



ГБОУ ВПО  
«Казанский  
государственный  
медицинский  
университет»,  
г. Казань

# Опыт применения Анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. Обзор литературы

Д.м.н. И.В. НИКОЛАЕВА

*У 20–30% детей раннего возраста с ОРВИ развивается гастроинтестинальный синдром, имеющий в большинстве случаев вирусную этиологию. В обзоре систематизирован отечественный опыт применения Анаферона детского в лечении вирусных кишечных и респираторных заболеваний, протекающих в форме моно- или микст-инфекции у детей разных возрастных групп. На основании данных доказательной медицины показано, что препарат обладает широким спектром противовирусной активности, клинической и иммунологической эффективностью, что выражается в сокращении длительности и выраженности основных симптомов вирусных инфекций, а также в сокращении длительности выделения вируса и вероятности развития внутрибольничной инфекции у детей.*

В настоящее время острые респираторные и кишечные инфекции остаются основными причинами morbidity и смерти среди детей раннего возраста. Стабильно высокие показатели заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и кишечными инфекциями обусловлены различными факторами: полиэтиологичностью данных заболеваний, изменчивостью антигенной структуры возбудителей, высокой контагиозностью, узким спектром имеющихся средств специфической профилактики и лечения. В настоящее время типировано более 200 ви-

русов – возбудителей инфекций респираторного тракта. Только за последнее десятилетие идентифицировано 6 новых респираторных вирусов: метапневмовирус, коронавирус – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, коронавирусы NL63 и HKU1, вирус парагриппа 4 и бокавирус [1, 2]. В этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в настоящее время доминируют вирусные инфекции (ротавирусная, аденовирусная, калицивирусная и коронавиральная), среди которых 50–70% случаев составляет ротавирусный гастроэнтерит. Ежегодно в мире регистрируется

2 млн госпитализаций и около 600 тысяч случаев смерти от ротавирусного гастроэнтерита у детей раннего возраста [3, 4]. Норовирусы обуславливают до 80–90% случаев вспышек эпидемических гастроэнтеритов в США [5]. Несмотря на столь широкую распространенность вирусных диарей, специфическая терапия данных заболеваний не разработана.

Достаточно часто у детей с вирусной инфекцией развивается сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта. По данным отечественных ученых, гастроинтестинальный синдром развивается у 20–30% детей раннего возраста с ОРВИ [6]. В 40% случаев доказано участие в развитии данного симптомокомплекса моно- или микст-ротавирусной инфекции, реже у больных обнаруживались антигены корона- и аденовирусов (в 25–30% случаев каждый) [7]. Катар верхних дыхательных путей развивается при острой кишечной инфекции, вызванной аденовирусами, у всех пациентов и в 81,2% случаев – при ротавирусном гастроэнтерите [8]. Из семейства аденовирусов ответственными за развитие желудочно-кишечных расстройств являются так называемые кишечные аденовирусы (типы 40 и 41). Желудочно-



кишечные расстройства у детей на фоне гриппа H1N1 регистрировались, по данным С. Dilantika и соавт., в 30–40% случаев [9, 10]. На основании обнаружения вирусной РНК и вирусов гриппа в жидком стуле у больных детей ученые высказали предположение о том, что вирус гриппа обладает энтеропатогенностью и может вызывать диарею [9, 10]. В последнее десятилетие открыты новые типы респираторных вирусов, которые обладают энтеротропностью. Коронавирусная инфекция составляет 11–15% в структуре ОРВИ у детей и характеризуется одновременным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта [11]. Бокавирус впервые выделен у детей с острой инфекцией дыхательных путей, но в последующих исследованиях обнаружен также в фекалиях у детей с гастроэнтеритом [12]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что развитие гастроинтестинального синдрома на фоне симптомов поражения респираторного тракта у детей в большинстве случаев является проявлением вирусной моно- или микст-инфекции. Независимо от этиологии и механизма развития гастроинтестинального синдрома у детей с респираторной инфекцией, желудочно-кишечные расстройства ухудшают нутритивный статус и снижают иммунологическую реактивность детей, пролонгируют клинические проявления инфекции, что обосновывает необходимость интенсификации терапии у данной категории больных. Учитывая преимущественно вирусную этиологию поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей, одним из наиболее перспективных направлений в терапии данных состояний является использование индукторов синтеза эндогенного интерферона. В настоящее время в России накоплен значительный положительный опыт использования в терапии вирусных инфекций у детей индуктора интерферона избирательного

действия, обладающего противовирусным и иммуномодулирующим действием, – препарата Анаферон детский (ООО «НПФ Материя Медика Холдинг», Москва, регистрационный номер 000372/-2001). В качестве действующего вещества Анаферон детский содержит антитела к гамма-интерферону (ИФН-гамма) человека в релиз-активной форме\*. Являясь индуктором интерферона (ИФН), Анаферон оказывает комбинированное действие: этиотропное (непосредственное противовирусное) и иммуномодулирующее. В настоящее время доказано, что Анаферон детский является противовирусным препаратом, эффективным в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Одной из фармакологических мишеней Анаферона детского *in vivo* являются интерфероны (ИФН-альфа и ИФН-гамма), а также рецепторы к ИФН-гамма [13, 14]. Анаферон детский не только индуцирует синтез эндогенных интерферонов (ИФН-альфа и ИФН-гамма), но и восстанавливает способность рецепторов к ИФН-гамма связывать молекулы интерферона (улучшение лиганд-рецепторного взаимодействия), а также повышает экспрессию функционально сопряженных с интерферонами цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. В отличие от классических индукторов ИФН, Анаферон детский оказывает более избирательное действие, зависящее от исходного состояния организма. В остром периоде Анаферон повышает все виды продукции интерферонов, а в периоде реконвалесценции спонтанная продукция ИФН-альфа и ИФН-гамма клетками, а также их содержание в сыворотке снижаются до нормальных уровней, в то время как способность к индуцированной продукции ИФН (эквивалент синтеза ИФН при контакте с вирусом) повышается, обеспечивая тем самым высокий профилактический потенциал в отношении повторных инфекций [15–19]. При профилактическом приеме Анафе-

рон также повышает способность клеток к продукции интерферонов при контакте с вирусами, что обуславливает профилактический эффект препарата в отношении повторных инфекций [20]. Иммуномодулирующее действие Анаферона проявляется повышением активности макрофагов и NK-клеток, активацией функций и повышением функциональных резервов Т-эффекторов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, а также других клеток, участвующих в иммунном ответе, и повышении продукции иммуноглобулинов (в том числе секреторного IgA) [21]. Экспериментально и клинически установлена эффективность Анаферона детского в отношении вирусов сезонного гриппа (A/H1N1, A/H3N2, B), а также вируса гриппа птиц и пандемических штаммов A/H1N1 California/07/2009 и A/H1N1 California /04/2009, вирусов парагриппа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса и других вирусов, вызывающих респираторные, кишечные и смешанные вирусные инфекции. По данным отчетов, предоставленных зарубежными исследовательскими институтами, эффективность Анаферона по отношению к гриппу A/H3N8 (Equi2/Miami/1/63) и «птичьему» гриппу A/H5N1 (Chicken/Suzdalka/Nov-11/2005) не уступает таковой у ингибитора нейраминидазы (озельтамивир) [22].

В настоящее время накоплена значительная доказательная база эффективности Анаферона детского в терапии вирусных инфекций респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также смешанных форм инфекций у детей. Следует отметить, что большинство авторов проводили оценку эффективности Анаферона детского в терапии данных заболеваний при помощи рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований, соответствующих эталонам дизайна клинических исследований [23, 24].

\* В процессе производства данного лекарственного препарата осуществляется многократное уменьшение концентрации действующего компонента, что приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью; форму, содержащую приготовленный таким образом действующий компонент, называют релиз-активной формой.



Эффективность Анаферона детского в лечении смешанных вирусных инфекций респираторного и кишечного тракта у детей доказана результатами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного сотрудниками НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург) [25]. В исследовании участвовали 150 детей в возрасте старше 6 месяцев. 100 пациентов получали Анаферон детский, 50 – плацебо. Включение Анаферона детского в терапевтическую схему на 1–2-й день от начала заболевания достоверно сокращало длительность лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, дисфункции желудочно-кишечного тракта и способствовало более быстрому выздоровлению и санации детей от возбудителя. У детей, получавших препарат, не выявлено ни одного случая внутрибольничной инфекции, в то время как в группе плацебо внутрибольничные кишечные и респираторные инфекции развились в 14% случаев. У детей, получавших Анаферон детский, выявлена положительная динамика иммунологических показателей. Так, исходно низкий уровень секреторного IgA у детей основной группы достоверно чаще достигал нормальных значений, чем у детей, получавших плацебо (64,4% и 23,1% соответственно). Уже через 2–3 дня терапии Анафероном у детей отмечалось повышение содержания сывороточного ИФН-альфа в 1,4 раза, ИФН-гамма – в 1,3 раза, причем достоверно нарастала активность как спонтанной, так и индуцированной продукции интерферонов. Авторами отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие у детей нежелательных явлений, в том числе симптомов аллергии. Сочетание респираторного и гастроинтестинального синдромов является одним из характерных проявлений коронавирусной инфекции. В ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования доказана клиническая эффективность и иммуномодулирующая активность Анаферона детского в терапии коронавирусной инфекции у детей. Под на-

блюдением находились 79 детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет с коронавирусной инфекцией. 51 ребенок на фоне базисной терапии дополнительно получал Анаферон детский, 28 детей получали плацебо. Применение Анаферона способствовало сокращению длительности лихорадки при коронавирусной инфекции в среднем на 1,4 дня, симптомов интоксикации – на 2,2 дня, катаральных явлений – на 2,7 дня, дисфункции желудочно-кишечного тракта – на 2 дня. На фоне лечения Анафероном у детей отмечалось возрастание уровня индуцированного ИФН-альфа на 35,1%, ИФН-гамма – на 35,4%. Содержание интерферонов снижалось после окончания терапии, однако было несколько выше, чем перед назначением препарата. В группе плацебо к окончанию лечения отмечалось достоверное снижение способности лейкоцитов к продукции интерферонов, что, по мнению авторов, было связано с перенесенной вирусной инфекцией [26]. В настоящее время доказана клиническая и противовирусная эффективность Анаферона детского в терапии вирусных диарей и, в первую очередь, ротавирусной инфекции. В работе О.В. Тихомировой и соавт. (2004) было доказано, что применение Анаферона детского по сравнению с плацебо при ротавирусной инфекции у детей оказывает позитивное влияние на различные звенья гуморального и клеточного противовирусного иммунного ответа: повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов, повышает выработку цитокинов Т-хелперами первого (ИФН-гамма, ИЛ-2) и второго (ИЛ-4, ИЛ-10) типа и нормализует их баланс [27]. Полученные данные явились обоснованием для изучения клинической эффективности Анаферона детского в лечении ротавирусной инфекции. В ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного Н.Х. Тхакушиновой и соавт. (2012) у детей в возрасте 2–3 лет со среднетяжелой формой ротавирусной инфекции, выявля-

но, что 5-дневный курс лечения Анафероном детским в сочетании с базисной терапией кишечных инфекций приводит к значимому сокращению длительности основных симптомов заболевания (лихорадки, рвоты, диареи, метеоризма, болевого синдрома, катаральных явлений) по сравнению с плацеботерапией. Положительная динамика клинической картины сочеталась с ускорением элиминации ротавируса из желудочно-кишечного тракта, что подтверждалось отрицательным результатом иммуноферментного анализа фекалий на антиген возбудителя у 90% детей на 5-е сутки лечения [28]. Сотрудниками кафедры детских инфекций Ростовского государственного медицинского университета Анаферон детский применялся в лечении ротавирусной инфекции у детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет. Согласно лабораторным данным, у детей на фоне приема препарата восстанавливалась антиоксидантная активность крови и происходила стабилизация клеточных мембран. Включение Анаферона детского в комплексную терапию позволило сократить продолжительность клинических симптомов на 1–1,5 суток, а продолжительность пребывания детей в стационаре – на 3 суток ( $p < 0,01$ ) [8]. Эффективность Анаферона детского в терапии вирусных кишечных инфекций у детей раннего возраста (от 1 месяца до 3 лет) выявлена при проведении двухцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования [29]. Основную группу составили 46 детей с вирусной кишечной инфекцией, в терапии которых использовался Анаферон детский, группу сравнения – 42 ребенка, получавших в составе комплексной терапии препарат-плацебо. У преобладающей части детей в обеих группах (83–85%) выявлена ротавирусная этиология заболевания. Клиническая эффективность Анаферона детского проявлялась в сокращении выраженности и продолжительности основных симптомов заболевания. В основной группе достоверно большее



число детей имели нормальную температуру тела на 2–3-й день лечения, нормальный стул – на 4–5-е сутки от начала лечения. На 2-е сутки терапии в основной группе было достоверно меньше детей (9%) с рвотой, чем в группе сравнения (24%). Катаральные симптомы также быстрее купировались у детей, получавших Анаферон детский, чем у пациентов, получавших плацебо. Анаферон детский в 2,3 раза сокращал долю детей, выделяющих возбудителей вирусных ОКИ. С высокой saniрующей активностью Анаферона, по мнению авторов, было связано значительное снижение риска внутрибольничного инфицирования у детей основной группы.

Сотрудниками Алтайского государственного медицинского университета проведена оценка клинической эффективности препарата Анаферон детский в комплексной терапии вирусных и вирусно-бактериальных кишечных инфекций у 127 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. У 50% наблюдаемых детей имела место сочетанная кишечная и респираторная инфекция. Авторами выявлены достоверные различия в выраженности и длительности диарейного синдрома, а также более быстрое купирование симптомов интоксикации у детей, получавших Анаферон детский. Выраженность эффектов Анаферона зависела от сроков его назначения и возраста больных. Наибольшая эффективность препарата отмечена при его раннем назначении детям с кишечной инфекцией (в 1–2-е сутки от начала заболевания). Максимальная эффективность препарата зарегистрирована в данном исследовании у детей старше 3 лет [30].

Представляют интерес результаты 3 контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности Анаферона детского в лечении острых кишечных вирусных инфекций разной этиологии. Всего в исследованиях приняло участие 162 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет, поступавших в стационар в 1–2-е сутки от начала заболевания. У 42,6% детей выявлена коронави-

русная, у 37% – калицивирусная, у 20,4% – ротавирусная инфекции. На фоне базисной (регидратация, энтеросорбенты, пробиотики) терапии 91 ребенок получал Анаферон детский, 71 – плацебо. Включение Анаферона в стандартную терапию вирусных кишечных инфекций статистически значимо сокращало длительность основных симптомов заболевания: лихорадки – с  $3,1 \pm 0,2$  до  $2,1 \pm 0,1$  суток ( $p < 0,001$ ); диареи – с  $4,2 \pm 0,3$  до  $2,7 \pm 0,16$  суток ( $p < 0,001$ ). Доля детей, у которых рвота длилась более 1 дня, в группе Анаферона была достоверно ниже, чем в группе плацебо (25,4% против 54,1%,  $p < 0,001$ ). На основании полученных данных авторами сделан вывод о целесообразности включения Анаферона детского в стандартную терапию острых кишечных вирусных инфекций [31].

В работе О.В. Тихомировой и соавт. (2008) проведено исследование клинико-иммунологической эффективности Анаферона детского в комплексной терапии ротавирусной и калицивирусной инфекции у 160 детей [32]. Доказано положительное влияние Анаферона на длительность основных клинических симптомов вирусной кишечной инфекции. Использование препарата способствовало более быстрой санации организма от вируса. Клиническая эффективность препарата, по мнению авторов, обусловлена его воздействием на показатели иммунного ответа в острый период заболевания.

Эффективность Анаферона детского в лечении острых кишечных инфекций калицивирусной этиологии доказана результатами двух двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. Исследование, проведенное сотрудниками ФГУ «НИИ детских инфекций» Росздрава (г. Санкт-Петербург), включало 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет [33]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что у детей, получавших Анаферон, по сравнению с детьми, получавшими на фоне базисной терапии плацебо, статистически значимо сокращалась

длительность лихорадочной реакции (1,83 и 2,77 дня соответственно), рвоты (1,83 и 2,52 дня), диареи (2,0 и 2,92 дня), а также средняя длительность заболевания (2,4 и 4,2 дня соответственно) и длительность выделения вируса. По данным И.В. Раздьяконовой (2009), использование Анаферона детского в лечении калицивирусной инфекции способствует укорочению длительности рвоты, анорексии и эксикоза. Автор констатирует, что применение Анаферона у детей с калицивирусной инфекцией более чем в 2 раза сокращает длительность метеоризма, болевого синдрома, ферментативных нарушений и способствует более быстрой нормализации стула. На фоне лечения Анафероном у детей почти в 2 раза сокращалась длительность вирусовыделения и не выявлено ни одного случая длительного выделения вируса. Данное явление автор связывает с иммуномодулирующим эффектом Анаферона, а именно активацией Th1-ответа [34].

Таким образом, в настоящее время в практической педиатрии накоплен значительный опыт применения Анаферона детского в лечении вирусных кишечных и респираторных заболеваний, протекающих в форме моно- или микст-инфекции у детей разных возрастных групп. Применение Анаферона при данных клинических состояниях достоверно сокращает длительность и выраженность основных симптомов вирусных инфекций, а также сокращает длительность выделения вируса и вероятность развития внутрибольничной инфекции у детей. Все имеющиеся сообщения свидетельствуют о высокой безопасности Анаферона детского в лечении данных заболеваний. Клиническая и иммунологическая эффективность Анаферона детского, широкий спектр его противовирусной активности, подтвержденные в соответствии с современными принципами доказательной медицины, позволяющие отнести Анаферон к препаратам выбора в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей. \*