

С.О. Крамарев, д.м.н., професор, В.В. Євтушенко, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей



С.О. Крамарев

Згідно з даними офіційної статистики в Україні кожного року реєструється 4,5-5 млн випадків грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) серед дітей. Кількість дітей, хворих на грип та ГРВІ, у 1,5-3 рази перевищує кількість дорослих.

ГРВІ – найбільш часта причина захворюваності не тільки серед дітей, а й серед внутрішньолікарняних суперінфекцій, а також вони є чинником загострення і рецидивів хронічних захворювань. Відомо, що часті ГРВІ впливають на фізичний і нерво-психічний розвиток дитини [8].

Покращання наслідків ГРВІ у дітей, зменшення кількості ускладнень залежить від своєчасно призначеного та адекватного лікування. Як і в разі лікування іншого інфекційного захворювання, першочергове значення має етіотропна терапія, направлена на елімінацію збудника інфекції з організму хворого.

На сьогодні існує більше 200 збудників, здатних викликати схожі клінічні симптоми з боку верхніх дихальних шляхів. 80-90% гострих респіраторних інфекцій у дітей викликані вірусами грипу, парагрипу, аденовірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом. У зв'язку з цим у лікуванні гострих респіраторних інфекцій першочергове значення мають противірусні засоби [1].

Система інтерферону (ІФН) є природною системою захисту організму людини за вірусних інфекцій. У 20% умовно здорових людей може мати місце супресія утворення ІФН, що призводить до зниженої опірності до вірусних інфекцій. Відомі декілька причин пригнічення інтерферогенезу: генетичні (II група крові, синдром Дауна) [2, 14], стрес [6], гіповітаміноз та/або недостатність деяких мікроелементів [3].

Призначення препаратів ІФН відіграє роль замісної терапії, що може бути використане як для профілактики, так і для лікування ГРВІ незалежно від їх етіології [11, 18], що вигідно їх відрізняє від вакцин та деяких противірусних препаратів прямої дії (інгібітори М2-каналів, інгібітори нейрамінідази), які ефективні тільки проти конкретних збудників.

Під дією ІФН виникає індукція антигенів поверхні клітин, що призводить до змін у топографії клітинної мембрани. Це перешкоджає фіксації вірусу і його пенетрації в середину клітини. Нуклеїнова кислота вірусу пригнічується в клітинах, оброблених ІФН. Установлена інгібуєча активність ІФН до реплікації вірусів. Під час зустрічі організму з вірусом підвищення продукції ІФН є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом. Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху

вірусів набагато раніше специфічних захисних реакцій імунітету шляхом стимуляції резистентності клітин, роблячи клітини непридатними для розмноження вірусів [4, 5].

Метою цього дослідження була оцінка ефективності й переносимості препарату Назоферон (рекомбінантний інтерферон альфа-2b) виробництва ВАТ «Фармак» (Україна) у дітей під час лікування і профілактики ГРВІ.

Матеріал і методи

Вивчаючи профілактичну активність препарату Назоферон (інтерферон альфа-2b), провели відкрите рандомізоване контрольоване дослідження. У ньому взяли участь 160 здорових дітей віком від 4 до 16 років. Усі діти були розподілені на дві групи – основну та контрольну. В обох групах було по 80 дітей. Групи дітей були відповідні за віком, статтю, фізичним розвитком. Із дослідження виключалися діти із хронічними захворюваннями.

Діти основної групи як засіб профілактики ГРВІ отримували Назоферон (інтерферон альфа-2b) інтраназально у вигляді крапель або спрею під час сезонного підйому захворюваності (листопад 2007 р. – березень 2008 р.). Препарат призначався згідно з віковими дозами одноразово вранці з інтервалом 48-72 год упродовж місяця. Діти контрольної групи не отримували ніяких засобів медикаментозної профілактики грипу і ГРВІ та вакцинопрофілактику грипу.

Ефективність лікування ГРВІ препаратом Назоферон (інтерферон альфа-2b) була вивчена у відкритому контрольованому рандомізованому дослідженні в клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в період з листопада 2007 р. по березень 2008 р.

Під наглядом знаходилося 148 дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції, віком від 1 до 14 років. Усі діти були розподілені на дві групи – основну та контрольну. До основної групи увійшло 78 дітей, хворих на ГРВІ, які, крім базисної терапії захворювання, отримували препарат Назоферон (інтерферон альфа-2b) у вікових дозах упродовж 5 днів, до контрольної – 70 дітей, які отримували тільки базисне лікування. Базисна терапія проводилася згідно з Протоколами діагностики та лікування деяких інфекційних та паразитарних хвороб у дітей (Наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004). Інших противірусних препаратів діти обох груп у лікуванні ГРВІ не отримували.

Групи були відповідними за віком, статтю, тяжкістю захворювання. У дослідження не

включили дітей із супутніми та хронічними захворюваннями. В основній групі встановлено тяжкий перебіг захворювання у 3 (3,8%) пацієнтів, середньої тяжкості – у 47 (60,3%), легкий – 28 дітей (35,9%). У контрольній групі тяжкий перебіг спостерігався у 2 (2,9%), середньотяжкий – 41 (58,6%), легкий – у 27 дітей (38,6%). Різниця за всіма показниками між групами дітей була недостовірною ($p > 0,05$ за методом χ^2 Пірсона).

форми захворювання ($p < 0,01$). Також мала місце тенденція до зниження частоти бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей (середній отит, пневмонія), які пройшли профілактику Назофероном (інтерферон альфа-2b), хоча вона і не була підтверджена статистично ($p > 0,05$).

Оцінка ефективності застосування препарату Назоферон (інтерферон альфа-2b) під час ГРВІ у дітей вивчалася за допомогою вербальної шкали у балах у динаміці

Таблиця 1. Розподіл дітей за етіологією ГРВІ

Етіологія ГРВІ	Кількість дітей	
	Основна група	Контрольна група
Грип А/В	5 (6,4%)	4 (5,1%)
Парагрип	9 (11,5%)	8 (10,3%)
Аденовірусна інфекція	6 (7,7%)	11 (14,1%)
Етіологія не встановлена	57 (73,1%)	47 (60,3%)
Разом	78 (100%)	70 (100%)

В таблиці 1 наведена етіологія ГРВІ у дітей, що брали участь у дослідженні (за результатами реакції імунофлюоресценції у змивах із рота і горла).

За етіологічною структурою суттєвих відмінностей між основною та контрольною групою не спостерігалось ($p > 0,05$ за методом χ^2 Пірсона).

У 15 (19,2%) дітей основної групи спостерігалися ускладнення: отит – 1 (1,3%), синусит – 2 (2,6%), синдром менінгізму –

захворювання в основній та контрольній групах. Оцінка вираженості основних симптомів захворювання проводилася на 1-5-й день лікування: температура тіла: 0 – нормальна, 1 – від 37 до 38° С, 2 – від 38 до 39° С, 3 – вище 39° С; інтенсивність кашлю: 0 – відсутній, 1 – незначний, 2 – помірний, 3 – сильний; виділення мокротиння (експекторация): 0 – без утруднень, 1 – незначно утруднене, 2 – різко утруднене, 3 – сухий кашель; нежить: 0 – вільне

Таблиця 2. Ефективність Назоферону у профілактиці ГРВІ у дітей

	Основна група n=80		Контрольна група n=80		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Захворіло на ГРВІ	11	13,8	30	37,5	< 0,01
Легка форма	5	45,5	0	0	< 0,01
Середньотяжка форма	6	54,5	30	100	< 0,01
Ускладнення ГРВІ	1	9,1	4	13,3	> 0,05

* За критерієм χ^2 Пірсона.

12 (15,4%). Ускладнений перебіг ГРВІ спостерігався у 14 (20,0%) дітей контрольної групи: пневмонія – 1 (1,4%), отит – 2 (2,8%), синусит – 1 (1,4%), синдром менінгізму – 10 (14,3%). Достовірної різниці за частотою розвитку ускладнень між групами дослідження не виявили ($p > 0,05$ за методом χ^2 Пірсона).

Результати

Результати дослідження профілактичної ефективності Назоферону (інтерферон альфа-2b) під час ГРВІ представлені в таблиці 2.

З представленої таблиці 1 видно, що застосування Назоферону (інтерферон альфа-2b) достовірно сприяє зниженню захворюваності ГРВІ серед дітей у 2,7 рази порівняно з дітьми, що не отримували препарату. Також застосування Назоферону (інтерферон альфа-2b) сприяє більш легкому перебігу захворювання в разі його виникнення. В основній групі достовірно рідше реєструвалися середньотяжкі

носове дихання, 1 – незначно утруднене носове дихання, 2 – помірно порушене носове дихання, помірне виділення з носових ходів, 3 – виражена закладеність носа, дихання ротом, ясні виділення; поведінка: 0 – звичайна, 1 – незначно підвищена втомлюваність, 2 – спонтанна активність знижена, 3 – більшість часу дитина проводить у ліжку; апетит: 0 – звичайний, 1 – незначно знижений, 2 – помірно знижений, 3 – відмовляється від їжі.

Динаміку скарг хворих основної та контрольної груп, оцінку симптомів інтоксикації та катаральних проявів проводили в 1-5-й день лікування. Вираженість симптомів оцінювали за вербальною шкалою у балах: температура тіла: 0 – нормальна, 1 – від 37 до 38° С, 2 – від 38 до 39° С, 3 – вище 39° С; інтенсивність кашлю: 0 – відсутній, 1 – незначний, 2 – помірний, 3 – сильний; виділення мокротиння (експекторация): 0 – без утруднень, 1 – незначно утруднене, 2 – різко утруднене, 3 – сухий кашель; нежить: 0 – вільне носове дихання,



Таблиця 3. Динаміка клінічних симптомів за різних методів лікування ГРВІ у групах (середні показники у балах, M±SD)

Показник	День лікування				
	1	2	3	4	5
Основна група					
Температура	2,23±0,67	1,67±0,74	1,35±0,75*	0,67±0,85*	0,48±0,50
Інтенсивність кашлю	2,51±0,84	1,92±0,75	1,37±0,68	1,31±0,68	0,91±0,47
Продуктивність кашлю	2,72±0,13	1,87±0,23	1,13±0,17	0,92±0,10	0,67±0,13
Закладеність носа	2,18±0,81	1,03±0,73	0,68±0,68	0,41±0,70	0,12±0,31
Втомлюваність, в'ялість, сонливість	2,13±0,27	0,84±0,85*	0,68±0,63*	0,28±0,45	0,03±0,16
Апетит	2,23±0,39	1,02±1,17	0,67±0,53*	0,18±0,32	0,02±0,17
Контрольна група					
Температура	2,31±0,86	1,84±0,68	1,62±0,64	0,89±0,75	0,52±0,64
Інтенсивність кашлю	2,68±0,93	1,95±0,82	1,32±0,75	1,36±0,65	1,02±0,53
Продуктивність кашлю	2,81±0,86	1,84±0,87	1,23±0,75	1,0±0,65	0,62±0,47
Закладеність носа	2,21±0,86	1,12±0,68	0,75±0,69	0,54±0,46	0,14±0,36
Втомлюваність, в'ялість, сонливість	2,12±0,89	1,04±0,78	0,84±0,58	0,32±0,63	0,05±0,27
Апетит	2,18±0,82	1,12±0,64	0,84±0,65	0,21±0,43	0,03±0,19

* Достовірна різниця між групами (p<0,05).

1 – незначно утруднене носове дихання, 2 – помірно порушене носове дихання, помірні виділення з носових ходів, 3 – виражена закладеність носа, дихання ротом, рясні виділення; в'ялість, сонливість: 0 – поведінка звичайна, 1 – незначно підвищена втомлюваність, 2 – спонтанна активність знижена, сонливість підвищена, 3 – більшість часу дитина проводить у ліжку, спить; апетит: 0 – звичайний, 1 – незначно знижений, 2 – помірно знижений, 3 – відмовляється від їжі.

У таблиці 3 подані бали оцінки клінічних симптомів у хворих основної та контрольної груп в 1-5-й день лікування.

Як видно з таблиці 3, у перший день лікування інтенсивність симптомів інтоксикації та катаральних проявів суттєво не відрізнялася між основною та контрольною групами (p>0,05). У динаміці захворювання у дітей обох груп мала місце позитивна динаміка протягом спостереження. Однак у групі дітей, які отримували в комплексній терапії ГРВІ препарат Назоферон (інтерферон альфа-2b), тенденція до нормалізації деяких симптомів була достовірно більш швидкою, ніж у дітей контрольної групи. У більшості дітей основної групи нормалізація температури тіла спостерігалася вже на 3, 4-й день лікування, зникнення в'ялості, сон-

зберігання в умовах холодильника і підігріву перед використанням.

Обговорення результатів

Результати дослідження свідчать про те, що препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b – Назоферон – для інтраназального застосування є ефективним засобом профілактики та лікування ГРВІ у дітей віком від 1 до 14 років. Його застосування за 1-2 місяці під час сезонного підйому захворюваності на ГРВІ (листопад – березень) сприяє зниженню захворюваності дітей на 23,7%. Діти, котрі отримували Назоферон, але захворіли на ГРВІ, мали більш легкий перебіг захворювання, у них мала місце тенденція до зниження кількості ускладнень (отит, пневмонія).

Попередні дослідження аналогічно з результатами, що були отримані нами, показали, що застосування ІФН у період підйому захворюваності на ГРВІ дозволяє її зменшити більше, ніж на 75-76% порівняно з плацебо [16, 17]. В інших плацебо контрольованих дослідженнях показано, що у групі, яка отримувала плацебо, осіб з клінічною маніфестацією ГРВІ – 55%, тоді як серед тих, хто отримував ІФН, – менше 13% [13]. В аналогічному дослідженні [12] показано, що ефективність

Таблиця 4. Оцінка зручності використання препарату Назоферон

1 бал		2 бали		3 бали		Всього	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0	0	31	39,7	47	60,3	78	100

ливості – на 2, 3-й день, покращання апетиту – на 3-й день, що достовірно швидше, ніж у дітей контрольної групи (p<0,05 за методом χ^2 Пірсона). Слід зазначити, що у дітей основної групи тривалість застосування жарознижуючих засобів була меншою на 2-3 дні порівняно з дітьми контрольної групи.

За опитуванням батьків або самих пацієнтів ми оцінили зручність застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2b – Назоферон – для інтраназального введення (краплі, спрей). Зручність застосування оцінювалася за суб'єктивною оцінкою за 3-бальною шкалою в кінці курсу лікування: 1 бал – незадовільна, 2 бали – задовільна, 3 бали – добра. Оцінювалися зручність упаковки, можливість точного дозування, вимоги до зберігання.

Результати оцінки пацієнтами зручності використання препарату Назоферон представлені у таблиці 4.

Як видно з представлених даних, усі пацієнти оцінювали зручність використання як добру та задовільну (78%). До основних недоліків відносили необхідність

плацебо для попередження ГРВІ становить 39%, інтерферону – 79%. Також встановлено, що у дітей профілактичне застосування інтраназального інтерферону є більш ефективним для профілактики грипу, ніж вакцинація [15].

Установлено, як і в наших дослідженнях, що рекомбінантний інтерферон альфа також є ефективним для лікування ГРВІ. Його застосування скорочує терміни клінічного одужання хворих, зменшує ступінь вираженості клінічних симптомів захворювання [7]. За появи перших симптомів ГРВІ інтраназальне застосування інтерферонів дозволяє уникнути маніфестації захворювання у 80% випадків [10].

Застосування Назоферону (інтерферон альфа-2b) також виявляє більшу ефективність порівняно з контролем у групі дітей, котрі мають бактеріальні ускладнення захворювання. Це може бути пов'язане з тим, що ІФН, крім противірусної дії, володіє й антибактерійним ефектом. У літературі є відомості про виявлення високих титрів ІФН у дітей у вмісті

середнього вуха за гострого середнього отиту, що викликаний *Str. pneumoniae*. Ліпополісахариди бактерій є стимулятором синтезу ІФН-альфа. Підвищення синтезу ІФН, підвищення його титрів у вогнищах запалення за бактеріальних інфекцій може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті [9].

ІФН пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітини організму і знижують їх вірулентність. За бактеріальних інфекцій ІФН активують механізми неспецифічного та специфічного захисту організму. Основним механізмом дії ІФН у неспецифічному захисті організму за бактеріальних інфекцій є активація фагоцитозу та збільшення активності природних кілерів (НК-клітини) та цитотоксичності. ІФН підвищує здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Т-клітинно залежне знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції також пов'язане з механізмом інтерферонуоутворення [5].

Антибактеріальні ефекти ІФН відкривають перспективи його застосування під час ГРВІ не тільки вірусної етіології, а й бактеріальної.

Таким чином, інтраназальне застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2b – Назоферону – є ефективним для профілактики та лікування ГРВІ у дітей і може бути рекомендоване для клінічної практики.

Література

- Бережной В.В., Ершова И.Б., Кузнецова Е.Н. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков. – Луганск: Феникс, 2003. – 150 с.
- Тригорян С.С., Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М., 1996. – С. 147-155.
- Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция. – Фарматека, 2001. – № 3. – С. 45-53.
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР, 2005. – С. 212-277.
- Суркина И.Д., Готовцева Е.П., Гуревич К.Г. и др. Применение дипиридамола (Курантила) для коррекции стресс-индуцированных нарушений интерфероногенеза и профилактики инфекционных заболеваний. – Клини. фармакология и терапия. – 2000. – № 2. – С. 39-43.
- Феликсова Л., Шебекова В., Целипанова Е.И. и др. Гриппозная инфекция у детей, больных ОРВИ. – Врач. – 2001. – № 1. – С. 40-41.
- Шаханова И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Вакцинопрофилактика гриппа. – М.: Медицина, 1998. – С. 10-16.
- Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications // JAMA. – 1991. – V. 266. – P. 1375-1383.
- Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments. // Ann. Med. – 1995. – V. 27. – P. 23-28.
- Finter N.B., Chapman S., Dowd P. et al. The use of interferon- alpha in virus infections. // Drugs. – 1991. – V. 42. – P. 749-765.
- Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L. et al. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. // N. Engl. J. Med. – 1986. – V. 314. – P. 71-75.
- Herzong C., Berger R., Fernex M. et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. // Antiviral Res. – 1986. – V. 6. – P. 171-176.
- Horisberger M.A. Interferones, Mx genes, and resistance to influenza virus. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1995. – V. 152. – P. 67-71.
- Kneyber M.C., Moll H.A., Groot R. Treatment and prevention of respiratory virus infection. // Eur. J. Pediatr. – 2000. – V. 159. – P. 399-411.
- Monto A.S., Shope T.C., Schwartz S.A. et al. Intranasal interferon-alpha 2beta for seasonal prophylaxis of respiratory infection. // J. Infect. Dis. – 1986. – V. 154. – P. 128-133.
- Monto A.S., Albrecht J.K., Schwartz S.A. Demonstration of dose-response relationship in seasonal prophylaxis of respiratory infections with alpha-2beta interferons. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1988. – V. 32. – P. 47-50.
- Saravolac E.G., Sabula D., Crist C. et al. Immunoprophylactic strategies against respiratory influenza virus infection. // Vaccine. – 2001. – V. 19. – P. 2227-2232.

НОВОСТИ

Ожидаемая продолжительность жизни значительной части рожденных после 2000 г. может превысить 100 лет

За последние 50 лет жители 30 экономически развитых стран мира вдвое чаще стали пересекать рубеж 80 лет. В 1950-м вероятность дожить до возраста 80-90 лет составляла в среднем 15-16% для женщин и 12% – для мужчин. В 2002 году этот показатель составил уже 37% для женщин и 25% для мужчин.

Ученые подчеркивают, что в 1920-х годах главным фактором, увеличившим среднюю продолжительность жизни, стала успешная борьба с детской смертностью. После этого западные страны достигли значительного прогресса в поддержании жизни пожилых людей – это стало проявляться особенно явно с 1970-х. По словам руководителя научной группы Кааре Кристенсена, средняя продолжительность жизни постоянно растет с 1840 года, и нет никаких признаков замедления этого процесса.

Линейное увеличение жизни людей в течение более чем 165 лет не дает оснований говорить о приближении предела продолжительности жизни. Причина такой тенденции – улучшение профилактики и диагностирования различных болезней, в том числе – самых опасных сердечно-сосудистых и раковых заболеваний.

K. Christensen et al. The Lancet, Vol. 374, Issue 9696, pp. 1196–1208, 3 October 2009



Самооценка в детстве и риск ожирения у взрослых

20-летнее исследование британских ученых показало зависимость ожирения от эмоционального состояния человека в детстве.

В исследовании Birth Cohort Study приняли участие 6,5 тыс. человек, рожденных в 1970 году. Специальная обученная медсестра измеряла индекс массы тела 10-летних детей. Также оценивали эмоциональное состояние испытуемых по шкале Rutter B. и по данным самооценки по шкале LAWSEQ.

Спустя 20 лет были проведены очередные замеры. Оказалось, что те дети, у кого в 10 лет наблюдалась заниженная самооценка, повышенное беспокойство и неуверенность, чаще набирали избыточную массу тела к 30 годам, чем их более уверенные в себе сверстники.

Результаты исследования предоставляют тревожные доказательства того, что детские психологические проблемы оказывают влияние на последующий набор массы тела и проблемы со здоровьем. Помочь в решении проблемы может особый упор на социальные и эмоциональные аспекты процесса обучения, в том числе привлечение внимания к необходимости формирования правильной самооценки у детей.

A. Ternouth et al. BMC Medicine 2009, 7: 46



ЮНИСЕФ сообщает о снижении уровня детской смертности за последние 20 лет

За последние 20 лет уровень детской смертности в мире снизился на 28%. Об этом говорится в обнародованном докладе Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ). Если в 1990 году в возрасте до пяти лет умирало 90 из тысячи малышей, то в 2008 году – уже 65 из тысячи, отмечается в нем.

В 2000 году лидеры всех государств мира обязались до 2015 года сократить на две трети смертность среди детей в возрасте до 5 лет. За это время во всех регионах мира удалось добиться заметных успехов в этом направлении. ЮНИСЕФ полагает, что этому способствовали несколько факторов: большее число детей были привиты от инфекционных болезней, грудное вскармливание младенцев стало более популярным, а в регионах, где встречаются насекомые – переносчики малярии, стали шире применяться защитные сетки для кроватей.

Однако, несмотря на все эти усилия, в прошлом году в мире умерло 8,8 млн детей в возрасте до 5 лет. Многие из этих детей можно было спасти, подчеркивается в докладе ЮНИСЕФ.

UNICEF, press-release 10 September 2009