

Л.В. Беш, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) сьогодні є найчастішою причиною звернення пацієнтів дитячого віку за медичною допомогою. Вони продовжують посідати провідне місце у структурі загальної захворюваності дітей. Згідно з даними офіційної статистики в Україні щороку реєструють 4,5-5 млн випадків грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Більше того, кількість дітей, які хворіють на ці недуги, в 1,5-3 рази перевищує кількість дорослих. Особливу тривогу викликають діти, у яких респіраторні інфекції часто повторюються і характеризуються несприятливим, затяжним перебігом. Є дані, які підтверджують, що частка таких дітей у популяції становить 16-40%, причому саме на них припадає 67,7-75% усіх випадків ГРВІ. Ведення дітей, які часто і тривало хворіють, зазвичай становить для практичного педіатра значну діагностичну і терапевтичну проблему.

Протягом багатьох років на сторінках спеціальної педіатричної літератури триває активна дискусія, у процесі якої одні автори вважають, що часті і тривалі ГРЗ — це клінічний симптом вторинного імунodefіциту, інші схильні стверджувати, що в таких ситуаціях ідеться не про імунodefіцит, а лише про особливості імунної відповіді на інфекцію, тобто про особливості функціонування імунної системи, які значною мірою пов'язані з процесами її розвитку й дозрівання. Більше того, сьогодні дедалі частіше говорять про те, що терміни «вторинний імунodefіцит», «імунна недостатність», «зниження реактивності організму» не можна вважати правомірними, оскільки для них не існує чітких клінічних і лабораторних діагностичних критеріїв.

У такій складній і неоднозначній ситуації дуже непросто орієнтуватися практичним педіатрам. Водночас відомо, що, по суті, будь-яку проблемну ситуацію можна контролювати, якщо з'ясувати її причини. Багатогранність і неоднозначність факторів, що зумовлюють розвиток частих і тривалих респіраторних інфекцій у дітей, породжують труднощі у вивченні етіології цього явища. З одного боку, у наш час немає сумніву в тому, що стан здоров'я дитини детермінований генетично. Зокрема, існують окремі дослідження, які доводять визначальну роль генотипу у формуванні схильності до частих ГРЗ, яка пов'язана з наявністю у таких дітей імуногенетичних маркерів зниженої резистентності організму до респіраторних інфекційних агентів, таких як антигени HLA-B7, HLA-B35, HLA-B39, а також гаплотип A2/B12. З іншого боку, доведено, що спадкова схильність до частих ГРЗ, як правило, реалізується під впливом навколишнього середовища. Велике значення має зростання кількості контактів з потенційними збудниками. Усі практичні лікарі і навіть батьки зазначають, що дитина частіше хворіє, коли починає відвідувати організований дитячий колектив (садочок чи школу). Така ситуація пояснюється особливостями епідемічного процесу, розширенням контактів дитини з потенційними збудниками, збільшенням психоемоційних навантажень, реакціями стресу, які супроводжують період адаптації дитини до нових умов виховання. Несприятливі екологічні чинники, нерациональне харчування і побут (обмеження прогулянок на свіжому повітрі, збільшення часу перегляду телепередач, роботи за комп'ютером тощо) також зумовлюють зниження резистентності організму та збільшення ризику повторних ГРЗ.

Багаторічний практичний досвід вітчизняної педіатрії дозволяє стверджувати, що причиною частих ГРВІ у дітей

можуть бути і ятрогенні чинники. Поліпрагмазія, якою часто «грішать» лікарі, не тільки фінансово виснажує батьків, а й негативно впливає на стан здоров'я маленьких пацієнтів. Зокрема, необгрунтовано часте призначення антибіотиків викликає розвиток дизбіозу і знижує функціональну активність механізмів місцевого імунітету, що, у свою чергу, призводить до зниження захисту від інфекції. Таким чином, існує замкнене коло, яке лікар мусить розірвати, обираючи оптимальну терапевтичну тактику.

На особливу увагу заслуговує той факт, що серед дітей, які часто хворіють на ГРВІ, нерідко реєструють алергічну патологію: алергічний риніт у 30% випадків, atopічний дерматит — у 10%, бронхіальну астму — у 40%. Таку ситуацію значною мірою пояснюють дефіцитом синтезу інтерферонів у разі Th2-опосередкованої імунної відповіді, яка характерна для дітей з atopією. Окрім цього, у таких дітей уже в ранньому віці формуються вогнища хронічної інфекції на фоні закономірної для них гіперплазії лімфоїдної тканини, що, у свою чергу, зумовлює зростання частоти гострої респіраторної патології.

Незважаючи на таку складну і неоднозначну ситуацію, науковці і практики намагаються встановити критерії, які б дозволили чітко визначити, скільки разів на рік дитина «має право» захворіти на ГРЗ. Зокрема, згідно з рекомендаціями А.А. Баранова і В.Ю. Альбицького (1986), до групи дітей, які часто хворіють, належать:

- діти першого року життя, які хворіють протягом року 4 рази і більше;
- діти віком 1-3 років, які хворіють протягом року 6 разів і більше;
- діти віком 4-5 років, які хворіють протягом року 5 разів і більше;
- діти віком 5-6 років, які хворіють протягом року 4 рази і більше;
- діти, старші 6 років, які хворіють протягом року 3 рази і більше.

Загалом представники більшості вітчизняних педіатричних шкіл вважають, що до групи дітей, які часто хворіють, слід відносити таких, які більше 4-8 разів протягом року хворіють на ГРЗ і при цьому не мають проявів хронічної або вродженої патології. Таким чином, ми не можемо сьогодні однозначно відповісти на питання, скільки разів дитина «має право» захворіти на ГРЗ, щоб її продовжували вважати здоровою. Адже зрозуміло, що здоров'я — це не відсутність хвороб, а здатність переносити їх без стійких наслідків. Здорові діти також «мають право» хворіти на ГРВІ. Важливою є не частота епізодів ГРЗ, а тяжкість перебігу і розвиток ускладнень. Саме тому перераховані вище критерії виділення групи дітей, які

часто хворіють, є досить відносними. Більше того, низка авторів вважають, що для формування повноцінної імунної відповіді одна дитина «мусить» перехворіти протягом року 0-1 раз, інша — 6-8 разів. З цим твердженням можна сперечатися, але ним важко знехтувати. Однак є факти, з якими погоджуються практично всі науковці і практики. Ці факти переконливо доводять, що найчастіше на ГРЗ хворіють діти перших п'яти років життя, коли відбувається процес становлення адекватної імунної відповіді. Відомо, що до досягнення 8-14-річного віку в дитячому організмі синтезуються переважно антитіла класу IgM, життя яких дуже коротке. Водночас спостерігається фізіологічний дефіцит антитіл класу IgG, які забезпечують тривалий імунітет. Більше того, у маленьких дітей синтезується недостатня кількість IgA. Вищевикладені факти пояснюють високу чутливість до респіраторних інфекцій і схильність до їх рецидивування. Висока захворюваність значною мірою зумовлена відсутністю імунологічної пам'яті щодо попередніх контактів з інфекційними антигенами. З віком з'являються такі контакти і, відповідно, виникають антитіла до великої кількості вірусів і бактерій, що супроводжується зниженням захворюваності на ГРЗ. Таким чином, власне процес становлення адекватної імунної відповіді і набуття дитиною імунологічного досвіду для адекватного реагування на інфекційну агресію значною мірою провокується повторними епізодами ГРЗ. Однак, з іншого боку, часті повторні епізоди ГРЗ нерідко перевищують поріг толерантності імунної системи до інфекції і чинять негативний вплив на дитину. Існують переконливі дані, які доводять, що за умови повторення ГРВІ більше 6-8 разів на рік не відбувається адекватного відновлення функціональних характеристик імунної системи. Респіраторні віруси порушують бар'єрні функції слизової оболонки дихальних шляхів, знижують місцевий захист і загальну імунологічну резистентність організму, тим самим формуючи патологічне «замкнене» коло, що створює умови для повторних ГРЗ та хронізації процесу.

Включаючи пацієнтів у групу дітей, які часто хворіють, слід урахувати не тільки і не стільки частоту ГРВІ, а насамперед тяжкість перебігу, наявність ускладнень, потребу у призначенні антибіотиків тощо. І не так важливо, яке термінологічне трактування буде застосовано для цієї групи дітей, основне — визначитися: як змінити ситуацію на краще? І чи взагалі потрібно щось змінювати? Яка тактика лікування має бути використана у разі повторних епізодів ГРВІ у таких дітей?



Л.В. Беш

Протягом останніх років на підставі аналізу літературних даних і власного досвіду працівниками Львівського міського дитячого алергологічного центру опрацьовано комплексний терапевтичний алгоритм, який застосовується у веденні дітей перших 5 років життя, які часто і тривало хворіють. Він включає такі основні моменти:

- раціональний режим дня (прогулянки на свіжому повітрі, обов'язковий денний сон або відпочинок і харчування);
- оздоровлення побутових умов (зменшення часу перегляду телепередач, роботи за комп'ютером, боротьба з пасивним курінням та інші способи покращення екології житла);
- оздоровлення психологічного клімату у сім'ї;
- правильно організоване загартовування, яке тренує місцеві захисні механізми;
- зменшення контактів з великими дитячими колективами;
- грамотно організована робота під час епідемічних спалахів ГРВІ;
- адекватне лікування повторних епізодів ГРЗ;
- санація хронічних вогнищ інфекції;
- дегельмінтизація;
- призначення препаратів, що впливають на імунну відповідь (імунomodulatory).

У комплексному лікуванні дітей, які часто хворіють, нерідко доводиться застосовувати імуностимуляційні засоби. Рішення про їх призначення слід приймати дуже виважено і строго індивідуально. Треба пам'ятати, що медикаментозна імункорекція — це лише одна складова програми ведення таких дітей. Вона не є обов'язковою і має супроводжуватися оздоровленням зовнішнього середовища, формуванням навичок здорового способу життя, оптимізацією харчування, режиму дня і відпочинку, загартовуванням.

Надзвичайно важливе значення у веденні дітей, які часто хворіють, має правильний вибір лікарської тактики під час епідемічних спалахів ГРЗ. За відсутності фонових захворювань і нормальної реактивності організму лікування ГРВІ може бути суто симптоматичним, тобто воно передбачає раціональну вітамінізовану дієту, часте тепле пиття, ліжковий режим і за потреби — застосування жарознижувальних, муколітичних, відхаркувальних засобів та лікування риніту. У разі неускладненого перебігу ГРВІ симптоми захворювання повністю зникають уже через декілька днів. Однак у дітей, які часто хворіють, процес нерідко затягується до кількох тижнів, можливим є розвиток вторинних бактеріальних ускладнень з клінічною картиною бронхіту, пневмонії, отиту, синуситу тощо. Тому за умови

розвитку ГРВІ у пацієнтів цієї групи важливе значення має пошук безпечних і водночас ефективних методів етіотропного лікування вірусних інфекцій. На сьогодні відомо понад 200 збудників, які можуть зумовити виникнення ГРВІ. Більше того, віруси швидко змінюються, що дозволяє їм бути нерозпізнаними імунокомпетентними структурами людського організму. Водночас тривале застосування відомих високоспецифічних протівірусних препаратів сприяло виробленню специфічної резистентності до їх дії. Така складна і неоднозначна ситуація зумовлює труднощі у виборі лікування. Водночас шоденна лікарська практика ставить питання: який препарат обрати? На це питання сьогодні немає однозначної відповіді. Нині доведено, що перевагу треба надавати препаратам, які діють переважно на неспецифічні ланки імунної відповіді і мають добрий профіль безпеки. Треба зазначити, що і сьогодні в арсеналі практичних педіатрів є не так багато препаратів протівірусної дії і показання до їх застосування активно дискутуються. Зокрема, протягом останніх років опубліковано багато праць, присвячених вивченню терапевтичних можливостей використання препаратів інтерферону в педіатричній практиці.

Відомо, що інтерферони забезпечують природний захист організму дитини від вірусних інфекцій. Інтерферони – це білки, які синтезуються лейкоцитами і мають цитокінові властивості. Сьогодні відомі 3 види інтерферонів – α , β і γ , які можна отримати природним або хімічним (рекомбінантні інтерферони) шляхом. Більшість дослідників вважають, що в лікуванні ГРВІ у дітей перевагу слід надавати препаратам рекомбінантного інтерферону альфа. Такі рекомендації пояснюються даними досліджень, які доводять, що під час епізодів ГРВІ у дітей, які часто хворіють, спостерігається низька продукція інтерферону альфа-2b. Протівірусна активність рекомбінантного інтерферону альфа значною мірою зумовлена пригніченням синтезу вірусної РНК, індукцією антигенів поверхні клітин, що сприяє топографічним змінам клітинної мембрани і, як наслідок, перешкоджає фіксації вірусу і його пенетрації всередину клітини. Більше того, інтерферон включається в захисну реакцію значно швидше, ніж спрацьовують специфічні захисні імунні реакції. Широкий спектр протівірусної активності, відсутність резистентності різних вірусних штамів до інтерферону визначають перспективу їх застосування в лікуванні ГРВІ.

З огляду на вищезазначене нас зацікавив вітчизняний препарат Назоферон (інтерферон альфа-2b) у формі назальних крапель та спрею, який дозволений до застосування навіть у наймолодших пацієнтів. Нами проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження ефективності і переносимості цього препарату серед дітей віком від 6 міс до 5 років, які часто хворіють. Дослідження проводилося в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру в період із січня по травень 2014 року. Критеріями включення в дослідження були: діагноз ГРВІ (1-й, 2-й день захворювання), хронічна алергічна патологія в анамнезі (атопічний дерматит, алергічний риніт), наявність симптомів інтоксикації, температура тіла $>37,5^{\circ}\text{C}$, наявність згоди батьків на проведення дослідження. Критеріями виключення слугували: відома підвищена чутливість до препарату, тривалість ГРВІ понад 48 год, клінічні ознаки бактеріальної інфекції, недотримання правильного режиму застосування Назоферону.

У дослідження увійшли 60 дітей, які сформували дві групи. Основну групу становили 30 пацієнтів, які крім симптоматичної терапії ГРВІ протягом перших 5 днів отримували Назоферон, групу порівняння – 30 дітей, які отримували виключно симптоматичне лікування (ліжковий режим, раціональна вітамінізована дієта, часте тепле пиття і у разі потреби – жарознижувальні, муколітичні, відхаркувальні засоби та промивання носа сольовим розчином). На старті дослідження групи були ідентичними за віком, статтю і тяжкістю захворювання. Діти віком від 6 міс до 2 років отримували Назоферон виключно у формі назальних крапель, у старших пацієнтів застосовували назальний спрей або краплі. Назальні краплі призначали дітям віком до року по 1 краплі 5 разів на добу, від 2 до 5 років – по 2 краплі 4 рази на добу. Назальний спрей застосовували у дітей віком від 2 до 5 років по 2 спрей-دوزи 4 рази на добу. Аналіз ефективності препарату Назоферон здійснювали на підставі вивчення динаміки зменшення симптомів інтоксикації, катаральних явищ та оцінки якості життя.

На старті дослідження у дітей обох груп тяжкість перебігу ГРВІ суттєво не відрізнялася. Зокрема, в основній групі тяжкий перебіг хвороби діагностовано у 2 (6,7%), середньотяжкий – у 18 (60,0%) і легкий – у 10 (33,3%) пацієнтів. Водночас у групі порівняння тяжкий перебіг хвороби діагностовано у 2 (6,7%), середньотяжкий – у 17 (56,6%) і легкий – у 11 (36,7%) обстежених.

Ефективність застосування препарату Назоферон оцінювали на підставі бальної оцінки ступеня вираження основних симптомів ГРВІ в динаміці на 1, 2, 3, 5 та 7-й дні захворювання. Використано діапазон бальної оцінки від 0 до 3. Зокрема, температурна реакція до $37,0^{\circ}\text{C}$ оцінювалася в 0 балів, від $37,0$ до $38,0^{\circ}\text{C}$ – в 1 бал, від $38,0$ до $39,0^{\circ}\text{C}$ – у 2 бали, вище $39,0^{\circ}\text{C}$ – у 3 бали. Характер кашлю оцінювали за ступенем відходження мокротиння: 0 балів – відходження без утруднення, 1 – незначне утруднення, 2 – значне утруднення, 3 – сухий непродуктивний кашель. Характер носового дихання оцінювали: в 0 балів – вільне, 1 – незначно утруднене, 2 – помірно порушене, 3 – виражена блокада носового дихання. Характер виділень з носа: 0 балів – виділення відсутні, 1 – незначні виділення, 2 – помірні, 3 – значні. Бальну оцінку було застосовано і для характеристики поведінки дитини: 0 – звичайна поведінка, 1 – незначна втомлюваність, 2 – суттєве зниження активності, 3 – більшість часу дитина проводить у ліжку. Відомо, що хвороба істотно впливає на апетит дитини. Оцінка апетиту за бальною оцінкою становила: 0 балів – апетит не порушений, 1 – незначно знижений, 2 – помірно знижений, 3 – відмова від їжі.

У перший день лікування ступінь вираження симптомів ГРВІ в обох групах суттєво не відрізнявся ($p>0,05$). Моніторинг клінічної симптоматики дозволив простежити позитивну динаміку захворювання в обох групах. Однак у групі дітей, які отримували в комплексній терапії Назоферон, тенденція до покращення симптоматики спостерігалася значно швидше. Зокрема, у переважній більшості дітей (19-63,3%) уже на 3-й день лікування нормалізувалася температура тіла, покращився апетит. 23 (76,7%) пацієнти основної групи вже з третього дня лікування не потребували додаткової симптоматичної терапії жарознижувальними препаратами, а 5 (16,7%) – взагалі не отримували такого лікування. Водночас у групі порівняння 15 (50%) пацієнтів продовжували антипіретичну терапію до 5-го дня захворювання.

Протягом дослідження не було суттєвих відмінностей між групами за частотою розвитку ускладнень. Зокрема, ускладнений перебіг ГРВІ спостерігався у 5 (16,7%) дітей основної групи (2 – отит, 3 – синусит) та 6 (20%) дітей групи порівняння (4 – отит, 2 – синусит). Однак для лікування пацієнтів групи порівняння значно частіше на 3-5-й день хвороби додавали антибіотикотерапію (відповідно 10-33,3 проти 3-10%). Водночас в основній групі навіть за наявності ускладнень антибіотикотерапія не завжди була потрібною. Таку ситуацію можна пояснити результатами досліджень, які доводять наявність антибактеріальних ефектів інтерферонів. Зокрема, існують переконливі дані про те, що інтерферони індують NO-синтезу, яка є потужним бактерицидним фактором. Більше того, інтерферони у разі бактеріальної інфекції активують і механізми неспецифічного захисту шляхом активації фагоцитозу та підвищення активності природних кілерів (NK-клітин).

Сьогодні, оцінюючи ефективність будь-яких способів лікування, піддають аналізу не лише об'єктивні показники, а й суб'єктивну оцінку впливу хвороби на життя дитини. Суб'єктивний показник задоволення власних потреб у житті прийнято визначати як якість життя. Якість життя із загального поняття перетворилася на предмет наукових досліджень і визначає ступінь комфортності людини. Нами проведено спеціальне тестування і виявлено позитивний вплив лікування Назофероном на якість життя наших маленьких пацієнтів. Діти легше переносили хворобу і швидко відновлювали нормальний активний спосіб життя.

Безпечність і переносимість препарату оцінювали за наявністю чи відсутністю побічних ефектів. Серйозних побічних

ефектів на фоні застосування Назоферону не виявлено. У 2 дітей основної і 3 дітей групи порівняння протягом лікування спостерігалася поява плямисто-папульозного висипу, який ми не пов'язуємо із застосуванням лікарських препаратів. Висип регресував після виключення облігатних алергенів з дієти дитини.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Назоферон) є ефективним у лікуванні ГРВІ у дітей, які часто хворіють і мають вказівки на алергічну патологію в анамнезі. Препарат добре переноситься дітьми. Його застосування одразу після появи перших симптомів (до 48 год) дозволяє скоротити тривалість гарячки, прискорити одужання, а також зменшити обсяг симптоматичної (жарознижувальні препарати) та антибактеріальної терапії.

Висновки

Комплексна реабілітація дітей, які часто хворіють, має включати раціональний режим дня і харчування, оздоровлення побутових умов і психологічного клімату в сім'ї, правильно організоване загартовування, адекватне лікування повторних епізодів ГРЗ, санація хронічних вогнищ інфекції, дегельмінтизацію та у разі потреби – призначення препаратів, що впливають на імунну відповідь.

Отримані нами результати дозволяють рекомендувати для лікування ГРВІ у дітей перших 5 років життя, які часто хворіють, препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Назоферон). Завдяки ефективності, безпечності та відсутності побічних ефектів цей препарат можна рекомендувати для застосування у дітей навіть за умови обтяженого атопією анамнезу.



назоферон

Краплі та спрей для лікування і профілактики грипу та ГРВІ¹

- 1 Швидкість ефекту:**
дія починається вже за 5-10 хвилин після застосування¹
- 2 Безпечність:**
дозволений дітям з народження, вагітним та жінкам, що годують¹
- 3 Зручність використання:**
не потребує спеціальних умов та засобів для застосування¹

1. Інструкція про застосування медичного інноваційного препарату Назоферон 2. Кривоусов С.П. Вперше в Україні використано рекомбінантного інтерферону альфа в педіатрії // Здоров'я України, 2010, №1.
Результати клінічного дослідження. Зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів України. Сертифікат про державну реєстрацію 657/11-30000000 від 25.01.2013. Сертифікат про державну реєстрацію 652/11-30000000 від 25.01.2013. Червоногірська фармацевтична компанія, вул. Фрунзе, 63. Додаткова інформація за тел.: (044) 496-67-92.

Мамоведія Фармак

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я