

АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острые инфекционные диарейные болезни, по терминологии Всемирной организации здравоохранения, или острые кишечные инфекции (ОКИ), как принято называть их в России, – большая группа острых инфекционных заболеваний, характеризующаяся развитием у пациента диарейного синдрома. В статье приведены статистические данные по распространенности ОКИ среди детей, занимающие одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и характеризующиеся высокой смертностью. Особое место уделено патогенезу и терапии острых кишечных вирусных заболеваний.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, диарейный синдром, вирусные диареи, терапия, неспецифические противовирусные средства, индукторы интерферона, дети.

O.V. SHAMSHEVA, MD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

ANAFERON FOR KIDS: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE THERAPEUTIC AND PREVENTIVE USE IN ACUTE INTESTINAL VIRAL INFECTIONS. LITERATURE REVIEW

Acute infectious diarrheal diseases by the terminology of the World Health Organization or acute intestinal infections (All) as they are called in Russia is a large group of acute infectious diseases characterized by development in patient of the diarrheal syndrome. The article provides statistical data on the incidence rate of All among children that take one of the leading places in the structure of the infectious pathology and characterizing by the high mortality rate. Special attention is given to pathogenesis and therapy of acute viral intestinal diseases.

Keywords: acute intestinal infections, diarrheal syndrome, viral diarrheas, therapy, non-specific antiviral drugs, interferon inducers, children.

Острые инфекционные диарейные болезни, по терминологии Всемирной организации здравоохранения, или острые кишечные инфекции (ОКИ), как принято называть их в России, – большая группа острых инфекционных заболеваний, характеризующаяся развитием у пациента диарейного синдрома. Особая значимость сопровождающихся диарейным синдромом болезней у детей в мире в течение 20 последних лет связана не только с высокой заболеваемостью, но и с высокой смертностью от них, особенно в возрасте до 9 лет [1].

Согласно официальной статистике, в нашей стране на протяжении последних лет ОКИ занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии с ежегодным ростом в детской популяции заболеваемости острыми кишечными вирусными инфекциями (ОКВИ) [2–4]. По данным последнего опубликованного Роспотребнадзором Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», в 2014 г. заболеваемость ОКИ установленной и неустановленной этиологии составила

548,9 на 100 тыс. населения [4]. Причем данный показатель у детей до 17 лет с 2011 г. демонстрирует стабильный ежегодный прирост до 4%, составив в 2014 г. 678,1 на 100 тыс. населения. Наиболее уязвимые группы с самым высоким показателем заболеваемости ОКИ – дети до года (2 431,5 на 100 тыс.) и дети в возрасте от 1 года до 2 лет (2 159,3 на 100 тыс.). Среди ОКИ установленной этиологии в настоящее время преобладают вирусные инфекции, составляя, по разным данным, от 40 до 80% [2, 4].

Вирусные диареи – группа ОКИ с поражением преимущественно верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастроэнтерит, энтерит с умеренно выраженными симптомами интоксикации, иногда с сочетанным поражением респираторного тракта. К основным возбудителям вирусных диарей относятся наиболее часто встречающиеся рота- и калицивирусы (норовирусы), а также адено- (серотипы 30, 40 и 41), энтеро-, корона-, астро-, цитомегаловирусы [2]. Стоит отметить, что, по данным ряда статистических исследований, сочетанное поражение респираторного тракта и ЖКТ встречается в

20–25% случаев среди вирусных инфекций у детей до 3 лет с преобладанием в качестве этиологического фактора адено-, рота- и коронавируса как в виде моно-, так и микст-инфекции [3].

Ротавирусы вызывают 40–60% всех вирусных диарей и имеют наибольшее значение у детей до 3 лет, что связано с высокой восприимчивостью к данным возбудителям и их повсеместной распространенностью [4–6]. Значимую роль у детей более старшего возраста играют норовирусы, обуславливая высокую заболеваемость среди детей до 14 лет. Официальная статистика норовирусной инфекции в Российской Федерации ведется с 2009 г., и всего за 5 лет, к 2014 г., показатель заболеваемости вырос в 10 раз. Для энтеровирусной инфекции характерен небольшой ежегодный прирост, за исключением периода 2013–2014 гг., когда после вызванного штаммами энтеровирусов азиатского происхождения эпидемического подъема заболеваемости в 2013 г. было отмечено ее снижение в 1,8 раза в 2014 г., в т. ч. среди детей [5].

В патогенезе ОКВИ, независимо от их этиологии, большая роль отводится реакциям врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также состоянию барьерной функции кишечника. Ключевым цитокином, обеспечивающим защиту от вирусного поражения ЖКТ и принимающим участие в патогенезе ОКВИ, является интерферон (ИФН)-гамма [7]. ИФН-гамма – многофункциональный цитокин, под воздействием которого в организме усиливается активность естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов (Th), цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессия антигенов МНС I и II типа. Подобные эффекты приводят к усилению взаимодействия между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, что необходимо для борьбы с вирусной инфекцией. Способность ИФН-гамма активировать макрофаги способствует более эффективному уничтожению этими клетками внутриклеточных микроорганизмов. В результате взаимодействия ИФН-гамма со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеточной стенки, в клетках происходит индукция белков, отвечающих за развитие противовирусного иммунитета [8].

Очевидно, что выбор терапии ОКВИ, как и других инфекционных заболеваний, должен основываться в первую очередь на верификации этиологического фактора. Однако на практике, как правило, лабораторное подтверждение диагноза не проводится, о чем свидетельствует высокая доля случаев с неустановленной этиологией – 65% [5]. Учитывая тот факт, что при выборе терапии имеет значение возраст пациента, его преморбидный фон, эпидемиологический анамнез и период заболевания, как правило, в качестве этиотропного препарата выступают неспецифические противовирусные средства (например, индукторы ИФН). В дополнение используется патогенетическая и симптоматическая терапия – средства для оральной/парентеральной регидратации, энтеросорбенты, про- и пребиотики, противорвотные препараты, прокинетики и т. п. [4, 9].

Отсутствие препаратов специфической профилактики, за исключением ротавируса, и специфической терапии способствует длительному периоду вирусывыделения и высокой частоте бессимптомного носительства, а также повышенному риску гибели детей, особенно младшего возраста, из-за развития эксикоза. Кроме того, имеет место полипрагмазия, результатом которой является суммация нежелательных эффектов. Очевидно, что в сложившейся ситуации необходим поиск препаратов, использование которых в рутинной педиатрической практике позволит решить ряд проблем. Проведенные ранее исследования показывают, что одним из таких препаратов является Анаферон детский – лекарственный препарат с универсальным противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Анаферон детский создан на основе афинно очищенных антител к ИФН-гамма в релиз-активной форме. Ключевое звено в механизме действия препарата – способность модифицировать функциональную активность и продукцию эндогенных ИФН, в т. ч. через влияние на взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором. Входящие в состав Анаферона детского релиз-активные антитела к ИФН-гамма вызывают конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН-гамма, что приводит к повышению ее функциональной активности и усиливает взаимодействие ИФН-гамма с собственным рецептором (CD119). Доказано, что под действием Анаферона детского количество ИФН-гамма, связавшегося со своим рецептором, более чем на 50% выше исходного уровня [10, 11].

Согласно официальной статистике, в нашей стране на протяжении последних лет ОКИ занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии с ежегодным ростом в детской популяции заболеваемости острыми кишечными вирусными инфекциями

Таким образом, принципиальное отличие Анаферона детского от других индукторов ИФН состоит в двойном механизме действия, позволяющем повысить эффективность работы системы ИФН. С одной стороны, Анаферону детскому присуще влияние на функциональную активность и продукцию собственных, эндогенных ИФН, с другой – повышение чувствительности рецепторов к ИФН и усиление лиганд-рецепторного взаимодействия ИФН со своими рецепторами. Именно благодаря влиянию на продукцию и рецепцию ИФН Анаферон детский оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций у детей, включая ОКВИ.

Механизм, через который Анаферон детский вовлекает в реализацию своей фармакологической активности факторы врожденного и адаптивного иммунитета, – это его влияние на систему ИФН. Помимо активации неспецифических факторов защиты с повышением продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа и рецепции ИФН-гамма,

Анаферон детский повышает функциональный резерв Th-клеток, участвующих в иммунном ответе. Препарат активирует ряд функционально сопряженных с ИФН-гамма цитокинов, вырабатываемых макрофагами (интерлейкин (ИЛ)-1), Th1 типа (ИЛ-2) и Th2 типа (ИЛ-4, ИЛ-10), модулируя баланс Th1/Th2, а также увеличивает продукцию лизоцима, активирует фагоцитоз и повышает цитотоксичность NK-клеток. Анаферон детский оказывает влияние и на гуморальный иммунитет, повышая концентрацию иммуноглобулинов (Ig) IgG, IgA, sIgA и снижая выработку IgE. Таким образом, иммуномодулирующий эффект Анаферона детского состоит в активации гуморального и клеточного звеньев иммунитета [11].

Еще одна особенность действия Анаферона детского – его «физиологичность». Он избирательно повышает способность клеток производить ИФН-гамма и ИФН-альфа/бета в ответ на инфекцию, обеспечивая их адекватную вирус-индуцированную продукцию, а при профилактическом приеме поддерживает высокую готовность организма к инфекции [10, 11]. Подобное физиологичное действие Анаферона детского не предполагает гиперстимуляции иммунного ответа, предотвращая формирование гипореактивности системы ИФН. Таким образом, Анаферон детский способствует выздоровлению без риска истощения иммунной системы, что особенно важно для иммунокомпрометированных пациентов.

Анаферон детский, согласно данным официальной инструкции по медицинскому применению препарата, показан к применению у детей начиная с 1-го месяца жизни для комплексной терапии и профилактики острых вирусных инфекций, включая ОКВИ, вызванные энтеро-, рота-, корона- и калицивирусами. Лечение следует начинать как можно раньше: при появлении первых признаков ОКИ рекомендуется 1 таблетка на 1 прием – в 1-й день лечения 8 таблеток (1 таблетка каждые 30 минут в течение первых 2 часов, затем по 1 таблетке 3 раза в день с равными интервалами), начиная со 2-го дня до выздоровления по 1 таблетке 3 раза в день. В эпидемический сезон с профилактической целью препарат принимают ежедневно 1 раз в день в течение 1–3 мес. При назначении детям в возрасте от 1 мес. до 3 лет таблетку рекомендуется растворять в 1 столовой ложке кипяченой воды комнатной температуры, в остальных случаях – держать во рту до полного растворения вне приема пищи [9]. При необходимости препарат можно сочетать с другими противовирусными и симптоматическими средствами.

Нами был проведен обзор литературы за последние 10 лет по результатам клинических исследований эффективности и безопасности применения Анаферона детского при ОКВИ у детей. Проанализировано 37 публикаций, 3 из них на английском языке [3, 4, 9–43]. По данной проблеме успешно защищено 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, иллюстрирующие высокую эффективность и безопасность Анаферона детского при ОКВИ [12–14].

Проведенный анализ показал, что Анаферон детский обладает доказанной лечебной и профилактической эффективностью при ОКВИ вне зависимости от этиоло-

гии и может быть использован в программах реабилитации после перенесенных заболеваний. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказана высокая безопасность применения Анаферона детского, позволяющая рекомендовать препарат начиная с 1-го месяца жизни [15].

Значительное количество исследований проведено с целью оценки терапевтической эффективности Анаферона детского при ОКВИ [12–14, 16–36]. Весомая их часть была «эталонной» по своему дизайну с позиций доказательной медицины – двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования [16–20, 24]. Так, в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) и Специализированной клинической детской инфекционной больнице г. Краснодара было проведено двухцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности Анаферона детского в терапии ОКВИ с участием 88 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет. Анаферон детский по лечебной схеме в течение 5 дней получали 46 пациентов. Этиологический диагноз был лабораторно верифицирован с помощью полимеразной цепной реакции – в подавляющем большинстве случаев обнаружен ротавирус (85%), а также норо-, аденовирус, сальмонеллы и сочетание рота- и норовируса. В ходе исследования продемонстрирована высокая клиническая и saniрующая эффективность Анаферона детского, проявляющаяся в значимом сокращении выраженности и продолжительности основных симптомов заболевания: интоксикации, лихорадки, диспепсии и катаральных симптомов. Так, уже на 2-е сут. от начала терапии доля пациентов с наличием рвоты в группе детей, получавших Анаферон детский, была значимо меньше, чем в группе сравнения (9 и 24% соответственно). На 4-й день стул нормализовался у 74% детей, принимавших Анаферон детский, против 48% в группе плацебо. Установлена и более быстрая элиминация вируса (на 5-е сут.) – 39 и 74% соответственно. Также отмечено снижение риска внутрибольничного инфицирования на фоне приема Анаферона детского. Отдельно авторами исследования подчеркивается хорошая переносимость препарата у детей начиная с 1-го месяца жизни [16]. Стоит заметить, что результаты данного клинического исследования также были представлены на 31-й ежегодной конференции Европейского общества детских инфекционных заболеваний в Милане (Италия, 2013 г.) [17].

Результаты еще одного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при ОКВИ были представлены на 25-м Международном конгрессе педиатров (Афины, Греция, 2007 г.) [18]. В исследовании приняли участие 162 ребенка с ОКВИ (средний возраст составил $3,7 \pm 0,3$ года). В качестве возбудителя у 42,6% пациентов лабораторно верифицирован коронавирус, у 37,3% – калицивирус, у 20,4% – ротавирус. Анаферон детский получал 91 ребенок, остальные – плацебо. В исследовании продемонстрировано, что применение Анаферона детского достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо сокращает

длительность основных симптомов ОКВИ – лихорадки в среднем на 1 день, диареи – на 1,5 дня и долю детей с рвотой – с 54,1 до 24,5% через 24 ч проводимой терапии.

Необходимо отметить, что клиническая эффективность и безопасность применения Анаферона детского при ротавирусной инфекции (РВИ) доказана многими исследователями [19–23].

Именно благодаря влиянию на продукцию и рецепцию ИФН Анаферон детский оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций у детей, включая ОКВИ

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 53 ребенка в возрасте от 2 до 3 лет с лабораторно верифицированной РВИ средней тяжести, было показано, что на фоне приема Анаферона детского по стандартной лечебной схеме в течение 5 дней уже на второй день терапии рвота прекратилась в 80% случаев, а на третий день приема препарата таких пациентов осталось 5%, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отличалось от группы плацебо (60 и 25% пациентов соответственно) [19]. К концу первого дня лечения Анафероном детским водянистый характер стула сменился на кашицеобразный у 55% пациентов, а на второй день – уже у 88% детей (против 15 и 39% в группе плацебо соответственно, $p < 0,05$). К четвертому дню лечения стул стал однократным в 75 и 50% случаев соответственно. Уже на вторые сутки приема Анаферона детского достоверно быстрее снижалась температура тела ($p < 0,001$), а также быстрее купировались такие симптомы со стороны ЖКТ, как боли в животе, метеоризм, и катаральные явления (ринит, сухой кашель). На третий день терапии Анафероном детским наблюдалось клиническое выздоровление у 65% пациентов, а к 5-м суткам лечения все дети были клинически здоровы с прекращением вирусывыделения у 90% детей против 40% в группе плацебо. При этом все дети хорошо перенесли лечение, а нежелательных эффектов не было отмечено ни в одном случае. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Анаферона детского при РВИ у детей раннего возраста, включая его санлирующее действие в отношении ротавируса, о чем свидетельствует достоверное сокращение сроков его элиминации из организма ребенка.

Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения Анаферона детского при РВИ, проведенное в НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург) с участием 100 пациентов в возрасте от 1 года до 15 лет, показало, что назначение препарата по стандартной лечебной схеме в течение 5–7 дней (в зависимости от особенностей течения ОКВИ) значительно сократило продолжительность основных симптомов заболевания. Необходимо отметить,

что в данном исследовании фебрильная лихорадка отмечалась в 100%, интоксикационный синдром, нараставший с присоединением симптомов гастроэнтерита, – в 90%, эксикоз 1–2-й степени – в 86%, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (кашель, осиплость голоса, ринит) – в 18% случаев. Доля детей с лихорадкой в группе Анаферона детского сократилась до 26% против 56% в группе плацебо ($p < 0,05$). В целом продолжительность диареи, интоксикации, лихорадки при приеме Анаферона детского была меньше по сравнению с плацебо на 1,3 дня, более в животе – на 1,2 дня, катаральных явлений – на 2,3 дня ($p < 0,05$). Прием Анаферона детского позволил сократить среднюю продолжительность острого периода заболевания на 2,3 дня [20].

Ряд исследований по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при РВИ проведен у детей до года [21, 22]. Так, в Краевой межрайонной детской клинической больнице №1 г. Красноярска проведено открытое проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности Анаферона детского в лечении лабораторно подтвержденной РВИ у 82 детей в возрасте 0–12 мес. [21]. Было установлено, что 7-дневный курс Анаферона детского по стандартной лечебной схеме оказывает достоверное положительное влияние на течение заболевания, способствуя уменьшению выраженности и более быстрому купированию лихорадки, рвоты, диарейного синдрома и восстановлению функции ЖКТ без каких-либо нежелательных явлений в 100% случаев. Ни в одном случае не было зарегистрировано вирусывыделения при контрольном обследовании, и значительно реже развивались постинфекционные нарушения со стороны ЖКТ, тогда как в группе сравнения почти у 20% детей вирусывыделение сохранялось, а в 17,5% случаев отмечены признаки функциональных нарушений ЖКТ.

Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании, проведенном в г. Екатеринбурге, с участием 48 детей в возрасте от 1 до 6 мес. с лабораторно верифицированной РВИ [22]. На фоне терапии Анафероном детским, помимо сокращения сроков продолжительности основных симптомов и санлирующего эффекта, почти в половине случаев отмечено снижение и более чем у трети детей нормализация исходно повышенного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ). В то же время в группе сравнения при исходно сопоставимой доле детей с повышенным уровнем АСТ ее активность снижалась, но не достигала возрастной нормы у половины пациентов и существенно не менялась у второй половины.

В исследовании, выполненном в Ростовском государственном медицинском университете с участием 29 детей в возрасте 1–8 лет с лабораторно подтвержденной РВИ, на фоне приема Анаферона детского происходило достоверно большее снижение в крови циркулирующих иммунных комплексов в период реабилитации, внеэритроцитарного гемоглобина и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ($p < 0,01$), причем последний параметр достигал значений у здоровых детей ($p < 0,05$) [23].

Доказана эффективность Анаферона детского и при калицивирусной инфекции [20, 24–26]. Установлено, что

лечение калицивирусной инфекции Анафероном детским позволяет добиться существенного сокращения продолжительности основных симптомов заболевания и сроков вирусывыделения, что исследователи объясняют его иммуномодулирующим эффектом – активацией Th1-ответа с повышением соотношения ИФН-гамма/ИЛ-4 до 3,4 (против 0,5 в группе плацебо) [12]. По данным других исследователей, изменения в иммунологическом статусе также включают активацию синтеза ИФН-альфа и увеличение выработки IgA и IgM [20, 24].

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности Анаферона детского при калицивирусной инфекции проведено на базе НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург). В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с лабораторно верифицированной калицивирусной инфекцией, 30 из них получали Анаферон детский по стандартной лечебной схеме 5–7 дней в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Основной жалобой пациентов была многократная рвота и диарея, почти у всех пациентов отмечались катаральные симптомы в виде гиперемии слизистой оболочки зева. В 88,3% случаев течение калицивирусной инфекции расценено как среднетяжелое, у остальных пациентов (преимущественно в возрасте до 5 лет) отмечалось тяжелое течение с развитием эксикоза 2-й степени. В ходе динамического наблюдения за пациентами проведено иммунологическое обследование. Установлено, что применение Анаферона детского приводило к уменьшению продолжительности клинических проявлений и сокращению сроков ОКВИ в целом на 2 дня ($p < 0,05$). Быстрое прекращение рвоты с частотой и продолжительностью в 2 раза меньше, чем при приеме плацебо, способствовало более быстрому купированию такого симптома, как снижение аппетита, и меньшей длительности эксикоза. Почти в 1,5 раза меньше по сравнению с группой плацебо была длительность диареи. Диарея продолжительностью более 3 дней при приеме Анаферона детского встречалась в 3 раза реже, чем в группе плацебо. По окончании курса лечения вирусывыделение отмечено у 1 ребенка, а ферментативные нарушения в копрограмме зарегистрированы лишь у 8 пациентов, принимавших Анаферон детский, тогда как в группе плацебо таких пациентов было 50 и 100% соответственно [20, 25]. Продолжительность выделения норовируса при приеме Анаферона детского была почти в 2 раза меньше, чем в группе плацебо, составив в среднем 5,7 и 9,8 дней соответственно [24, 25]. При оценке иммунного статуса у детей, принимавших Анаферон детский, отмечены достоверная активация синтеза ИФН-альфа и -гамма, увеличение количества CD3⁺, CD4⁺, CD20⁺ лимфоцитов и исходно сниженной продукции IgA и IgM [20, 24, 25]. Причем уровень ИФН-гамма к периоду реконвалесценции соответствовал показателям здоровых лиц [24]. Авторами в ходе данного исследования также отмечена высокая безопасность Анаферона детского, а именно отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и хорошая переносимость Анаферона детского.

Особенности действия Анаферона детского при калицивирусной инфекции изучались и в совместном исследовании НИИ детских инфекций и НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с участием 54 детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет. Анаферон детский в течение 5 дней получали 17 пациентов, группу сравнения составили 37 детей, получавших только симптоматическую терапию. На фоне приема Анаферона детского отмечен быстрый регресс основных клинических симптомов – у 94,1% детей наблюдалось прекращение рвоты в течение первых суток терапии, достоверно более быстро разрешалась лихорадка и купировался диарейный синдром. Продолжительность заболевания сокращалась в среднем на 2 дня. Оценка иммунограммы продемонстрировала снижение числа CD95⁺ лимфоцитов – клеток, несущих маркер негативной активации при одновременной нормализации уровней CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ клеток [26].

Особенности действия Анаферона детского при калицивирусной инфекции изучались в совместном исследовании НИИ детских инфекций и НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с участием 54 детей в возрасте от 4 месяцев до 14 лет

Ряд клинических исследований посвящен оценке эффективности и безопасности Анаферона детского в терапии коронавирусной инфекции (КВИ) [13, 27, 28]. В НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) при анализе клинического течения лабораторно верифицированной КВИ у 500 детей получены положительные результаты применения Анаферона детского [27]. Стоит отметить, что среди пациентов доминировали дети первых двух лет жизни, установлено преобладание среднетяжелых форм течения инфекции, протекавших в основном в виде ринофаринготрахеита на фоне субфебрильной и фебрильной температуры тела с умеренно выраженными симптомами интоксикации. Причем у большинства детей наблюдались гастроэнтерические проявления (тошнота, рвота, жидкий стул, боль в животе).

Исследование, проведенное в НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) с использованием плацебо-контроля и участием 79 детей раннего возраста (преимущественно в возрасте до 2 лет) с лабораторно верифицированной КВИ, проявлявшейся гастроинтестинальным синдромом в виде учащенного срыгивания у детей раннего возраста, повторной рвотой и жидким стулом энтеритного характера, показало, что под действием Анаферона детского достоверно быстрее, по сравнению с плацебо, купировались клинические симптомы заболевания – лихорадка на 1,4 дня, симптомы интоксикации – в среднем на 2,2 дня, симптомы поражения ЖКТ – на 1,9 дня, катаральные проявления в носоглотке – на 2,7 дня ($p < 0,05$). Соответственно, сокращался острый период заболевания в целом, составив в группе Анаферона детского 4,5 против 7,4 дня в группе плацебо. При приеме Анаферона детского иммунорегуляторный индекс сохранялся в пределах нормальных значе-

ний за счет повышения уровня CD4 клеток, а в группе плацебо выявлено его снижение за счет уменьшения CD3 и CD4 клеток. В группе детей, принимавших Анаферон детский, установлено достоверное повышение NK-клеток (CD16). При оценке иммунного статуса на 2–3-й день приема препарата также выявлено повышение исходно пониженной продукции индуцированных *in vitro* и сывороточных ИФН-альфа и ИФН-гамма с последующей их нормализацией и повышение уровня секреторного IgA ($p < 0,05$). В группе плацебо подобных изменений не выявлено, данные показатели оставались на исходном уровне. На фоне проводимой терапии аллергические реакции и нежелательные эффекты отсутствовали [13, 28].

Интерес представляют клинические исследования безопасности и эффективности Анаферона детского при сочетанном поражении респираторного тракта и ЖКТ энтеровирусной этиологии. Было доказано, что прием препарата существенно уменьшает выраженность диареи и симптомов интоксикации [29]. Например, в исследовании с участием 168 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с сочетанной симптоматикой, развившейся в первые 48 ч от начала болезни, включение в комплексную терапию Анаферона детского позволило добиться статистически значимого сокращения продолжительности всех симптомов заболевания [30].

Эффективность и безопасность Анаферона детского изучена не только при сочетанном поражении респираторного тракта и ЖКТ энтеровирусной этиологии, но и при других ОКВИ. Наиболее любопытными представляются результаты плацебо-контролируемого исследования, проведенного в детской инфекционной больнице №5 им. Н.Ф. Филатова (г. Санкт-Петербург) при участии НИИ гриппа [14, 31–33]. 100 детей в возрасте от 6 мес. до 10 лет с сочетанным поражением респираторного тракта и ЖКТ на фоне адено-, рота- и коронавирусной инфекции получали Анаферон детский в течение 7–14 дней в зависимости от клинической выраженности заболевания. 50 детей составили группу плацебо [14, 32]. Основным действием Анаферона детского является более быстрая ликвидация основных клинических проявлений – интоксикации в 2 раза, лихорадки, катарального и желудочно-кишечного синдрома в 1,5 раза [33]. При оценке влияния Анаферона детского на иммунный статус выявлены следующие изменения: повышение содержания Т-хелперов CD4, NK-клеток, IgA в носовом секрете и активности продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. Повышение уровня IgA отмечено у 72,6% детей, принимавших Анаферон детский, в то время как в группе плацебо – только в 32,9% случаев [32], так же как и его нормальные значения – 64,4 и 23,1% соответственно [14]. Улучшение местной защиты приводило к сокращению периода выделения обнаруживаемых методом иммунофлюоресценции антигенов вируса в носовых ходах, и, соответственно, при этом снижалась частота развития внутрибольничных инфекций в группе детей, принимавших Анаферон детский [32]. Также на фоне приема Анаферона детского отмечено повышение уровней общего сывороточного ИФН-альфа на 2–3-й день забо-

левания в 1,4 раза и ИФН-гамма – в 1,3 раза ($p < 0,05$) [14]. На 2–3-е сут. в группе Анаферона детского отмечено достоверное увеличение содержания в крови CD4 и CD16 клеток по сравнению с группой плацебо, где их уровень понижался или не изменялся [31, 32].

Анаферон детский рекомендован к применению в терапии не только ОКВИ вирусной этиологии, но и при кишечном иерсиниозе, псевдотуберкулезе, стафилококковых поражениях ЖКТ, а также ОКВИ смешанной этиологии [34–35]. Оценка клинической эффективности Анаферона детского в комплексной терапии ОКВИ вирусно-бактериальной этиологии преимущественно средней степени (65%) у 127 детей г. Барнаула в возрасте от 6 мес. до 12 лет показала достоверное уменьшение частоты стула в среднем в 2,3 раза ($p < 0,001$), продолжительности диареи – на 2,8 дня ($p < 0,05$), периода пониженного аппетита – на 1,1 дня ($p < 0,01$). Достоверные различия в кратности рвоты и стула, сроках нормализации характера стула и купирования симптомов интоксикации выявлены у детей старше 3 лет ($p < 0,01$). Причем эффективность терапии Анафероном детским достоверно отличалась от группы сравнения при применении препарата с 1–2-х сут. от начала заболевания. Таким образом, установлено достоверное положительное влияние Анаферона детского на течение ОКВИ вирусно-бактериальной этиологии, заключающееся в первую очередь в более быстром купировании диарейного и интоксикационного синдромов [35].

Таким образом, включение Анаферона детского в терапию ОКВИ у детей способствует сокращению продолжительности и уменьшению выраженности основных клинических симптомов со стороны как ЖКТ, так и респираторного тракта, а также быстрой санации организма от возбудителя ОКВИ. Клиническая эффективность Анаферона детского обеспечивается его противовирусным и иммуномодулирующим действием в острый период заболевания и сочетается с высокой безопасностью применения.

В ходе клинических исследований доказана и профилактическая эффективность Анаферона детского в отношении возбудителей ОКВИ [36–39]. Так, например, профилактический прием Анаферона детского детьми в возрасте 1–4 лет в течение 3 месяцев привел к снижению уровня общей заболеваемости ОКВИ в 1,5 раза, количества дней по болезни – в 1,4 раза, количества осложнений и тяжелых случаев, потребовавших интенсивной инфузионной терапии, – с 7,7 до 5,3%, а также снижение частоты случаев ОКВИ с 31,9 до 11,5%. На фоне лечения Анафероном детским установлено уменьшение частоты нарушений биоценоза кишечника с 15,9 до 3,9%. Случаев гастроэнтерита рота-аденовирусной этиологии зарегистрировано не было, а уровень заболеваемости ОКВИ, обусловленными *Shigella* и условно-патогенной флорой, снизился в 9,2 раза [36].

На ежегодной конференции Европейского общества детских инфекционных заболеваний в 2013 г. были представлены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследо-

вания, посвященного оценке эффективности Анаферона детского в профилактике внутрибольничной контаминации при ОКВИ у детей [37]. В исследовании приняли участие 86 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет, поступивших в стационар с диагнозом «ОКВИ», 46 из них получили Анаферон детский в течение 5 дней. Методом полимеразной цепной реакции исходно было установлено наличие РВИ у 85% пациентов в группе Анаферона детского и у 83% пациентов в группе плацебо. Также в 7% случаев в группе плацебо исходно выявлена смешанная сальмонеллезно-ротавирусная инфекция. На фоне 5-дневного приема Анаферона детского установлено уменьшение доли пациентов с вирусывыделением до 39% против 74% пациентов с вирусывыделением в группе плацебо. В то же время в группе плацебо на 5-й день отмечено увеличение доли детей с микст-инфекцией до 17%. Таким образом, продемонстрирован saniрующий эффект Анаферона детского и его способность предупреждать внутригоспитальную кросс-контаминацию.

На сегодняшний день с позиции доказательной медицины доказана терапевтическая эффективность Анаферона детского у детей начиная с 1-го месяца жизни в отношении рота-, энтеро-, калици- и коронавирусов как при моноинфекции, так и при ОКВИ смешанной этиологии

Результаты исследований профилактической эффективности Анаферона детского позволили включить препарат в методические пособия и рекомендации для врачей по неспецифической профилактике ОКВИ [38, 39]. Так, например, Анаферон детский рекомендован с профилактической целью при энтеровирусной инфекции сроком не менее 1–1,5 мес. в эпидсезон, а для контактных – сроком до 7 дней в лечебной дозе, затем 1 месяц – в профилактической дозе [38]. Методические рекомендации по ОКВИ г. Новосибирска содержат указание по применению Анаферона детского для неспецифической профилактики РВИ в организованных коллективах [39].

Анаферон детский доказал свою эффективность и в реабилитации пациентов после перенесенной ОКВИ, включая затянувшееся вирусноносительство [40]. В пособии по вирусным диареем у детей, подготовленном в Екатеринбурге, применение Анаферона детского рекомендовано в качестве реабилитационного вмешательства для предотвращения транзиторной иммунной недостаточности, развивающейся в результате перенесенной вирусной диареи [41]. Иллюстрацией высокой эффективности Анаферона детского при постдиарейных состояниях могут быть результаты проведенного в г. Ташкенте (Узбекистан) исследования с участием 78 детей в возрасте от 1,5 до 3,5 года. У всех детей наблюдалось постдиарейное состояние после перенесенной острой диареи за 3–6 мес. до включения в исследование. Анаферон детский в профилактической дозе полу-

чали 32 ребенка в течение 30 дней. Было установлено, что Анаферон детский способствует нормализации проявлений дисбиоза, улучшению параметров иммунного статуса. Так, Анаферон детский оказывал нормализующее действие на иммунорегуляторный индекс за счет положительного влияния на уровень CD3⁺, CD4⁺, CD20⁺ и CD8⁺ клеток. На фоне приема только Анаферона детского без применения пре- и пробиотиков отмечено уменьшение степени выраженности дисбиоза с улучшением качественного и количественного состава микробиома: увеличением количества бифидобактерий, нормализацией уровня лактобактерий, снижением в большинстве случаев грибов рода *Candida* [42].

Накопленный опыт и обширная доказательная база результатов проведенных исследований по изучению эффективности и безопасности Анаферона детского при острых вирусных инфекциях у детей, включая ОКВИ, позволили опубликовать ряд обзорных статей, среди которых наиболее интересным представляется материал с позиций доказательной медицины, посвященный оценке лечебной эффективности Анаферона детского при ОКВИ и ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом [43]. В обзоре приведены результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые можно считать «золотым стандартом» с позиций доказательной медицины. В ходе данных исследований было показано, что включение Анаферона детского в схему лечения смешанных вирусных инфекций респираторного тракта и ЖКТ (КВИ) и острых вирусных гастроэнтеритов (РВИ и калицивирусная инфекция) у детей на 1–2-й день от начала заболевания достоверно сокращало длительность лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, дисфункции ЖКТ и способствовало более быстрому выздоровлению и санации детей от возбудителя.

В заключение данного обзора следует сказать, что на сегодняшний день с позиции доказательной медицины доказана терапевтическая эффективность Анаферона детского у детей начиная с 1-го месяца жизни в отношении рота-, энтеро-, калици- и коронавирусов как при моноинфекции, так и при ОКВИ смешанной этиологии. Кроме того, продемонстрирована высокая профилактическая эффективность Анаферона детского в отношении ОКВИ, а также возможность эффективной реабилитации детей с постдиарейным синдромом. Анаферон детский, обладающий помимо этиотропного (противовирусного) действия иммуномодулирующими свойствами, позволяет эффективно решать клинические проблемы ОКВИ, ускоряя выздоровление пациентов и приводя к быстрому купированию основных симптомов заболевания, а также санации организма от возбудителя.

Большое количество клинических исследований различного уровня доказательности, свидетельствующих о высокой эффективности и безопасности Анаферона детского, и более 12 лет успешного назначения его врачами детям с вирусными инфекциями позволяют рекомендовать препарат к широкому применению у детей с ОКВИ.



ЛИТЕРАТУРА

- Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013. Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatrics*, 2016. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
- Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 3: 12-20.
- Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Амосова И.В., Гладченко Л.Н. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. *Интерферонотерапия. Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8), прил.: 31-34.
- Горелов А.В. Интерферонотерапия при острых кишечных инфекциях у детей (Актуальные вопросы интерферонотерапии в случае инфекционной патологии у детей). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 3: 49-50.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015: 206 с. http://rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf.
- Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.Н., Груничева Т.П., Каира А.Н., Брико Н.И. Распространенность и основные проявления заболеваемости ротавирусной инфекцией в различных регионах мира. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 4: 38-44.
- Imanishi J. Expression of cytokines in bacterial and viral infections and their biochemical aspects. *J Biochem.*, 2000, 127(4): 525-30.
- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*, 2015, 7(4): 10-22.
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: методические рекомендации. М., 2014: 36 с.
- Кондюрина Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации. *Практика педиатра*, 2015, февраль: 56-63.
- Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). *Журнал инфектологии*, 2015, 7(4): 23-31.
- Раздьяконова И.В. Клинико-иммунологическая характеристика калицивирусной инфекции у детей и тактика терапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009: 20 с.
- Мурадян А.Я. Роль коронавирусной инфекции в острой патологии респираторного тракта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005: 20 с.
- Дондурей Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007: 24с.
- Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы). *Поликлиника*, 2014, 6: 1-5.
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций. *Инфекционные болезни*, 2012, 10(3): 56-62.
- Gorelov A, Ploskireva A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of acute gastroenteritis in children. Mater. of 31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases. Milan, Italy: May 28-June 1, 2013.
- Dugina Y, Tarasov S, Elfimova U, Martyushev-Poklad A, Epstein O, Sergeeva S. Clinical efficacy of anaferon, a novel oral antibody therapeutic, in pediatric acute viral gastroenteritis. Mater. of 25th International Congress of Pediatrics «For the health and well-being of our children». Athens, Greece: August 25-30, 2007: 0526.
- Тхакушинова Н.Х., Соболева Н.Г. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лечебной эффективности анаферона детского). *Педиатрия*, 2012, 91(1): 63-67.
- Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Раздьяконова И.В., Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*, 2008, 7(4): 51-55.
- Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Кузнецова Н.Ф. и др. Ротавирусная инфекция: клинико-эпидемиологические особенности, опыт применения препарата Анаферон детский в комплексной терапии детей первого года жизни. *Практическая медицина*, 2015, 7(92): 138-144.
- Калугина Т.В., Аверьянов О.Ю., Малявина Т.Е. Оценка клинической и санационной эффективности препарата «Анаферон детский» при назначении его в комплексной терапии у детей первого полугодия жизни с ротавирусным гастроэнтеритом. *Полклиника*, 2012, 6: 1-2.
- Симованян Э.В., Колодяжная Н.М. Эффективность применения «Анаферона детского» при лечении ротавирусной инфекции у детей. Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 166.
- Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Бехтерева М.К., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е., Сироткин А.К. Клинико-иммунологическая эффективность препарата анаферон детский при калицивирусной инфекции у детей. *Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8): 35-38.
- Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Железникова Г.Ф., Раздьяконова И.В., Монахова Н.Е. Калицивирусная инфекция у детей: учебное пособие. СПб., 2008: 46 с.
- Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Сироткин А.К. Калицивирусная инфекция у детей: особенности клиники и терапии. Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 177-178.
- Мурадян А.Я., Осидак Л.В., Румель Н.Б. и др. Коронавирусная инфекция у детей. Матер. 3-го конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М., 2004: 159.
- Осидак Л.В., Мурадян А.Я., Румель Н.Б., Дриневский В.П. Коронавирусная инфекция (этиология, эпидемиология, клинико-лабораторная характеристика, противовирусная терапия): методические рекомендации. СПб., 2007: 64 с.
- Учайкин В.Ф. Энтеровирусные инфекции. Информационное письмо №7: информационное письмо. М., 2008: 12 с.
- Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Задонская А.В., Писарева М.М., Гладченко Л.Н. Энтеровирусная инфекция как причина острого сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов. Матер. XVI Росс. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». М., 2009: 432-433.
- Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей. *Детские инфекции*, 2006, 5(1): 55-60.
- Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Амосова И.В., Гладченко Л.Н. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. *Интерферонотерапия. Биол. экспр. биол. и мед.*, 2009, 148(8), прил.: 31-34.
- Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Голованова А.К., Сироткин А.К. Современный взгляд на желудочно-кишечный синдром при ОРВИ у детей. Применение «Анаферона детского». Матер. 4-го Конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». М., 2005: 66.
- Титова Л.В., Самодова О.В., Леонтьева О.Ю., Сафронова М.А., Буланова И.А. Острые кишечные инфекции у детей: учебное пособие. Архангельск, 2008: 86 с.
- Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е., Манченко С.М., Сидорова О.С. Применение анаферона детского в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(1): 65-68.
- Кудин М.В., Федоров Ю.Н., Свистунова Е.В., Ермолаева Е.И. Профилактическая эффективность анаферона детского в снижении острой кишечной и острой респираторной заболеваемости у детей специализированного дома ребенка. Матер. 3-го конгр. педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». М., 2004: 129.
- Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infections in children. Mater. of 31st Annual Meeting of the European society for paediatric infectious diseases. Milan, Italy: May 28-June 1, 2013.
- Поздеева О.С., Галимуллина Н.Н. Рекомендации по неспецифической профилактике энтеровирусной инфекции: информационное письмо. Ижевск, 2009: 2 с.
- Степанов В.В., Михеев В.Н. Клиника, эпидемиология, противозидемические мероприятия в очагах острых кишечных инфекций вирусной этиологии: методические рекомендации. Новосибирск, 2008: 9 с.
- Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: методические рекомендации. М., 2014: 36 с.
- Чащина С.Е., Сабитов А.У., Калугина Т.В. Вирусные диареи у детей. Пособие. Екатеринбург, 2011: 44 с.
- Ибадова Г.А., Атабекова Ш.Р., Рихситуллаева Ш.А., Ахмедова Х.Ю. Некоторые патогенетические аспекты постдиарейных состояний у детей и оптимизация терапии. *Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент*, 2011, 1-2: 62-166.
- Николаева И.В. Опыт применения Анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. Обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2013, 1: 8-12.