

С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Современные взгляды на терапевтическое и профилактическое применение интраназального рекомбинантного интерферона альфа-2b в педиатрии

Особое значение в этиологической структуре респираторных инфекций принадлежит вирусам. Вирусы, не обладающие способностью к независимому самовоспроизведению, используют для размножения клеточный репликативный аппарат хозяина. Принципиально, что при вирусной инфекции макроорганизм стремится уничтожить инфицированные клетки до того, как вирус начнет размножаться.

Для ингибирования репликации вирусов инфицированные клетки высвобождают интерфероны (IFN) I типа. В свою очередь, IFN I типа активизирует натуральные киллеры (NK) и цитотоксические Т-лимфоциты, при этом активность NK увеличивается в 20-100 раз. NK – это большие зернистые лимфоциты с характерной морфологией, которые выполняют цитотоксические функции. Таким образом, IFN I типа активизируют иммунную систему ребенка, ее способность распознать и нейтрализовать «чужое», повышают его защитные силы в борьбе с вирусной инфекцией.

NK происходят в основном из больших гранулярных лимфоцитов и несут рецепторы подавления цитотоксичности KIR – killer inhibitory receptor. Молекулы MHC (от англ. major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) класса I на нормальных клетках распознаются NK-клетками с помощью рецептора. В результате такого распознавания посылается отрицательный сигнал и происходит ингибирование активации NK-клетки. Иными словами, если рецептор на естественных киллерах распознает молекулы MHC класса I на поверхности клетки, то происходит ингибирование активации NK-клеток, и последующий киллинг клетки-мишени не осуществляется. Если же клетки-мишени не экспрессируют молекулы MHC класса I, то происходит их киллинг, и клетка-мишень погибает.

IFN- α и IFN- β усиливают экспрессию молекул MHC класса I на поверхности неинфицированных клеток, тем самым предотвращая атаку на них NK-клеток. Вирус-инфицированные клетки экспрессируют значительно меньшее количество молекул MHC класса I, либо на их поверхности отсутствуют эти молекулы. В этих случаях рецептор не распознает молекулы MHC класса I и нет подачи негативного сигнала, в результате NK-клетка активируется и убивает клетку-мишень (Jaheway C.A., Travers P., 1996, Мешкова Р.Я., 1998)

Таким образом, NK узнают определенные структуры инфицированной вирусом клетки и происходит сближение с ней за счет рецепторов NK. Последний активируется, и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство. Перфорин (цитотоксин) встраивается в мембрану клетки-мишени и образует трансмембранные поры, что приводит к гибели

клетки, поскольку содержимое клетки вытекает через эти поры. Кроме того, гранулы NK содержат сериновые протеинкиназы, которые могут функционировать как цитотоксические факторы. В результате NK разрушают инфицированные вирусом клетки.

Очень важно, что клеточный иммунитет вступает в действие до того, как вирионы могут отпочковаться от поверхности инфицированных клеток и проникать в соседние клетки. Быстрое уничтожение инфицированных клеток предотвращает размножение вируса.

Следовательно, в ответ на вирусную инфекцию клетки иммунной системы вырабатывают сигнальные молекулы (цитокины), к которым и относятся IFN. Они вырабатываются в организме как защитное средство в первые часы внедрения в клетку генетически чуждых агентов и действуют не избирательно против какого-то вида вируса, а защищают организм от различных вирусов. Это иллюстрирует универсальность противовирусной активности интерферона и подчеркивает его важную роль в неспецифической резистентности.

Mark S. Schleiss в 19-м издании учебника Nelson Textbook of Pediatrics (2011) в перечне антивирусных лекарственных препаратов указывает интерферон альфа, в том числе интерферон альфа-2b.

Вообще известны I, II и III типы интерферонов. IFN I типа объединяет IFN- α , IFN- β , IFN- τ , IFN- σ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ω . В клинической и профилактической педиатрии особый интерес представляет IFN I типа. IFN- α имеет 13 разновидностей, обозначаемых цифрами или латинскими буквами. Каждый вид и разновидность интерферонов кодируются отдельным геном. Некоторые гены существуют в нескольких аллельных вариантах, которым соответствуют изоформы IFN- α (например, $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$). В частности, широко используемый в педиатрической практике Назоферон является интерфероном $\alpha 2b$.

IFN II типа представлен IFN- γ , продукция которого осуществляется NK, дендритными клетками, CD4 Th1 лимфоцитами и др. На ранних стадиях вирусных инфекций, до активации специфического иммунного ответа, продукция IFN- γ является важнейшим компонентом, индуцирующим механизмы противовирусной защиты организма (Schroder K. и соавт., 2004).

IFN III типа (IFN- $\lambda 1$ /IL-29, IFN- $\lambda 2$ /IL-28A, IFN- $\lambda 3$ /IL-28B) продуцируется эпителиоцитами респираторного тракта, дендритными клетками, моноцитами и макрофагами и также вносит свой вклад в противовирусную защиту организма (Bartlett N.W. и соавт., 2005, Абатуров А.Е., 2007).

Следует подробнее остановиться на IFN I типа. Ранее считали, что IFN- α – продукт моноцитов/макрофагов, IFN- β – фибробластов, а IFN- γ – Т-клеток. В настоящее время показано, что спектр клеток, продуцирующих интерфероны, значительно шире. Основным источником интерферонов I типа – плазматоидные предшественники дендритных клеток – естественные интерферонпродуцирующие клетки (IPC – interferon-producing cells). Они циркулируют в кровотоке, составляя 0,2-0,8% от числа мононуклеаров крови. Другой важный источник IFN- α – моноциты/макрофаги. Кроме того, IFN- α секретируют эпителиальные клетки, фибробласты, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядросодержащие клетки (Ярилин А.А., 2010).

Важно подчеркнуть, что в состоянии здоровья характерен очень низкий уровень содержания IFN- α в сыроворотке крови, но в ответ на инфекцию все ядерные клетки организма продуцируют IFN I типа (De Maeyer E., De Maeyer-Guignard J., 1998, Chen J. и соавт., 2004, Абатуров А.Е., 2007).

При вирусной инфекции клетки синтезируют и секретируют интерферон в межклеточное пространство, где он связывается со специфическими рецепторами соседних незараженных клеток. При этом конечный результат состоит из образования барьера из устойчивых к вирусу неинфицированных клеток вокруг очага инфекции, чтобы ограничить ее распространение.

В настоящее время хорошо известно, что контрольно-регуляторные функции интерферонов многообразны, детально изучены противовирусное, иммуномодулирующее, антимикробное и другие действия интерферонов (Mooge M., Dawson M., 1996, Черный В.И., Нестеренко А.Н., 2007).

Для педиатрии особый интерес представляет прямой антивирусный эффект IFN I типа. Антивирусное действие IFN I типа реализуется путем индукции 2',5'-олигоаденилатсинтетазы, приводящей к деградации вирусной РНК; индукции Р1-киназы,



С.П. Кривоустов

подавляющей репликацию вируса; индукции белка Мх, вызывающего резистентность к инфицированию вирусом. Это обеспечивает профилактику и лечение вирусных инфекционных заболеваний (Ярилин А.А., 2010).

Об этом нужно помнить при клиническом использовании человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (Назоферона), который позволяет реализовать двойной механизм противовирусной активности. С одной стороны, это развитие резистентности неинфицированных клеток к действию вирусов и других патогенов, что подчеркивает целесообразность его профилактического использования и применения в первые часы острого респираторного заболевания, а с другой стороны – он оказывает лечебное, прямое противовирусное действие.

В частности, IFN I типа индуцируют продукцию IFN- γ NK-клетками и хелперами Th1. Индуцируется синтез разнообразных белков, обеспечивающих противовирусные эффекты, синтез IL-15, который обуславливает быструю пролиферацию NK-клеток и CD8+ Т-клеток. Усиливается элиминация вирусных агентов, активируются механизмы апоптоза зараженных клеток (Абатуров А.Е., 2007).

Безусловно, использование интерферона альфа-2b рекомбинантного человека наиболее рационально при первых признаках острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), однако его терапевтическая активность реализуется и позже, в частности при бактериальных осложнениях респираторных вирусных инфекций.

В основе антибактериального действия IFN лежит их способность индуцировать активность некоторых ферментов в пораженной клетке. Это – индукция индоламин-2,3-дезоксигеназы, которая приводит к снижению внутриклеточного содержания L-триптофана, что, в свою очередь, является причиной гибели бактериальной клетки в связи с нарушением метаболизма; индукция NO-синтетазы, которая приводит к продукции NO –

мощного бактерицидного фактора, способствующего разрушению бактериальной клетки (Дранник Г.Н., 1999).

Следует подчеркнуть, что создание и внедрение в практику с середины 80-х годов XX столетия (Nagata S. и соавт., 1980) именно рекомбинантных цитокинов послужило важнейшим фактором для изучения терапевтического и профилактического действия интерферонов. Рекомбинантный интерферон альфа-2b получают из клона E. coli, содержащего генно-инженерный плазмидный гибрид с геном интерферона альфа-2b лейкоцитов человека. Важнейшим преимуществом рекомбинантных IFN является высокая безопасность в отношении возможности передачи различных инфекций.

Накоплен клинический опыт эффективного и безопасного использования интерферона альфа-2b рекомбинантного человека (Назоферона) в виде капель назальных и спрея назального в педиатрии. В частности, в работе Крамарева С.А. и соавт. (2007) было обосновано интраназальное использование интерферона альфа-2b рекомбинантного человека. Показаниями к применению Назоферона являются профилактика и лечение ОРВИ, простудных заболеваний у детей, в частности у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей, препарат также эффективен при контакте с больными ОРВИ, при переохлаждении, при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах.

Так, Назоферон применяют интраназально при первых признаках заболевания ОРВИ (на протяжении пяти дней): новорожденным и детям в возрасте до года — по 1 капле 5 раз в сутки (разовая доза — 8 тыс. МЕ, суточная доза — 40 тыс. МЕ); детям в возрасте 1-3 лет — по 2 капли (спрей-дозы) 3-4 раза в сутки (разовая доза: капли — 16 тыс. МЕ, спрей — 20 тыс. МЕ, суточная доза: капли — 48-64 тыс. МЕ, спрей — 60-80 тыс. МЕ); детям в возрасте 3-14 лет — по 2 капли (спрей-дозы) 4-5 раз в сутки (разовая доза: капли — 16 тыс. МЕ, спрей — 20 тыс. МЕ, суточная доза: капли — 64-80 тыс. МЕ, спрей — 80-100 тыс. МЕ); взрослым — по 3 капли (спрей-дозы) 5-6 раз в сутки (разовая доза: капли — 24 тыс. МЕ, спрей — 30 тыс. МЕ, суточная доза: капли — 120-144 тыс. МЕ, спрей — 150-180 тыс. МЕ).

Для профилактики респираторных вирусных инфекций препарат используют при контакте с больным и переохлаждении — в соответствии с возрастной дозировкой 2 раза в течение 5-7 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют. При однократном контакте достаточно одного закапывания (впрыскивания). При сезонном повышении заболеваемости — в соответствии с возрастной дозировкой однократно утром с интервалом 1-2 дня.

Побочные эффекты: в единичных случаях появляется сыпь на коже. Противопоказания: повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b и другим компонентам, входящим в состав препарата, тяжелые формы аллергических заболеваний в анамнезе.

Принимая во внимание, что в патогенезе ОРВИ очень важным звеном являются изменения в месте входных ворот инфекции со стороны слизистой оболочки полости носа, то очевидна целесообразность именно интраназального пути введения интерферона альфа-2b рекомбинантного человека (Назоферона). В настоящее время хорошо изучена фармакокинетика лекарственных веществ, которые используются интраназально. Особенности всасывания в слизистой оболочке носовой полости позволяют обеспечить быструю эффективность, системное влияние развивается через 5-10 мин. Интраназальному пути присущи наименьшее число неблагоприятных реакций и удобство применения.

При интраназальном использовании IFN оказывают как местное, так и центральное действие, что позволяет не только мобилизовать противовирусную защиту со стороны иммунной системы, но и активировать центральную нервную и эндокринную систему так, чтобы изменить метаболизм по пути, который оптимален для борьбы с вирусной инфекцией (Ершов Ф.И., 1996, Суркина И.Д., 2000, Гуревич К.Г., 2001).

Эффективность IFN в профилактике и лечении ОРВИ широко освещена в литературе. По данным ряда авторов, она дискуссионна, варьирует в зависимости от лекарственной формы интерферона, дозы, частоты введения, типа вируса и т.д. (Samo T.C., 1983, Farg B.M., 1984, Mossad S.B., 1998). Например, Douglas R.M. и соавт. (1986) показали превентивное действие интраназального интерферона альфа-2b при риновирусной инфекции у взрослых на фоне его хорошей переносимости. Гуревич К.Г. (2001) указывает, что IFN можно рассматривать в качестве средства экстренной профилактики сразу же после контакта с больным ОРВИ или же при первых симптомах заболевания. По данным Hayden F.G. и соавт. (1986), эффективность применения плацебо для предотвращения ОРВИ составляет 39%, интерферона — 79%.

В исследовании Крамарева С.А., Евтушенко В.В. (2009) показано, что препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b Назоферон для интраназального применения является эффективным средством профилактики и лечения ОРВИ у детей. Использование этого препарата за 1-2 месяца во время сезонного подъема заболеваемости ОРВИ способствует ее снижению у детей на 23,7%. Дети, получавшие Назоферон, но заболевшие ОРВИ, имеют более легкое течение заболевания, у них отмечается тенденция к снижению количества осложнений отитом и пневмонией. Подчеркнуто удобство интраназального применения Назоферона у детей различного возраста.

В работе Кривоустова С.П. (2010) проведен анализ клинической эффективности и безопасности использования рекомбинантного интерферона альфа-2b Назоферона у детей с острым ринитом. Так, на фоне его применения быстрее нормализуется температура тела, отмечается улучшение общего состояния; его применение позволяет уменьшить использование сосудосуживающих капель в нос, а следовательно, минимизировать

потенциальный риск их побочных явлений. Побочные эффекты применения Назоферона не отмечались, что подчеркивает его безопасность для детской практики.

Юлиш Е.И. и соавт. (2011), обсуждая интерферонотерапию при ОРВИ у детей, в частности, показали, что антибактериальные свойства рекомбинантного интерферона альфа-2b (Назоферона) позволяют применять его не только при вирусных, но и при бактериальных респираторных инфекциях у детей. Переносимость Назоферона у детей хорошая.

Беш Л.В., Масюра О.И. (2012), изучая проблему лечения часто болеющих детей, показали, что применение рекомбинантного интерферона альфа-2b Назоферона способствует более легкому течению заболевания ОРВИ, улучшению самочувствия, повышению качества жизни этих пациентов. Указан высокий профиль безопасности Назоферона.

Таким образом, накопленный в практике опыт применения Назоферона позволяет сделать вывод о том, что он является безопасным средством для использования в педиатрии.

Следует подчеркнуть, что оптимально использовать препараты интерферонов при ОРВИ до 5 дней, ведь при длительном их применении выработка интерферона в организме контролируется механизмом отрицательной обратной связи (Ершов Ф.И., 1996).

Общезвестно, что обычно клинические проявления ОРВИ начинаются в виде острого ринита. Это подчеркивает логичность интраназального пути

введения интерферона альфа-2b Назоферона.

Для ОРВИ характерна высокая распространенность, особенно в детском возрасте, и сезонность. Риновирусы являются наиболее частой причиной развития острого ринита. Специфическая противовирусная терапия риновирусной инфекции в настоящее время не разработана. Широкое применение находит человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b для интраназального введения (Назоферон), особенно в первые часы заболевания за счет его противовирусного действия, т.е. влияния на этиологический фактор заболевания.

При этом очень важно, что Назоферон — безопасный для педиатрической практики препарат, применяемый с периода новорожденности.

Обсуждая вопросы профилактики, следует помнить, что ОРВИ являются высококонтагиозными заболеваниями, передающимися воздушно-капельным и контактным путями. Ребенку необходимо избегать контакта с больными людьми, ухаживающий персонал должен использовать маску для лица, чтобы предупредить контакты «рука-глаз», «рука-нос», особенно важным является мытье рук.

Также целесообразно при контакте с больным и переохлаждении профилактическое интраназальное применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Назоферона) как средства эффективной и безопасной неспецифической экстренной профилактики ОРВИ у детей.

назоферон®

природний протівірусний захист організму дитини!

назоферон® — протівірусний препарат для лікування та профілактики сезонних вірусних інфекцій для дітей з народження.

- **пряма протівірусна, імуномодулююча та антибактеріальна дія**
- **діє вже через 5-10 хвилин після застосування**
- **при появі перших симптомів дозволяє уникнути подальшого розвитку захворювання у 80% випадках**

Інформаційний матеріал для лікарів. Інформаційний матеріал для друку в спеціалізованих виданнях.

¹ Інструкція до медичного застосування препарату Назоферон. А.А. Ярилін. Клінічна імунологія. Підручник. - Москва "ГЕОГАР - Медіа" - 2010 р.
² С.П. Кривоустов "Інтраназальне використання рекомбінантного інтерферону альфа в педіатрії", журнал "Здоров'я України" №1, 2010 р.
³ О.П. Воловський, д.м.н., професор, "Назоферон: на варті здоров'я дітей" журнал "Здоров'я України", жовтень 2010 р.
⁴ С.О. Крамарев, д.м.н., професор, В.В. Евтушенко "Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей", журнал "Здоров'я України" №18/1, квітень 2008 р.
 Сертифікат про державну реєстрацію 657/11-300200000 від 25.01.2013 р. Сертифікат про державну реєстрацію 862/11-300200000 від 25.01.2013 р. Виробник ПАТ "Фармак", м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Додаткова інформація за тел.: (044) 496-87-30.
НАЗОФЕРОН.
 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА. Міжнародна непатентована назва: interferon alfa-2b. ІМУНОБІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: протівірусний, антимікробний, протизапальний, імуномодулюючий, антипроліферативний засіб. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ: Профілактика та лікування ГРВІ; застосування заворовань у дітей від народження та дорослих, виключаючи вагітних та жінок, які годують груддю; у пацієнтів, що часто та довгий час хворіють на захворювання верхніх дихальних шляхів; при контакті з хворими на ГРВІ, при переохладженні; при сезонному підвищенні захворюваності; в організованих колективах (дитячих та дорослих); серед контингентів групи "ризикну"-медичних працівників, вчителів та ін., особливо у період епідемії.
 ПРОТИПОКАЗАННЯ: підвищена чутливість до інтерферону альфа-2b та інших компонентів, що входять до складу препарату, важкі форми алергічних захворювань в анамнезі. ПОБІЧНА ДІЯ: у поодиноких випадках - висипання на шкірі.