

Індуктори інтерферону у лікуванні гострих респіраторних інфекцій: реальні можливості та доказова база

19-20 березня 2019 року в м. Харкові пройшла Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». На цьому науковому заході за участю провідних вчених і молодих науковців України, Молдови, Узбекистану, Таджикистану, Республіки Білорусь були представлені цікаві різнопланові доповіді, майстер-класи. Присутні мали змогу не лише поглибити свої знання про найпоширеніші хвороби дітей різних вікових категорій, а й почерпнути нові відомості у сфері паліативної допомоги, хірургії, пульмонології та фтизіатрії, кардіології, урології, медичної генетики, клінічної фармакології та інших суміжних дисциплін. Такий міждисциплінарний підхід з позицій доказової медицини обов'язково допоможе лікарям-педіатрам ухвалювати рішення щодо ефективних методів профілактики, своєчасної діагностики та безпечної тактики лікування маленьких пацієнтів.

Однією з актуальних проблем педіатрії є гострі респіраторні інфекції (ГРІ), які можуть виникати спорадично або у вигляді епідемічних спалахів. Враховуючи велику кількість мікроорганізмів як вірусної, так і бактеріальної природи, що тропні до слизової оболонки епітелію верхніх і нижніх дихальних шляхів, навіть досвідченим лікарям первинної ланки охорони здоров'я не завжди просто встановити правильний діагноз і своєчасно призначити адекватне лікування. Тож учасники конференції з цікавістю прослухали доповідь про сучасні підходи до лікування респіраторних інфекцій, яку представив **завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович**.

За даними закладів охорони здоров'я, що здійснюють рутинний епідемічний нагляд, захворюваність на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) за 10-й тиждень 2019 р. (04.03-10.03) становила 401,1 на 100 тис. населення, що на 22,7% менше від рівня епідемічного порогу в Україні. І хоч захворюваність уже значно знизилась в усіх областях країни, навіть за цей звітний період зареєстровано 2 летальні випадки (підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції). У цілому з 1 жовтня 2018 до 10 березня 2019 р. в Україні на грип перехворіло 10,7% населення, госпіталізовано 3,1% від захворілих, із них 73,9% становили діти віком до 17 років. Серед основних етіологічних чинників тяжкої ГРІ домінує вірус грипу типу А (Центр громадського здоров'я, інформаційний бюлетень «Грип та ГРВІ в Україні» за 10-й тиждень (04-10.03.2019)). Тому всі клініцисти мають розуміти, як відбувається інфекційний процес, коли і на яких етапах життєвого циклу вірусів варто призначати лікування.

Життєдіяльність більшості вірусних збудників включає 6 етапів:

- 1) прикріплення вірусу до мембрани цільової епітеліальної клітини;
- 2) проникнення вірусу в клітину шляхом ендоцитозу;
- 3) активація віріону;
- 4) біосинтез білків під час трьох послідовних стадій: транскрипції, трансляції та реплікації вірусного геному;
- 5) згрупування нових віріонів;
- 6) вихід нових вірусних часток з клітини.

Для етіотропної терапії при ГРІ вірусного походження у дітей застосовують 2 групи протівірусних препаратів (B.G. Katzung, 2018):

- 1) інгібітори нейрамінідази, які мають доведену активність і блокують вивільнення вірусу грипу з ураженої клітини, тобто працюють безпосередньо на 6-му етапі життєдіяльності вірусу (B.G. Katzung, 2018);

- 2) препарати інтерферону, або індуктори інтерферону, які пригнічують проникнення вірусної частки в клітину шляхом інгібування синтезу мРНК і трансляції вірусних білків.

Основними представниками інгібіторів нейрамінідази є озельтамівір і занамівір.

Визначено чіткі критерії призначення озельтамівіру з лікувальною або профілактичною метою:

- активний метаболіт озельтамівіру інгібує лише нейрамінідазу вірусів грипу типів А і В, при цьому не впливає на утворення протигрипозних антитіл. Тому немає підстав призначати цей протівірусний засіб при інших респіраторних вірусних інфекціях, окрім грипу;
- розпочати лікування необхідно в перші 2 дні після появи симптомів грипу типу А;
- доза препарату залежить від віку та маси тіла пацієнта;
- з метою профілактики грипу дорослим і дітям віком від 1 року препарат призначають після контакту з хворим із клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу в дозі 75 мг щодня протягом 6 тижнів.

Лікарські препарати, які здатні «запускати» систему вироблення інтерферону в організмі шляхом синтезу в клітинах ендогенних інтерферонів, отримали назву індукторів ендогенного інтерферону. Обираючи індуктор інтерферону для клінічного використання, необхідно обов'язково враховувати особливості його дії: здатність стимулювати вироблення інтерферону, спектр біологічних ефектів, швидкість утворення інтерферону у відповідь на індукцію, низьку токсичність, відсутність алергенної, мутагенної та ембріотоксичної дії.

Увагу лікарів привертає лікарський засіб Циклоферон® (кислота акридонітолова у вигляді солі меглюміну акридонітолату) виробництва Компанії фармаркетингу Zdravo. Він випускається у різних лікарських формах: таблеток по 0,15 г; розчину для ін'єкцій 12,5% в ампулах по 2 мл; лініменту 5% у тубі 30 мл з аплікаторами.



Протівірусна дія препарату Циклоферон® зумовлена активацією продукції імунокомпетентними клітинами організму (моноцитами, лімфоцитами, макрофагами, купферівськими клітинами печінки) під впливом солей акридонітолової кислоти 3 типів ендогенного інтерферону (α , β , γ), які є першою лінією захисту організму при вірусних, бактеріальних захворюваннях. Уведення лікарського засобу зумовлює значні зміни у складі субпопуляцій лімфоцитів: підвищується відносно й абсолютне число початково знижених загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів і натуральних кілерів, а також імунорегуляторний індекс, знижується число CD8+ і CD72+ лімфоцитів. Окрім того, спостерігається підвищення рівня імуноглобуліну (Ig) А при одночасному зниженні рівня IgE, посилюється синтез функціонально повноцінних антитіл, відбувається інгібування прозапальних цитокінів, нормалізується імунна відповідь. Циклоферон®, збільшуючи прозапальний потенціал нейтрофілів периферичної крові і фагоцитів шляхом генерації активних форм кисню, забезпечує протизапальну дію. Доведена антимікробна активність препарату Циклоферон® за рахунок пригнічення факторів персистенції бактерій, що ускладнювало їх паразитування в клітинах і сприяло елімінації при інфекційних процесах (М.Г. Романцов, 2015).

Привертають увагу особливості фармакокінетики препарату Циклоферон®. Цей лікарський засіб добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані. При застосуванні максимально допустимої дози найвища концентрація в плазмі крові досягається через 2-3 год, поступово знижуючись протягом наступних 8 год; слідові кількості визначають через 48-72 год. Після цього препарат у плазмі крові не визначається. Таким чином, застосування меглюміну акридонітолату у рекомендованих дозах не супроводжується його кумуляцією в організмі. Незважаючи на швидку елімінацію діючої речовини, індукована нею продукція ендогенного інтерферону- α протягом перших 24 год різко збільшується, паралельно підвищується і концентрація ендогенного інтерферону- γ , досягаючи максимуму



М.В. Хайтович

на 48-му годину (М.Г. Романцов, 2015). Слід зауважити, що інтерферон- γ забезпечує імунну відповідь Th-1-шляхом, а це знижує ризик розвитку алергічних реакцій.

Ефективність препарату Циклоферон® у профілактиці та лікуванні респіраторних вірусних інфекцій була неодноразово доведена у низці багатоцентрових рандомізованих досліджень і метааналізів. Підтверджено, що при використанні меглюміну акридонітолату частота захворюваності на ГРВІ у дітей 7-10 років була у 7,2 рази нижчою, ніж у дітей контрольної групи, які не отримували Циклоферон® (М.Г. Романцов, 2009). До того ж застосування індукторів інтерферону сприяє значному зменшенню частоти ускладнень, розвитку алергічних реакцій, проявів інтоксикації, вираженості катаральних симптомів у хворих дітей. Загалом з 2000 по 2015 р. було опубліковано результати 16 високоякісних рандомізованих клінічних досліджень, які науково обґрунтовують клінічну ефективність лікарського засобу Циклоферон® при вірусних інфекціях органів дихання (Н.К. Мазина, 2017).

Доведено, що індуктори інтерферону посилюють дію антибіотиків та антисептиків, це дає змогу використовувати їх у комплексній терапії при гострих і хронічних бактеріальних інфекціях (бронхіт, пневмонія). Групою науковців було проведено дослідження на 36 штаммах золотистого стафілокока, виділених у хворих із гнійними ранами різної локалізації, з метою вивчення впливу препарату Циклоферон® на чутливість *Staphylococcus aureus* до низки антибіотиків (ампіциліну, доксицикліну, кислоти фузидової, фуразидну, лінезоліду, цефтріаксону, еритроміцину). Вчені отримали переконливі результати про значне зростання кількості золотистого стафілокока, чутливого до дії цих антибіотиків, і зниження кількості помірно резистентних і резистентних до них штамів у разі поєднаного застосування антибактеріальних препаратів і індуктора інтерферону (Т.М. Пашкова, 2017). Дослідження в цьому напрямі тривають.

Грип та інші респіраторні вірусні інфекції — найпоширеніші у світі серед усіх вікових груп населення інфекційні захворювання. Особливо небезпечними вони є для дітей, вагітних, осіб похилого віку та людей з порушенням імунітету. Остаточно не вирішено більшість принципових питань щодо боротьби з респіраторними інфекціями в науковому, методичному та практичному плані. Основними причинами цього є поліетіологічність і різноманітність клінічних форм ГРІ, значна кількість серологічних варіантів і штамів різних видів збудників, їх часта зміна, нерівномірність поширення в різних кліматичних і географічних зонах, а також серотипоспецифічність імунітету. Однак саме з цими проблемами найчастіше стикаються лікарі первинної ланки охорони здоров'я — ГРІ становлять близько 70% у структурі усієї амбулаторної захворюваності. Тому для клініцистів актуальним залишається питання своєчасної діагностики та обґрунтованого призначення етіотропної терапії з позиції «розумної» медицини. Саме з точки зору доказової медицини індуктор інтерферону Циклоферон® має найвищий ступінь доказовості в профілактиці та лікуванні грипу і респіраторних інфекцій. Циклоферон® (меглюміну акридонітолат) є клінічно ефективним і безпечним для застосування у педіатричній практиці, значно знижує ризик захворювання на ГРІ, запобігає розвитку тяжких ускладнень і зменшує частоту антибіотикорезистентності.

Підготувала **Валерія Багрянцева**