

Е.И. Юлиш, д.м.н., профессор, О.Е. Чернышева, Ю.А. Сорока, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;
Т.А. Фоменко, С.А. Левченко, В.Г. Баева, Ю.С. Вьюниченко, городская детская клиническая больница № 2, г. Донецк

Интерферонотерапия при ОРВИ у детей

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в педиатрии – одна из наиболее актуальных и определяется прежде всего высоким уровнем патологии среди детей всех возрастных групп. В разные годы заболеваемость составляет от 50 тыс. до 72 тыс. случаев на 100 тыс. детского населения, что в 2,5-4 раза превышает аналогичные показатели среди взрослых.

Только в Украине каждый год ОРВИ болеют до 10 млн человек, из них больше половины составляют дети. Весьма значительны и экономические потери, связанные с данной патологией, как прямые (лечение и реабилитация больного ребенка), так и косвенные (нетрудоспособность родителей). Вышеперечисленные обстоятельства объясняют приоритетность этой проблемы для здравоохранения любой страны.

Установлено, что ОРВИ у детей значительно преобладают не только среди инфекционных заболеваний (почти 90%), но и в структуре впервые зарегистрированной патологии в целом (более 60%) и чаще встречаются у детей, посещающих дошкольные организованные коллективы. Необходимо отметить, что у детей, особенно раннего возраста, значительно чаще встречаются тяжелые формы заболевания с высоким риском развития тяжелых синдромов, таких как синдром крупа, нейротоксикоз, судорожный синдром, бронхообструктивный синдром, и бактериальных осложнений, определяющих тяжесть, длительность и исход заболевания. Они регистрируются у каждого третьего больного ребенка. Чем младше ребенок, тем выше у него риск развития осложнений, вероятность которых через каждые 6 лет жизни уменьшается на 20%.

Возбудителями ОРВИ могут быть вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4 типа), аденовирус (более 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (2 серовара), реовирусы и риновирусы (113 сероваров), энтеровирусы типа Коксаки и ЕСНО. В 80-90% случаев ОРВИ у детей вызваны вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусами и респираторно-синцитиальными вирусами.

Большинство возбудителей – РНК-содержащие вирусы, исключение составляет аденовирус, в вирион которого входит ДНК. Длительно сохраняются в окружающей среде способны рео- и аденовирусы, остальные быстро гибнут при высыхании, под действием ультрафиолетового излучения, обычных дезинфицирующих средств.

Существует огромное количество работ, посвященных вопросам лечения и профилактики респираторных инфекций. Однако, несмотря на многочисленные исследования, данный вопрос далек от окончательного решения. Это может быть связано не только с большим разнообразием, высокой контагиозностью и скоростью распространения возбудителей, но и с изменчивостью антигенных свойств вирусов, смешанным характером инфекции, быстро развивающейся резистентностью к препаратам, развитием вторичного иммунодефицита, нерациональной фармакотерапией. Кроме того, постоянно растущее неблагоприятное действие экологических факторов, стрессовые ситуации, учебные перегрузки могут приводить к срыву иммунно-адаптационных механизмов у ребенка. Поэтому поиск, разработка, а также внедрение универсальных и перспективных средств терапии и профилактики острых респираторных вирусных заболеваний являются важными медицинскими и социальными проблемами.

Необходимо отметить, что здоровый человек хорошо защищен от вирусных инфекций иммунной системой, прежде всего системой интерферонов (ИФН). Нарушение синтеза ИФН характерно для детей, беременных, ослабленных и пожилых людей, поэтому они больше подвержены инфекционным заболеваниям, которые принимают у них тяжелое и затяжное течение. Наряду с возрастными (физиологическими) особенностями к различным отклонениям в системе ИФН могут приводить другие причины: нарушения питания, техногенные загрязнения окружающей среды, стрессы. Способность вырабатывать ИФН снижена также у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, часто и длительно болеющих, живущих в неблагоприятной экологической обстановке, подвергшихся внутриутробному инфицированию. Снижение синтеза ИФН может происходить в осенне-зимний период, чем, возможно, определяются сезонные

высходы вирусных заболеваний. Неоправданное назначение антибиотиков также является причиной ухудшения иммунитета и нарушения синтеза ИФН.

ИФН были открыты в 1957 г. английскими учеными А. Isaacs и S. Lindenmann. Это белки, определяющие феномен интерференции, заключающийся в невосприимчивости организма к повторному заражению вирусом. За полувековую историю развития учения о системе ИФН раскрыты многие важные вопросы ее функционирования, детально исследованы неспецифические и специфические механизмы резистентности. ИФН являются активными белками, которые вырабатываются всеми клетками организма, но 99% их образуется клетками крови и костного мозга под воздействием антигенов.

В медицине значение ИФН определяется противовирусной, иммуномодулирующей активностью, а также противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Противовирусное действие заключается в подавлении синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса, активации внутриклеточных ферментов протеинкиназы (разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, подавляющий белковый синтез) и аденилатсинтетазы (вызывает синтез веществ, разрушающих вирусную РНК). Иммуномодулирующий эффект заключается в способности ИФН регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе, регулируя экспрессию на мембранах клеток молекул главного комплекса гистосовместимости I типа или в непосредственной активации иммунокомпетентных клеток. Противоопухолевое действие ИФН связано с их способностью замедлять или подавлять рост культуры клеток, активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы, повышать экспрессию на злокачественных клетках молекул гистосовместимости, модулировать продукцию антител, подавлять действие опухолевых ростовых факторов. Антипролиферативный эффект заключается в способности ИФН проявлять свойства цитостатиков – подавлять рост клеток за счет ингибирования факторов, стимулирующих пролиферацию клеток.

Существует три основных класса ИФН: α , β и γ . Все классы ИФН оказывают большое влияние на течение РНК-вирусных инфекций. В большинстве случаев продукция ИФН провоцируется проникновением в организм бактерий, вирусов или продуктов их жизнедеятельности. ИФН не только самостоятельно борется с патогенными микроорганизмами и злокачественными опухолями, но и активирует другие факторы защиты – макрофаги и естественные киллеры.

Взаимодействие ИФН с клетками начинается с их связывания со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток. Установлено, что разные клетки чувствительны к ИФН различных типов. ИФН- α и ИФН- β на поверхности клеток имеют общий рецептор, ИФН- γ – отдельный. Попадая внутрь клетки, ИФН активирует гены, кодирующие эффекторные белки, которые ответственны за противовирусный эффект. Роль ИФН в противовирусной защите подтверждается наличием строгой корреляции между уровнем продукции эндогенного ИФН и выздоровлением, усугублением тяжести болезни при подавлении активности эндогенного ИФН; наконец, профилактическое лечение ИФН позволяет предотвратить развитие вирусной инфекции.

Существует мнение о том, что ОРВИ, в том числе грипп, можно не лечить – заболевание пройдет самостоятельно. Однако респираторные инфекции без адекватного

лечения часто принимают осложненное или хроническое течение, могут вызвать обострение хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, гломерулонефрит, болезни сердца. Своевременная терапия ОРВИ способствует более быстрому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений. Безусловно, лечение ОРВИ должно быть комплексным и подбираться индивидуально.

При ОРВИ часто применяются препараты ИФН, которые как факторы защиты и средства поддержания иммунитета обладают широким спектром профилактического и лечебного действия.

Одним из первых в клинической практике стали применять человеческий лейкоцитарный ИФН. Наряду с положительными качествами он имеет и недостатки. Так, даже самые совершенные системы контроля не могут дать 100% гарантию, что полученный препарат не содержит вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В, С, D, цитомегаловируса. Кроме того, несмотря на высокоэффективные методы очистки получаемого сырья, невозможно полностью избавиться от балластных белков, следовательно, препараты человеческого лейкоцитарного ИФН потенциально могут являться аллергенами. Поэтому на смену естественным ИФН пришли рекомбинантные формы препаратов с интраназальным, парентеральным и ректальным способом введения.

У детей при ОРВИ чаще применяют препараты экзогенных рекомбинантных ИФН для интраназального введения, имеющих специфическую активность. Под действием ИФН происходит изменение топографии клеточной мембраны, что препятствует фиксации вируса и пенетрации его в середину клетки. Система ИФН формирует защитный барьер на пути вирусов намного раньше, чем специфические защитные реакции иммунитета, путем стимуляции резистентности клеток, делая клетки неспособными для воспроизведения вирусов.

Цель нашего исследования – оценить эффективность и переносимость препарата Назоферон (компания «Фармак», Украина) при лечении ОРВИ у детей на основании динамики клинических признаков ОРВИ, показателей клинического анализа крови, уровня ИФН- α в сыворотке крови.

Назоферон является препаратом рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$. Препарат представляет собой бесцветную жидкость, выпускается в виде капель и спрея с содержанием действующего вещества не менее 100 000 МЕ/мл во флаконах по 5 мл.

Показания к применению Назоферона следующие:

- лечение гриппа и других ОРВИ, простудных заболеваний:
 - у детей от рождения и взрослых, включая беременных женщин;
 - у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей;
 - при контакте с больными гриппом и другими ОРВИ;
 - при переохлаждении;
 - во время сезонного повышения заболеваемости;
 - в организованных коллективах (детских и взрослых) и у лиц, относящихся к группе риска – медицинских работников, учителей, особенно в период эпидемии.
- Способ применения и дозы:
 - при первых признаках заболевания гриппом или другими ОРВИ (на протяжении 5 дней):
 - новорожденным и детям до года – по 1 капле 5 раз в сутки (разовая доза – 8000 МЕ, суточная доза – 40 000 МЕ);

- детям от 1 до 3 лет – по 2 капли (спрей-дозы) 3-4 раза в сутки (разовая доза: капли – 16 000 МЕ, спрей – 20 000 МЕ, суточная доза: 48 000-64 000 МЕ и 60 000-80 000 МЕ соответственно);

- детям от 3 до 14 лет – по 2 капли (спрей-дозы) 4-5 раз в сутки (разовая доза: капли – 16 000 МЕ, спрей – 20 000 МЕ, суточная доза: 64 000-80 000 МЕ и 80 000-100 000 МЕ соответственно);

- взрослым – по 3 капли (спрей-дозы) 5-6 раз в сутки (разовая доза: капли – 24 000 МЕ, спрей – 30 000 МЕ, суточная доза: 120 000-144 000 МЕ и 150 000-180 000 МЕ соответственно).

Критерии включения в исследование были следующие:

- возраст от рождения до 17 лет;
- диагноз ОРВИ;
- длительность заболевания 1-2 дня;
- острое начало заболевания;
- наличие симптомов интоксикации, таких как головная боль, недомогание, миалгия, артралгия;
- температура тела не ниже 38,0 °C;
- отсутствие противовирусной, противовоспалительной (антибиотики, сульфаниламиды) и иммуномодулирующей терапии до приема Назоферона;
- способность пациента или его представителя адекватно оценивать самочувствие;
- наличие согласия на проведение исследования.

Критерии исключения были следующие:

- возникновение нежелательной реакции на фоне применения препарата;
- наличие осложнений, требующих приема антибактериальных препаратов;
- несоблюдение пациентом назначений врача;
- отказ родителей от участия в программе.

Комплексное лечение детей с ОРВИ включало назначение базисной терапии в соответствии с Протоколами диагностики и лечения некоторых инфекционных и паразитарных болезней у детей (приказ МЗ Украины № 354 от 09.07.2004). Других противовирусных препаратов дети не получали. Для определения эффективности лечения препаратом Назоферон с первого по десятый день пребывания в стационаре оценивали динамику клинических симптомов заболевания, таких как температура тела; интенсивность и характер кашля; характер отделяемого из носа; сонливость; аппетит; наличие осложнений; результаты лабораторного исследования (гемограммы); уровень ИФН- α в сыворотке крови. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию побочных реакций. При поступлении в стационар и на 10-й день определяли уровень ИФН- α в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 30 детей, поступивших в городскую детскую клиническую больницу № 2 г. Донецка. Распределение детей, включенных в исследование, по полу и возрасту представлено в таблице 1.

У 9 (30%) детей отмечалось легкое течение ОРВИ, у 19 (63,3%) – среднетяжелое, у двоих (6,7%) – тяжелое. У пятерых (16,7%) детей отмечалось осложненное течение заболевания: у двоих (6,7%) – отит, у троих (10,0%) – синусит. Хронические очаги инфекции отмечались у 13 (43,3%) детей (хронический тонзиллит, аденоидные вегетации I-III степени, кариес).

В первые два дня заболевания регистрировались симптомы интоксикации – гипертермия, сонливость, вялость, отсутствие аппетита. Гипертермия выше 38,5 °C наблюдалась у 21 (70,0%) ребенка. Сухой частый кашель, обильное отделяемое из носовых ходов серозного характера, сонливость, вялость, отсутствие аппетита, гиперемия небных дужек, задней стенки глотки, небных миндалин отмечены у всех детей. Перкуторно над легкими определялся легочный звук, аускультативно – жесткое дыхание. При поступлении

Таблиця 1. Распределение детей с ОРВИ по полу и возрасту

Возраст	Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%
1 мес – 1 год	2	6,70%	2	6,70%
1-3 года	3	10,00%	4	13,30%
3-12 лет	6	20,00%	6	20,00%
12-17 лет	3	10,00%	4	13,30%
Всего	14	46,70%	16	53,30%

Таблиця 2. Динамика клинических симптомов у детей с ОРВИ на фоне лечения препаратом Назоферон

Симптомы заболевания	При поступлении	3-й день лечения	7-й день лечения
Интоксикация	30 (100%)	12 (40,0%)	-
Температура тела: выше 38,5 °C до 37,5 °C 36,6-36,7 °C	21 (70,0%) 9 (30,0%) -	- 24 (80,0%) 6 (20,0%)	- - 30 (100%)
Сонливость, вялость	30 (100%)	7 (23,3%)	-
Заложенность носа	30 (100%)	10 (33,3%)	2 (6,7%)
Отделяемое из носа: серозное слизистое отсутствие отделяемого	30 (100%) - -	4 (13,3%) 26 (86,7%) -	- 2 (6,7%) 28 (93,3%)
Гиперемия слизистой оболочки небных дужек	30 (100%)	22 (73,3%)	-
Отсутствие аппетита	30 (100%)	10 (33,3%)	1 (3,3%)
Кашель: сухой влажный отсутствие кашля	30 (100%) - -	3 (10,0%) 27 (90,0%) -	- 6 (20,0%) 24 (80,0%)
Характер мокроты: отсутствие мокроты слизистая	29 (96,7%) 1 (3,3%)	- 30 (100%)	23 (76,7%) 7 (23,3%)
Дыхание: жесткое везикулярное	30 (100%) -	26 (86,7%) 4 (13,3%)	10 (33,3%) 20 (66,7%)

у всех детей отмечался умеренный лимфоцитоз, у 11 (36,7%) – лейкопения. При иммунологическом исследовании сыворотки крови уровень ИФН- α составил $10,4 \pm 0,96$ пг/мл (при норме до 5,0 пг/мл).

По нашему мнению, высокий уровень ИФН- α связан, с одной стороны, с тем, что все дети поступали на 1-2-е сутки заболевания, когда активируются иммунологические механизмы защиты, с другой – у всех детей, находящихся под наблюдением, не было тяжелых хронических инфекций, приводящих к вторичному иммунодефициту. Наши выводы не противоречат данным литературы о повышении уровня ИФН- α на 1-2-й день болезни и его снижении с 3-го дня.

Улучшение в состоянии пациентов при применении комплексной терапии с включением препарата Назоферон наступало на 2-3-й день лечения (табл. 2).

Общее недомогание, головная боль, заложенность носа исчезали к 2-3-му дню лечения. В этот же период кашель приобретал влажный характер, становился реже. Температура тела не превышала 37,5 °C и нормализовалась на 4-5-й день болезни. Гиперемия небных дужек, задней стенки глотки сохранялась в течение 3 дней.

У 5 детей наблюдалось осложненное течение ОРВИ (отит, синусит), однако это не потребовало назначения антибактериальной терапии. Симптомы отита регрессировали на 3-4-й день, синусита – на 5-6-й. Это может быть связано с тем, что ИФН- α , кроме противовирусного, обладает и антибактериальным эффектом. В литературе имеются сведения о выявлении высоких титров ИФН у детей в содержимом среднего уха при остром среднем отите, вызванном *S. pneumoniae*. Липополисахариды бактерий являются стимулятором синтеза ИФН- α . Повышение синтеза ИФН и его титров в очагах бактериального воспаления может подтверждать его роль в антибактериальной защите.

Таким образом, антибактериальные эффекты ИФН позволяют применять препарат Назоферон не только при острых респираторных вирусных заболеваниях, но и бактериальных инфекциях.

У всех детей на 10-й день лечения отмечено исчезновение клинических признаков заболевания.

У 27 (90,0%) пациентов к 10-му дню лечения отмечена нормализация параклинических показателей – уровня лейкоцитов и лимфоцитов.

При иммунологическом исследовании сыворотки крови на 10-й день лечения уровень ИФН- α составил $10,9 \pm 1,02$ пг/мл (при норме до 5,0 пг/мл).

Согласно литературным данным при острых вирусных инфекциях, как правило, в первые два дня заболевания в крови пациентов повышается уровень сывороточного ИФН, а лейкоциты обладают более низким интерфероновым ответом. Это можно объяснить тем, что лейкоциты уже выработали свой ИФН, а он, как и другие компоненты иммунной системы, не может синтезироваться в неограниченном количестве, поскольку имеет определенный резерв.

Таким образом, применение препарата Назоферон при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей не дает возможности истощаться компонентам иммунной системы.

Общезвестно, что пребывание больных в респираторном отделении сопряжено с опасностью наложения новой вирусной инфекции в раннем периоде реконвалесценции основного заболевания. В нашем исследовании повторное инфицирование на фоне приема препарата Назоферон не было зарегистрировано.

Переносимость препарата Назоферон была хорошей. Отказов от приема препарата не наблюдалось. Побочные действия в виде аллергических реакций не отмечены.

Пациенты и их родители оценили удобство применения препарата как хорошее (33%) и удовлетворительное (67%). Основным недостатком была необходимость хранения препарата в холодильнике и подогрева непосредственно перед применением.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при лечении препаратом Назоферон ОРВИ отчетливый хороший эффект был достигнут у всех детей.

Таким образом, интраназальное применение рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$, учитывая эффективность, безопасность, удобство применения, может быть рекомендовано при клиническом лечении острых респираторных заболеваний у детей.

Список литературы находится в редакции. 



Назоферон

- містить ідентичний людському інтерферон
- зручний у застосуванні – не потребує розведення
- випускається у формі крапель і спрею
- активний проти будь-яких видів вірусів
- діє дуже швидко



Лікарський засіб. Зберігайте в недоступному для дітей місці.
Перед вживанням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем.
Р.П. МОЗ України № 657/07-300200000 від 09.02.07 р. Виробник: ВАТ «Фармак».

Фармак 