© Самсыгина Г.А., 2008

Г.А. Самсыгина

АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Анаферон детский – оригинальный отечественный препарат был разработан учеными компании Материа Медика совместно с сотрудниками НИИ фармакологии Сибирского отделения РАМН. Анаферон детский относится к группе иммуномодуляторов и обладает противовирусной актив-

ностью. Препарат производится компанией-разработчиком (НПФ «Материа Медика Холдинг», регистрационный № Р N000372/01) с конца 2002 г.

К настоящему времени прошло уже более 5 лет, как препарат используется в педиатрической практике. За эти годы накоплен значительный опыт применения анаферона детского, с которым стоит познакомиться широкому кругу педиатров.

Действующим веществом препарата являются сверхмалые дозы антител к γ-интерферону (ИФНγ) человека. Анаферон детский производится по технологии, которая используется при производстве гомеопатических препаратов, что позволяет использовать действующее вещество в сверхмалых дозах, при условии сохранения высокой биологической активности препарата.

Анаферон детский проявляет свои эффекты через влияние на систему эндогенных интерферонов и экспрессию функционально сопряженных с интерферонами цитокинов – ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10. Так же, как и другие препараты, реализующие свои эффекты через интерфероны (прежде всего индукторы интерферонов), анаферон детский способствует выработке эндогенных интерферонов α и γ (ИФНα и ИФНγ). Однако у анаферона детского преобладает влияние именно на поздний ИФН (ИФНγ). Вместе с тем в отличие от классических индукторов ИФН, которые оказывают влияние на все показатели интерферонового статуса (уровень сывороточного ИФН, спонтанная продукция, стимулированная/индуцированная продукция), анаферон детский, по некоторым наблюдениям, оказывает более выраженное влияние на индуцированную продукцию ИФН. Как показали доклинические испытания, анаферон детский активизирует функции Т-эффекторов и Т-хелперов, повышает функциональный резерв клеток, участвующих в иммунном ответе, увеличивает продукцию защитных антител (включая SIgA) и восстанавливает функциональную активность фагоцитов и NK- клеток. Являясь индуктором смешанного Th1- и Th2-типа иммунного ответа, анаферон нормализует (модулирует) баланс Th1/Th2-активностей. Результатом комплексного влияния на систему противоинфекционной защиты является способность анаферона детского снижать концентрацию вируса в пораженных тканях [1–6].

Данная статья содержит краткий обзор результатов основных клинических исследований эффективности и безопасности анаферона детского в лечении и профилактике вирусных инфекций у детей.

Следует отметить, что в настоящее время не все исследования, посвященные отечественным препаратам, в полной мере отвечают всем принципам доказательной медицины и относятся к высшей степени доказательности (уровень А). Вместе с тем если проанализировать доказательную базу анаферона детского, то можно отметить следующее. Препарат с момента выпуска был апробирован на базах более чем 30 научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений. Практически все исследования, проводимые по изучению эффективности и безопасности анаферона детского в педиатрической практике, являлись сравнительными, рандомизированными и носили проспективный характер. Примерно в половине всех работ применялись методы маскирования (простые и двойные слепые плацебо-контролируемые). При изучении профилактических эффектов отмечался больший объем групп (50–100 и более человек в каждой группе).

Необходимо также отметить, что по каждому из направлений применения анаферона детского имеется тенденция к повторному проведению исследований в нескольких регионах силами независимых научно-исследовательских коллективов, что, несомненно, повышает достоверность получаемых результатов.

При исследовании профилактической эффективности препарат назначали по 1 табл. 1 раз в сутки. Продолжительность приема составляла от 40 до 90 дней. Профилактическую эффективность оценивали по влиянию препарата на частоту заболеваемости (доля заболевших детей, доля детей, перенесших многократные эпизоды ОРВИ, среднее число эпизодов ОРВИ в группах).

При исследовании лечебной эффективности анаферона детского препарат назначали по лечебной схеме (первые 5 приемов – по 1 табл. каждые 30 мин, затем по 1 табл. 3 раза в день – всего 8 приемов за первые сутки терапии, в последующие дни – 1 табл. 3 раза в день) в сочетании с традиционной терапией. Минимальная продолжительность лечебного курса составляла 5 дней и зависела от типа вирусной инфекции и тяжести заболевания. Пациенты включались в исследование в острый период заболевания при наличии яркой клинической симптоматики. Эффективность лечения оценивали по длительности основных клинических проявлений заболевания (средняя продолжительность симптоматики в группах); у части пациентов исследовали показатели иммунного и интерферонового статуса.

Учитывая противовирусную и иммуномодулирующую активность анаферона детского, он первоначально был апробирован как средство неспецифической профилактики и лечения самых массовых среди детей инфекций – ОРВИ и гриппа. В исследованиях, проводившихся в сезон подъема респираторной заболеваемости, были включены дети, посещающие организованные коллективы, а также находившиеся в стационаре [7–17].

Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование профилактической эффективности анаферона детского, проведенное в двух центрах (на базах РГМУ и НИИ гриппа РАМН), показало, что применение препарата сокращает заболеваемость респираторными инфекциями в 2,3 раза по

сравнению с детьми, получающими плацебо (число детей в основной/контрольной группах – (104+100)/(100+100), p<0,05). Кроме того, при профилактическом применении препарата в 1,7–2 раза реже встречались ОРВИ с бактериальными осложнениями (гнойный ринит, средний отит) [2, 3, 10, 18, 19].

В работе Т.В. Казюковой и соавт. [15] исследовалась эффективность неспецифической профилактики анаферoном детским внутрибольничных ОРВИ у пациентов, поступивших в боксированное отделение патологии детей раннего возраста Морозовской детской клинической больницы г. Москвы. Полученные данные сравнивались с результатами учета заболеваемости ОРВИ среди детей, находившихся в этом же отделении и не получавших анаферон детский. В ходе исследования было отмечено отчетливое профилактическое действие препарата. Среди детей, поступивших в стационар и получавших анаферон детский (n=69), заболеваемость ОРВИ составила 13%, тогда как среди детей, не получавших анаферон детский (n=72), заболеваемость составила 29,2%, т.е. была в 2,3 раза выше (значимость различий между долями оценивали с помощью точной оценки критерия χ^2, p=0,0121).

Эпидемиологические исследования, посвященные неспецифическому профилактическому эффекту анаферона детского по отношению к ОРВИ, были проведены в Москве на базах РГМУ, РМАПО и центра Госсанэпиднадзора и в Волгограде [2, 5, 10, 11, 13, 14, 17, 20–22]. Полученные данные совпадают с приведенными выше результатами.

Лечебный эффект анаферона детского при ОРВИ и гриппе исследовался в ряде работ, в том числе на базе детского отдела НИИ гриппа РАМН г. Санкт-Петербурга, на базах РГМУ, РМАПО г. Москвы, ВолГМУ в г. Волгограде [2, 5, 14, 18, 20–23].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в НИИ гриппа РАМН (численность основной/контрольной групп – 60/45 и 60/121 человек), анаферон детский статистически значимо сокращал выраженность основных симптомов гриппа у детей. Так, продолжительность гипертермии составила 2,25±0,13 дня против 3,67±0,12 дня в контроле (p<0,05). Согласно данным вирусологического обследования больных детей, анаферон детский оказался эффективным при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), а также в случае микстинфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [5, 18, 19].

Включение анаферона детского в схему лечения пациентов со стенозирующим ларинготрахеобронхитом (СЛТБ), возникшим на фоне ОРВИ (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) способствовало не только более быстрому купированию симптомов ОРВИ, но и уменьшению продолжительности и тяжести симптомов СЛТБ. При этом продолжительность лихорадки и других проявлений синдрома интоксикации в основной группе детей была короче в 1,8 раза, а явлений ларингита – в 1,4 раза (p<0,05). У больных СЛТБ, которым анаферон детский применялся совместно с антибиотикотерапией, также достоверно уменьшалась продолжительность клинических симптомов, в этой группе длительность курса антибиотикотерапии была значимо менее продолжительной [24].

Следует отметить, что анаферон детский также оказался эффективным при терапии инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (RS-вирус), которые чаще других ОРВИ сопровождаются осложнениями со стороны нижних дыхательных путей [23].

Способность анаферона детского индуцировать синтез эндогенных ИФН, обладающих универсально широким спектром противовирусной активности, обеспечила возможность применения препарата для лечения острых кишечных вирусных инфекций (ОКВИ). Эффективность анаферона детского в комплексной терапии ОКВИ, вызванных калицивирусами, ротавирусами и коронавирусами, оценивали в рамках трех рандомизированных контролируемых клинических исследований. При этом работы, проведенные в отношении калицивирусной инфекции и инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов (рота-, коро-, аденовирусная инфекции), проводились в виде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Включение анаферона в стандартную терапию ОКВИ статистически значимо сокращало длительность основных симптомов заболевания: лихорадки, диареи и рвоты [25–28]. Так, в работе, проведенной сотрудниками НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) (численность основной/группы плацебо – 100/50 человек), было показано, что продолжительность интоксикации и гипертермии сокращалась на 4 суток, катаральных симптомов (насморк, кашель) – на 2 суток, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, разжижение стула) – на 3 суток [27].

Помимо применения анаферона детского для профилактики и лечения таких широко распространенных вирусных инфекций, как респираторные и кишечные, ряд работ посвящен оценке эффективности данного препарата и при других вирусных инфекциях. Так, результаты включения анаферона детского в схемы лечения инфекционного мононуклеоза (ИМ) можно проанализировать по результатам нескольких исследований [28–34].

ИМ вызывается вирусом герпеса человека 4-го типа или вирусом Эпштейна–Барра, который распространен повсеместно, передается аэрозольным путем и поражает до 80–92% всего населения Земли. Большинство людей (около 60%) инфицируется вирусом Эпштейна–Барра в молодом возрасте, в первые 20 лет жизни, причем в первые 3

года жизни инфицируются подавляющее большинство из них. Большинство детей при этом переносят, к счастью, стертые формы ИМ, но часть детей страдают тяжелыми формами.

Вирус Эпштейна–Барра поражает в основном клетки эпителия верхних дыхательных путей, клетки пищеварительного тракта и нейтрофилы периферической крови. Но наряду с этим важной особенностью ИМ является то, что вирус Эпштейна–Барра поражает В-лимфоциты через специфический рецептор CD21, а также дендритные клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD21 [35, 36]. Поэтому иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер, касаясь как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета.

Чуйковой К.И. и соавт. [30] было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности анаферона детского при тяжелом ИМ. Оно показало, что у больных, которые получали анаферон детский, отмечалось достоверное уменьшение продолжительности основных симптомов заболевания. В частности, достоверно быстрее исчезали симптомы ангины, мезаденита, увеличение лимфатических узлов, печени. Характерно, что у детей, получавших анаферон, отмечалось достоверно сниженное количество атипичных мононуклеаров в крови.

Фомин В.В. и соавт. [29, 32] в открытом сравнительном исследовании показали, что при тяжелом ИМ отмечается достоверное увеличение CD3, CD8, CD16, уровня IgM, IgG, IgA и ЦИК, увеличение фагоцитарной активности моноцитов, а также увеличение спонтанной и стимулированной экспрессии ИЛ2, ИЛ4, ИФНγ и ИФНα на CD3-лимфоцитах. На фоне лечения анафероном в период ранней реконвалесценции отмечены достоверно более низкие уровни IgG и ЦИК и выявлено перераспределение соотношения экспрессии цитокинов в сторону повышения спонтанной и стимулированной экспрессии ИЛ2 и спонтанной экспрессии ИФНγ, а индекс поляризации иммунного ответа имел положительное значение, что свидетельствует о переключении иммунного ответа с гуморального на клеточно-опосредованный механизм.

Анаферон детский был использован также при лечении такой вирусной инфекции, как ветряная оспа (ВО) [35, 36]. Применение анаферона детского для лечения ВО, согласно данным двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования (численность основной/контрольной групп – 136/100 детей), сокращает в 2 раза период гипертермии, способствует уменьшению периода зуда и появления новых высыпаний, снижает потребность в антибактериальной терапии

Сотрудниками НИИ детских инфекций (Скрипченко Н.В. и соавт.) было исследовано применение анаферона детского в качестве средства экстренной профилактики клещевого энцефалита (КЭ) [37, 38]. Известно, что после укуса клеща в связи с отсутствием массовой иммунизации населения в эндемичных районах показана экстренная профилактика КЭ. Профилактика проводится противоклещевым иммуноглобулином отечественного или австралийского производства. Но имеется ряд противопоказаний для использования иммуноглобулина. Это ограниченные сроки его применения (для отечественного препарата не более 72 ч после присасывания клеща, для австралийского – 96 ч); введение иммуноглобулина противопоказано пациентам с предшествующей аллергической реакцией на введение белковых препаратов крови и др. Кроме того, введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител.

В связи с этим Скрипченко Н.В. и соавт. [37, 38] была предложена профилактика КЭ путем применения препарата анаферон детский. В исследовании принимало участие 403 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, обратившихся в НИИ детских инфекций по поводу укуса клеща. По данным исследования у детей, принимавших анаферон детский, случаев КЭ отмечено не было, тогда как в группе, получавшей традиционную профилактику противоклещевым иммуноглобулином, заболело 6 детей. При этом только у одного пациента из основной группы методом ПЦР был выявлен антиген вируса КЭ, а в группе контроля антиген выявлялся у 44% пациентов, причем у части детей антиген определялся на протяжении 6 месяцев. При изучении интерфероногенеза у детей основной группы установлено достоверное увеличение уровня ИФНγ до 30,6±0,12 МЕ/мл по сравнению с исходными значениями (1,6±0,05 МЕ/мл). В группе сравнения существенной динамики интерфероногенеза не наблюдалось. Исследователями было отмечено, что применение анаферона детского в качестве средства экстренной профилактики, является перспективным направлением для включения в алгоритмы профилактики КЭ.

Таким образом, отечественный препарат анаферон детский, представляющий иммуномодулятор с выраженной противовирусной активностью, хорошо зарекомендовал себя как профилактическое и лечебное средство. Необходимо подчеркнуть сочетание положительных свойств анаферона детского, к которым относятся следующие:

- высокая безопасность;
- способность препарата оказывать модулирующее влияние на систему ИФН и иммунную систему, восстанавливать баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа;
- практически полное отсутствие противопоказаний к его применению;
- способность сокращать количество бактериальных осложнений.

Все это позволило использовать анаферон детский для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей из групп риска по развитию ОРВИ и их

осложнений. К данным группам можно отнести детей с наличием вторичных иммунодефицитных состояний, а также детей с сопутствующей патологией, ограничивающей возможность применения фармакотерапевтических способов профилактики ОРВИ.

Прослеживается три направления работ по применению анаферона детского у детей из данных групп риска. Первое направление касается применение анаферона детского у детей с атопической патологией. Данная категория пациентов часто подвержена респираторной заболеваемости из-за функциональных нарушений иммунного ответа, развивающегося по так называемому фетальному типу, с преобладанием ответа по Th2-пути, характеризующихся повышенной выработкой IgE и снижением синтеза ИФНγ. Эпизоды ОРВИ, а также персистенция патогенных вирусов в рото- и носоглотке способствуют обострению атопической нозологии.

Выбор лекарственных препаратов для профилактики ОРВИ у пациентов, страдающих атопическими заболеваниями, весьма труден. Необходимость максимально эффективной защиты данных пациентов от ОРВИ может требовать длительной профилактики, по возможности перекрывающей по продолжительности эпидпериод. На практике многие препараты невозможно назначать длительными курсами, часть препаратов противопоказана при атопических заболеваниях, имеются и возрастные ограничения.

Изучение эффективности анаферона у детей, страдающих атопическими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, было проведено на базах Научного Центра здоровья детей и подростков (Москва), СибГМУ (Томск), НГМУ (Новосибирск), ЧелГМА (Челябинск) [11, 12, 28, 35–42]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Томске (численность основной/контрольной групп – 40/26), оценивали способность анаферона детского влиять на заболеваемость ОРВИ среди детей 2–7 лет, страдающих бронхиальной астмой (БА легкая интермиттирующая, БА легкая персистирующая, БА средней тяжести) [12, 42]. Согласно полученным результатам, среднее число ОРВИ в основной группе составило 0,63±0,01 против 1,35±0,02 в группе плацебо-контроля ($p<0,05$). Среднее число обострений БА в основной и контрольной группах оказалось 0,43±0,08 и 0,88±0,015 соответственно ($p<0,05$). При этом у подавляющего числа детей основной группы обострений БА либо не было совсем, либо за период наблюдения (3 месяца) оно было зафиксировано 1 раз (62,5% и 32,5% соответственно). В то время как в группе контроля обострений не было лишь у 9 детей (34,6%), а однократные обострения были зарегистрированы у 11 детей (42,3%).

Согласно другим исследованиям, на фоне профилактического применения анаферона детского заболеваемость ОРВИ снижается в 3,3 раза, частота обострения атопических заболеваний значительно снижается (аллергический ринит – в 2 раза, БА – в 3,8 раза и атопический дерматит – в 3,2 раза) [11, 35, 39].

Вторым значимым направлением является применение анаферона детского в профилактике и лечении ОРВИ, а также реабилитации часто болеющих детей (ЧБД). Эффективность препарата у данной группы детей исследовали в Москве на базе РМАПО, ЦГСЭН, в Ростове на базе РостГМУ, в Томске на базе СибГМУ, в Воронеже на базе ВГМА, в Кемерово на базе КГМА в ходе сравнительных исследований, в ряде случаев проводившихся с плацебо-контролем [7–9, 11, 13, 26, 43–45]. Так, согласно результатам простого слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Кемерово, из основной группы ($n=33$) ни разу не заболели 39,4%, в то время как в контрольной группе ($n=20$) не болели лишь 10% ($p=0,021$). В основной группе преобладали однократно перенесенные случаи ОРВИ, а в контрольной группе большая доля детей перенесла 2 и более эпизодов ОРВИ – 35% (в основной группе более 2 раз никто не болел). При анализе клинических проявлений ОРВИ в группах были отмечены статистически значимые различия в продолжительности температурной реакции (1,2±0,3 и 2,3±0,4 дня), продолжительность катаральных явлений и заболевания в целом также значимо различалась на 2–3 суток ($p<0,05$) [8, 26].

Еще одним важным направлением является применение анаферона детского у тех категорий пациентов, для лечения которых у педиатров в силу ряда причин могут быть ограничены возможности. Сюда следует отнести детей, инфицированных и больных различными формами туберкулеза, а также детей раннего возраста.

Следует отметить, что эти категории детей особенно нуждаются в проведении эффективных профилактических мероприятий, однако возможности врачей могут быть ограничены противопоказаниями и возрастными ограничениями. Например, подавляющее большинство иммунотропных препаратов не рекомендовано для применения во фтизиопульмонологии. А для профилактики и лечения ОРВИ у детей младше 1 года ряд препаратов не применяется из-за возрастных ограничений.

В работе сотрудников кафедры педиатрии УГМА (Екатеринбург) анаферон детский был рекомендован детям больным туберкулезом и применен у 20 детей в возрасте от 6 мес до 3 лет преимущественно с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Контрольную группу составили 25 детей того же отделения, получавшие только базисную терапию по поводу основного заболевания. Согласно представленным результатам, в основной группе заболеваемость ОРВИ была меньше в 2,5 раза ($p=0,0143$). При расчете показателей эпидемической эффективности индекс эпидемической эффек-

тивности составил 1,8, а коэффициент эпидемической защищенности – 44,4%. Применение препарата с лечебными целями позволило сократить продолжительность ОРВИ на 1,5–2 суток. Таким образом, авторами сделан вывод, что анаферон детский может быть признан перспективным средством неспецифической профилактики ОРВИ у детей, особенно у детей раннего возраста, больных туберкулезом [16]. Аналогичные данные были получены при применении анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей, инфицированных туберкулезом, проходящих санаторно-курортное лечение в специализированном детском санатории (г. Краснодар) [11].

Интересным следует признать опыт применения анаферона детского в профилактике ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекцией. Данный опыт был описан сотрудниками кафедры детских инфекций Государственной медицинской педиатрической академии (Санкт-Петербург) [26, 46, 47]. В исследовании участвовали 150 детей, из которых 45 детей в возрасте от 4 мес до 3 лет получали анаферон детский для профилактики и лечения ОРВИ, 105 детей составили контрольную группу и не получали данный препарат, находясь на базовой терапии основного заболевания. Среди детей основной группы было 30 детей, которые в анамнезе имели перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, и 15 детей с установленной ВИЧ-инфекцией (стадии А1-В3). Исследование показало, что прием анаферона детского профилактическим курсом в течение 3 месяцев способствовал сокращению эпизодов ОРВИ. Так, в опытной группе $^1/_4$ детей за период наблюдения не болели, тогда как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ составила 100% ($p<0,001$). При этом у заболевших детей основной группы преобладало легкое течение ОРВИ (85,7% против 51,1% в контрольной группе). Было установлено, что продолжительность основных симптомов на фоне приема анаферона сокращалась в 1,5–2,3 раза. У детей, получавших анаферон детский, реже в 2 раза отмечались повторные эпизоды ОРВИ (20% в основной и 40% в контрольной группах). Отмечено, что в основной группе реже отмечались бактериальные осложнения (26,2% против 37,8% в контрольной группе). Переносимость анаферона детского была признана отличной и хорошей; нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного ребенка.

Следует подчеркнуть, что в большинстве опубликованных работ, посвященных изучению профилактической и лечебной эффективности анаферона детского, описан опыт применения препарата у детей раннего возраста, в том числе и в возрасте до 1 года. В ходе данных работ не было выявлено развития каких-либо побочных эффектов у детей раннего возраста, в том числе и у грудных детей. При этом в некоторых работах отмечается, что эффективность препарата у детей старше 12 месяцев более высокая, чем у грудных детей, что, очевидно, связано с особенностями системы ИФН в этом возрасте.

В значительной части работ, посвященных применению анаферона детского в педиатрии, помимо анализа клинико-эпидемиологических признаков, исследовалось влияние препарата на показатели противоинфекционной защиты (параметры местного иммунитета, неспецифические факторы защиты, показатели гуморального и клеточного иммунитета). Если резюмировать эти данные, то обращает на себя внимание следующее. Непосредственное влияние препарата на систему ИФН (α и γ) проявляется при лечебном применении в виде возрастания (в 2–2,6 раза) индуцированных и сывороточных показателей в разгар острого инфекционного процесса (2–3-й день болезни) с постепенным возвращением на уровни, близкие к нормальным, к моменту выздоровления [2, 4, 5, 10, 19, 24, 27, 29]. При профилактическом применении, особенно в случае значительной продолжительности профилактического приема (2–3 месяца), отмечается увеличение индуцированных показателей ИФНα и ИФНγ, а в случае применения у детей с атопией – и сывороточного уровня ИФНγ. В связи с чем авторы высказали предположение о возможности переключения с помощью ИФНγ с Th2- на Th1-тип иммунного ответа [2, 4, 10, 12, 39–41].

В ходе клинических исследований также показано положительное действие анаферона на содержание в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций. На фоне лечебного применения анаферона детского у детей с гриппом отмечалась нормализация субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD 16, CD20). В отличие от группы плацебо в 2,2 раза повысилась доля детей с нормальным значением иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8); данный показатель достиг нормальных значений у 78,6% пациентов основной группы ($p<0,05$) [5, 19]. Рядом исследователей было отмечено, что при проведении длительных профилактических и реабилитационных курсов у ЧБД и детей с атопией анаферон обеспечивает статистически значимое повышение активности лизоцима ($p<0,001$), увеличение уровня IgA ($p<0,05$) и SIgA в носовом секрете ($p<0,001$) [5, 7–9]. Вместе с тем при лечебном применении анаферона детского отмечалось снижение продукции IgE в основной группе, в то время как в группе контроля отмечалось увеличение доли детей с патологически высоким уровнем IgE в сыворотке [5, 19].

Наконец, в ряде исследований была отмечена способность анаферона детского влиять на персистенцию вирусов и условно-патогенной флоры на слизистых оболочках носо- и ротоглотки. Так, выявляемость *Staphylococus aureus* в мазках снижалась в 1,5–3 раза. В 6 раз снизилась частота выявления носителей гемолитического стрептококка [11].

На стыке между изучением профилактической эффективности анаферона детского и исследо-

ванием способности данного препарата влиять на гуморальное звено иммунной системы детей находится работа коллектива кафедры педиатрии РМАПО (Москва). В данной работе с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была сделана попытка оценить влияние анаферона детского на эффективность вакцинации от гриппа у детей раннего возраста. Профилактический прием анаферона детского начинали за 10–14 дней до предполагаемой вакцинации и продолжали в течение 40 дней. Таким образом обеспечивались снижение заболеваемости ОРВИ перед вакцинацией и неспецифическая профилактика ОРВИ в момент становления поствакцинального иммунитета. Интересно, что, согласно опубликованным данным, использование анаферона детского перед и на фоне вакцинации способствует увеличению числа детей с защитными титрами антител [11, 28, 39].

Обращает на себя внимание, что анаферон детский – один из немногих иммуномодулирующих препаратов, которые рекомендованы для проведения длительных профилактических и реабилитационных курсов. С учетом того, что препарат имеет модулирующее влияние, следует ожидать, что он не оказывает истощающего влияния на иммунную систему. Согласно опубликованным результатам исследований, профилактическая эффективность анаферона регистрируется и при коротких курсах (21–40 дней), а по мере увеличения продолжительности от 30 до 90 дней – выраженность профилактических эффектов увеличивается [2, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 39].

В завершение можно отметить, что за более чем 5-летний период использования анаферона детского была продемонстрирована высокая безопасность препарата: в ходе многочисленных исследований не было выявлено нежелательных явлений, связанных с его приемом. Получены доказательства эффективности анаферона детского в отношении широкого спектра вирусных инфекций, в том числе гриппа (А, В), ОРВИ (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус, вирусы парагриппа, микст-инфекции), ОКВИ, герпесвирусных инфекций.

Наличие у анаферона не только выраженного противовирусного действия, но и иммуномодулирующей активности, а также высокий профиль безопасности делают перспективным его применение на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, а также у детей с сопутствующей патологией, течение и прогноз которой серьезно отягчаются при развитии повторных ОРВИ, например, у детей с атопическими заболеваниями. Анаферон детский можно рассматривать как один из препаратов выбора для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей, особенно у детей из групп риска и детей в возрасте младше 1 года. Вместе с тем, учитывая широкий спектр фармакологической активности анаферона детского, его комплексное влияние на работу иммунной системы, надо отметить, что круг показаний применения препарата до конца не изучен. Поэтому представляется перспективным дальнейшее изучение возможностей использования анаферона в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др.* Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Изд. РАМН, 2005.

2. *Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. и др.* Анаферон детский. Отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. Под ред. В.Ф. Учайкина. М., 2003.

3. *Эпштейн О.И., Зилов В.Г., Судаков К.А.* Элементы информационной биологии и медицины. М., 2001:135–176.

4. *Мартюшев-Поклад А.В.* Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону: Автореф. дисс...канд. мед. наук. Томск, 2003.

5. *Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дриневский В.П.* Анаферон детский. Новое средство в терапии и профилактике ОРЗ у детей. Методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2003.

6. *Саноцкий И.В.* Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1970: 5–35.

7. *Логвиненко Ю.И., Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А. и др.* Влияние анаферона детского на местные факторы защиты у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2006; 4: 26–30.

8. *Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В.* Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. Педиатрия. 2006; 6: 65–69.

9. *Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и др.* Клинико-лабораторная эффективность применения «Анаферона детского» в комплексной терапии часто болеющих детей. Детские болезни. 2005; 3: 54–58.

10. *Образцова Е.В., Эрман Е.С., Осидак Л.В. и др.* Эффективность препарата «Анаферон детский» в профилактике острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2003; 2: 44–48.

11. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Ревякина В.А. и др.* Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии у пациентов из групп риска. Поликлиника. 2007; 6: 95–98.

12. *Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В. и др.* Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия. 2007; 2: 76–79.

13. *Лыткина И.Н., Волкова Н.А.* Оценка эффективности некоторых современных препаратов при проведении неспецифической профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах. Детские инфекции. 2004; 4: 49–54.

14. *Коровина Н.А.* Новые технологии в профилактике и лечении респираторных заболеваний у детей. Поликлиника. 2004; 3: 29–31.

15. *Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., и др.* Клиническая активность профилактического действия Анаферона у детей раннего возраста из различного социального окружения. Педиатрия. 2004; 6: 42–47.

16. *Савченко А.Ю., Чугаев Ю.П.* Влияние анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом. Педиатрия. 2008; 1: 129–132.

17. *Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В.* Оценка эффективности Анаферона детского в неспецифической профилактике ОРВИ у школьников младших классов. Леч. врач. 2006; 2: 87–88.

18. *Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В. и др.* Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей. Леч. врач. 2003; 2: 75–76.

19. *Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др.* Ре-

зультаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей. Детские инфекции. 2003; 2: 48–53.

20. *Петров В.А., Бобров М.В., Медведева Т.О.* Современные аспекты профилактики острых респираторных инфекций у детей. Медлайн экспресс. 2005; 3 (179): 16–18.

21. *Медведева Т.О., Петров В.А., Бобров М.В.* Фармакоэкономические аспекты профилактики ОРЗ у детей. Детские инфекции. Приложение. Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов. М., 2006: 10–11.

22. *Бобров М.В., Медведева Т.О., Петров В.А.* Лечение и профилактика ОРЗ у детей – современный взгляд на проблему. Материалы 4-го конгресса педиатров-инфекционистов России. М., 2005: 38.

23. *Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Кудин М.В. и др.* Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях. Поликлиника. 2005; 2: 58–59.

24. *Сергеева С.А., Кладова О.В., Учайкин В.Ф.* Лечение острых респираторных заболеваний со стенозирующим ларинготрахеобронхитом Анаферoном детским. Детские инфекции. 2002; 1: 44–46.

25. *Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е. и др.* Применение Анаферона детского в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей. Инфекционные болезни. 2008; 6 (1): 65–68.

26. *Симованьян Э.Н., Осидак Л.В., Тимченко В.Н. и др.* Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии. Поликлиника. 2007; 1: 58–61.

27. *Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др.* Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2006; 1: 55–60.

28. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др.* Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей. Поликлиника. 2007; 2: 8–11.

29. *Фомин В.В., Удилова Е.Е., Бейкин Я.Б. и др.* Патогенетическое обоснование иммунокоррегирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. Детские инфекции. 2006; 3: 23–26.

30. *Чуйкова К.И., Журавлева Л.А.* Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анаферoном детским. Детские инфекции. 2006; 3: 66–69.

31. *Журавлева Л.А., Чуйкова К.И., Галактионова О.И. и др.* Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза анаферoном детским. Детские инфекции. 2003; 3: 50–52.

32. *Фомин В.В., Удилова Е.Е.* О возможных механизмах гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей. Уральский медицинский журнал. 2007; 3 (31): 14–20.

33. *Симованьян Э.Н., Бовтало Л.Ф., Денисенко В.Б., Бадальянц Э.Е.* Протокол диагностики и лечения острого инфекционного мононуклеоза у детей. Вопр. совр. педиатрии. 2006; 5 (5): 531–532.

34. *Comeron B at al.* Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. J. Infec. Dis. 2006; 193: 664–671.

35. *Егоров В.Б., Кладова О.В., Кондюрина Е.Г. и др.* Основные вопросы профилактики и терапии вирусных инфекций у детей из групп риска. Поликлиника. 2008; 1: 20–22.

36. *Кудин М.В., Федоров Ю.Н., Скрипкин А.В. и др.* Клиническая эффективность применения Анаферона детского в лечении ветряной оспы у детей. Детские инфекции. 2007; 4: 61–68.

37. *Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Аксенов О.А. и др.* Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей. Инфекционные болезни. 2005; 3 (4): 61–64.

38. *Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Иванова Г.П. и др.* Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (1): 23–26.

39. *Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др.* Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией. Леч. врач. 2007; 7: 91–93.

40. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Штейнберг М.В. и др. Профилактика острых респираторных инфекций у детей с атопией. Сибирский консилиум. 2007;1:49-53.

41. *Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Штейнберг М.В.* Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей в возрасте от года до 5 лет. Педиатрия. 2006; 5: 72–77.

42. *Кондратьева Е.И., Неряхина С.В., Соболева Н.Г.* Новые аспекты применения Анаферона в пульмонологии и педиатрической практике. Поликлиника. 2006; 6: 17–19.

43. Новые возможности профилактики и лечения ОРВИ у детей: эффективность и безопасность. По материалам научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии 2005». Поликлиника. 2006; 1: 39–40.

44. *Лыткина И. Н. Волкова Н. А.* Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Леч. врач. 2006; 9: 83–85.

45. *Зак М.С., Павлова А.Ю.* Возможности рационального ведения детей из групп риска в летний период. Поликлиника. 2008; 3: 85–88.

46. *Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. и др.* Использование анаферона детского для профилактики и лечения ОРВИ у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2007: 745.

47. *Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. и др.* Использование препарата анаферон детский для профилактики и лечения ОРВИ у детей с ВИЧ-инфекцией, перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Материалы III съезда фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению». СПб., 2007: 82.