

# Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей

И.К.Волков, Н.А.Геппе  
Кафедра детских болезней лечебного  
факультета Первого московского  
государственного медицинского  
университета МГМУ им И.М.Сеченова

В обзорной статье представлены данные о лечебной и профилактической эффективности анаферона детского (АнД) при респираторных заболеваниях у детей. Показано положительное действие АнД в условиях вирусной инфекции на интерфероновый статус, на содержание в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций, на выработку секреторного IgA слизистыми и на содержание IgE в сыворотке крови. Безопасность, отсутствие противопоказаний и способность препарата сокращать количество бактериальных осложнений позволяет эффективно применять АнД в лечении вирусных инфекций у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями, а также у часто болеющих детей. Важной является возможность использования АнД для профилактики ОРВИ и обострений при атопических заболеваниях, туберкулезе и ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: анаферон детский, дети, ОРВИ, лечение, профилактика.

## Release-active Preparations of Antibodies to Interferon Gamma in Treatment and Prevention of Respiratory Infections in Children

I.K.Volkov, N.A.Geppe  
Department of Children Diseases, Medicine  
School of I.M.Sechenov First Moscow State  
Medicine University

Review article presents data on the effectiveness of treatment and prevention of respiratory diseases in children using children anaferon (ChA). It shows positive effect of ChA on interferon status, peripheral lymphocytes and lymphocytic subpopulations levels, production of secretory IgA, and IgE level in serum. ChA safety and absence of contraindications, as well as ability of the drug to reduce the number of bacterial complications, allows using ChA for the treatment of viral infections in children with secondary immunodeficiency, and in sickly children. It is important that ChA might be prescribed for prevention of ARVI in children with atopic diseases, tuberculosis, and HIV infection.

Keywords: children anaferon, children, ARVI, treatment, prevention.

Респираторные заболевания являются самыми частыми болезнями детского возраста. В 2012 г. в РФ острыми инфекциями верхних дыхательных путей переболело 28 млн 423 тыс 135 человек, из которых 67% – дети до 14 лет. Показатель заболеваемости составил 19 896,3 на 100 тыс человек, а у детей до 14 лет – 87 391,6 на 100 тыс человек [1]. Высокая частота этих болезней объясняется климатическими особенностями РФ, высокой степенью урбанизации населения и особенностями иммунной системы детского организма. Поэтому проблема эффективной терапии и, особенно, профилактики респираторных инфекций, остается актуальной. В структуре заболеваемости острыми респираторными заболеваниями преобладают вирусные инфекции (ОРВИ) (90–95%). На долю бактериальных и других острых респираторных заболеваний, вызванных стафилококками, стрептококками, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma* spp., грибами и др., приходится 5–10% [1].

Возможности противовирусной терапии у детей в настоящее время ограничены в связи с тем, что некоторые препараты не применяются в детском возрасте. Проблема заключается, прежде всего, в необходимом уровне безопасности. В отличие от терапии тяжелых вирусных инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты и др.), при которых, по словам академика Н.В. Каверина, мы ориентируемся на правило «чем тяжелее инфекция, тем большую токсичность можно допустить для препарата», лекарственные средства, применяемые для лечения ОРВИ у детей, должны иметь очень высокий профиль безопасности. Другая сторона этой проблемы – резистентность вирусов, которая развивается при частом применении противовирусных препаратов и которая уже значительно ограничивает эффективность лечения гриппа. Данные факты стимулируют поиск, разработку и внедрение в клиническую практику новых эффективных и безопасных противовирусных лекарственных средств.

В основном используются препараты против вируса гриппа, вакцины и иммуномодуляторы (в том числе индукторы интерферонов). Наиболее перспективными препаратами являются индукторы интерферонов. Индукторы интерферонов – это лекарства с комбинированным эффектом: этиотропным и иммуномодулирующим. Они представляют собой весьма разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтети-

### Сведения об авторах:

Волков Игорь Константинович – д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М.Сеченова.

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор клиники детских болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова

ческих соединений, объединённых способностью повышать в организме образование эндогенного интерферона. Функции интерферона (ИФН) в организме человека многообразны, и его противовирусная функция играет важнейшую роль в противовирусной защите. Эта защита осуществляется путем стимуляции выработки противовирусных белков в интактных клетках, обеспечивающих в них развитие так называемого «антивирусного состояния», а также блокадой транскрипции и репликации вируса. ИФН является одним из первых барьеров, препятствующих вирусной инвазии. ИФН быстро активирует систему естественной цитотоксичности, которая лизирует пораженные вирусом клетки, а также функции макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, под действием ИФН повышается активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов [2]. Важным является участие ИФН и в антибактериальной защите организма. Состояние интерферонового статуса у больных с респираторными заболеваниями неоднократно исследовалось. Его особенности заключаются в том, что среднее содержание интерферонов у детей ниже, чем у взрослых, при этом исследование ИФН статуса у детей и взрослых с ОРВИ в первые сутки заболевания выявляет значительный диапазон колебаний даже у одного пациента. При исследовании ИФН в динамике выявлено повышение показателей, которые затем снижались к периоду ранней реконвалесценции. Средняя продолжительность основных клинических симптомов у детей с ОРВИ без бронхолегочных поражений была достоверно ниже у лиц с высоким уровнем интерфероновой ответа. При высокой ИФН продуцирующей активности клеток заболевание протекало с менее выраженным синдромом интоксикации и завершалось выздоровлением в более короткие сроки [3]. Эффективность индукторов интерферонов показана при различных вирусных заболеваниях (ОРВИ, грипп, герпесвирусные инфекции, гепатиты и др.) [4].

К современным лекарственным средствам, успешно сочетающим в себе как противовирусное, так и иммуномодулирующее действие, относится релиз-активный препарат<sup>1</sup> на основе антител к гамма-интерферону (ИФН- $\gamma$ ) человека – анаферон детский (АнД), относящийся одновременно к фармакологическим группам противовирусных и иммуномодулирующих средств. Препарат производится компанией-разработчиком (НПФ «Материя Медика Холдинг», регистрационный №000372/01) с 2002 г. Механизмы действия препарата, а также фармакологическая активность и безопасность АнД были изучены в 76 доклинических исследованиях: 56 исследований были проведены в ведущих научных учреждениях России, в том числе в НИИ фармакологии СО РАМН, Волгоградском медицинском университете, НИИ гриппа РАМН, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» и др., а 20 исследований – в зарубежных научных институтах и контрактных организациях, в том числе в компании Arcis SA, Франция; университете Питтсбурга, США; компании Eu-

roscreen, Бельгия; в государственном университете штата Юта, США; компании Cerep, Франция и др. [6].

Анаферон оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. В условиях вирусной инфекции усиливает образование эндогенных «ранних» интерферонов ( $\alpha/\beta$ ) и ИФН- $\gamma$ , а также увеличивает функциональную активность фагоцитов и естественных клеток-киллеров (NK клеток). Наряду с этими эффектами АнД повышает функциональный резерв Th и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Являясь индуктором смешанного Th1 и Th2-типа иммунного ответа, АнД обеспечивает повышение выработки и Th1-цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2), и Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и тем самым нормализует (модулирует) баланс Th1/Th2 активностей. АнД активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов (Th), восстанавливает их соотношение, а кроме того, повышает продукцию антител (включая секреторный IgA) [7–9].

Ключевой механизм действия АнД, выявленный экспериментально, – способность регулировать функциональную активность/продукцию эндогенного ИФН- $\gamma$ , в том числе через влияние на взаимодействие ИФН- $\gamma$  с его рецептором (CD-119) [6, 10].

Влияние на систему интерферонов является триггерным механизмом, через который АнД вовлекает в реализацию своей фармакологической активности естественные факторы врожденного и приобретенного иммунитета: фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов, клеточные и гуморальные реакции иммунного ответа (см. выше).

Доказано, что адекватно высокий уровень ИФН- $\gamma$  в острый период ОРВИ коррелирует с уменьшением длительности вирусывыделения, а выраженный Th-1 ответ связан с более быстрой элиминацией вируса и более легким течением заболевания [3, 11].

Влияние АнД на продукцию эндогенных интерферонов зависит от присутствия вируса в организме, то есть препарат действует избирательно. Как было показано в экспериментальных и клинических исследованиях, АнД повышает вирус-индуцированную продукцию ИФН в острый период заболевания, что приводит к росту сывороточной концентрации ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  до уровней, достаточных для борьбы с инфекцией. К моменту выздоровления сывороточные уровни ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  у пациента показываются до нормальных уровней. Так же было показано, что в период выздоровления и на фоне профилактического приема АнД позволяет сохранить более высокую (по сравнению с плацебо) способность клеток усиливать продукцию ИФН при дополнительной стимуляции (показатели, так называемой, стимулированной продукции<sup>2</sup> ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ ) [1, 12].

Наличие у АнД избирательного влияния на вирус-индуцированную продукцию ИФН- $\gamma$  связывают с его способностью оказывать влияние на пространственное устройство молекулы ИФН- $\gamma$ . С помощью

<sup>1</sup>Препараты, в процессе производства которых используется технологическая обработка разведений исходного вещества, приводящая к высвобождению особой фармакологической активности, названной релиз-активностью. Данная активность, в частности, проявляется в способности релиз-активных препаратов оказывать непосредственное модифицирующее воздействие на структуру исходного вещества, вызывая в нем конформационные изменения, что в итоге сопровождается изменением базовых для того или иного вещества физико-химических и биологических свойств [5].

<sup>2</sup>Данный показатель оценивается в условиях *in vitro* в рамках исследования интерферонового статуса. К клеткам, полученным от здорового или болеющего вирусной инфекцией пациента, добавляется стандартный стимулятор и оценивается уровень стимулированной продукции ИФН. Чем больше разница между спонтанной и стимулированной продукцией ИФН, тем больше функциональные резервы системы ИФН.

метода ядерно-магнитного резонанса было показано, что релиз-активные антитела к ИФН- $\gamma$  вызывают конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН- $\gamma$ . В результате этого молекулы ИФН- $\gamma$  проявляют повышенную функциональную активность, что сопровождается увеличением эффективности взаимодействий молекул ИФН- $\gamma$  со своими рецепторами. Аналогичные пространственные изменения происходят в рецепторах ИФН- $\gamma$  (положительная аллостерическая модуляция). В подтверждение данного феномена в радиолигандных исследованиях *in vitro* было выявлено, что АнД усиливает взаимодействие ИФН- $\gamma$  с его рецептором [6, 10].

Таким образом, с учетом вышеизложенного, влияние АнД на систему интерферонов можно представить следующим образом. В основе профилактических и лечебных эффектов АнД лежит его прямое влияние на конформацию молекул ИФН- $\gamma$  и рецептора к ИФН- $\gamma$ , приводящее к повышению их функциональной активности. При этом вне контакта с вирусной инфекцией (при профилактическом приеме) АнД активирует пороговые количества молекул ИФН- $\gamma$  (производятся иммунокомпетентными клетками организма даже в здоровом состоянии), а также рецепторы к ИФН- $\gamma$ . Активированные молекулы и рецепторы полноценно выполняют свои базовые биологические функции и повышают готовность организма к ответу на инфекцию, что и объясняет способность АнД предотвращать развитие ОРВИ. Когда вирус, являющийся природным индуктором ИФН, попадает в организм, то он запускает активную продукцию ИФН. Лечебное применение АнД в это время обеспечивает усиление продукции и рецепции ИФН- $\gamma$ . Лечебный вклад АнД становится заметным вследствие того, что намного большее количество активированных молекул ИФН- $\gamma$  быстрее связывается с активированными рецепторами и успешнее реализует свои биологические функции. По мере элиминации вируса, организмом вследствие включения естественных регуляторных механизмов перестает активно продуцировать ИФН. В этот период эффекты АнД вновь начинают проявляться в виде сохранения и повышения готовности организма к ответу на вирус (способность клеток к продукции ИФН в случае развития супер- или реинфекции). Такое физиологичное действие АнД не предполагает развитие гиперстимуляции и ее последствий, а также предотвращает формирование гипореактивности системы ИФН.

Следует отметить, что применение АнД не сопровождается токсическими эффектами. В серии экспе-

риментальных исследований хронической токсичности не зарегистрировано патологического влияния препаратов на органы и системы экспериментальных животных. Показано полное отсутствие повреждающего действия препаратов в исследованиях генотоксичности, репродуктивной токсичности, аллергизирующей свойств и иммунотоксичности. Напротив, согласно имеющимся экспериментальным данным, АнД обладает антимуtagenными свойствами [13], что также указывает на высокий профиль его безопасности. Клинические исследования проводились более чем в 50 клинических центрах в 40 городах страны у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет.

Исследования касались лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и других вирусных и бактериальных инфекций. При проведении клинических исследований препарат назначался в соответствии с инструкцией по следующей схеме: в первые 2 ч – по 1 таблетке каждые 30 мин, затем в течение первых суток – еще три приема через равные промежутки времени. Со 2-х суток и далее – по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления; для профилактики: по 1 таблетке 1 раз в день в течение 1–3 мес [14].

Основная часть многочисленных исследований посвящена оценке эффективности и безопасности АнД в лечении и профилактике ОРВИ, а также в реабилитации детей, склонных к частым и рецидивирующим респираторным инфекциям.

Влияние АнД на частоту ОРВИ было изучено в серии исследований. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Е.В.Образцовой с соавт. у 204 «организованных» детей показало, что препарат обладает достаточно выраженной профилактической эффективностью, которая проявлялась снижением заболеваемости ОРВИ, снижением частоты локальных вспышек и более легким течением заболеваний в случае их развития. Так, за период наблюдения доля детей, которые ни разу не заболели составила в группе АнД 24% против 3% в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), средняя кратность ОРВИ в группе детей, получавших АнД была в два раза меньшей, чем в контрольной группе, наконец, продолжительность интоксикации и катаральных симптомов в группе АнД сокращалась на 1,5–2,3 сут [15].

Исследование, в которое было включено 250 детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих детские организованные коллективы (детские сады) г. Волгограда, показало, что и самостоятельно и в комбинации с ИРС-19 АнД эффективно предотвращает развитие ОРВИ в детских организованных коллективах (снижение заболеваемости в 3 раза и более по сравнению с группой контроля). Причем, профилактиче-

#### Информация о препарате

#### АНАФЕРОН ДЕТСКИЙ (ООО «НПФ «Материка Медика Холдинг») Таблетки для рассасывания

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

При профилактическом и лечебном применении препарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов (Тх), нормализует их соотношение. Повышает функциональный резерв Тх и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Индуцирует образование эндогенных «ранних» интерферонов ( $\alpha/\beta$ ) и гамма-интерферона. Является индуктором смешанного Тх1 и Тх2-типа иммунного ответа: повышает выработку цитокинов Тх1 (ИФН $\gamma$ , ИЛ-2) и Тх2 (ИЛ-4, 10), нормализует (модулирует) баланс Тх1/Тх2 активностей. Повышает функциональную активность фагоцитов и НК клеток. Обладает антимуtagenными свойствами

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, вирусных инфекций верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты), а также осложнений вирусных инфекций. В составе комплексной терапии осложнений бактериальных инфекций. Лечение вторичных иммунодефицитных состояний различной этиологии.

**Разделы:** Способ применения и дозы, Побочное действие, Противопоказания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по медицинскому применению.



ские эффекты препарата в отношении ОРВИ сохраняются на протяжении 1 мес после завершения 30-дневного приема препарата. Проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий с использованием АнД позволяет не только снизить частоту возникновения ОРВИ у детей в организованных коллективах, но и уменьшить тяжесть и длительность основных клинических симптомов инфекции. Авторы отметили экономическую эффективность применения АнД при профилактике респираторных инфекций у детей [16]. Снижение заболеваемости ОРВИ выявлено и в других исследованиях [17–21].

Следует отметить, что АнД широко применяется для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей из групп риска по развитию ОРВИ и 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 [22]. В частности, было показано, что АнД в 2,5 раза снижает заболеваемость ОРВИ у детей, у которых склонность к частым и рецидивирующим респираторным инфекциям отмечается на фоне патологии лимфо-глоточного кольца. При этом профилактическое действие АнД после завершения 3-месячной реабилитационно-профилактической программы сохраняется еще в течение 1,5–2 мес (общий период наблюдения – 5 мес).

Кроме клинических эффектов, у детей, получавших продолжительные реабилитационно-профилактические программы АнД (прием по профилактической схеме продолжительностью 2–3 мес) отме-

чается элиминация условно-патогенных микроорганизмов со слизистой оболочки рото- и носоглотки [23], достоверное повышение активности лизоцима, увеличение уровня IgA и sIgA в носовом секрете [24, 25].

На кафедре детских болезней Первого МГМУ была проведена ретроспективная оценка результатов применения АнД для профилактики и лечения внутрибольничных вирусных респираторных инфекций у детей, находившихся на стационарном лечении в 2009 г. Сравнивалась заболеваемость ОРВИ в отделении, где применялась профилактика АнД и в отделении, где такая профилактика не проводилась. Прием АнД детьми с патологией бронхолегочной, сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, в том числе с тяжелой хронической патологией почек и пурпурой Шенлейна-Геноха, осуществлялся по стандартной профилактической схеме на протяжении всего пребывания детей в отделении (18–19 дней). Медикаментозная профилактика обеспечивала снижение внутрибольничной заболеваемости в 1,6–5 раз и защиту от ОРВИ в 39–76% случаев. Применение АнД в профилактическом и лечебном режиме хорошо переносилось детьми [26].

Результаты исследования А.Л.Заплатникова с соавт. [27] показали, что при повторном использовании АнД эффективность как лечебных, так и профилактических курсов применения препарата не снижается. Для повышения эффективности используемых схем может использоваться гибкая трансформация режимов дозирования с переводом ребенка с профилактической на лечебную схему применения и возобновлением профилактического ре-

# ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- широкий спектр противовирусной активности
- избирательное повышение продукции интерферонов в острый период инфекции
- усиление рецепции к интерферону-γ
- применение у детей с 1 месяца жизни



**анаферон**  
детский

Россия, 127473, г. Москва,  
3-й Самотечный пер., дом 9  
Тел./факс: (495) 684-43-33  
e-mail: moffice@materiamedica.ru

[www.anaferon.ru](http://www.anaferon.ru)  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)



жима приема после завершения лечения. Применяемый повторными курсами АнД характеризуется высокой клинико-профилактической эффективностью и хорошей переносимостью.

Проведен ряд исследований эффективности АнД у детей с гриппом. О.И.Афанасьева с соавт. [28] на основании двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния АнД на течение гриппа у 105 детей в возрасте от 1 до 10 лет показали, что применение препарата на ранних сроках заболевания статистически значимо сокращало продолжительность лихорадки, других симптомов интоксикации и катаральных симптомов на 24–36 ч и на 2 сут уменьшало длительность стационарного лечения. Кроме того, в группе детей, получавших АнД, значимо (по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо) повышался уровень ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  на высоте инфекции (нормализовался к моменту выздоровления), значительно чаще происходила нормализация субпопуляций иммунокомпетентных клеток, снижение уровня общего IgE и повышение – уровня sIgA [3, 28].

Лечебное действие АнД в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного под руководством академика В.Ф.Учайкина, проявилось в сокращении продолжительности основных симптомов гриппа на 24–43 ч. Так, продолжительность гипертермии составила  $54 \pm 3,1$  ч против  $88,1 \pm 2,9$  ч в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), продолжительность катаральных симптомов –  $91,6 \pm 5,7$  и  $134,4 \pm 9,1$  ч в основной группе и группе плацебо соответственно ( $p < 0,05$ ). Согласно данным иммунофлюоресценции и культурального метода, использованных для установления этиологии респираторных инфекций, АнД оказался эффективным в терапии ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, а также в случае микст-инфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вируса парагриппа и др.) [29].

Ю.В.Лобзин с соавт. [30] исследовали сравнительную эффективность АнД и осельтамивира у 102 детей, инфицированных вирусом гриппа А (H1N1; H1N1pdm09) или В. В открытом сравнительном рандомизированном исследовании, результаты которого были доложены и опубликованы в материалах Европейского конгресса по Клинической микробиологии и инфекционным болезням (ЕССMID, Берлин), оценивались клинические симптомы, скорость элиминации вирусов со слизистых и продукция ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  лимфоцитами периферической крови. Выявлена сходная эффективность обоих препаратов. На фоне 5-дневного курса терапии показано, что терапевтическая и противовирусная эффективность АнД сопоставима с эффективностью осельтамивира. Это проявлялось в сходной динамике снижения вирусывыделения из верхних дыхательных путей и позитивных изменениях клинической симптоматики. Терапевтические эффекты АнД ассоциировались с существенным повышением уровня ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  в разгар инфекционно-воспалительного процесса (максимальная концентрация была отмечена на 2–3-й дни лечения). Авторы связали эффективность препаратов с повышенным синтезом ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ . Аналогичный эффект показан в эксперименте в отношении вируса гриппа А. Отмечено подавление репликации вируса гриппа в легочной ткани [31].

Особый интерес представляет использование АнД при хронических заболеваниях, при которых при-

соединение ОРВИ приводит к обострению и ухудшению течения основного процесса. До 70% пациентов с бронхиальной астмой (БА) в зимний период страдают обострениями после перенесенной вирусной инфекции [32]. Причиной ОРВИ наиболее часто являются риновирусы человека (HRV). Обострения БА также могут вызвать респираторно-синцитиальные вирусы (RSV), вирусы гриппа и парагриппа, коронавирусы, метапневмовирусы, аденовирусы и боксавирусы [33]. Внедрение респираторных вирусов в эпителиальные клетки инициирует различные варианты иммунного ответа с секрецией интерферонов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ ). В экспериментальных исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с БА показано снижение продукции ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  при риновирусных инфекциях [34].

Е.Г.Кондюрина с соавт. [35] провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование 200 детей в возрасте от 1 года до 5 лет для оценки эффективности АнД в профилактике и лечении повторных эпизодов ОРВИ у детей с БА. Все пациенты были с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой. При оценке профилактической эффективности АнД сравнивали количество детей, заболевших ОРВИ за период наблюдения. При оценке лечебных эффектов фиксировали динамику клинических симптомов. Дополнительно анализировали частоту развития обострений БА на фоне ОРВИ. Полученные данные свидетельствуют, что применение АнД для профилактики ОРВИ у детей с БА по сравнению с плацебо статистически значимо предотвращает развитие респираторных инфекций, в том числе снижает частоту повторных эпизодов ОРВИ. При изучении заболеваемости ОРВИ за период наблюдения было выявлено, что в основной группе ОРВИ было зарегистрировано у 40% детей, из них у 20 пациентов было по 2 эпизода заболевания, общее число ОРВИ составило 60 случаев. В контрольной группе за 3 мес было зарегистрировано 132 случая ОРВИ, при этом болели 76 детей, из которых 36 пациентов перенесли по 2 эпизода респираторной инфекции, а 10 детей – по 3 эпизода. Лечебное применение АнД позволяет добиться сокращения продолжительности симптомов ОРВИ. Наряду с этим лечебно-профилактическое использование АнД способствует снижению частоты и продолжительности вирус-индуцированных осложнений БА у детей, снижает частоту повторных ОРВИ, что также способствует уменьшению риска развития обострений и улучшает контроль за течением БА у детей. Применение АнД и в профилактическом и в лечебном режиме характеризуется хорошей переносимостью: за время наблюдения не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, требовавших отмены препарата.

В исследовании Е.И.Кондратьевой с соавт. [36] также отмечено, что АнД является эффективным средством профилактики ОРЗ у детей дошкольного возраста с БА (заболеваемость снижается в 2,2 раза) и хорошо переносится детьми. Профилактическое применение в течение 3 мес снижает в 2 раза частоту обострений БА. АнД при профилактическом применении оказывает выраженное цитопротективное действие на слизистую оболочку полости носа у детей дошкольного возраста и способствует снижению в 4 раза количества детей с низким уровнем индуцированной продукции ИФН- $\gamma$ .

Согласно другим исследованиям, на фоне профилактического применения АнД заболеваемость ОРВИ снижается в 3,3 раза, частота обострения атопических заболеваний значительно снижается (ал-



лергический ринит – в 2 раза, БА – в 3,8 раза и атопический дерматит – в 3,2 раза) [37, 38].

Интересен опыт применения АнД у детей с установленной **ВИЧ-инфекцией** (стадии А1–В3), а также у детей, имевших перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией, для профилактики и лечения у них ОРВИ. По данным В.Н. Тимченко, на фоне профилактического курса препарата происходило снижение частоты ОРВИ, причем четверть детей в группе вообще не заболели за период наблюдения, в то время как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ была стопроцентной. В 2 раза снизилась доля детей с повторными ОРВИ. При оценке лечебной эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией и контактных по ВИЧ-инфекции (препарат применялся по стандартной лечебной схеме) было установлено, что продолжительность основных симптомов ОРВИ сокращается в 1,5–2,3 раза. Показана также безопасность применения у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста [39].

Опубликован опыт применения АнД для профилактики и лечения ОРВИ у детей, больных туберкулезом. 20 детей в возрасте от 6 мес до 3 лет преимущественно с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов получали АнД на протяжении 3 мес. Контрольную группу составили 25 детей, получавшие только базисную терапию по поводу основного заболевания. Согласно представленным результатам, в основной группе заболеваемость ОРВИ была меньше в 2,5 раза ( $p=0,0143$ ). Применение препарата с лечебными целями позволило сократить продолжительность ОРВИ на 1,5–2 сут. Таким образом, авторами сделан вывод, что АнД может быть признан перспективным средством неспецифической профилактики ОРВИ у детей, особенно у детей раннего возраста, больных туберкулезом [40]. Аналогичные данные были получены в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у детей, инфицированных туберкулезом, проходящих санаторно-курортное лечение в специализированном детском санатории (г. Кемерово) [41].

Показательным в отношении терапевтических характеристик АнД является исследование, оценивающее эффективность и безопасность применения АнД у детей, больных полиартикулярной формой ювенильного ревматоидного артрита без системных поражений [42]. По данным Н.Г.Соболевой, использование АнД у этих больных способствовало существенному снижению частоты ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями (предотвращение около 70% возможных случаев заболеваний), статистически значимо уменьшало продолжительность ОРВИ при лечении, в частности, за счет укорочения периода лихорадки и сокращало частоту развития обострения основного заболевания (10% против 42%). Анаферон детский продемонстрировал хорошую переносимость у детей с ЮРА: в процессе профилактического приема (по 1 таблетке в сутки в течение 2 мес), а также при лечебном применении данного препарата (колебание суточной дозы от 3 до 8 таблеток) не было зарегистрировано развития нежелательных явлений.

### Безопасность

Как видно из данного обзора, безопасность АнД у детей из различных групп здоровья была продемонстрирована в ходе многочисленных клинических контролируемых исследований. При использовании АнД по указанным показаниям и в указанных дози-

ровках побочных действий не выявлено. Возможны проявления повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам АнД. В состав препарата входит лактозы моногидрат, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы либо при врожденной лактозой недостаточности.

Следует отметить, что АнД обладает высоким уровнем безопасности за счет избирательности воздействия на продукцию и репликацию ИФН. Такое влияние АнД обеспечивает функционирование иммунной системы на уровне, максимально близком к физиологическому, и позволяет избежать нежелательных реакций, связанных с гиперстимуляцией интерфероногенеза.

Таким образом, результаты многочисленных исследований, которые были проведены в период 2001–2013 гг., включая работы, выполненные по стандартам доказательной медицины, показывают, что АнД обладает лечебной и профилактической эффективностью при гриппе и других ОРВИ у детей, в том числе первого года жизни. В ходе клинических исследований показано положительное действие АнД в условиях вирусной инфекции на интерфероновый статус, на содержание в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций, на выработку секреторного IgA слизистыми и на содержание IgE в сыворотке крови. Отдельно следует подчеркнуть способность АнД избирательно влиять на вирус-индуцированную продукцию ИФН, сохранять к моменту выздоровления и повышать на фоне профилактического приема способность клеток к продукции ИФН при повторном контакте с вирусными возбудителями.

Высокая безопасность, подтвержденная многолетними наблюдениями, отсутствие серьезных противопоказаний и способность препарата сокращать количество бактериальных осложнений, позволяет эффективно применять анаферон в лечении вирусных инфекций у детей со вторичными иммунодефицитными состояниями. Важной является возможность использования АнД для профилактики ОРВИ и обострений при атопических заболеваниях, туберкулезе и ВИЧ-инфекции. АнД не вызывает привыкания, что позволяет его использовать для лечения детей, склонных к частым респираторным инфекциям.

### Литература

1. Шамшева О. В. Опыт применения Анаферона в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия. Аллергология. Иммунология. 2013; 2: 30–36.
2. Лусс Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа. РМЖ. 2007; 5: 407–411.
3. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Милькинт К.К., Королева Е.Г., Тарасов С.А., Качанова М.В., Дриневский В.П., Васильева И.А. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 8: 22–26.
4. Васильев А.Н., Сергеева С.А., Качанова М.В. и др. Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в лечении и профилактике вирусных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2008; 53: 3–4, 32–35.
5. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «про-странственного» гомеостаза. Успехи физиол наук. 2013; 44: 3: 54–76.
6. Жавберт Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58: 5–6: 22–17.
7. Epstein O.I. Inflammation immunopharmacology: new tools for old

diseases antiviral activity of anaferon for children in pandemic A/H1N1 in mice 16th IUPHAR World Congress of Basis and Clinical Pharmacology. 17–23 July 2010. Copenhagen, Denmark. Abstract 1798.

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

9. Epstein O.I., Ultralow doses (history of one research). Moscow, RAMS Publishing House, 2008; 336.

10. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск. 2012; 22.

11. Gern J.E., Jaffee K.F., Lamm C., Lemanske R.F., Pappas T., Toghias A., Tuzova M., Visness C.M., Wood R.A., Bloomberg G.A., Cruikshank W.W., Wai Ming Lee. Comparison of the etiology of viral respiratory illnesses in inner-city and suburban infants. *The Journal of infectious diseases*. 2012; 206 (9): 1342–9.

12. Сизякина Л.П., Мельникова М.О. Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с респираторными инфекциями. Фармакотерапевтический альманах. Третий выпуск. Под ред. Ф.И.Ершова. Санкт-Петербург. 2009; 52–63.

13. Воронова О.Л., Рогозина О.П., Мартюшев А.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы антител к интерферону-гамма: изучение цитогенетических эффектов. Бюл. экспер. биол. и мед. 2002; 4: 73–75.

14. <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=26468&page=2&isOId=1&t=53d2dd12-048c-4288-8602-a03b3f690c6e>

15. 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.

16. Петров В.А., Горелов А.В., Медведева Т.О. Клинико-экономическая оценка применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2012; 3: 46–51.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

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

21. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дриневский В.П. и др. Анаферон детский – новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей. Методическое пособие для врачей. СПб. М.: 2003; 23.

22. Самсыгина Г.А. Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2008; 6: 129–132.

23. 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.

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

25. 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.

26. Лыскина Г.А., Виноградова О.И. Генпе Н.А. Ретроспективная оценка опыта применения анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей из групп риска, находящихся на стационарном лечении. *Доктор Рю*. 2010; 5 (56): 16–20.

27. Заплатников А.Л. Мингалимова Г.А., Далечин В.И., Носкова Т.Н., Шамрай Л.М., Кароид Н.В., Глухарева Н.С., Гирина А.А. Оценка эффективности повторных профилактических и лечебных курсов анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 4: 47–52.

28. 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].

29. Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. и др. Анаферон детский. Отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью: пособие для врачей педиатров, инфекционистов. М.: 2003; 31.

30. Lobzin Y.V., Volzhanin V.M., Babachenko I.V. Antiviral and curative efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza; results of randomized comparative (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012–2013, [https://www.escmid.org/escmid\\_library/online\\_lecture\\_library/material/?mid=9355](https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=9355).

31. Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. *Antiviral Res*. 2012; 93 (2): 219–224.

32. Holt P.G., Sly P.D. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest*. 2011; 139: 5: 1165–1171.

33. Jackson D. J. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125: 6: 1178–1187.

34. Wark P.A., Bucchieri F., Johnston S.L., Gibson P.G. et al. IFN-gamma-induced protein 10 is a novel biomarker of rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120: 3: 586–593.

35. Кондратьева Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В., Штейнберг М.В., Тиминская Н.Г. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. *Доктор Рю*. 2013; 9 (87): 17–22.

36. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В., Пан И.Р. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2007; 86: 2: 76–79.

37. 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.

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

39. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин. *Фармакотерапевтический альманах*. Второй выпуск. СПб.: 2009; 98–104.

40. 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.

41. Вавилова В.П., Кочемасова О.И., Караульнова Т.А., Илясов В.Н., Ефимова И.В., Гордеева Е.А., Милькова Т.Ю., Бурцева Е.И., Шевченко Е.С. Реализация новых технологий в программе профилактики гриппа и других ОРВИ у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. *Детские инфекции*. 2009; 3: 53–58.

42. Соболева Н.Г. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом. *Педиатрия*. 2009; 2: 92–96.