

© Терентьева А.А., Кондратьева Е.И., 2010

А.А. Терентьева¹, Е.И. Кондратьева²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

¹ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Томск;
²ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Росздрава», г. Краснодар, РФ

В открытом проспективном сравнительном исследовании показана лечебно-профилактическая эффективность и хорошая переносимость профилактического 3-месячного курса Анаферона у 30 детей в возрасте 7–15 лет с хроническим пиелонефритом (ХП). Установлено, что применение Анаферона в течение 3 месяцев в профилактических дозах позволяет существенно снизить как заболеваемость острыми респираторными инфекциями, так и количество обострений ХП.

Ключевые слова: дети, индукторы интерферона, Анаферон, острые респираторные инфекции, хронический пиелонефрит.

Open prospective comparative study showed both therapeutic and prophylactic efficacy and good safety of three-month preventive course of Anaferon in 30 children aged 7–15 years with chronic pyelonephritis. Examination proved that 3-months prophylactic usage of Anaferon significantly reduced both incidence of acute respiratory infections in studied group and rate of pyelonephritis relapses.

Key words: children, interferon inducator Anaferon, acute respiratory infection, chronic pyelonephritis.

Патология органов мочевой системы (ОМС) у детей остается серьезной проблемой в педиатрии и имеет большую социальную значимость [1–5]. Инфекция мочевой системы является одним из наиболее частых заболеваний у детей и может прогрессировать до стадии хронической почечной недостаточности и приводить к инвалидизации [1, 2]. Среди микробно-воспалительных заболеваний ОМС хроническому пиелонефриту (ХП) отводится важная роль в связи с вовлечением в процесс тубулоинтерстициальной ткани почек, развитием нефросклероза и почечной недостаточности в молодом трудоспособном возрасте [2, 3, 6, 7]. В патогенезе и исходе ХП важная роль принадлежит иммунной системе и медиаторам воспаления – цитокинам, обеспечивающим адекватный ответ на внедрение инфекционного агента и влияющим на исход заболевания [8, 9]. В основе большинства хронических воспалительных заболеваний, независимо от их органной принадлежности, лежит нарушение баланса между синтезом про- и противовоспалительных цитокинов.

Одной из главных задач современной медицины является поиск новых средств лечения и профилактики обострений хронических заболеваний почек. На современном этапе актуальной является разработка методов терапии, направленных на коррекцию иммунных нарушений, которые обуславливают характер течения и прогрессирования ХП. Показано, что применение иммуномодуляторов у пациентов с ХП сокращает сроки пребывания в стационаре, частоту рецидивов, снижает заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ), вызывающими обострение ХП, предотвращает прогрессирование процессов воспаления и склерозирования почечной паренхимы [2, 7, 10]. Препаратом, обладающим выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием, является Анаферон детский (регистрационный номер № 000372/01 от 06.10.09), клиническая эффективность и безопасность которого в лечении и профилактике ОРИ у детей с различной патологией была доказана в работах целого ряда авторов [10–15]. Вместе с тем, исследования по оценке

Контактная информация:

Терентьева Алла Александровна – к.м.н., доц. каф. педиатрии ФПК и ППС
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Адрес: 635050 г. Томск, Московский тракт, 2

Тел.: (3822) 53-10-12, E-mail: eukon@inbox.ru

Статья поступила 1.12.10, принята к печати 30.12.10.

эффективности Анаферона детского в отношении профилактики ОРВИ и рецидивов ХП у детей не проводились.

Целью настоящей работы явилось исследование клинико-иммунологической эффективности Анаферона детского в профилактике ОРВИ и рецидивов ХП у детей школьного возраста.

Исследование проводилось в период с февраля 2008 по январь 2009 гг. и было организовано как сравнительное рандомизированное открытое. Отбор участников исследования проводили среди детей, находящихся на обследовании и лечении в нефрологическом отделении детской больницы № 1 г. Томска. Нами было отобрано 50 детей, согласно критериям включения: возраст от 7 до 15 лет; наличие диагноза вторичный ХП; достижение полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии (согласно классификации М.Я. Студеникина, 1980); длительность заболевания более 2 лет; наличие информированного согласия родителей. В исследование не включались дети с обострением ХП, с острым первичным пиелонефритом, с острыми и обострением хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, имевшие признаки ОРВИ на момент начала исследования. Согласно протоколу рандомизации, распределение пациентов по группам проводили с помощью таблицы случайных чисел (простая рандомизация), в результате чего были сформированы 2 группы: основная (n=30) и группа сравнения (n=20), сопоставимые по полу, возрасту и форме ХП (табл. 1). Обструктивный ХП (ОХП) рецидивировал вследствие стеноза нижнего (n=17) или верхнего (n=9) отдела мочевых путей; необструктивный ХП (НОХП) у всех детей (n=24) развился на фоне обменной нефропатии.

Дети обеих групп получали лечение ХП в соответствии с современными клиническими рекомендациями [4, 16]. Пациенты основной группы, с момента достижения клинико-лабораторной ремиссии ХП, в качестве неспецифической профилактики ОРВИ получали Анаферон детский по профилактической схеме (1 табл. в сутки сублингвально), начиная с февраля 2008 г. С учетом наличия хронической патологии и необходимос-

ти обеспечения более длительной профилактики ОРВИ продолжительность курса составила 3 месяца. Согласно протоколу исследования, при развитии ОРВИ дети основной группы переводились на лечебный режим приема Анаферона (в 1-й день лечения – по 1 табл. каждые 30 мин в течение 2 ч, а затем – по 1 табл. 3 раза через равные промежутки времени до конца дня, всего – 8 приемов; начиная со 2-го дня – по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 5–7 дней). После выздоровления дети возвращались на профилактический прием Анаферона. Дети группы сравнения не получали каких-либо иммуномодулирующих и/или противовирусных препаратов с профилактической целью. Лечение ОРВИ у детей группы сравнения включало стандартные средства для симптоматической и патогенетической терапии, применение иммуномодулирующих и/или противовирусных препаратов было исключено. Период наблюдения составил 1 год.

Дополнительно для сравнения ряда иммунологических показателей на основании базы данных клиники была сформирована контрольная группа в составе 30 детей аналогичного возраста, не имевших хронических воспалительных заболеваний и/или ОРВИ, у которых иммунологическое обследование, в т. ч. исследование уровня цитокинов, проводили по различным показателям.

Обследование детей с ХП проводили в нефрологическом отделении, согласно медико-экономическим стандартам, которые включали общий и биохимический анализы крови и мочи, пробу Зимницкого, суточную протеинурию, бактериологическое исследование мочи, УЗИ почек, по показаниям – микционную цистографию, динамическую и статическую нефросцинтиграфию, экскреторную урографию.

У пациентов обеих групп проводили анализ клинических показателей: частота обострений ХП с оценкой продолжительности острого периода и выраженности характерных клинико-лабораторных симптомов, частота ОРВИ с вычислением индекса эффективности (ИЭ) и коэффициента эпидемической эффективности (КЭЭ) по формулам: $ИЭ = A : B$, $КЭЭ = 100 (B - A) : B (\%)$, где А – заболеваемость ОРВИ в основной группе, В – заболеваемость ОРВИ в группе сравнения.

Иммунологическое обследование проводили в начале наблюдения (2–5-й день от момента включения в исследование), повторную оценку параметров – через 3 месяца. Содержание цитокинов, в т. ч. интерлейкинов (ИЛ1 β , ИЛ10, ИЛ4), интерферона γ (ИФН γ), рецепторного антагониста ИЛ1 (ИЛ1RA) в сыворотке крови и супернатантах культур лимфоцитов и моноцитов-макрофагов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для исследования функциональной активности макрофагов использовали монослой клеток на стекле (Romans D. et al., 1976). Фагоцитарную активность моноцитов-макрофагов определяли согласно методическим рекомендациям по оценке иммунотоксических свойств фармакологичес-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных основной группы и группы сравнения

Признаки	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Средний возраст, годы	11,5±3,1	12,7±4,1
Мальчики, n (%)	8 (27)	5 (25)
Девочки, n (%)	22 (73)	15 (75)
НОХП, n (%)	15 (50)	9 (45)
ОХП, n (%)	15 (50)	11 (55)

Таблица 2

Частота обострений ХП у детей основной группы и группы сравнения за период наблюдения

Нозология	Основная группа		Группа сравнения	
	число детей	частота обострений, абс. (%)	число детей	частота обострений, абс. (%)
НОХП	15	2 (13,3)	9	4 (44,4)
ОХП	15	4 (26,6)	11	6 (54,5)
Итого	30	6 (20)	20	10 (50)*

*p=0,03.

Таблица 3

Сравнение клинико-лабораторных показателей обострения ХП у детей основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=6)	Группа сравнения (n=10)
Наличие лихорадки более 38 °С, абс. (%)	3 (50)	5 (50)
Выраженная интоксикация, абс. (%)	1 (16,6)	5 (50)
Дизурические симптомы, абс. (%)	3 (50)	3 (30)*
Длительность лихорадки более 2 суток, абс. (%)	0	4 (40)*
Нормализация анализов мочи в первые 3 суток обострения, абс. (%)	6 (100)	5 (50)*
Стойкая бактериурия, требующая 2 и более курсов антибиотикотерапии, абс. (%)	0	3 (30)*

*p<0,05.

ких средств (Москва, 1992). В качестве стимулятора моноцитов–макрофагов использовали липополисахаридный комплекс (ЛПС) («Сигма», США).

Статистический анализ результатов проводили с использованием ПО Statistica 6,0. Рассчитывали среднюю арифметическую вариационного ряда (M), ошибку средней арифметической ($\pm m$). Для парных сравнений использовали t-критерий Стьюдента, для сравнения долей в группах с малой выборкой – двусторонний критерий Фишера. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$.

За период наблюдения (в течение 1 года) в основной группе ИЭЭ составил 2, то есть дети, получавшие Анаферон детский, болели ОРИ в 2 раза реже, чем дети группы сравнения. При этом КЭЭ был равен 50%.

Использование Анаферона детского способствовало не только снижению частоты обострений ХП, но положительно влияло на их течение. Так, обострение ХП зарегистрировано у 6 детей основной группы и у 10 – группы сравнения ($p=0,03$). Таким образом, частота обострений ХП в основной группе была равна 0,2 случая на одного ребенка, а в группе сравнения – 0,5 случаев (табл. 2).

У детей основной группы, у которых за период наблюдения были зарегистрированы эпизоды обострения ХП, отмечалось преобладание дизурических симптомов над выраженностью симптомов интоксикации, отсутствовала длительная лихо-

радка, реже регистрировалась стойкая бактериурия, что способствовало снижению риска поражения почечной паренхимы, улучшению качества жизни и прогноза заболевания (табл. 3).

Следует отметить, что все дети основной группы хорошо переносили профилактический и лечебный курсы Анаферона детского. Среди зарегистрированных в ходе наблюдения нежелательных реакций ни в одном случае не было выявлено связи с приемом Анаферона.

При оценке содержания цитокинов в начале периода наблюдения было отмечено, что у детей с ХП, даже в период клинико-лабораторной ремиссии, наблюдается повышенный уровень ИЛ1 β и ИЛ1Ra, что свидетельствовало об активном участии семейства ИЛ1 в хроническом воспалении при пиелонефрите. Отмечено статистически значимое снижение ИЛ10 – маркера противовоспалительного потенциала иммунной системы. Обращал на себя внимание повышенный уровень ИЛ4 на фоне пониженного ИФН γ , что указывало на поляризацию иммунного ответа по Th-2 типу.

Через 3 месяца наблюдения в основной группе (после завершения профилактического курса Анаферона детского) было отмечено статистически значимое повышение ИЛ1Ra, ИЛ10, а также увеличение ИФН γ до уровня детей контрольной группы. Вместе с тем, уровень ИЛ1 β не менялся, а концентрация ИЛ4 снижалась и также достигала значений контрольной группы (табл. 4). В группе сравнения

Таблица 4

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХП в период наблюдения

Цитокины, пг/мл	Основная группа		Группа сравнения		Группа контроля
	НН	ОН	НН	ОН	
ИЛ1 β	14,3 \pm 0,13 ¹	13,6 \pm 0,23 ¹	14,7 \pm 0,13 ¹	14,7 \pm 0,13 ¹	0,9 \pm 0,46
ИЛ1Ra	182 \pm 23,2 ¹	257,0 \pm 29,6 ^{1,2,3}	178,0 \pm 20,2 ¹	180,0 \pm 20,2 ¹	92,0 \pm 21,2
ИЛ4	102,9 \pm 7,57 ¹	68,5 \pm 5,2 ^{2,3}	106,3 \pm 9,25 ¹	136,9 \pm 7,25 ^{1,3}	69,1 \pm 5,6
ИЛ10	126,7 \pm 20,55 ¹	186,7 \pm 20,53 ^{1,3}	120,5 \pm 12,55 ¹	126,7 \pm 18,25 ¹	210,7 \pm 40,3
ИФН γ	50,7 \pm 5,5 ¹	90,7 \pm 6,3 ^{2,3}	57,7 \pm 5,5	55,7 \pm 4,8 ¹	75,1 \pm 10,2

Здесь и в табл. 5: $p < 0,05$: ¹при сравнении показателей с контрольной группой, ²при сравнении показателей с группой сравнения, ³при сравнении показателей до и после приема Анаферона; НН – начало наблюдения, ОН – окончание наблюдения.

Таблица 5

Динамика продукции цитокинов в супернатантах культур лимфоцитов и моноцитов–макрофагов у пациентов с ХП в период наблюдения

Цито- кины, пг/мл	Продукция цитокинов	Основная группа		Группа сравнения		Группа контроля
		НН	ОН	НН	ОН	
ИЛ1 β	Спонтанная	9,6 \pm 0,7 ¹	43,3 \pm 4,3 ^{1,2,3}	10,1 \pm 6,5 ¹	23,1 \pm 8,3 ¹	106,0 \pm 25,4
	Стимулированная	6,8 \pm 2,6 ¹	53,1 \pm 6,1 ^{1,3}	13,2 \pm 3,5 ¹	43,2 \pm 4,3 ^{1,3,4}	30,0 \pm 5,2
ИЛ1Ra	Спонтанная	52,0 \pm 13,8 ¹	28,0 \pm 0,6 ^{1,2,3}	52,0 \pm 0,6 ¹	58,0 \pm 0,6 ^{1,3}	18,0 \pm 6,7
	Стимулированная	57,0 \pm 11,6 ¹	126 \pm 30,8 ^{1,3,4}	56 \pm 10,5 ¹	106 \pm 20,5 ^{1,3,4}	23,0 \pm 12,6
ИФН γ	Спонтанная	50,3 \pm 15,5	60,7 \pm 6,3	50,2 \pm 5,3	56,2 \pm 6,4	49,0 \pm 6,2
	Стимулированная	64,6 \pm 13,7	186,9 \pm 16,8 ^{1,2,3,4}	57,3 \pm 10,5 ¹	87,3 \pm 10,5 ^{3,4}	110,0 \pm 34,2

$p < 0,05$: ⁴при сравнении показателей спонтанной и стимулированной продукции цитокинов внутри соответствующей группы.

в конце периода наблюдения уровень ИЛ4 значимо повышался, еще более отклоняясь от показателя в контрольной группе, содержание ИЛ1Ra незначимо выросло, а уровень ИФН γ и ИЛ10 практически не менялся, оставаясь сниженным по отношению к значениям контрольной и основной групп.

Известно, что Анаферон детский имеет некоторые особенности в отличие от классических индукторов ИФН. По данным ряда авторов, Анаферон при лечебном и профилактическом применении оказывает более выраженное влияние на индуцированную продукцию ИФН γ и в меньшей степени влияет на его спонтанную продукцию, что предотвращает истощение функциональных резервов иммунной системы [10–12]. Изучение содержания цитокинов в супернатанте культуры лимфоцитов и моноцитов–макрофагов показало, что после профилактического курса Анаферона в большей мере повышалась выработка лимфоцитами именно стимулированного (индуцированного) ИФН γ – практически в 3 раза, что обеспечивало адекватный тип иммунного ответа и противовирусное действие, а отсутствие стимулирующего влияния на спонтанную продукцию ИФН γ предотвращало истощение функциональных резервов моноцитов–макрофагов. Кроме того, по окончании 3 месяцев приема Анаферона зарегистрировано возрастание

продукции ИЛ1Ra после стимуляции моноцитов–макрофагов ЛПС, что свидетельствовало о повышенном противовоспалительном потенциале клеток. Стимулированная продукция провоспалительных цитокинов при этом не увеличивалась (табл. 5).

Помимо этого выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение макрофагального фагоцитоза с 230 \pm 60 до 610 \pm 80 ед. опт. пл. (в группе сравнения с 200 \pm 40 до 260 \pm 60 ед. опт. пл., 460 \pm 10 ед. опт. пл. в группе контроля, $p < 0,001$). Полученные результаты обусловлены комплексным иммуномодулирующим действием Анаферона, направленным на увеличение функциональной активности фагоцитов и повышение функционального резерва клеток, участвующих в противовирусном иммунном ответе.

Выводы

1. Использование профилактического курса Анаферона детского приводило к существенному снижению заболеваемости ОРИ и частоты рецидивов ХП и характеризовалось хорошей переносимостью.

2. Комбинация лечебного и профилактического курсов Анаферона детского оказывала положительное влияние на течение обострений ХП: сокращение частоты и длительности лихорадки,

снижение выраженности симптомов интоксикации, уменьшение сроков нормализации показателей анализов мочи и необходимости в продолжительной антибиотикотерапии.

3. Профилактический курс Анаферона детского приводил к повышению противовоспалительного потенциала клеток иммунной системы у пациентов с ХП (увеличение продукции ИЛ10 и ИЛ1Ra), что может способствовать снижению активности патологического процесса в почеч-

ной ткани и уменьшать риск прогрессирования нефросклероза.

4. Применение в течение 3 месяцев Анаферона детского у детей с ХП оказывало позитивное влияние на функциональную активность лимфоцитов и фагоцитов (моноцитов, макрофагов) – повышение стимулированной ими продукции ИФН γ и ИЛ1Ra.

5. Профилактический 3-месячный курс Анаферона детского может быть рекомендован для профилактики ОРВИ и обострений ХП у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ. 2004; 6 (2): 127–132.
2. *Игнатова М.С.* Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005; 6: 3–7.
3. *Эрман М.В.* Лекции по педиатрии. СПб.: ФОЛИАНТ, 2001: 480.
4. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др.* Рациональный выбор антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей. В кн.: «Нефрология». Под ред. М.С. Игнатовой. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М.: Медпрактика - М, 2003; т. 3: 119–170.
5. *Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др.* Анализ уронефрологической заболеваемости детей в Российской Федерации по данным официальной статистики. Эксп. и клин. урология. 2010; 2: 4–10.
6. *Паунова С.С., Петричук С.В., Кучеренко А.Г. и др.* Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей грудного возраста с инфекцией мочевой системы. Педиатрия. 2008; 87 (3): 29–34.
7. *Кириллов В.М., Тებლოва Л.Т.* Иммунокорректирующая терапия инфекций органов мочевой системы у детей. Нефрология и диализ. 2001; 3 (2): 234–238.
8. *Игнатова М.С., Шатохина О.В.* Клинико-диагностические аспекты диагностики нефропатий у детей. Нефрология и диализ. 2003; 5 (1): 8–14.
9. *Громова О.Ю., Симбирцев А.С.* Полиморфизм генов семейства IL1 человека. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (2): 3–12.
10. *Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Бурцева Е.И. и др.* Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества, и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа у детей. Педиатрия. 2009; 1: 95–100.
11. *Самсыгина Г.А.* Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей. Педиатрия. 2008; 6: 121–129.
12. *Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А.* Анаферон детский. Клинические и иммуотропные эффекты в педиатрии. Фармакотер. Альманах. 2007; 1: 80–87.
13. *Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др.* Результаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей. Детские инфекции. 2003; 2: 48–53.
14. *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.
15. *Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В.* Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоузлов. Педиатрия. 2006; 6: 65–69.
16. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др.* Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Нефрология и диализ. 2003; 5 (2): 170–177.