

УДК 615.036.8:616-08

А.В. Зубаренко, Ю.В. Десятская, И.М. Шевченко, Н.Ю. Горностаева Иммунофлазид® в профилактике инфекционных болезней у детей первого года жизни

Одесский национальный медицинский университет, Украина
Родильный дом № 7 г. Одесса, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):

Цель: оценка эффективности и безопасности применения препарата «Иммунофлазид»® для профилактики инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

Пациенты и методы. Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах здоровых новорожденных. По результатам рандомизации пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошло 39 детей, которые на протяжении 14 дней получали препарат «Иммунофлазид»®. Контрольную группу составили 36 новорожденных, не получавших препарат. Эффективность профилактических мероприятий оценивалась по отсутствию заболеваемости за период шестимесячного наблюдения.

Результаты. Исследование показало, что у детей основной группы в четыре раза снизилась заболеваемость инфекционными заболеваниями, относительный риск заболеваемости снизился на 75%, шансы заболевания снизились до 0,03. За время приема препарата не зафиксировано ни единого случая побочного действия.

Выводы. Иммунофлазид® — эффективное и безопасное средство профилактики инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

Ключевые слова: Иммунофлазид®, дети первого года жизни, профилактика инфекционных заболеваний.

Введение

Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде европейских стран, свидетельствуют о том, что в среднем каждый ребенок переносит в течение года от 3 до 6 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [7,8,13]. Высокая заболеваемость ОРВИ объясняется легкостью инвазии и высокой антигенной изменчивостью вирусов, способностью их персистировать в организме ребенка на фоне незрелой иммунной системы, наличием большого количества серотипов бактериальных возбудителей. Среди заболеваний респираторного тракта у детей доминируют вирусные инфекции. Общее число вирусов, вызывающих ОРВИ, более 200. Большое значение имеют также смешанные вирусные и вирусно-бактериальные инфекции респираторного тракта [1,4,9].

Кроме непосредственных этиологических причин ОРВИ, следует отметить ряд факторов, способствующих развитию повторных эпизодов респираторной инфекции у детей, среди которых имеет значение неблагоприятный преморбидный фон, перинатальные поражения центральной нервной системы, внутриутробное инфицирование, незрелость, недоносенность и др., которые негативно влияют на состояние всех систем развивающегося организма и, особенно, на полноценное становление иммунитета [1,7,8].

Большое значение в восприимчивости детей к ОРВИ имеют физиологические (критические) периоды становления иммунной системы ребенка, которые во многом определяют как течение, так и исходы заболеваний в детском возрасте. Первый критический период приходится на возраст до 28 дней жизни, второй — до 4–6 мес., третий — до 2-х лет, четвертый — до 4–6 лет, пятый — до 12–15 лет. При этом наименее защищенным ребенок является в первых двух критических периодах. Это связано с тем, что в первый критический период (период новорожденности) иммунитет ребенка имеет пассивный характер, так как обеспечивается исключительно материнскими антителами, тогда как собственная иммунная система находится в состоянии супрессии. Характерным для этого периода является склонность к генерализации процесса, к септи-

ческим состояниям, высока чувствительность к вирусным инфекциям. Во время второго критического периода (4–6 мес.) происходит разрушение материнских антител, а развивающийся первичный иммунный ответ обеспечивается за счет синтеза IgM и не оставляет иммунологической памяти [11]. При этом недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, кишечными инфекциями, кожными заболеваниями. Таким образом, возраст от 0–6 мес. характеризуется повышенной чувствительностью ребенка к ОРВИ и является особенностью его онтогенеза. А при наличии затяжного и осложненного течения ОРВИ имеет место несостоятельность иммунной системы и, соответственно, механизмов антиинфекционной защиты, когда «вирусы выносятся приговор, а бактерии приводят его в исполнение» [2,11].

Сохраняющаяся тенденция к росту осложнений, вызванных инфекциями, особенно в первом полугодии жизни ребенка, обуславливает необходимость поиска эффективных и безопасных методов их лечения и профилактики, направленных на предупреждение и коррекцию отклонений в состоянии здоровья детей [1,7,9]. При выборе тактики терапии ОРВИ у детей раннего возраста особое внимание уделяют безопасности лекарственных средств, их фармакодинамическим возможностям подавлять активность вирусной инфекции и повышать неспецифическую иммунологическую защиту организма, как на местном, так и на системном уровне [4,8,13].

На протяжении длительного времени в мире проводится изучение противовирусных, антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств флавоноидов. Флавоноиды называют группу природных биологически активных соединений — производных бензопирона. По результатам экспериментальных исследований и клинических испытаний доказана эффективность флавоноидов в профилактике респираторных, иммунных, онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний. Учитывая это, одним из перспективных направлений в терапии ОРВИ у детей является использование препаратов из группы биофлавоноидов. Так, в последние 10 лет активно изучается эффек-

тивность и безопасность отечественного противовирусного препарата из группы биофлавоноидов — сиропа «Иммунофлазид»® (НПК «Экофарм», Украина). В 100 мл сиропа содержится 2 мл жидкого экстракта Протефлазид, полученного из смеси (1:1) трав Щучка дернистая (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и Вейник наземный (*Herba Calamagrostis epigeios* L.); 1 мл экстракта содержит не менее 0,32 мг/мл флавоноидов в пересчете на рутин. Флавоноиды, входящие в состав сиропа Иммунофлазид®, относятся к группам флавоновых и флавоноловых гликозидов. Доказано, что флавоноиды, входящие в состав препарата Иммунофлазид®, подавляют репликацию ДНК и РНК респираторных вирусов, в т.ч. гриппа, как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизм противовирусного действия препарата заключается в ингибировании вирусоспецифических ферментов ДНК-полимеразы, тимидинкиназы и обратной транскриптазы; антигриппозного действия — в подавлении нейраминидазной активности, ингибции синтеза РНК вирусов и индукции синтеза эндогенных α - и γ -интерферонов. Усиливая процессы апоптоза, препарат способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций. Результатами клинических исследований доказано, что в условиях длительного ежедневного применения сиропа Иммунофлазид® нет угнетения активности образования ИФН- α и ИФН- γ , благодаря чему нормализуется иммунный статус пациента [5,10,12,15]. Иммунофлазид® защищает слизистые оболочки верхних дыхательных путей, нормализуя показатели местного иммунитета (лактоферрин, sIgA и лизоцим); усиливает антиоксидантный статус клеток путем ингибции свободнорадикальных процессов, что препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов, уменьшает интоксикацию, способствует восстановлению организма после перенесенной инфекции и адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды [10,14].

Проведенные клинические исследования по применению Иммунофлазида® при различных инфекционных заболеваниях продемонстрировали его высокую клинико-иммунологическую эффективность и отсутствие побочных эффектов. Иммунофлазид®, имея высокий профиль безопасности, разрешен для применения у детей с рождения [8,10,14].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата «Иммунофлазид® сироп», применяемого с целью профилактики инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

Материал и методы исследования

Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах среди здоровых детей неонатологического отделения родильного дома № 7 г. Одессы, родившихся от матерей — носителей TORCH-инфекций. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании. По результатам рандомизации пациенты были разделены на две группы. Основная группа, 39 детей, на протяжении 14 дней с рождения получала Иммунофлазид® по 0,25 мл (1/2 лечебной дозы) два раза в сутки согласно инструкции. Контрольную группу составили 36 новорожденных, не получавших препарат.

Все дети после выписки из роддома наблюдались амбулаторно на протяжении шести месяцев, заболевания фиксировались в медицинской документации. Эффектив-

ность профилактических мероприятий оценивалась по отсутствию заболеваемости за весь период наблюдения.

Статистически значимых клинических различий между группами не отмечалось. Средний возраст матерей в основной группе составил $26,57 \pm 1,32$, в контрольной — $25,73 \pm 1,41$ года. Все дети основной группы были доношенными, средний срок гестации составил $38,44 \pm 0,59$ недели. Средняя масса новорожденных составила $3101,81 \pm 166$ г, длина тела — $49,18 \pm 1,09$ см, окружность головы — $33,15 \pm 0,87$ см, грудной клетки — $32,81 \pm 0,73$ сантиметра. Средние показатели шкалы Апгар на первой минуте жизни составили $7,81 \pm 0,15$ балла, на пятой — $8,31 \pm 0,23$.

Все дети контрольной группы также были доношенными, средний срок гестации составил $39,05 \pm 0,39$ недели. Средняя масса новорожденных составляла $3263,82 \pm 154,50$ г, длина тела — $49,87 \pm 0,69$ см, окружность головы — $33,38 \pm 0,76$ см, грудной клетки — $33,11 \pm 0,59$ сантиметра. Показатели шкалы Апгар на первой минуте жизни составили $7,64 \pm 0,18$, на пятой — $8,50 \pm 0,18$ балла.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов Statistica 8.0, MedCalc 14.8.1 и Microsoft EXCEL 2010 с интеграцией надстройки AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. Доли (проценты) представлены с 95% доверительными интервалами. Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона χ^2 -квадрат, достигнутый уровень значимости (p), отношение шансов (ОШ), показатели снижения относительного риска (COP) и количество больных, которых

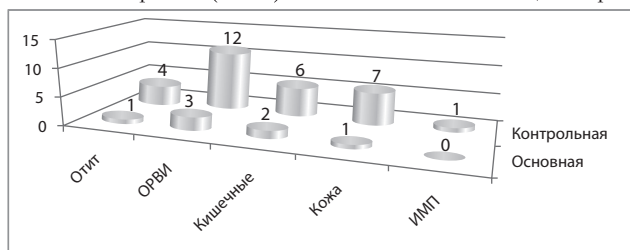


Рис. 1. Распределение перенесенных инфекций в зависимости от места локализации

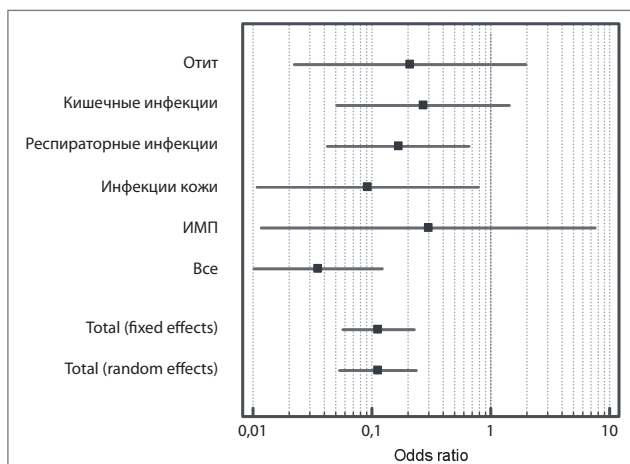


Рис. 2. Эффективность профилактики инфекционных заболеваний у детей, получивших сироп Иммунофлазид®

Оценка эффективности профилактики инфекционных заболеваний у детей раннего возраста, получивших Иммунофлазид®

Локализация инфекции	СОР % (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	КБПР (95% ДИ)	P
Отит средний	77 (108–99)	0,21 (0,01–2,18)	11 (7–∞)	0,14
Заболевания верхних дыхательных путей	77 (21–94)	0,16 (0,03–0,73)	4 (3–20)	0,006
Кишечные инфекции	69 (57–95)	0,27 (0,03–1,65)	9 (5–∞)	0,1
Инфекции кожи	88 (17–99)	0,09 (0,01–0,8)	5 (4–44)	0,009
Инфекция мочевыводящих путей	100 (14,93–100)	0,00 (0,00–16,3)	36 (36–∞)	0,29
Все зарегистрированные инфекции	79 (61–88)	0,03 (0,01–0,14)	2 (1–2)	0,0001

надо лечить определенное время для достижения положительного результата у одного больного (КБПР), с определением 95% доверительных интервалов. Для оценки силы связи между качественными признаками использовался коэффициент Крамера ϕ [3,6].

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных основной группы был 21 (53,84%, 95% доверительные интервалы (ДИ) 38,35–69,64) мальчик и 18 (46,14%, 95% ДИ 30,35–61,64) девочек. В контрольной группе было 17 (47,22%, 95% ДИ 30,69–63,3) мальчиков и 19 (52,78%, 95% ДИ 36,69–69,3) девочек.

Ретроспективный анализ состояния здоровья наблюдаемых детей за шесть месяцев жизни показал, что в основной группе заболело всего 7 человек (17,94%, 95% ДИ 5,94–30,05). Из них по одному случаю диагностированы острый средний отит (2,56%, 95% ДИ -2,57–8,57) и стрептодермия (2,56%, 95% ДИ -2,57–8,57), у двоих детей — кишечная инфекция (5,12%, 95% ДИ -1,75–13,75), у троих — ОРВИ (7,69%, 95% ДИ -0,86–16,86).

В контрольной группе за аналогичный период заболеваемость была в 4,3 раза выше — заболело 30 детей (83,33%, 95% ДИ 70,72–95,27). По нозоформам заболевания распределились следующим образом: острый средний катаральный отит — 4 ребенка (11,11%, 95% ДИ 0,77–21,22), кишечные инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой (*Proteus mirabilis*, *Campilobacter coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenos*), — 6 детей (16,67%, 95% ДИ 4,72–29,27), ОРВИ — 12 (33,33%, 95% ДИ 17,64–48,36), инфекции кожи — 7 (19,44%, 95% ДИ 5,4–32,6), инфекции мочевыводящих путей — 1 ребенок (2,77%, 95% ДИ -2,59–8,13). Данные в графическом изображении представлены на рисунке 1.

При сравнении заболеваемости в исследуемых группах следует отметить статистически значимое снижение заболеваемости в основной группе детей, получивших Иммунофлазид®: $\chi^2=32,12$, СОР — 79% (95% ДИ 61–88%), ОШ — 0,03 (95% ДИ 0,01–0,14), КБПР — 2 (95% ДИ 1–2), коэффициент Крамера $\phi=-0,68$, $p=0,0001$. Иммунофлазид® проявил себя высокоэффективным средством

профилактики заболеваемости респираторными инфекциями: $\chi^2=7,63$, СОР — 77 (95% ДИ 21–94), ОШ — 0,16 (95% ДИ 0,03–0,73), КБПР — 4 (95% ДИ 3–20), коэффициент Крамера $\phi=-0,32$, $p=0,006$. Также статистически значимые различия в группах отмечались при инфекциях кожи: $\chi^2=6,85$, СОР — 88 (95% ДИ 17–99), ОШ — 0,09 (95% ДИ 0,01–0,8), КБПР — 5 (95% ДИ 4–44), коэффициент Крамера $\phi=-0,3$, $p=0,009$.

При оценке качества профилактики других типов инфекций эффективность препарата была ниже. При кишечных инфекциях ($\chi^2=2,6$, СОР — 69 (95% ДИ -67–95), ОШ — 0,27 (95% ДИ 0,03–1,65), КБПР — 9 (95% ДИ 5–∞), коэффициент Крамера $\phi=-0,18$, $p=0,1$), среднем отите и инфекциях мочевыводящих путей статистически значимых различий в исследуемых группах детей не наблюдалось. Данные сравнения в группах представлены в таблице и рисунке 2.

В основной группе наблюдаемых детей все заболевания (рис. 1) протекали исключительно в легкой форме, средняя продолжительность болезни составила $6 \pm 0,7$ дня. Побочных эффектов при приеме сиропа Иммунофлазид® у детей основной группы не отмечено. В контрольной группе у 30% детей зафиксировано среднетяжелое течение инфекций. Тяжелых форм не отмечено. Средняя продолжительность болезни составила $8,25 \pm 0,45$ дня.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности лекарственного препарата Иммунофлазид® (сироп) в профилактике инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

2. Сироп Иммунофлазид®, применяемый для профилактики инфекционных заболеваний детям с рождения по схеме: 0,25 мл (1/2 лечебной дозы) 2 раза в сутки (согласно инструкции) курсом 14 дней, позволяет снизить частоту, длительность и тяжесть инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

3. Иммунофлазид® при клиническом применении хорошо переносится детьми и не вызывает побочных эффектов, что подтверждает его высокий профиль безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О. В. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Лечащий врач. — 2008. — № 8. — С. 53–57.
2. Иванова В. В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при инфекциях у детей и его регуляция с помощью иммуномодуляторов / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // Сб. науч. статей. — М., 2006. — С. 4–18.
3. Новиков Д. А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д. А. Новиков, В. В. Новичадов. — Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. — С. 84.
4. Овсянникова Е. М. Роль противовоспалительной терапии в лечении острых респираторных заболеваний у детей / Е. М. Овсянникова, Н. А. Коровина // УСошИшт Medicum. Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 10–12.
5. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протейфлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.13 / О. Л. Панасюк. — К. — 180 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — С. 312.

7. Резниченко Ю. Г. Поиск путей профилактики острых респираторных заболеваний у детей — жителей крупного промышленного города / Ю. Г. Резниченко, Р. Л. Шевченко, В. И. Бессикало // Совр. педиатрия. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 49—50.
8. Романцов М. Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия : рук-во для врачей / М. Г. Романцов. — М., 2006. — 189 с.
9. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 66—73.
10. Токарчук Н. І. Досвід використання Імунофлазиду в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Перинатол. и педиатрия. — 2012. — Т. 49, № 1. — С. 1—5.
11. Фрейдлин И. С. Особенности иммунитета у детей разного возраста [Электронный ресурс] / И. С. Фрейдлин. — Режим доступа : <http://www.licopid.ru/osobennosti-immuniteta-u-detey-raznogo-vozrasta>. — Название с экрана.
12. Экспериментальное изучение противовирусной эффективности препарата Протефлазид в отношении возбудителя гриппа А (H1N1)v на модели гриппозной пневмонии у животных: отчет о НИР / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Научно-исследовательский Институт гриппа (ФГБУ НИИ гриппа). — СПб., 2010.
13. Юлиш Е. И. Часто болеющие дети и тактика педиатра / Е. И. Юлиш, С. Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2013. — Т. 49, № 6 — С. 101—108.
14. Юлиш Е. И. Эффективность Иммунофлазида в профилактике острых вирусных инфекций у детей дошкольного возраста / Е. И. Юлиш // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 26, № 4. — С. 100—101.
15. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling / Y. Tarahovsky [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2014. — Vol. 1838 (5). — P. 1235—1246.

Імунофлазид® у профілактиці інфекційних захворювань у дітей першого року життя

О.В. Зубаренко, Ю.В. Десятська, І.М. Шевченко, Н.Ю. Горностаєва

Одеський національний медичний університет, Україна

Пологовий будинок № 7 м. Одеси, Україна

Мета: оцінка ефективності та безпеки застосування препарату «Імунофлазид»® для профілактики інфекційних захворювань у дітей першого року життя.

Пацієнти і методи. Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах здорових новонароджених. За результатами рандомізації пацієнти були розділені на дві групи. В основну групу увійшло 39 дітей, які протягом 14 днів отримували препарат «Імунофлазид»®. Контрольну групу склали 36 новонароджених, які не отримували препарат. Ефективність профілактичних заходів оцінювалася за відсутністю захворюваності за період шестимісячного спостереження.

Результати. Дослідження показало, що у дітей основної групи у чотири рази знизилася захворюваність на інфекційні захворювання, абсолютний ризик захворюваності знизився на 75%, шанси захворювання знизилися до 0,03. За час прийому препарату не зафіксовано жодного випадку побічної дії.

Висновки. Імунофлазид® — ефективний і безпечний засіб профілактики інфекційних захворювань у дітей першого року життя.

Ключові слова: Імунофлазид®, діти першого року життя, профілактика інфекційних захворювань.

Immunoflazidum® in the prevention of infectious disease in infants

O.V. Zubarenko, Y.V. Desyatskaya, I.M. Shevchenko, N.Y. Gornostaeva

Odessa National Medical University, Ukraine

Maternity hospital number 7 in Odessa, Ukraine

The aim of this work was to evaluate the efficacy and safety «Immunoflazidum»® for the prevention of infectious diseases in children in the first year of life.

Methods. A comparative controlled study in parallel groups of healthy newborns. According to the results of randomization, patients were divided into 2 groups. The study group included 39 children who are over 14 days of receiving the «Immunoflazidum»® per day. The control group consisted of 36 infants who did not receive the drug. The effectiveness of preventive measures was assessed by the absence of disease over a period of six months follow-up.

The Results. Studies have shown that children of the main group in the 4-fold decreased the incidence of infectious diseases, the relative risk of disease decreased by 75%, the chances of the disease decreased to 0.03. During the administration of the drug is not registered a single case of side effects.

Conclusions. «Immunoflazidum»® — an effective and safe means of preventing infectious diseases in children in the first year of life.

Key words: «Immunoflazidum»®, the children of the first year of life, prevention of infectious diseases.

Сведения об авторах:

Зубаренко Александр Всеволодович — д.мед.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского национального медицинского университета. Адрес: 65006, Одесса, пер. Валиховский, 2.

Десятская Юлия Владимировна — к.мед.н., доцент кафедры педиатрии №1 Одесского национального медицинского университета. Адрес: 65112, Одесса, ул. Ильфа и Петрова 55 кв.70. Телефон моб.: +380672794707.

Шевченко Игорь Михайлович — к.мед.н., доцент кафедры педиатрии №1 Одесского национального медицинского университета. Адрес: 65113, Одесса, пр-т Академика Глушко 1-а, кв.4. Телефон моб.: +380674826836. E-mail: shifahome211@mail.ru

Горностаева Наталья Юрьевна — к.мед.н., доцент кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского национального медицинского университета. Адрес: 65006, Одесса, ул. Слободская, 43. Телефон моб.: +380672906903. E-mail: gornostaevanata@rambler.ru

Статья поступила в редакцию