2)	22 (23,1)

Одним з основних і найбільш чутливих діагностичних тестів наявності ГВІ є ПЛР. Серед обстежених новонароджених ПЛР у крові була позитивною у 73 (76,8 %) дітей.

Результати визначення IgM та ПЛР у обстежених новонароджених представлені в табл.8. У всіх випадках ми вважали ГВІ верифікованою.

Таблиця 8.

Результати дослідження IgM та ПЛР у обстежених новонароджених від інфікованих матерів

абс.ч.(%)

Кількість інфікованих новонароджених	Позитивні реакції		
	Лише IgM	Лише ПЛР	Одночасно IgM і ПЛР
95	22 (23,1)	40 (42,1)	33 (34,7)

Таким чином, на підставі проведених діагностичних досліджень інфікованість новонароджених ГВІ склала 95 (55,8%) випадків (із 170). Цим дітям проводили специфічну терапію з використанням Флавозиду. За рештою, 75-ма дітьми, спостерігали протягом місяця.

#### 14.2. Характеристика періоду ранньої неонатальної адаптації та вплив проведеної терапії Флавозідом його перебіг

Перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації у новонароджених від інфікованих матерів відбувався із значними ускладненнями. Виявлені ускладнення проявляються у вигляді розвитку різноманітних дизадаптаційних синдромів.

Кон'югаційна жовтяниця – один з поширеніших синдромів дизадаптації новонароджених. В 2 групі дітей (n=95) з високим титром IgG до ЦМВ та ВГЗ 1/2 вона спостерігалася у 58,9% випадків, в 1 групі (n=75) дітей з низьким титром IgG до ЦМВ та ВГЗ 1/2 - у 34,7% випадків.

У дітей з ЦМВІ в 2 групі значно частіше розвивалася кон'югаційна жовтяниця (58,1% проти 26,6% у групі контролю,  $p < 0,05$ ). Суттєво вища частота жовтяниць відмічалась у дітей 2 групи у порівнянні з новонародженими 1 групи (58,1 проти 37% ,  $p < 0,05$ ).

Серед дітей з ГВІ в 2 групі також значно частіше розвивалася жовтяниця (59,6 проти 26,6% у групі порівняння,  $p < 0,05$ ). Частота жовтяниць також була суттєво вища у дітей 2 групи у порівнянні з новонародженими 1 групи (59,6 проти 33,3%,  $p < 0,05$ ).

За дітьми 1 групи спостерігали протягом місяця, вони також отримували симптоматичне лікування. Діти 2 групи отримували специфічне протівірусне та імуномодулююче лікування (Флавозід) та посиндромну терапію. Флавозід призначався по 0.5 мл двічі на день на протязі місяця.

Під впливом лікування відмічена тенденція до швидкого зникнення жовтяниці, і в кінці першого місяця життя її частота склала: у дітей 2 групи з ЦМВІ – 4,6%, з ГВІ – 5,8%. У дітей 1 групи з ЦМВІ, ГВІ та в контрольній групі жовтяниця в кінці першого місяця життя не спостерігалася.

Серед дизадаптаційних синдромів у новонароджених провідне місце займали неврологічні порушення. Клінічні прояви неврологічних порушень відзначались поліморфізмом. Найбільш частими серед них були нестійкість фізіологічних рефлексів, синдром нервово-рефлекторної збудливості та порушення рухової активності (табл. 9).

У дітей з ЦМВІ в 2 групі неврологічні порушення спостерігалися значно частіше у порівнянні з групою контролю (53,4 проти 3,3%,  $p < 0,05$ ) та з 1 групою дітей (53,4 проти 37%,  $p < 0,05$ ). Серед дітей з ГВІ в 2 групі частота неврологічних порушень також була вищою у порівнянні з новонародженими групи контролю та дітей 1 групи: 75% проти 3,3% та 52% відповідно.

Після проведеного лікування Флавозідом кількість неврологічних ускладнень в кінці першого місяця значно зменшилась: у дітей з встановленим діагнозом внутрішньоутробного інфікування ЦМВ (2 група) – практично в 3 рази (з 53,4% до 18,6%), з ГВІ (2 група) – більше, ніж в 3 рази (з 75,0% до 21,1%). Після лікування Флавозідом практично в 3 рази зменшилась кількість дітей з синдромом нервово-рефлекторної збудливості (група з ЦМВІ - з 18,6 до 6,9%, група з ГВІ - з 34,6 до 15,3%), нестійкістю фізіологічних рефлексів (група з ЦМВІ – з 13,9 до 7%, група з ГВІ – з 23,0 до 11,5%) та порушенням рухової активності (група з ЦМВІ – з 11,6 до 6,9%, група з ГВІ – з 19,2 до 5,8%).

У дітей 1 групи з не встановленим діагнозом внутрішньоутробного інфікування після проведеної загальноприйнятої посиндромної терапії були також значні зміни стосовно наявності синдромів дизадаптації: значно знизилась кількість дітей з нервово-рефлекторною збудливістю (група з ЦМВІ - з 25,9 до 7,4%, група з ГВІ - з 18,7 до 4,2%), нестійкістю фізіологічних рефлексів (група з ЦМВІ - з 14,8 до 3,7%, група з ГВІ - з 14,6 до 2,1%), та порушенням рухової активності (група з ЦМВІ - з 11,1 до 3,7%, група з ГВІ - з 12,5 до 2,1%).

До лікування гастроінтестинальний синдром спостерігався у дітей з ЦМВІ в 1 та 2 групах у 7,4% та 3,7%, у дітей з ГВІ – 10,4% та 17,3% відповідно. Через місяць після лікування вище вказане порушення адаптації спостерігалось у дітей з ЦМВІ в 1 та 2 групах у 3,7% та 2,3%, у дітей з ГВІ – 4,2% та 3,8% відповідно.

У більшості новонароджених 2 групи різноманітні неврологічні порушення супроводжувались синдромом дихальних розладів (СДР). Клінічними проявами СДР були: незначне прискорення дихання з подовженням періоду апное, ціаноз при зміні положення тіла, втягування міжреберних м'язів.

У дітей з ЦМВІ в 2 групі СДР спостерігався значно частіше у порівнянні з групою контролю (20,9 проти 3,3%,  $p < 0,05$ ). Частота СДР також була суттєво вищою у порівнянні з дітьми 1 групи (20,9% проти 14,8% відповідно,  $p < 0,05$ ). Після лікування з використанням Флавозиду частота СДР зменшилася в 2 групі дітей з ЦМВІ до 6,9% (більше, ніж в 3 рази).

У дітей з ГВІ в 2 групі СДР зустрічався практично 2 рази частіше у порівнянні з дітьми 1 групи (28,8 проти 14,5%,  $p < 0,05$ ). Після лікування його частота зменшилась практично в 5 разів (з 28,8% до 5,8%,  $p < 0,05$ ).

Серед дизадаптаційних синдромів мали місце такі, як порушення терморегуляції, гіпоглікемічний та геморагічний синдроми. Частота випадків вище згаданих синдромів показана в табл. 9. Після проведеного лікування не було жодного випадку вищевказаних станів ні в 1, ні в 2-й групах дітей.

У новонароджених 2 групи значно вища частота та більш тяжкі прояви розладів адаптації у порівнянні з групою контролю та з дітьми 1 групи (діагноз внутрішньоутробного інфікування не верифіковано).

Отримані дані свідчать, що використання Флавозиду в якості специфічного противірусного та імуномодуючого препарату позитивно сприяє на перебіг ранньої неонатальної адаптації дітей з верифікованим діагнозом внутрішньоутробної інфекції.



Таблиця 9.

## Показники неонатальної адаптації до та після лікування

Сидроми дизадаптації	ЦМВІ (n=70)				ГВІ (n=100)				Контрольна група, n=30, % (абс.)	
	1 група (n=27)		2 група (n=43)		1 група (n=48)		2 група (n=52)		1-5 доба	На момент виписки
	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)		
Синдром дихальних розладів	14,8 (4)	-	20,9*,** (9)	6,9*** (3)	14,5 (7)	-	28,8*,** (15)	5,8*** (3)	3,3 (1)	-
Неврологічні порушення	37,0 (10)	7,4*** (2)	53,4*,** (23)	18,6*** (8)	52,0 (25)	8,3*** (4)	75,0*,** (39)	21,1*** (11)	3,3 (1)	-
- синдром нервово-рефлекторної збудливості	25,9 (7)	7,4*** (2)	18,6*,** (8)	6,9*** (3)	18,7 (9)	4,2*** (2)	34,6*,** (18)	15,3*** (8)	3,3 (1)	-
- нестійкість фізіологічних рефлексів	14,8 (4)	3,7 (1)	13,9* (6)	7*** (3)	14,6 (7)	2,1*** (1)	23,0*,** (12)	11,5*** (6)	3,3 (1)	-
- порушення рухової активності	11,1 (3)	3,7 (1)	11,6* (5)	6,9*** (3)	12,5 (6)	2,1*** (1)	19,2*,** (10)	5,8*** (3)	3,3 (1)	-
Гастроінтестинальний синдром	7,4 (2)	3,7 (1)	13,9*,** (6)	2,3*** (1)	10,4 (5)	4,2*** (2)	17,3*,** (9)	3,8*** (2)	6,6 (2)	-
Порушення терморегуляції	3,7 (1)	-	11,6*,** (5)	-	4,2 (2)	-	11,5*,** (6)	-	3,3 (1)	-
Геморагічний синдром	-	-	9,3*,** (4)	-	-	-	7,6*,** (4)	-	-	-
Гіпоглікемічний синдром	-	-	6,9*,** (3)	-	2,1 (1)	-	9,6*,** (5)	-	-	-
Жовтяниця	37,0 (10)	-	58,1*,** (25)	4,6*** (2)	33,3 (16)	-	59,6*,** (31)	5,8*** (3)	26,6 (8)	-

Примітки: \* $p < 0,05$  – достовірність різниці з показниками контрольної групи

\*\* $p < 0,05$  – достовірність різниці з показниками 1 групи дітей

\*\*\* $p < 0,05$  – достовірність різниці з показниками відповідної групи до лікування.

### **14.3. Стан нервової системи новонароджених за даними нейросонографії до лікування та після проведеної терапії Флавозідом**

В періоді ранньої неонатальної адаптації на 1 та 5 добу життя проведені УЗД головного мозку у новонароджених дітей з ЦМВІ та ГВІ.

Морфологічним субстратом внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії під час пологів, що обумовлювали сонографічні прояви ураження головного мозку, в більшості випадків, було порушення церебрального кровотоку, повнокров'я головного мозку, його набряк з розвитком крововиливів, ділянок ішемії з наступним гліозом або кістозною дегенерацією.

Наявність ехопозитивних включень та поренцефалічних псевдокіст в перивентрикулярних областях поряд з структурними змінами головного мозку можна вважати специфічними маркерами внутрішньоутробного інфікування.

Поряд з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку (ІВК, гідроцефалія, вентрикулодилатація) за даними НСГ у 11,8% дітей з ЦМВІ в 1 групі та у 44,1% 2 групи ( $p < 0,05$ ) виявлені ехопозитивні включення в паренхімі головного мозку (табл. 10). Поренцефалічні псевдокісти спостерігалися у 2,3% та 4,6% дітей відповідно. Після проведеного лікування з використанням Флавозиду в 2 групі кількість еховключень зменшилася до 27,9%. Значно зменшилась кількість дітей з ІВК: з 67,4% до 20,9% в групі з верифікованим внутрішньоутробним інфікуванням. В 1 групі цей показник зменшився з 25,9% до 7,4%. Інші ознаки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку після лікування суттєво між собою не відрізнялися в обох групах дітей.

У дітей з ГВІ в 1 та 2 групах ІВК спостерігались у 27,1% та 57,7% дітей відповідно. Після проведеного лікування Флавозідом дітей 2 групі ознаки ІВК зменшились до 28,8%, в 1 групі після проведеної посиндромної терапії – до 14,5%. Тобто, практично в 2 рази зменшилась кількість ознак ІВК за даними НСГ в обох групах. Кількість еховключень в 1 та 2 групах до лікування – 6,25% та 25% відповідно, а після проведеної терапії – 4,2% та 13,4%. Також спостерігалось значне зменшення поренцефалічних псевдокіст після проведеної терапії Флавозідом у дітей 2 групи: з 28,8% до 13,4%. Для порівняння, у дітей 1 групи, які отримували стандартну посиндромну терапію кількість поренцефалічних псевдо кіст зменшилась з 6,25% до 2,1%.

Таким чином, нейросонографічне дослідження, проведене у новонароджених з ЦМВІ та ГВІ у віці 1 місяця показало, після проведення специфічної противірусної терапії частота залишкових ознак гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, а також специфічних маркерів внутрішньоутробного інфікування (поренцефалічні псевдокісти, еховключення) зменшувалась і суттєво не відрізнялася від показників у дітей без внутрішньоутробного інфікування, які отримували посиндромну терапію.

Таблиця 10.

## Показники неврологічного статусу за даними НСГ до та після лікування

НСГ-ознака	ЦМВІ (n=70)				ГВІ (n=100)				Контрольна група, n=30, % (абс.)	
	1 група (n=27)		2 група (n=43)		1 група (n=48)		2 група (n=52)		1-5 доба	На момент виписки
	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)	До лікування, % (абс.)	Після лікування, % (абс.)		
ІВК	25,9 (7)	14,8 (4)	67,4* (29)	30,2** (13)	27,1 (13)	14,5** (7)	57,7* (30)	28,8** (15)	-	-
Гідроцефалія	-	-	11,6 (5)	4,6** (2)	-	-	3,8 (2)	1,9 (1)	-	-
Вентрикуло- дилатація	3,7 (1)	-	11,6* (5)	4,6** (2)	2,1 (1)	-	3,8 (2)	1,9 (1)	-	-
Еховключення	11,8 (3)	7,4 (2)	44,1 (19)*	27,9** (12)	6,25 (3)	4,2 (2)	25,0* (13)	13,4** (7)	-	-
Поренцефалічні псевдокісти	2,3 (1)	2,3 (1)	4,6 (2)	2,3 (1)	6,25 (3)	2,1 (1)	28,8* (15)	13,4** (7)	-	-

Примітка: \* різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) відносно показників дітей 1 групи;

\*\* різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) відносно показників дітей відповідної групи до лікування.

#### **14.4. Імунологічна характеристика новонароджених від матерів, інфікованих ГВІ, ЦМВІ та вплив проведеної терапії Флавозідом на показники імунного статусу**

Аналіз даних, отриманих при визначенні абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферичній крові новонароджених на 5-7 добу життя показав, що у новонароджених обох досліджених груп відсутня достовірна різниця вивчених параметрів (табл. 11).

Водночас в обох обстежених групах (до лікування) новонароджені мали достовірні зміни вивчених параметрів щодо групи контролю. Так, абсолютна кількість лімфоцитів була достовірно знижена у дітей 1 та 2 груп порівняно до такої у дітей контрольної групи. Кількість CD3+ Т-лімфоцитів та CD19+ В-лімфоцитів також була зниженою у дітей обох дослідних груп. У дітей в обох групах виявлено також зменшення абсолютної кількості CD16/56+ природних кілерів, CD3+4+ (Т-хелперів/індукторів) та CD3+8+(Т-супресорів/цитотоксиків) у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ).

На фоні такого зниження спостерігається падіння абсолютної кількості клітин всіх основних субпопуляцій лімфоцитів. Суттєва різниця у показниках новонароджених 1 та 2 груп відсутня.

Більш детальний аналіз відносного вмісту лімфоцитів та їх субпопуляцій показав, що відмічені зміни відбуваються не тільки за рахунок абсолютної лімфопенії, але й за рахунок перерозподілу клітин у субпопуляціях лімфоцитів.

Імунологічні показники новонароджених 2 групи (ГВІ, ЦМВІ) характеризувалися відносною лімфопенією ( $40,3 \pm 1,5$ ,  $44,0 \pm 2,9$  проти  $48,8 \pm 2,5\%$  показників контрольної групи), зниженим вмістом Т-лімфоцитів ( $59,2 \pm 0,5$ ,  $58,2 \pm 1,8$  проти  $62,7 \pm 1,1\%$  відповідно) та Т-хелперів/індукторів ( $35,6 \pm 1,2$ ,  $38,4 \pm 1,5$  та  $44,2 \pm 1,6\%$  відповідно), а також зниженням співвідношення CD4+/CD8+ ( $1,69 \pm 0,14$ ,  $1,68 \pm 0,17$  проти  $2,21 \pm 0,17$  показників норми).

У новонароджених 1 групи (ГВІ, ЦМВІ) виявлено зменшення вмісту Т-хелперів/індукторів ( $38,5 \pm 1,5$ ,  $38,2 \pm 1,5$  проти  $44,2 \pm 1,6\%$  показників контрольної групи), та зниження співвідношення хелпери/супресори ( $1,68 \pm 0,18$ ,  $1,68 \pm 0,12$  та  $2,21 \pm 0,17\%$  відповідно). При цьому, на відміну від показників дітей 2 групи, зниження відсотку лімфоцитів та Т-лімфоцитів не спостерігалось.

Аналіз індивідуальних рівнів показників клітинного імунітету виявив значно більшу кількість дітей із зниженим вмістом Т-хелперів/індукторів серед новонароджених 2 групи ( $50,0$  проти  $33,3\%$  дітей 1 групи), що вказує на більш глибокі порушення імунітету.

Отримані результати дозволяють припустити, що провідними порушеннями кількісного складу лімфоцитарних субпопуляцій у новонароджених від інфікованих матерів є зменшення загальної кількості лімфоцитів, вмісту Т-лімфоцитів за рахунок нестачі Т-хелперів/індукторів та зменшення співвідношення хелпери/супресори. Більш виражені зміни

виявлені у новонароджених, у яких підтверджено внутрішньоутробне інфікування.

В залежності від меж коливання значень показників відносного вмісту лімфоцитів, Т-лімфоцитів та Т-хелперів/індукторів у новонароджених контрольної групи, обстежені новонароджені були розподілені на такі підгрупи за індивідуальними показниками: новонароджені зі зниженим (менше 45%) та з підвищеним (більше 57%) відсотком лімфоцитів, зі зниженим (менше 58%) та з підвищеним (більше 67%) відсотком Т-лімфоцитів, зі зниженим (менше 38%) та з підвищеним (більше 50%) відсотком Т-хелперів/індукторів.

З результатів, наведених у табл. 12 видно, що відсоток новонароджених зі зниженим вмістом лімфоцитів (< 45%) був практично однаковим як у обох обстежених групах, так і в контрольній групі; відсоток новонароджених з низькими значеннями вмісту Т-лімфоцитів - CD3+ (< 58%) був суттєво вищий у обох дослідних групах порівняно з групою контролю; відсоток новонароджених з низькими показниками відносного вмісту CD3+4+ Т-хелперів/індукторів (< 38%) також був значно підвищений у обох дослідних групах. Таким чином, в групі новонароджених, у яких не підтверджено інфікування ГВІ та ЦМВІ, було значно менше випадків виявлення зниженої кількості Т-хелперів/індукторів.

Відсоток новонароджених з підвищеними показниками вмісту лімфоцитів (> 57%) та CD3+ Т-лімфоцитів (> 67%) був значно більший у 1 групі порівняно з даними у контрольній групі, так і з даними у 2 підгрупі (табл. 12). Тобто у новонароджених, у яких не підтверджено внутрішньоутробне інфікування, значно частіше виявлялося підвищення відносної кількості лімфоцитів та Т-лімфоцитів.

При обстеженні крові новонароджених наявність IgG розцінювали як антитіла, що дитина отримала від матері. Діагностично значимі рівні IgG антитіл (від 0,300 до 1,955 ІЕ/мл) виявлені у 95 із 170 новонароджених від інфікованих матерів. Одним з основних і найбільш чутливих діагностичних тестів наявності ГВІ є ПЛР. Серед обстежених новонароджених ПЛР у крові була позитивною у 73 (76,8 %) дітей. На підставі проведених діагностичних досліджень інфікованість новонароджених ГВІ склала 95 (55,8%) випадків (із 170). Повторні дослідження через місяць після проведеного лікування Флавозідом показали, що в результаті терапії досягнуто стабілізації концентрації IgG антитіл та зниження приблизно в 2 рази IgM антитіл (від 0,100 до 0,200 ІЕ/мл). ПЛР була негативною.

Отримане лікування Флавозідом на протязі одного місяця сприяло покращенню імунологічного статусу дітей та позитивній динаміці показників клітинного та гуморального імунітету.

Таблиця 11.

Показники імунного статусу новонароджених на 5-7 добу життя та через місяць після початку лікування

Абс. кількість клітин, $\times 10^9$ /л / відносний вміст клітин, %	ЦМВ (n =70)				ВГЗ 1/2 (n =100)				Контроль (n =30)
	1 група – не виявлено діагностично значимого рівня IgG, (n =27)		2 група – виявлено високий рівень IgG, (n =43)		1 група – не виявлено діагностично значимого рівня IgG, (n =48)		2 група – виявлено високий рівень IgG, (n =52)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування Флавозідом	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування Флавозідом	
Лейкоцити	8,42±0,43	8,39±0,29	8,26±0,25	8,14±0,34	8,5±0,42	8,5±0,37	8,23±0,27	8,15±0,36	8,69±0,57
Лімфоцити	3,15±0,23/ 43,0±2,9	3,18±0,25/ 44,0±2,9	3,15±0,10*/ 40,2±1,4	3,42±0,09/ 48,1±2,1	3,17±0,25**/ 42,9±2,8	3,18±0,29/ 43,1±2,7	3,16±0,09**/ 40,3±1,5*	3,40±0,09**/ 48,5±2,2	4,10±0,35/ 48,8±2,5
CD3 <sup>+</sup>	1,89±0,14/ 58,2±1,8	1,90±0,18/ 61,7±1,4	1,78±0,07**/ 59,0±0,6	1,97±0,08/ 62,3±1,2	1,91±0,15**/ 61,3±1,7	1,92±0,22/ 61,6±1,5	1,80±0,08*/ 59,2±0,5*	1,93±0,07**/ 63,0±1,3	2,70±0,25/ 62,7±1,1
CD19 <sup>+</sup>	0,80±0,09/ 25,1±1,5	0,82±0,02/ 25,2±1,2	0,73±0,05**/ 23,2±0,9	0,86±0,07/ 23,7±1,7	0,79±0,08**/ 25,2±1,6	0,80±0,04/ 25,6±1,3	0,72±0,06*/ 23,3±0,8	0,85±0,08**/ 23,8±1,7	1,26±0,15/ 25,2±1,5
CD16/56 <sup>+</sup>	0,37±0,03/ 10,8±1,6	0,36±0,08/ 11,1±1,4	0,37±0,03**/ 11,8±0,8	0,33±0,02/ 10,8±0,5	0,36±0,05**/ 10,9±1,2	0,37±0,12/ 11,1±1,3	0,38±0,02**/ 11,9±0,9	0,35±0,03**/ 11,3±0,6	0,49±0,05/ 12,3±1,2
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup>	1,15±0,08/ 38,2±1,5	1,18±0,05/ 38,5±1,6	1,14±0,05*/ 35,7±1,2**,p	1,24±0,08/ 38,1±1,9	1,20±0,09*/ 38,5±1,5*	1,23±0,06/ 38,4±1,1	1,13±0,04*/ 35,6±1,2*	1,24±0,08*/ 38,4±1,9**,p	2,30±0,01/ 44,2±1,6
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	0,77±0,07/ 24,6±1,7	0,77±0,09/ 24,3±1,5	0,78±0,06*/ 23,4±1,2	0,79±0,06/ 23,4±1,7	0,78±0,08*/ 24,7±1,6	0,79±0,02/ 24,3±0,9	0,79±0,07*/ 23,5±1,3	0,78±0,07*/ 23,5±1,7	1,00±0,05/ 21,4±1,0
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> співвідношення	1,68±0,12	1,69±0,21	1,70±0,15**, p	1,80±0,21	1,68±0,18*	1,69±0,15	1,69±0,14*	1,82±0,21**,p	2,21±0,17

Примітки: \* p&lt;0,01 - достовірність різниці у порівнянні з даними у контрольній групі

\*\* p&lt;0,05 - достовірність різниці у порівнянні з даними у контрольній групі

p – достовірність різниці з показниками до лікування

Таблиця 12.

Частота виявлення знижених та підвищених показників вмісту лімфоцитів, Т-лімфоцитів та Т-хелперів/індукторів у новонароджених на 5-7 добу абс.ч. (%)

Група обстежених	Частота виявлення новонароджених із зниженими показниками			Частота виявлення новонароджених з підвищеними показниками		
	Лімфоцити < 45 %	CD3+ < 58 %	CD3+4+ < 38 %	Лімфоцити > 57 %	CD3+ > 67 %	CD3+4+ > 50 %
1 (n = 75)	11 (14,6)	18 (24)	25 (33,3) p<0,05	21 (28) p<0,01	7 (9,3) p<0,01	-
2 (n =95)	14 (14,7)	22 (23,2)	47 (50,5)	8 (8,4)	-	-
Контроль (n =30)	1 (3,3)	5 (16,6)	2 (6,6)	10 (33,3)	1 (3,3)	2 (6,6)

Примітки: p – достовірність різниці у порівнянні з даними 2 групи.

Оскільки при обстеженні новонароджених, інфікованих ВГЗ 1/2 та ЦМВ на 5-7 добу життя було знайдено, що більш суттєві за фізіологічним значенням зміни спостерігаються у розподілі лімфоцитарних субпопуляцій, а не в абсолютній кількості клітин, було проаналізовано відносний вміст клітин вищеназваних субпопуляцій лімфоцитів у дітей до та після проведеного лікування Флавозідом (табл. 10).

Результати визначення відсоткового вмісту лімфоцитів, субпопуляцій лімфоцитів та співвідношення хелпери/супресори (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) у периферичній крові дітей після проведення противірусної терапії Флавозідом показали, що після лікування спостерігається нормалізація вмісту лімфоцитів та CD3<sup>+</sup> Т-лімфоцитів: до лікування кількість цих клітин була значно зниженою порівняно з контрольною групою, після лікування такі зміни були відсутні.

Однак, після лікування спостерігалось достовірне збільшення кількості CD3+4<sup>+</sup> Т-хелперів/індукторів та співвідношення хелпери/супресори відносно стану до лікування, тобто є достовірна тенденція до нормалізації цього показника.

Таким чином, проведення у новонароджених противірусного лікування значною мірою сприяло нормалізації показників вмісту лімфоцитів, Т-лімфоцитів Т-хелперів/індукторів та співвідношення хелпери/супресори, що свідчить про покращання стану клітинного імунітету у дітей від матерів, інфікованих ГВІ під впливом рекомендованого лікування.

Одним з діагностичних тестів, які ми використовували, була наявність в крові новонароджених специфічних IgM та IgG у діагностично значимих концентраціях. IgG у діагностично значимих концентраціях виявлені у всіх 95 новонароджених, а Ig M антитіла- у 55 (57,9%).

Повторні дослідження через місяць після проведеного лікування показали, що в результаті терапії досягнуто стабілізації концентрації IgG та

зниження приблизно в 2 рази Ig M (від 0,100 до 0,200 ІЕ/мл). ПЛР була негативною.

Таким чином, застосування Флавозиду в терапії внутрішньоутробної ГВІ та ЦМВІ сприяє швидкому поліпшенню клінічного стану новонароджених, поступовій регресії та ліквідації синдромів дизадаптації, позитивній динаміці показників клітинного та гуморального імунітету протягом першого місяця життя за рахунок пригнічення розмноження збудника, імуномодуючого ефекту та підвищення резистентності організму.

#### **14.5. Оцінка переносимості препарату Флавозід**

Переносимість препарату Флавозід проводилася на основі клінічної картини та об'єктивних даних, отриманих дослідником на протязі всього терміну лікування та через місяць після початку терапії. Переносимість оцінювалася в балах (табл. 3).

Діти з високим титром IgG з ГВІ (52 дитини) та ЦМВІ (43 дитини) отримували лікування Флавозідом на протязі одного місяця. У трьох дітей (3,2%) відмічалися такі побічні явища, як еритематозний висип, який не впливав на стан дітей, не потребував лікування. Потреби у відміні препарату не було. Цей побічний ефект був очікуваним, тому що він внесений в інструкцію з медичного застосування.

Флавозід в більшості випадків (96,8%) добре переносився, побічних ефектів не спостерігалось.

Згідно критеріїв ефективності Флавозід показав високу ефективність у 80% випадків, помірну – у 20 % випадків.

### **15. ВИСНОВКИ**

1. В періоді ранньої неонатальної адаптації часто зустрічаються синдроми дизадаптації: синдром дихальних розладів, неврологічні порушення (синдром нервово-рефлекторної збудливості, нестійкість фізіологічних рефлексів, порушення рухової активності), гастроінтестинальний синдром, порушення терморегуляції, геморагічний синдром, гіпоглікемічний синдром, жовтяниця.

Використання Флавозиду в якості специфічного противірусного та імуномодуючого препарату позитивно сприяє на перебіг ранньої неонатальної адаптації дітей з верифікованим діагнозом внутрішньоутробної герпетичної інфекції. Після лікування Флавозідом на протязі одного місяця частота синдромів дизадаптації суттєво не відрізнялася від показників у дітей, у яких не встановлено діагноз внутрішньоутробної герпетичної інфекції і які отримували посиндромну терапію.

2. Найбільш характерними проявами інфікованості новонароджених ГВІ за даними нейросонографії є наявність ехопозитивних включень та поренцефалічних псевдокіст в перивентрикулярних ділянках, що клінічно



проявляється синдромами підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, пригнічення, вегето-вісцеральних дисфункцій, гіпертензивним та гідроцефальним синдромами. Такі зміни можна вважати специфічними маркерами внутрішньоутробного інфікування.

Нейросонографічне дослідження, проведене у новонароджених з ЦМВІ та ГВІ у віці 1 місяця показало, що після проведення специфічної противірусної терапії Флавозідом частота залишкових ознак гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, а також специфічних маркерів внутрішньоутробного інфікування (поренцефалічні псевдокісти, еховключення) зменшувалась і суттєво не відрізнялася від показників у дітей з низьким титром IgG, які отримували посиндромну терапію.

3. Провідними порушеннями кількісного складу лімфоцитарних субпопуляцій у новонароджених від інфікованих матерів є: зменшення загальної кількості лімфоцитів, вмісту Т-лімфоцитів за рахунок нестачі Т-хелперів/індукторів та зменшення співвідношення хелпери/супресори. Більш виражені зміни виявлені у новонароджених, у яких підтверджено внутрішньоутробне інфікування.

Отримане лікування Флавозідом на протязі одного місяця сприяло покращенню імунологічного статусу дітей та позитивній динаміці показників клітинного та гуморального імунітету.

4. Діагностичними критеріями внутрішньоутробного інфікування ВЗГ – 1/2 типу та ЦМВ у ранньому неонатальному періоді слід вважати виявлення діагностично значимих рівнів специфічних антитіл IgG та IgM у крові новонародженого; позитивну ПЛР.

При обстеженні крові новонароджених наявність IgG розцінювали як антитіла, що дитина отримала від матері. Діагностично значимі рівні IgG антитіл (від 0,300 до 1,955 ІЕ/мл) виявлені у 95 із 170 новонароджених від інфікованих матерів. Одним з основних і найбільш чутливих діагностичних тестів наявності ВЗГ – 1/2 типу та ЦМВ є ПЛР. Серед обстежених новонароджених ПЛР у крові була позитивною у 73 (76,8 %) дітей. На підставі проведених діагностичних досліджень інфікованість новонароджених ВЗГ – 1/2 типу та ЦМВ склала 95 (55,8%) випадків (із 170). Повторні дослідження через місяць після проведеного лікування Флавозідом показали, що в результаті терапії досягнуто стабілізації концентрації Ig G антитіл та зниження приблизно в 2 рази Ig M антитіл (від 0,100 до 0,200 ІЕ/мл). Після лікування Флавозідом ПЛР була негативною.

5. Інфікування матері ВЗГ – 1/2 типу та ЦМВ, наявність клінічних ознак внутрішньоутробного інфікування, позитивних результатів серологічного та імунологічного досліджень крові новонароджених, ПЛР слід розглядати як показання для включення в комплекс лікування новонароджених дітей Флавозиду по 0.5 мл двічі на добу на протязі 1 місяця.

6. Флавозід виявився ефективним противірусним і імуномодулюючим лікарським засобом при лікуванні внутрішньоутробної герпетичної інфекції новонароджених. Його застосування в комплексній терапії сприяє швидкому поліпшенню клінічного стану новонароджених, поступовій регресії та

ліквідації синдромів дизадаптації, позитивній динаміці показників клітинного та гуморального імунітету протягом першого місяця життя.

8. Препарат має високу ефективність в лікуванні внутрішньоутробної герпетичної інфекції новонароджених. Згідно критеріїв ефективності Флавозід показав високу ефективність у 80% випадків, помірну – у 20 % випадків.

9. Флавозід є безпечним препаратом. Серед всіх 95 новонароджених, що отримували його в комплексному лікуванні у 3 (3,2%) дітей спостерігався еритематозний висип. У більшості дітей, які отримували Флавозід (96,2%) була добра переносимість препарату. Побічних ефектів не спостерігалось.

10. Флавозід – безспиртова форма лікарського засобу, що дає можливість використовувати препарат в неонатологічній практиці.

11. Дані, що свідчать про ефективність та безпечність Флавозіду дають підстави для впровадження препарату у практичну діяльність лікарів-неонатологів в рододопомічних закладах України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Писарева С.П., Толкач С.М., Нетреба Н.И., Сорокин А.В. Применение отечественного специфического иммуноглобулина для лечения герпеса простого типа 2 у беременных //Здоровье женщины.–2004.-№2.–С.145-153.
2. Писарева С.П., Дяченко Н.С., Толкач С.М. Застосування специфічних імуноглобулінів при герпесвірусних інфекціях у матері і новонародженого // Перинатологія і педіатрія. – 2004. - №3. – С.10-14.
3. Знаменская Т.К., Писарева С.П., Швець Г.И. и др. Актуальные вопросы невынашивания беременности и выхаживания недоношенных новорожденных //– К.: Издательство Агентство Стандарт, 2005.С.268.
4. Знаменська Т.К., Писарев А.О., Пояркова О.А., Швець Г.І. Нові підходи до ранньої діагностики герпесвірусної інфекції у новонароджених // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского. – Симферополь, 2005. – Т.141, Ч.II. - С.169.
5. Шунько Е.Е., Прогнозирование, клинко-иммунологические и микробиологические критерии диагностики, усовершенствование комплексного лечения и профилактики инфекций у новорожденных: Автореф, дис.... д-ра мед, наук. Киев 1995; 47,
6. Шунько Е.Е., Сюрха Ю.П. Перинатальный риск, диагностика и лечение герпетической инфекции у новорождённых // Здоровье женщины. - 2002. - №2. – С.50-55.
7. Брезчинова Г., Орлова Т. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение // Врач. – 2004. - №2. – С.47-49.
8. Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Перинатальные аспекты герпетической инфекции // Акушерство и гинекология. – 1999. - №1. – С. 4-7.
9. Марков И.С., Муравьева Н.Т., Петровская Т.В. TORCH-инфекции в

- патологии плода и новорожденного (6-ти месячный этиологический PCR-мониторинг в г. Киеве) // Охорона материнства та дитинства в сучасних умовах в м. Києві: Тези доп. – К., 2002. – С. 32.
10. Александровский А.В., Кудашов Н.И., Ванько Л.В. Клинико-иммунологические особенности герпесвирусной инфекции у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1999. – Т. 44, №5. – С. 19-22.
  11. Грабар В.В., Назаренко Л.Г., Панченко Л.О. Сучасні уявлення про роль герпетичної інфекції в перинатальній патології // Інфекційні хвороби. – 1998. – №4. – С. 52-56.
  12. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Орловская И.В. Неврологические проявления при герпесвирусной инфекции у новорожденных (клинико-диагностические аспекты) // Педиатрия. – 1997. – №5. – С. 42-45.
  13. Борисова А.В. Оптимизация тактики ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и хронической вирусной инфекцией с учетом интерферонового статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – М., 1998. – 16 с.
  14. Власова М.А., Островская О.В., Львов Н.Д., Никитина А.А. Выявление бессимптомного генитального герпеса и влияние на течение и исходы беременности // Вопр. вирусологии. – 1991. – Т. 36, №6. – С. 201-503.
  15. Ярославский В.К., Цинзерлинг В.А., Выдумкина С.П., Саид Басам Диагностика и течение маломанифестной и бессимптомной герпетической инфекции у беременных женщин и детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1994. – Т. 39, №3. – С. 8-11.
  16. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акушерства и женских болезней.—1999.—Вып. 2, т. XLVLU. — С. 71-78.
  17. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий // Руководство для врача. – Изд. 6-е обновленное и доп. – М.: Триада-Х, 2003. – 440 с.
  18. Mladina N., Mehikic G., Pasic A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity//Med Arh —2000. - Vol.54. - №5-6. — P. 273-276.
  19. Wold A., Corey L., Cone R. et al. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompeted women: Effect of acyclovir treatment // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, №5. – P. 1092-1097.
  20. Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпесвирусной инфекцией: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – М., 1996. – 22 с.
  21. Ishii K., Kamel S., Takasu T. Epidemiology of virus related infections in Japan // Nippon. Rinsho. Japan. J. Clin. Med. – 1997. – Vol. 55, №8. – P. 839-848.
  22. Prober C.G., Kolhanijan J.A. Preventing neonatal herpes // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327, №9. – P. 647-648.
  23. Vick D.J., Hogge W.A., Normansell D.E., Burkett B.J., Harbert G.M.Jr. Determination of normal human fetal immunoglobulin M levels. Clin Diagn Lab Immunol [ISSN 1071-412X] 1995; 2: 1: 115-117.
  24. Арестова И.М. Клиническое значение герпетической инфекции при

- беременности: Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.01 // Минск. гос. мед. ин-т. – Минск, 1993. – 19 с.
25. Кононенко В.В. Етіологічна діагностика та класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи // Лікар. справа. Врacheб. дело. – 2001. - №5-6. – С. 24-30.
  26. Hyde S.R., Giacoia G.P. Congenital Herpes Infection. Placental and Umbilical Cord Findings // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 81, №5, Part. 2. – P. 852-855.
  27. Kurahayashi Y., Uehara S., Okamura K., Yajima A., Sugamura K. Immunological characterization of human decidual mononuclear cells: natural killer activity, response to interleukin-2 and distribution of interleukin-2 receptor subunits. *Asia Oceania J Obstet Gynaec* 1994; 20:1: 101-109.
  28. Кудашов Н.И., Зубков В.В. Клинико-диагностическая характеристика пневмоний у новорождённых при герпетических инфекциях // *Педиатрия.* – 2001. - №3. – С.8-12.
  29. Ворсин Л.П., Будякова Л.Н. К вопросу о становлении гуморального иммунитета у детей первого года жизни, внутриутробно инфицированных ЦВМИ // 4 Итог. науч. конф. мол, ученых и студ. Ставроп., гос. мед. акад. — Ставрополь, 1996. — С. 70 - 71.
  30. Непокульчицкая Н.В. Характеристика некоторых показателей иммунного реагирования у детей с внутриутробной и постнатальной инфекцией: Автореф. дис., канд. мед. наук. М 1995; 24.
  31. Greig P.C., Herbert W.N., Robinette B.L., Teot L,A, Amniotic fluid interleukin-10 concentrations increase through pregnancy and are elevated in patients with preterm labor associated with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynec* 1995; 173: 4: 1223-1227.
  32. Владимирская Е.Б., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальный период. *Педиатрия* 1997; 4: 76-82.
  33. Зацепина О.В., Зубков Ю.П., Брачихина Б.Н. Распространение антител к вирусу простого герпеса у детей с высоким риском внутриутробного заражения // 3-я итог. науч. конф. мол. ученых и студ. Ставроп. гос. мед. акад. — Ставрополь, 1995. — С. 87 - 88.
  34. Рябчиков О.П., Хлыстова З.С. Иммунная система плода человека в перинатальный период развития в норме и при некоторых заболеваниях матери. *Вестн АМН СССР* 1991; 5: 14-18.
  35. Знаменская Т.К. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии. – Киев, 2008. – с.200.