

© Коллектив авторов, 2004

Т.В. Казюкова<sup>1</sup>, Г.А. Самсыгина<sup>1</sup>, В.Л. Фомина<sup>2</sup>, А.Г. Мотина<sup>2</sup>,  
Л.К. Слепак<sup>3</sup>, Л.З. Ярова<sup>4</sup>, Н.Н. Шевченко<sup>2</sup>, Л.В. Кузьмина<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНАФЕРОНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ИЗ РАЗЛИЧНОГО СОЦИАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ

Кафедра детских болезней №1 РГМУ<sup>1</sup>, Морозовская детская клиническая больница<sup>2</sup>, Дом ребенка №25<sup>3</sup>, г. Москва;  
Дом ребенка Учреждения ГУИН г. Можайск Московской области<sup>4</sup>, РФ

До настоящего времени острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются одной из актуальных проблем здравоохранения и педиатрии, в частности, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости, составляя до 90% всей инфекционной патологии у детей [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млрд. больных ОРЗ. В России в 2000 г. было зарегистрировано 37 млн. 324 тыс. больных, половина из которых — дети. При этом ОРЗ наносят ущерб не только здоровью, но и государству в целом. Так, общие затраты во время только одной эпидемии гриппа составляют более 50 млрд. руб., а один случай респираторной инфекции обходится государству в 3000—5000 руб. [2—4].

Научные разработки последних лет, проведенные педиатрами, инфекционистами, эпидемиологами и врачами других специальностей, сталкивающимися в своей повседневной практике с больными ОРЗ, позволили выработать наиболее точное и развернутое определение острых заболеваний респираторного тракта [5]: «ОРЗ — группа инфекционных болезней, вызываемых различными возбудителями (наиболее часто вирусами и вирусно-бактериальными ассоциациями, бактериальными агентами и значительно реже грибами и простейшими) и имеющих сходные эпидемиологические и клинические особенности».

Основными возбудителями ОРЗ являются вирусы, на их долю приходится до 90% всех заболеваний у детей [1, 5]. Одним из самых актуальных является риновирус, который является причиной, по крайней мере, 25—40% всех вирусных заболеваний респираторного тракта [6, 7]. Известно свыше 100 серотипов риновируса, способных вызывать ОРЗ и у взрослых, и у детей. При риновирусной инфекции первичной областью поражения

являются слизистые оболочки назофарингеальной области. Размножение вируса сопровождается повышением продукции таких медиаторов воспаления, как кинины (брадикинин и простагландины), интерлейкины (ИЛ) 1 и 8, гистамин, активирующие 1-ю фазу воспаления. Наряду с риновирусами причинами ОРВИ являются аденовирусы, вирусы парагриппа, РС-вирус и, в период эпидемических вспышек, вирусы гриппа. Могут встречаться и другие возбудители (корона-, энтеро-, пикорно- и реовирусы).

В раннем детском возрасте весьма значительна роль РС-вирусной инфекции, которая может вызывать тяжелые заболевания, особенно у детей первого полугодия жизни. В более позднем возрасте она играет значительно меньшую роль, вызывая заболевания, в основном, у ослабленных и иммунокомпрометированных пациентов. При РС-вирусной инфекции отмечается гиперплазия и «подушкообразное» разрастание респираторного эпителия с последующим нарушением бронхиальной проводимости, что приводит к быстрому развитию таких серьезных осложнений, как бронхиолит и острый обструктивный бронхит [8]. В возрасте 3—5 лет повышается частота парагриппозной инфекции (вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов).

Немаловажную роль в развитии ОРЗ играет возраст ребенка. Так, ОРЗ, обусловленные вирусами гриппа и парагриппа, адено- и риновирусами, почти с одинаковой частотой встречаются во всех возрастных группах. В то время как у детей в возрасте до года наибольшую значимость в развитии инфекции верхних дыхательных путей имеют риновирус и РС-вирус [1, 2, 5].

Из бактериальных агентов наиболее частой причиной ОРЗ является *Mycoplasma pneumoniae*, которая вызывает выраженные проявления назофа-

рингита, сопровождающиеся гипертермией. Второе по значимости место среди бактериальных агентов занимает *Ch. pneumoniae*, а у детей первых месяцев жизни также и *Ch. trachomatis*. В среднем на долю бактериальных ОРЗ приходится немногим более 10% всех острых заболеваний респираторного тракта [6,8].

Хорошо известно, что дети первых месяцев жизни относительно редко болеют ОРЗ за счет пассивного иммунитета, переданного им от матерей, а наибольшая заболеваемость приходится на детей второго полугодия и первых 3 лет жизни. Здесь большую роль, наряду с падением пассивного иммунитета, играет увеличение числа контактов, особенно в детских коллективах. От 15 до 40% этих детей заболевают ОРЗ до 5—10 раз в год, составляя так называемую группу «часто болеющих детей» (ЧБД) [9,10]. Столь высокая заболеваемость, широкий спектр возбудителей и довольно тяжелые клинические проявления ОРЗ у детей раннего возраста требуют поиска новых подходов к лечению и разработки эффективных превентивных мероприятий наряду с широко признанной практикой проведения вакцинации противогриппозными вакцинами групп населения высокого риска. Уязвимой стороной вакцинопрофилактики являются ограниченный спектр этиотропного воздействия (главным образом, к различным штаммам вирусов гриппа) и необходимость заблаговременного (за 2—3 недели до контакта с инфекцией) вакцинирования.

Как известно, важным компонентом полноценного иммунного ответа на вирусную инфекцию является продукция интерферонов (ИФН) в организме. ИФН обладают многообразными контрольно-регуляторными функциями, направленными на поддержание иммунного гомеостаза. Помимо этого, хорошо известны противовирусные, антимикробные, антипролиферативные, гормоноподобные, иммуномодулирующие эффекты ИФН. Повышение продукции ИФН в ответ на вторжение вирусов является наиболее быстрой и ранней реакцией организма, значительно опережающей возникновение специфических иммунных реакций. Противовирусное действие ИФН осуществляется через систему внутриклеточного синтеза нуклеотидов при помощи ферментов и ингибиторов, вызывающих деградацию чужеродной генетической информации. Стимулируя клеточную резистентность, ИФН одновременно блокируют репликацию вирусной РНК, активируют макрофаги, естественные киллеры (НК-клетки). Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ , а иммунорегуляторные и антипролиферативные — у ИФН $\gamma$ . В сочетании с функциями ингибирования клеточных репродуктивных процессов достигаются высокая эффективность и универсальность действия ИФН, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов [10]. И толь-

ко ИФН $\gamma$  присущи такие специализированные функции, как активация макрофагов и индукция выработки провоспалительных монокинов (фактор некроза опухолей, ИЛ1 и ИЛ6) [10].

Отмечено, что у ЧБД и у детей с проявлениями аллергии имеет место недостаточная или быстро истощающаяся выработка ИФН [11]. Не случайно поэтому в настоящее время в качестве дополнительных лекарственных средств, предлагаемых для профилактики и терапии ОРЗ у детей раннего возраста, особенно ЧБД, используют натуральные ИФН (интерферон человеческий, лейкоинтерферон) и рекомбинантный ИФН $\alpha$ 2а (реаферон) [5]. В последнее время получили распространение рекомбинантные ИФН $\alpha$ 2b — гриппферон (для интраназального применения у детей старше 1 года) [5, 12] и виферон (ректальные свечи на основе масла какао), в составе которого, помимо ИФН $\alpha$ 2b, содержатся витамины Е и С [5, 12, 13]. Виферон может использоваться даже у новорожденных и недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 недель. Он хорошо переносится детьми, побочные эффекты регистрируются крайне редко. К рекомбинантным ИФН, как правило, не образуются антитела, нейтрализующие действие собственных ИФН. Единственным противопоказанием к применению виферона является повышенная чувствительность к маслу какао [13, 14]. В педиатрической практике также применяют человеческий фибробластный ИФН $\beta$ , иммуномодулирующее действие которого обусловлено активацией фагоцитоза, синтеза антител и лимфокинов. Он используется при острых, хронических и рецидивирующих кератоконъюнктивитах аденовирусной и герпетической этиологии [5,10].

Вместе с тем, многолетние исследования по изучению эффективности экзогенных ИФН показали, что при длительно протекающих заболеваниях, многократном введении или применении больших доз экзогенных ИФН, в организме происходит образование антиинтерфероновых антител, нейтрализующих эндогенные ИФН. Кроме того, примерно у 1,5% пациентов экзогенные ИФН вызывают нежелательные побочные эффекты (гриппоподобный синдром, депрессия, угнетение костно-мозгового кроветворения и др.), имеющих в большинстве случаев обратимый характер [10, 15].

Это явилось предпосылкой к созданию нового класса препаратов — индукторов синтеза эндогенных ИФН, стимулирующих выработку ИФН под контролем физиологических регуляторных механизмов, защищающих организм от перенасыщения ИФН [15, 16]. Эти препараты стимулируют продукцию  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ ИФН иммунокомпетентными клетками крови и эпителиальными клетками. После их введения титры ИФН в сыворотке крови достигают 60—80 ЕД/мл и выше. Индукторы ИФН состоят из низкомолекулярных (амиксин, арбидол, камедон, циклоферон, неовир) и высокомоле-

кулярных (амплиген, полудан, полигуацил) соединений как природного, так и химического происхождения. Однако многие из них имеют возрастные ограничения. Так, например, амиксин, камедон, амплиген, полудан и полигуацил используют только у детей школьного возраста. Арбидол может применяться в возрасте старше 2,5 лет. В связи с этим особое внимание привлекают препараты, обладающие регулирующим воздействием на эндогенные индукторы ИФН человека в сверхмалых дозах. К ним относится отечественный препарат «Анаферон детский» (НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва), который представляет собой сверхмалые дозы антител к ИФН $\gamma$  человека и предназначен для лечения и профилактики ОРЗ вирусной этиологии у детей. Поскольку при ОРВИ, особенно у ЧБД, довольно часто обнаруживают нарушения интерферонового статуса, нам представлялось целесообразным проведение изучения клинической эффективности Анаферона в профилактике и лечении ОРВИ у детей раннего возраста, находящихся в условиях высокого риска заболеваемости в силу различных социальных условий жизни.

Изучение клинической эффективности Анаферона детского проводили во время сезонной вспышки повышенной заболеваемости ОРЗ — с ноября 2003 г. по март 2004 г. В исследование были включены 288 детей (147 девочек и 141 мальчик) в возрасте от 4 мес до 3 лет 2 мес. В зависимости от социального статуса были сформированы 4 группы. В 1-ю и 4-ю группы вошли дети, госпитализированные по поводу различных (сопоставимых по нозологии) заболеваний в отделения (совместно с матерями) Морозовской детской клинической больницы (МДКБ). Сразу при поступлении в стационар одним детям с профилактической целью назначали Анаферон (1-я группа), а другим («через одного») — препарат не назначали (4-я группа — группа сравнения). В исследование не включали пациентов, поступавших в тяжелом состоянии, с токсико-аллергическими и аллергическими реакциями, гематологическими заболеваниями. 2-ю

группу составили дети из Дома ребенка № 25 г. Москва, 3-ю — из Дома ребенка Учреждения ГУИН г. Можайск Московской области. Дети 1-й группы в течение 1—1,5 месяцев, а во 2-й и 3-й группах в течение 3 месяцев ежедневно получали профилактическую дозу Анаферона (1 таблетка, растворенная в 5 мл теплой кипяченой воды, 1 раз утром натощак). Всего в программе клинического исследования эффективности Анаферона участвовали 216 детей. Возрастной и количественный состав детей был сопоставим в каждой из исследованных групп (см. таблицу).

Сравнительный анализ клинической эффективности Анаферона проводили *post factum* на основании историй болезни (1-я и 4-я группы) и историй развития детей (2-я и 3-я группы).

Среди детей 1-й и 4-й групп, находившихся в стационаре (141 ребенок), на 3—7 сутки пребывания в отделении заболели ОРЗ 30 (27,3%) пациентов. Причем 9 (30%) из них составили дети 1-й группы, получавшие Анаферон, и 21 (70%) — дети 4-й группы ( $p < 0,01$ ), которым превентивно Анаферон не назначали (рис. 1).

При присоединении ОРВИ в течение первых суток заболевания детям назначали лечебную дозу Анаферона (по 1 табл. 4 раза/сут). При этом в 17 случаях (среди них 8 детей 1-й группы) из 30 (56,7%) отмечено «абортное» течение ОРЗ в течение 2—3 дней, в остальных случаях ОРЗ протекало без осложнений, его длительность составляла 7—8 дней.

Среди детей 2-й и 3-й групп (147 детей) на протяжении 3 месяцев приема Анаферона заболели ОРЗ (однократно) 20 (13,6%) детей, причем во 2-й группе их было в 2 раза больше, чем в 3-й (рис. 2).

В первые сутки болезни всем заболевшим детям назначали лечебную дозу Анаферона, что оказалось довольно эффективным: у подавляющего числа (80%) пациентов заболевание носило «абортный» характер (9 детей из 2-й и 7 — из 3-й группы), а у 4 детей из 2-й группы ОРЗ протекало 7—9 дней в неосложненной форме.

Таблица

Характеристика групп обследованных детей

Группы детей и учреждение, в котором проводилось исследование	Возраст детей			
	4—12 мес	13—24 мес	2—3 года	Всего
1-я группа — МДКБ	31 (45%)	25 (36,2%)	13 (18,8%)	69 (24%)
2-я группа — Д/р № 25	29 (43,3%)	24 (37,8%)	14 (18,9%)	67 (23,3%)
3-я группа — Д/р ГУИН	38 (47,5%)	26 (32,5%)	16 (20%)	80 (27,7%)
4-я группа — МДКБ (сравнения)	32 (44,4%)	26 (36,1%)	14 (19,5%)	72 (25%)
Итого	130 (45,1%)	101 (35,1%)	57 (19,8%)	288 (100%)

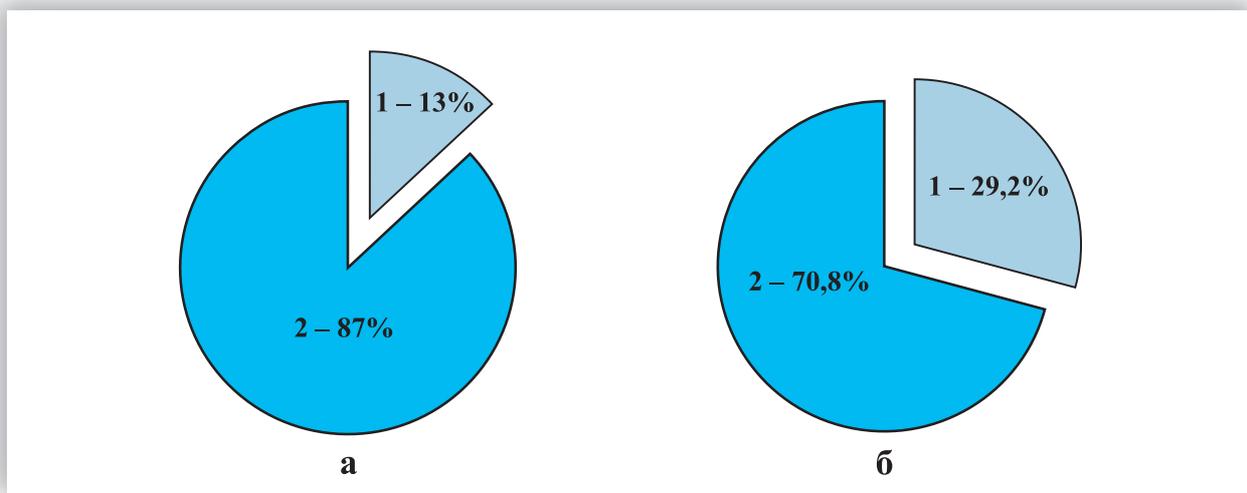


Рис. 1. Заболеваемость ОРЗ в условиях стационара среди детей, получавших (а) и не получавших (б) Анаферон. Здесь и на рис. 2: 1 — болели ОРЗ, 2 — не болели ОРЗ.

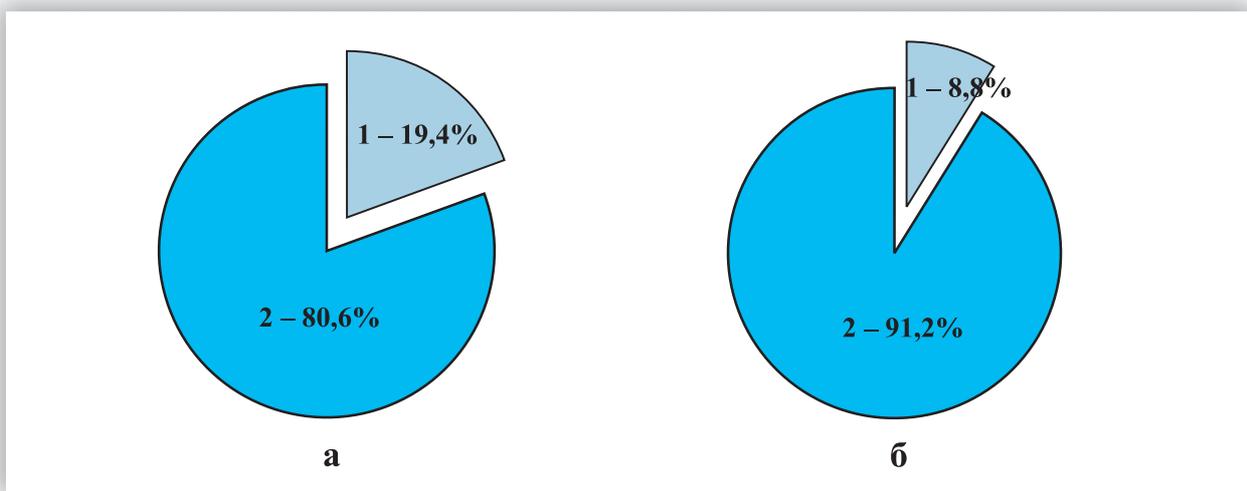


Рис. 2. Заболеваемость ОРЗ среди детей Д/р № 25 (а) и Д/р ГУИН (б).

Дети 1-й, 2-й и 3-й групп, превентивно получавшие Анаферон, но заболевшие ОРЗ (29 детей 13,4%), в подавляющем большинстве были в возрасте 5—10 месяцев жизни. В то время как среди пациентов 4-й группы, не получавших Анаферон и заболевших ОРЗ в стационаре (21 ребенок — 29,2%), заболеваемость была примерно одинаковой у детей как первого, так второго годов жизни (рис. 3).

Можно предположить, что высокая инфекционная заболеваемость среди детей конца первого года жизни, госпитализированных в стационар, подтверждает известные факты, что пассивный иммунитет (за счет трансплацентарно полученных материнских антител) к этому возрасту постепенно «угасает», а активность собственных иммунных механизмов еще не столь высока. Поэтому встреча с большим

количеством инфекционных агентов и значительное увеличение числа контактов за счет поступления в стационар приводят к высокой вероятности нозокомиального инфицирования.

Сравнительный анализ показал, что превентивный прием Анаферона в 2,3 раза снизил частоту заболеваемости ОРЗ среди госпитализированных детей, однако именно дети второго полугодия жизни оказались наиболее «уязвимыми» для вирусных инфекций. Можно предположить, что в данном возрастном периоде жизни регуляторные механизмы индукции эндогенных ИФН, а, возможно, и сам процесс интерферогенеза не столь чувствительны к терапии сверхмалыми дозами. Вероятно также, что длительность применения препарата ( $3,7 \pm 1,8$  дня) была недостаточной для синтеза и

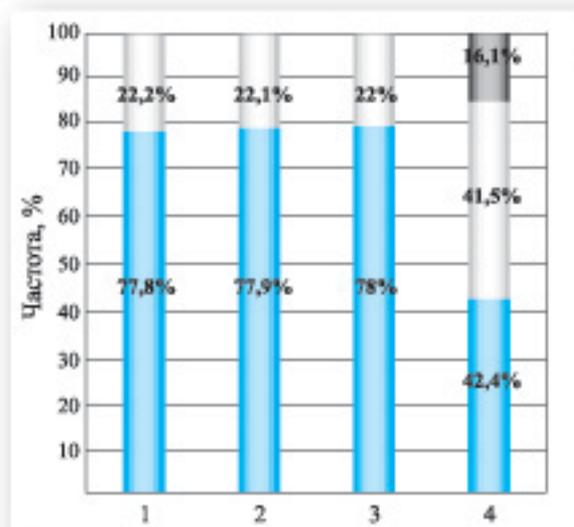


Рис. 3. Возрастная структура детей, заболевших ОРЗ, в зависимости от их социального статуса.

1 — 1-я группа, 2 — 2-я группа, 3 — 3-я группа, 4 — 4-я группа, ■ 4—12 мес, □ 13—24 мес, ▒ 2—3 мес.

выработки необходимого количества ИФН у этих детей.

Наименьший процент заболевших ОРЗ (8,8%) отмечен нами среди детей, находящихся в условиях «закрытого» дома ребенка (3-я группа), что, по всей вероятности, обусловлено весьма ограниченным числом контактов (постоянный медицинский персонал и матери, которые допускаются к детям 5—7 раз в сутки для кормления и гуляний), врачебным осмотром матерей перед каждым посещением ребенка, длительным периодом грудного вскармливания — до 10—15 месяцев жизни (более 75% детей).

Среди детей, находящихся в условиях Д/р № 25, мы не получили столь высоких показателей превентивного клинического эффекта Анаферона: заболеваемость ОРЗ у них составила 17,9%. Вероятным объяснением данного факта могут служить два

предположения: 1) практически все дети с рождения лишены вскармливания материнским молоком, богатым естественными факторами специфической (IgG) и неспецифической защиты (лизоцим, комплемент, лактоферрин, пропердин и др.); 2) опекуны (имеющиеся у части детей) на «выходные дни» забирают малышей домой, где зачастую социальные и санитарно-гигиенические условия соблюдаются недостаточно, а контакты детей резко увеличиваются. Косвенным подтверждением этого является пиковое увеличение инфекционной заболеваемости после возвращения детей в дом ребенка (понедельник — вторник).

Итак, нами проведено изучение клинической эффективности Анаферона детского в различных детских коллективах, значительно отличающихся друг от друга по социальному статусу. Конечно, для более доказательных выводов необходимо проведение рандомизированных исследований, включающих плацебо-контроль. Вместе с тем, выполненный нами клинико-статистический анализ по использованию Анаферона детского у детей раннего возраста в период сезонной вспышки ОРЗ позволяет сделать следующие предварительные выводы. Анаферон детский, содержащий сверхмалые дозы антител к ИФН<sub>у</sub> человека, продемонстрировал достаточный уровень клинической эффективности (87%) при использовании его с целью профилактики ОРЗ у детей раннего возраста и может использоваться с превентивной целью в период сезонной вспышки заболеваемости ОРЗ. У детей не было выявлено каких-либо осложнений, побочных или нежелательных эффектов при профилактическом или лечебном применении препарата. При профилактическом использовании Анаферона (во время сезонной вспышки ОРЗ) более высокая заболеваемость ОРЗ отмечена у детей Д/р № 25 (17,9%), что в 2 раза выше, чем в Д/р ГУИН (8,8%). Это свидетельствует о том, что наряду с медикаментозной профилактикой ОРЗ немалое значение имеют и другие факторы (состояние противoinфекционной защиты, условия содержания детей).

Т.В. Казюкова, Г.А. Самсыгина, В.Л. Фомина, А.Г. Мотина,  
Л.К. Слепак, Л.З. Ярова, Н.Н. Шевченко, Л.В. Кузьмина

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО  
ДЕЙСТВИЯ АНАФЕРОНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА  
ИЗ РАЗЛИЧНОГО СОЦИАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ**

**ЛИТЕРАТУРА**

- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М., 1998. — 809 с.
1. Шаханина И.Л. // Здоровоохран. — 1998. — № 9. — С. 169—172.
  2. Шарипова И.С., Фельдблюм И.В., Ромашова Л.В. и др. // Вакцинация. — 1999. — № 5. С. 8-9
  3. Hortal M., Suarez A., Deleon C. et al. // Rev. Inst. Med. Trop. (San Paulo). — 1994. — Vol. 3. — P. 255—264.
  4. Острые респираторные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика (Согласительный Документ). Союз педиатров России. — М., 2002. — 92 с.
  5. Bartlett J.G. // Management of respiratory tract infection. — 3<sup>rd</sup> ed. — Philadelphia, 2001. — P. 178—182.
  6. Badger G.F., Dingle J.H., Feller A.E. // Am. J. Hyg. — 1953. — Vol. 41. — P. 98—102.
  7. Феклисова Л.В., Новокшонова В.А., Шебекова В.М. и др. // Педиатрия. — 1995. — №1. — С. 23—27.
  8. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 164 с.
  9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. — М., 1996. — 148 с.
  10. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей. / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — М., 2001. — 68 с.
  11. Тузанкина И.А. Клинико-иммунологические подходы к формированию групп часто болеющих детей и эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексе группоспецифических реабилитационных мероприятий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1992. — 26 с.
  12. Малиновская В.В. // Intern. J. Immunorehabilit. — 1998. — С. 76—84.
  13. Малиновская В.В., Захарова И.Н., Коровина Н.А. // Междунар. журнал мед. практики. — 2000. — № 6. — С. 71—73.
  14. Interferons. // Series Scient. Com. / Ed. Gresser I. — London, 1983—1987. — Ser. №№ 5-9.
  15. Burke D.C., Morris A.G. // Molecular Biology to Clinical Application. — Society for General Microbiology (Symp. 35). — Cambridge, 1983.