

С.П. Кривоустов, д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии

Открытие Alick Isaacs, Jean Lindemann (1957) интерферона (ИФН) – белка, способного индуцировать резистентность клеток к вирусам, является одним из выдающихся в прошлом столетии. Само слово «интерферон» происходит от англ. «interfere with» – «мешать» (вирусам осуществлять синтез своей РНК и белков).

На сегодняшний день хорошо изучены ИФН как сигнальные молекулы. Эти цитокины вырабатываются иммунными клетками в ответ на их активацию, быстро синтезируются, секретируются в межклеточное пространство в крайне низких концентрациях, оказывают различное действие на разные типы клеток через клеточные рецепторы. При этом ИФН действуют не на геном клетки, а через мембрано-рецепторные механизмы индуцируют механизмы противовирусной защиты. В свете современных данных интерфероны относят к цитокинам, обладающим антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. Для клинической педиатрии особый интерес представляет их противовирусная активность.

В настоящее время наиболее изучены три класса интерферонов: ИФН-α, ИФН-β и ИФН-γ. Выделяют кислотоустойчивые (тип I – α, β) и лабильные (γ) ИФН. При всех вирусных инфекциях происходит продукция ИФН-α, ИФН-β как первый этап «ранней цитокиновой реакции» на вирусное инфицирование. В результате происходит внутриклеточная ингибирование репродукции вирусов, элиминация при участии NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов зараженных вирусами измененных клеток, индукция противовирусного состояния вновь образованными циркулирующими ИФН-α, и ИФН-β окружающих незараженных клеток от возможного заражения вирусами.

Достижения в области изучения ИФН обосновали возможность создания лекарственных средств для широкого использования в клинической практике. Это – препараты лейкотарного ИФН первого поколения, препараты естественного ИФН, получаемые из культуры клеток лейкоцитов человека, стимулированных вирусами, препараты рекомбинантных ИФН-α, β- и ИФН-γ, продуцируемые бактериями со встроенным геном интерферона в их геном (то есть с применением генноинженерных технологий). По степени изученности и масштабам применения ИФН-α занимает лидирующее положение среди всех используемых в практике цитокинов.

Основные эффекты ИФН: противовирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевый, антипролиферативный, антибактериальный, радиопротективный. Связывание интерферона с рецептором индуцирует процессы, приводящие к подавлению репликации вируса: активации латентной эндорибонуклеазы, разрушающей вирусную РНК; угнетению синтеза вирусной матричной РНК; подавлению синтеза белков вирусной оболочки. Важна активация внутриклеточных энзимов: протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез, аденилатсинтаза вызывает синтез веществ, разрушающих вирусную РНК.

В клинике ИФН используют парентерально, интраназально, местно в виде мази и суппозитория. Известны преимущества интраназального введения: быстрота эффекта (скорость сравнима

с инъекционным введением, и системный эффект развивается через 5-10 мин), высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого прохождения через печень, наименьшее число неблагоприятных реакций при высокой эффективности, удобство применения. В настоящее время хорошо изучена фармакокинетика лекарственных веществ, которые применяются интраназально; особенности всасывания в слизистой оболочке носовой полости позволяют обеспечить их адекватное поступление в системный кровоток.

Препараты ИФН могут быть использованы сразу после контакта с больным острой респираторной вирусной инфекцией или же при первых симптомах заболевания даже в случае, если уже появились первые симптомы заболевания, при этом интраназальное применение ИФН позволяет избежать манифестации заболевания более чем в 80% случаев (Cantell U.K., 1995, Гуревич К.Г., 2002). Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L. et al. (1986) указывали, что эффективность плацебо для профилактики острой респираторной вирусной инфекции составляет 39%, а интерферона – 79%. По данным Monto A.S., Shope T.C., Schwartz S.A. et al. (1986), Monto A.S., Albrecht J.K., Schwartz S.A. (1988), в период подъема заболеваемости ОРВИ использование интерферонов снижает ее на 75-76% по сравнению с плацебо.

В современной клинике детских инфекционных болезней (Крамарев С.А., Выговская О.В., Гриневич А.И., 2007) также научно обосновано применение препаратов ИФН при острых вирусных инфекциях. Накоплен опыт высокоэффективного и безопасного клинического применения Назоферона – препарата на основе человеческого рекомбинантного ИФН-α2b в виде назальных капель и назального спрея (1 капля = 8000 МЕ, 1 спрей-доза = 10000 МЕ). Назоферон находит применение в лечении и профилактике ОРВИ у детей различного возраста, у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей, при контакте с больными ОРВИ и гриппом, при переохлаждении, при сезонном повышении заболеваемости, в организованных детских коллективах, а также среди медицинских работников в период эпидемии.

Назоферон назначают при первых признаках заболевания (на протяжении 5 дней): новорожденным и детям до 1 года – по 1 капле 5 раз в день, детям от 1 до 3 лет – по 2 капли (спрей-дозы) 3-4 раза в день, детям от 3 до 14 лет – по 2 капли (спрей-дозы) 4-5 раз в день, взрослым – по 3 капли (спрей-дозы) 5-6 раз в день.

Для профилактики респираторных вирусных инфекций при контакте с больным и при переохлаждении препарат применяют в соответствии с возрастной дозировкой 2 раза в сутки в течение 5-7 дней, в случае необходимости профилактический курс повторяют. При однократном контакте с больным достаточно 1 закапывания (впрыскивания), при

сезонном повышении заболеваемости – в соответствии с возрастной дозировкой 1 раз утром с интервалом через 1-2 дня.

Крамарев С.А., Евтушенко В.В. (2008) оценили эффективность применения Назоферона с профилактической целью у детей в возрасте 4-16 лет. 80 детей основной группы использовали назальные капли или спрей Назоферона во время сезонного повышения заболеваемости на протяжении 1 месяца. 80 детей контрольной группы не получали никакой медикаментозной профилактики гриппа и ОРВИ, а также вакцинопрофилактики гриппа. Было показано, что использование Назоферона достоверно снижает заболеваемость детей острыми респираторными вирусными инфекциями (в 2,7 раза). Кроме того, использование Назоферона способствовало более легкому течению заболевания в случае, если оно все-таки возникло.

Терапевтическую активность Назоферона вышеуказанные авторы изучили у 78 детей в возрасте 1-14 лет, которые болели ОРВИ и, кроме базисной терапии, получали данный назальный человеческий рекомбинантный ИФН-α2b в течение 5 суток (основная группа). Контрольная группа детей того же возраста получала лишь базисное лечение согласно Протоколу МЗ Украины № 354 от 09.07.2004. Так, у большинства детей основной группы нормализовалась температура тела, исчезла вялость, сонливость, улучшился аппетит достоверно быстрее, чем у детей группы контроля, а длительность применения жаропонижающих



С.П. Кривоустов

использование назальных деконгестантов, по показаниям – жаропонижающие лекарственные средства. Специфическая противовирусная терапия риновирусной инфекции в настоящее время не разработана. При гриппе обсуждается назначение средств амантадинового ряда (амантадин, ремантадин) и ингибиторов нейраминидазы (занамивир, озельтамивир). Рибавирин, применяемый в терапии RS-инфекции, при рините не рекомендуют.

Широкое применение находит именно человеческий рекомбинантный ИФН-α2b для интраназального введения.

Нами проведен анализ клинической эффективности и безопасности использования Назоферона у 30 детей в возрасте от 3 до 14 лет с острым ринитом на базе Киевской городской детской клинической больницы № 2.

Так, в первой (основной) группе (15 детей) использовался Назоферон на фоне лечения назальными деконгестантами, во второй (контрольной, 15 детей) применялись лишь сосудосуживающие капли в нос. Обе группы пациентов были сопоставимы по гендерным характеристикам, характеру и степени тяжести клинического течения заболевания. Дети наблюдались педиатром и детским оториноларингологом.

Клинически у детей основной группы в среднем на 2 дня быстрее нормализовывалась температура тела, отмечалось улучшение общего состояния, сна и аппетита в сравнении с контрольной клинической группой.

Таблица. Динамика клинико-риноскопических проявлений у пациентов основной группы и группы сравнения

	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15
Нарушение носового дыхания	+++	+++	+	++	-	±
Риноскопия: отечность слизистой	+++	+++	+	++	-	-
Риноскопия: патологический секрет в полости носа	+++	+++	+	++	-	±

средств была меньше на 2-3 суток в сравнении с детьми контрольной группы.

В целом именно острый ринит является одним из самых частых заболеваний дыхательных путей у детей. В этиологии острого инфекционного ринита у детей доминируют Rhinovirus, также возможны Coganavirus, RS-virus, Human metarpeumovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus, Adenovirus, Enterovirus, Vocavirus и др. Риновирусы, которых насчитывают свыше 100 серотипов, могут вызывать более 80% случаев острого ринита.

Классические симптомы ринита – назальная обструкция, ринорея, чихание, характерно внезапное начало и двустороннее проявление клинических симптомов. Выделяют три стадии острого ринита: стадию раздражения (сухую), стадию серозных выделений и стадию слизистогнойных выделений (Крюков А.И., Архангельская И.И., 2001). Обычно ОРВИ длится около 1 недели, у 10% детей – до 2 недель (Turner R.B., Hayden G.F., 2007).

В лечении острого вирусного ринита, как правило, применяется симптоматическая терапия. Важны уход за слизистой оболочкой полости носа, грамотное

При анализе риноскопической картины в динамике учитывалась выраженность отечности слизистой, количество и характер секрета в полости носа. Следует отметить, что результаты передней риноскопии при контрольном осмотре на 3-и и 5-е сутки также убедительно свидетельствовали о целесообразности включения Назоферона в схему лечения острого ринита у детей (табл.). Применение Назоферона позволило уменьшить в среднем на 3 дня использование сосудосуживающих капель в нос и, следовательно, минимизировать потенциальный риск реализации их побочных явлений.

Побочные эффекты применения Назоферона нами не зарегистрированы.

Таким образом, интраназальное применение человеческого рекомбинантного ИФН-α2b имеет важное значение в схеме профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у детей. Назоферон в виде капель и спрея рекомендуется для внедрения в практику современной педиатрии, что подтверждено данными литературы и собственными исследованиями.

Список литературы находится в редакции.

