

Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні й профілактиці гострих респіраторних інфекцій

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(4):217-223. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883

Резюме. За даними ВООЗ, кожен третій житель планети щорічно звертається по медичну допомогу з приводу гострої респіраторної інфекції. Результати багатьох досліджень показують, що корекція імунних процесів у вогнищі запалення дає більший ефект, ніж вплив на імункомпетентні клітини кровоносного русла (при системному використанні препаратів). Тому логічним підходом до терапії респіраторних вірусних інфекцій, що вражають респіраторний епітелій, є інтраназальне застосування препаратів інтерферонів, що забезпечують противірусну, імуномодулюючу й протибактеріальну дію в місці розвитку інфекційного процесу. У доступній літературі є достатня кількість клінічних досліджень, що присвячені вивченню ефективності назальних і аерозольних форм інтерферону альфа при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). У них показано, що рекомбінантний інтерферон альфа є ефективним препаратом для лікування й профілактики ГРВІ. Його застосування скорочує терміни клінічного одужання хворих, зменшує ступінь вираженості клінічних симптомів захворювання, дозволяє уникнути маніфестації захворювання. Також препарати інтерферонів можуть застосовуватися як засіб запобігання ГРВІ та грипу.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції; інтерферони; лікування; профілактика

Респіраторні інфекції є найбільш поширеною причиною захворювань у людей [21]. У дітей раннього віку вони відповідають за чверть випадків госпіталізації, до 60 % відвідувань лікаря загальної практики. У більшості випадків респіраторні вірусні інфекції є самообмежувальними захворюваннями. Частіше патологічний процес обмежується верхніми дихальними шляхами й супроводжується відносно легкими симптомами, такими як чхання й нежить. Однак у сприйнятливих людей, таких як діти перших років життя, особи похилого віку й пацієнти з фоновими захворюваннями, інфекція може поширюватись на нижні дихальні шляхи з розвитком бронхіоліту або пневмонії, появою вираженої респіраторної й загальної інтоксикаційної симптоматики, задишки. Спектр респіраторних патогенів широкий і включає віруси, бактерії, гриби й паразити. Однак без-

перечними лідерами в цій групі захворювань є віруси. До поширених респіраторних вірусних збудників належать аденовірус, ентеровірус, коронавірус людини, метапневмовірус людини, риновірус, грип, парагрип і респіраторно-синцитіальний вірус [24].

Частота й тяжкість перебігу респіраторних інфекцій у дітей залежить від багатьох факторів, серед яких біологічні особливості збудника, вік дитини, сезон року, перебування в дитячому колективі, тривалість, частота й близькість контакту з хворими, соціоекономічні фактори, вгодованість, стан імунного захисту, чинники, що впливають на стан дихальних шляхів (алергія, забруднення повітря, паління), генетичні особливості тощо.

Першим кроком інфекційного процесу є потрапляння збудника до макроорганізму.

Віруси спочатку повинні проникнути в шар слизу, який забезпечує першу лінію захисту від патогенів. Здолавши цей захист, збудники приєднуються до епітеліальних клітин. Приєднання й проникнення вірусів до епітеліальних клітин відбувається за допомогою специфічних рецепторів. На даний час у дихальних шляхах людини вивчені такі рецептори, як N-ацетилнейрамінова кислота, глікозаміноглікани й гліколіпіди, ICAM-інтегрин і молекули основного комплексу гістосумісності. Специфічність зв'язування вірусу в багатьох випадках визначає клітинний і тканинний тропізм, а також характер захворювань, спричинених вірусом.

Проникнення патогену до епітеліальної клітини активує ланку вродженої імунної системи. Для цього вроджена імунна система має в арсеналі набір рецепторів, що здатні розпізнавати базові компоненти вірусів і передавати сигнал про інвазію (pattern recognition receptors, PRRs). Під базовими компонентами розуміють певні структури патогенів, що не еволюціонують і не зазнають змін із часом. На даний час відомі декілька рецепторів, що входять до складу вродженої імунної системи: Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори (NLR), RIG-I-подібні рецептори (RLR), датчики цитозольної ДНК (CDS), лектинові рецептори типу C (CLR). Активація цих рецепторів запускає каскад подальших сигнальних реакцій, серед яких ключовими є автофагія, що забезпечує фагоцитоз і лізис небажаних субстанцій, і активація інфламасом, які забезпечують продукцію і секрецію прозапальних цитокінів.

Виявлення вірусних компонентів за допомогою RLR і TLR в імунних клітинах активує секрецію інтерферонів (ІФН), прозапальних цитокінів і хемокінів, посилює експресію костимулюючих молекул, таких як CD40, CD80 і CD86. Вроджена антивірусна відповідь в основному опосередковується інтерферонами типу I (IFN- α , IFN- β) і типу III (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3), тоді як інтерферон типу II (IFN- γ) сприяє активації макрофагів і Th1-диференціації. ІФН типу I через специфічні рецептори індують гени, такі як протеїнкіназа R та 2',5'-олігоаденілатсинтаза, беруть участь у виведенні вірусних компонентів із заражених клітин, індуючи апоптоз інфікованих клітин і надаючи стійкості до вірусної інфекції незараженим клітинам. Зокрема, ІФН індують трансмембранні білки (IFITM), які протидіють вірусній інвазії в клітину, змінюючи властивості клітинної мембрани. Було встановлено, що білки IFITM обмежують реплікацію вірусів, перешкоджаючи злиттю вірусу й клітини-хазяїна після вірусного приєднання й ендоцитозу. Інший антивірусний IFITM-протеїн, холестерол-25-гідроксилаза, перетворює холестерин у розчинний 25-гідроксистерол, який бере участь у противірусному захисті від вірусів, що мають оболонку (наприклад, вірус грипу), за рахунок блокування вірусного синтезу. ІФН можуть вироблятися не тільки спеціалізованими імунними клі-

тинами, такими як дендритні клітини й макрофаги, але й непрофесійними клітинами, такими як фібробласти. Прозапальні цитокіни й хемокіни також мають важливе значення для усунення вірусної інфекції, провокуючи запалення й залучаючи клітини вродженого й набутого імунітету. Костимуляторні молекули активують Т-клітини, що призводить до запуску набутих імунних реакцій.

У набутому імунітеті проти респіраторних вірусів ключову роль відіграють Т-клітини і В-клітини. Т-клітини в основному відомі як CD4⁺ і CD8⁺. Клітини CD8⁺ диференціюються на цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), які виробляють цитокіни й ефекторні молекули для обмеження вірусної реплікації та руйнування заражених вірусом клітин. Тому Т-клітини мають вирішальне значення для обмеження вірусної інфекції. Після зараження вірусом наївні CD8⁺ Т-клітини активуються дендритними клітинами в Т-клітинних зонах дренажних лімфатичних вузлів, що призводить до проліферації Т-клітин і диференціації на CTL. Цьому диференціюванню сприяють також ІФН типу I, ІФН- γ , інтерлейкін (ІЛ) 2 і ІЛ-12. Іншою важливою групою імунних клітин є CD4⁺ Т-клітини. Клітини CD4⁺ можуть націлювати ефекторні клітини на інфіковані вірусом епітеліальні клітини через експресію молекул МНС класу II. CD4⁺ клітини також сприяють активації В-клітин і виробленню антитіл. Подібно до клітин CD8⁺, CD4⁺ Т-клітини активуються дендритними клітинами, які мігрують з легені до регіонарних лімфатичних вузлів. Клітини CD4⁺ диференціюються на клітини Th1 у відповідь на вірусну інфекцію відповідно до дії стимуляторів, таких як антиген, костимулюючі молекули й цитокіни, що секретуються дендритними, епітеліальними, іншими антигенпрезентуючими клітинами. Ефекторні Th1 CD4⁺ клітини експресують противірусні цитокіни, такі як ІФН- γ , фактор некрозу пухлини (ФНП) і ІЛ-2, і активують альвеолярні макрофаги. ІЛ-2 та ІФН- γ , що продукуються клітинами Th1, у свою чергу, регулюють диференціювання CD8⁺ Т-клітин для елімінації вірусної інфекції. CD4⁺ Т-клітини також здатні диференціюватися на Th2, Th17, регуляторні Т-клітини, фолікулярні Т-клітини-помічники й клітини-кілери. Th2-клітини зв'язуються з вірус-опосередкованими пептидами комплексу МНС класу II на антигенпрезентуючих клітинах і продукують ІЛ-4 і ІЛ-13 для забезпечення В-клітинної відповіді. В-клітини продукують нейтралізуючі антитіла, що полегшує елімінацію вірусів. Під час первинного зараження вірусом усі три основні класи імуноглобулінів (IgG, IgA та IgM) присутні в секреті слизової оболонки для обмеження інфекції. Вважається, що реакція IgM є домінуючою під час первинної інфекції, тоді як при повторному зараженні домінує продукція IgG антитіл.

Наявність більше ніж 200 інфекційних агентів, що викликають ГРВІ, робить актуальним пошук універсальних, ефективних, безпечних і простих у

застосуванні засобів лікування респіраторних захворювань. З огляду на ключову роль даних субстанцій у регуляції імунної відповіді застосування препаратів інтерферону є одним з найбільш перспективних для лікування й профілактики ГРВІ.

Результати безлічі досліджень показують, що корекція імунних процесів у вогнищі запалення дає більший ефект, ніж вплив на імунокомпетентні клітини кровоносного русла (при системному використанні препаратів). Такі процеси, як фагоцитоз, презентація антигенів, цитотоксичність ліфоцитів, можуть бути потенційовані безпосередньо при місцевому введенні імунокоректорів [23]. Тому логічним підходом до терапії вірусних інфекцій, що вражають респіраторний епітелій, є інтраназальне застосування препаратів ІФН, які забезпечують максимальний ефект у місці розвитку інфекційного процесу і завдяки цьому запобігають ГРВІ на найбільш ранніх стадіях. Інтерферон альфа-2 має протівірусну, імуномодулюючу й антибактеріальну дію. Протівірусна дія реалізується шляхом пригнічення реплікації і формування резистентності неінфікованих клітин до дії вірусів. Пригнічення розмноження вірусів здійснюється шляхом індукції специфічних білків і пригнічення синтезу вірусної м-РНК, індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази й руйнування вірусної м-РНК, активації протеїнкінази (РНК-залежної) з пригніченням синтезу білків вірусної оболонки. ІФН діє на більшість відомих вірусів, які є причиною розвитку грипу та ГРВІ, що підтверджує його універсальність.

Так, вивчення на клітинних культурах протівірусної активності інтерферону альфа-2-бета для інтраназального застосування щодо пандемічного штаму вірусу грипу А/Н1N1/2009 показало, що максимальний ефект від впливу препарату спостерігається при ранньому його застосуванні, він знижується з часом. Так, при внесенні інтерферону альфа-2-бета в дозі 1×10^4 МО/мл у культуру клітин за 24 години до інфікування відзначено пригнічення цитопатичної активності вірусу в 70–76,7 % зразків. А при внесенні препарату в культуральне середовище через 1 годину після інфікування ефективність пригнічення цитопатогенної дії становила 60 % [10].

При дослідженні рівнів інтерферону у венозній крові й секреті ротової порожнини на тлі застосування ректального й інгаляційного методів введення рекомбінантного інтерферону альфа-2 при бронхіті в дітей було виявлено, що введення інтерферону в ректальній і інгаляційній формі не супроводжується суттєвими змінами рівня ІФН у венозній крові, показники вірогідно не відрізнялися від контрольної групи, яка одержувала тільки базисну терапію. При цьому в секреті ротової порожнини на тлі терапії рівень ІФН вірогідно зростав порівняно з вихідним значенням і показниками контрольної групи [1].

При моніторингу стану місцевого імунітету слизової оболонки носа у 55 вагітних жінок з гострими респіраторними інфекціями виявлено, що введення

інтраназальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b у формі мазі знижує реакцію місцевого запалення, що підтверджується зменшенням рівня ІЛ-8 у носовому секреті порівняно з його початковим значенням [22].

У контрольованому дослідженні вивчали ефективність препарату інтерферону альфа-2 (краплі в ніс, в 1 мл не менше від 10^4 МО) і мазевої форми інтерферону альфа-2 (в 1 г не менше від 2×10^4 МО) у дітей із ГРВІ. На тлі застосування препаратів інтерферону рівень секреторного імуноглобуліну А в майже 80 % дітей (78,3 % — краплі в ніс, 80 % — мазь) підвищувався щодо початково низького показника, у групі контролю нормалізація секреторного імуноглобуліну А відзначалася тільки в 50 % пацієнтів [12].

Вивчення динаміки показників місцевого імунітету й цитокінового статусу в дітей із ГРВІ на тлі прийому препарату Назоферон краплі для носа (в 1 мл не менше від 10^5 МО інтерферону альфа-2-бета) виявило збільшення показника секреторного імуноглобуліну А й інтерферону гамма в пацієнтів основної групи після проведеної терапії щодо початково низького рівня, на той час як у дітей контрольної групи ці показники при повторному визначенні істотно не змінювалися й були знижені відносно здорових дітей. У дітей на тлі прийому Назоферону реєструвалося вірогідне зниження рівня прозапальних (ІЛ-1-бета, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-альфа) цитокінів порівняно з вихідним рівнем. При повторному визначенні в кінці курсу лікування ці показники істотно не відрізнялися від таких у здорових дітей. При цьому в групі контролю рівні цитокінів істотно не змінювалися й залишалися підвищеними порівняно з нормальними значеннями [2].

Антибактеріальна дія Назоферону здійснюється за рахунок індукції активності ферментів індоламін-2,3-дезоксигенази і NO-синтетази, що призводить до загибелі бактеріальної клітини. Крім цього, препарат пригнічує здатність бактерій до інвазії в клітини й активує антибактеріальні механізми захисту організму [9].

У літературі є відомості про виявлення високих титрів ІФН у дітей у вмісті середнього вуха при гострому середньому отиті, викликаному *Str.pneumonia*. Ліпополісахариди бактерій є стимулятором синтезу ІФН-альфа. Підвищення синтезу ІФН, підвищення його титрів у вогнищах запалення при бактеріальних інфекціях може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті [17]. ІФН пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітини організму і знижують їх вірулентність. При бактеріальних інфекціях ІФН активують механізми неспецифічного й специфічного захисту організму. Основним механізмом дії ІФН у неспецифічному захисті організму при бактеріальних інфекціях є активація фагоцитозу й збільшення активності природних кілерів (НК-клітини) і цитотоксичності. ІФН підвищує здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Т-клітинно-залежне знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції також пов'язується з механіз-

мом інтерфероноутворення [4].

Численні клінічні дослідження назальних і аерозольних форм інтерферону альфа присвячені вивченню ефективності їх застосування для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Рекомбінантний інтерферон альфа є ефективним препаратом для лікування ГРВІ. Його застосування скорочує терміни клінічного одужання хворих, зменшує ступінь вираженості клінічних симптомів захворювання [15]. При появі перших симптомів ГРВІ інтраназальне застосування інтерферонів дозволяє уникнути маніфестації захворювання у 80 % випадків [18].

Відзначено позитивний вплив інтерферонотерапії у вигляді інгаляцій на основні клінічні прояви ГРВІ. Досліджувалась ефективність препарату інтерферон альфа-2 у вигляді інгаляції в пацієнтів військового госпіталю з грипом А. Під наглядом перебувало 117 пацієнтів віком 18–20 років. 52 пацієнти основної групи отримували крім базисної терапії інгаляції препарату інтерферон альфа-2-бета в дозі 500 тис. ОД один раз в день протягом перших 3 днів хвороби. Оцінювалися клінічні показники, а також рівні інтерферону альфа і гамма, секреторного імуноглобуліну А й імуноглобуліну Е.

На тлі інтерферонотерапії клінічні симптоми грипу зникали вірогідно раніше. Температура нормалізувалася на 1,28 дня швидше, ніж у контрольній групі ($2,26 \pm 0,13$ дня проти $3,54 \pm 0,12$ дня), інтоксикація — на 1,16 дня ($3,24 \pm 0,15$ дня проти $4,40 \pm 0,18$ дня). Загальна тривалість проявів риніту в основній групі була на 1,58 дня менше ($3,64 \pm 0,26$ дня проти $5,22 \pm 0,34$ дня), кашлю — на 2,2 дня ($3,40 \pm 0,32$ дня проти $5,60 \pm 0,22$ дня) [11].

Плацебо-контрольоване дослідження, присвячене застосуванню препарату інтерферон альфа-2 (краплі в ніс, в 1 мл не менше від 10^4 МО інтерферону альфа-2-бета), включало 80 вагітних жінок із симптомами ГРВІ та грипу. В основній групі (40 жінок) відразу після діагностування ГРВІ призначали базисну терапію і препарат інтерферону альфа-2 по 3 краплі в кожен ніздрю 5–6 разів на добу протягом 5 днів. Пацієнтки контрольної групи (40 жінок) отримували тільки базисну терапію і плацебо. У пацієток основної групи вірогідно скорочувалася тривалість гарячкового періоду ГРВІ ($3,75 \pm 0,61$ дня проти $5,93 \pm 0,67$ дня), гіперемії зівя ($2,86 \pm 0,45$ дня проти $4,25 \pm 0,63$ дня) і загальної тривалості захворювання ($3,8 \pm 0,93$ дня проти $5,22 \pm 0,76$ дня) [13].

Високу терапевтичну ефективність демонстрували препарати інтерферону і при лікуванні ГРВІ у дітей.

У клінічному спостереженні Є.І. Юліша і співавт. (2011) оцінювали ефект комплексної терапії з включенням інтраназальної форми ІФН-альфа у 30 пацієнтів із гострою респіраторною патологією. Покращання стану пацієнтів наставало на 2–3-й день лікування. Загальне нездужання, головний біль, закладеність носа зникали до 2–3-го дня лі-

кування. Кашель до 2–3-го дня лікування ставав вологим і більш рідким. Температура тіла нормалізувалася на 4–5-й день хвороби. Гіперемія піднебінних дужок, задньої стінки глотки зберігалася протягом 3 днів. Ускладнення у вигляді синуситу й отиту відзначалися в 5 (16,7 %) хворих, проте вони були легкими й не вимагали призначення антибактеріальної терапії. До 10-го дня спостереження в усіх пацієнтів зникли клінічні ознаки захворювання [16].

Наші попередні дослідження виявили ефективність терапії препаратом інтерферону альфа-2 (краплі в ніс, в 1 мл не менше від 10^4 МО інтерферону альфа-2) при грипі та інших ГРВІ. 37 дітей віком від 3 місяців до 14 років з грипом та іншими ГРВІ отримували в терапії препарат інтерферону альфа-2. Результати порівнювалися з даними групи дітей (37 осіб), які отримували стандартну симптоматичну терапію. Оцінювалася частота й тривалість основних клінічних проявів ГРВІ. У перші 3–5 днів лікування ліквідація проявів ГРВІ відбувалася на тлі застосування інтерферону в 2–5 разів швидше порівняно з контрольною групою ($P \leq 0,05$) [7]. У 2008 році ми провели дослідження ефективності препарату інтерферону альфа-2-бета (Назоферон), краплі для носа/спрей для носа, в дітей віком 1–14 років із ГРВІ. Основну групу становили 78 дітей, які крім базисної терапії отримували препарат Назоферон протягом 5 днів. Група контролю (70 дітей) отримувала тільки базисну симптоматичну терапію. Уже з другого дня лікування в основній групі вірогідно знижувалася порівняно з контрольною групою вираженість симптомів інтоксикації, з третього дня — також і вираженість лихоманки [6].

С.П. Кривоустов (2010) опублікував дослідження ефективності препарату Назоферон (назальна форма інтерферону альфа-2-бета) при гострому риніті в дітей. 15 дітей основної групи крім симптоматичної терапії отримували препарат Назоферон, 15 пацієнтів контрольної групи отримували тільки симптоматичну терапію. У дітей основної групи в середньому на 2 дні раніше нормалізувалася температура тіла, відзначалося покращання загального стану, сну й апетиту порівняно з групою контролю [8].

Велика кількість робіт присвячена дослідженню інтерферону для профілактики вірусних інфекцій. Як засіб запобігання ГРВІ та грипу застосування ІФН належить до заходів екстреної профілактики. Інтерферони показали свою ефективність при використанні відразу ж після контакту з хворим, при перших симптомах захворювання й у період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Профілактичне застосування інтерферонів дозволяє в багатьох випадках запобігти захворюванню або, при його розвитку, зменшити тяжкість проявів і ймовірність ускладнень.

У плацебо-контрольованих дослідженнях показано, що в групі, яка отримувала плацебо, осіб із клінічною маніфестацією ГРВІ було 55 %, тоді як серед

тих, хто отримував ІФН, — менше від 13 % [20]. В аналогічному дослідженні [19] було показано, що ефективність плацебо для запобігання ГРВІ становить 39 %, а ІФН — 79 %.

Також встановлено, що в дітей профілактичне застосування назального інтерферону є навіть більш ефективним для профілактики грипу, ніж вакцинація [21].

D.X. Yu et al. (2005) вивчали профілактичний ефект рекомбінантного людського інтерферону альфа-2-бета у вигляді назального спрею проти SARS та інших поширених респіраторних вірусних інфекцій. Дослідження було рандомізованим плацебо-контрольованим подвійним сліпим. У дослідженні взяла участь 14 391 особа. Інтерферон альфа-2-бета призначався двічі на день, по 9×10^5 МО у вигляді назального аерозолі протягом 5 днів. Зразки сироватки брали через 15 днів після останнього введення. Серологічні тести включали антитіла IgM і IgG проти SARS, грипу В, парагрипу (типи 1–3), аденовірусів (тип 3, 7) і респіраторно-синцитіального вірусу з використанням комерційних наборів ELISA. За результатами роботи не було виявлено статистичної різниці з контрольною групою за SARS IgG. У той же час після курсу інтерферону антитіла IgM до всіх чотирьох респіраторних вірусів (парагрип типів 1–3, вірус грипу В, типи аденовірусів 3, 7 і респіраторно-синцитіальний вірус) у групі інтерферону були нижче, ніж у контрольній групі. Серед них були статистично значущі відмінності між інтерферонами й контрольною групою для вірусу парагрипу, грипу В і аденовірусів. Досліджена профілактична ефективність інтерферону щодо грипу В (66,76 %), парагрипу 1–3 (66,75 %), респіраторно-синцитіального вірусу (39,61 %) і аденовірусу (32,86 %). Середня профілактична ефективність становила 50,27 %. Був зроблений висновок, що рекомбінантний людський інтерферон альфа-2-бета у вигляді назального спрею може знижувати ризик захворювання на ГРВІ в обраній популяції [23].

J. Zhao et al. (2005) досліджували ефективність назального спрею інтерферону альфа-2b для профілактики краснухи й кору. Добровольці були розподілені на експериментальну й контрольну групи. Експериментальна група отримувала інтерферон альфа-2-бета. Препарат інтерферону альфа-2-бета застосовувався протягом 2 днів до імунізації, потім обидві групи заражали вакцинними штамми краснухи й кору. Зразки сироваток збиралися до імунізації і через 21 і 28 днів після імунізації. У результаті різниці титрів антитіл проти вірусу кору між експериментальною і контрольною групами була статистично значущою і становила 1,26 (21-й день) і 2,96 (28-й день). Різниця між титрами антитіл до вірусу краснухи була 0,95 (21-й день) і 0,37 (28-й день), але відмінності були статистично незначущими. Автори зробили висновок, що ІФН-альфа може використовуватися для профілактики кору й краснухи [24].

В іншому дослідженні, що включало 329 дітей ві-

ком від 1 року до 10 років, вивчався профілактичний інгаляційний людський лейкоцитарний інтерферон. Дослідження проводили в період епідемічного підйому захворюваності на грип — 167 дітей отримували як профілактичний засіб інгаляції лейкоцитарного інтерферону, а 162 дитини становили групу контролю. У дітей, які отримували інтерферон, було зареєстровано 31 випадок грипу (18,5 %), у групі контролю — 88 (54,9 %). Індекс ефективності становив 2,9 [15].

Вивчалася профілактична дія препарату інтерферону альфа-2 у дітей у період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. В одному піддослідженні брали участь 42 дитини віком від 6 до 10 років, в іншому — 100 дітей віком 7–12 років. Пацієнти основних груп (21 і 50 пацієнтів) отримували інтерферон альфа-2 по 2 краплі в кожен ніздрю 2 рази на день двома курсами по 7 днів з інтервалом 14 днів. Пацієнти контрольних груп не отримували ніяких лікарських засобів. У дітей основної групи захворюваність була на 38,2 і 12 % нижче, ніж у групі контролю. Зазначалося також зниження тяжкості перебігу ГРВІ у дітей, які отримували інтерферон альфа-2, порівняно з контрольною групою [7].

В іншому дослідженні вивчалася профілактична ефективність препарату Назоферон (інтерферон альфа-2-бета), краплі для носа/спрей для носа, в дітей у період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Із 160 здорових дітей віком від 4 до 16 років 80 пацієнтів отримували як профілактичний засіб Назоферон по одному введенню кожні 48–72 години протягом одного місяця. Пацієнти контрольної групи (80 дітей) не отримували ніякої медикаментозної профілактики ГРВІ. У групі, що одержувала профілактику інтерфероном, було вірогідно менше дітей, хворих на ГРВІ (13,8 проти 37,5 %) [6].

Отже, препарати рекомбінантного інтерферону для інтраназального застосування є ефективними засобами для профілактики й лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей. Представником цих засобів в Україні на даний час є препарат Назоферон.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Башкина О.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Эффект лечения рецидивирующего бронхита у детей комбинированными интерфероновыми препаратами при различных путях аппликации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005. 3. 99-102.
2. Буряк В.Н., Такташов С.И., Махмутов Р.Ф., Пошехоннова Ю.В., Шабан Н.И., Моисеева Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапевтических подходов при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей. Современная педиатрия. 2014. 4(60). 72-75.
3. Дворецкий Л.И., Полевицкий А.В., Соколов А.С. Эффективность противовирусной терапии при ОРВИ у

взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «Эскулап». *Consilium medicum*. 2006. 106. 20-25.

4. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР, 2005. С. 212-277.

5. Киселев О.И., Васильева И.А. Современные средства патогенетической и симптоматической терапии гриппа и ОРЗ. *Русский медицинский журнал*. 2004. 12(2). 91-93.

6. Крамарев С.О., Евтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій і грипу в дітей. *Сімейна медицина*. 2008. 4. 19-22.

7. Крамарев С.О., Мальцев В.И., Казимирко В.К. Гринферон як ефективний засіб профілактики та лікування грипу й інших ГРВІ. *Інфекційні хвороби*. 2003. 1. 22-24.

8. Кривоустов С.П. Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. *Здоров'я України*. 2010. 32.

9. Кузнецов В.П. Человеческие интерфероны: биологические свойства, опыт профилактического и лечебного применения. *Острые респираторные заболевания у детей: Сб. научных трудов*. 1986. 71-78.

10. Лиманская А.Ю., Давыдова Ю.В. Препараты интерферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций у беременных группы высокого риска. *Здоровье женщины*. 2015. 9(105). 74-76.

11. Москалюк В.Д. Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А. *Інфекційні хвороби*. 2004. 1. 32-34.

12. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И. и др. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении острых респираторных инфекций. *Детские инфекции*. 2005. 2. 46-50.

13. Посисеева Л.В., Васильева Т.П., Чумаков А.С. Интерферонпрофилактика на этапе подготовки и во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. 7. 74-78.

14. Сысоева Г.М., Масычева В.И., Даниленко Е.Д. Перспективы использования индукторов интерферона в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2004. 11. 33-38.

15. Феклисова Л., Шебекова В., Целипанова Е., Михайлова Н., Гапонюк П. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. *Врач*. 2001. 3. 40-41.

16. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю. и др. Интер-

феронотерапия при ОРВИ у детей. *Здоров'я України*. 2011. 4. 72-73.

17. Baron S., Tyring S.K., Fleischmann W.R. et al. The interferons. *Mechanisms of action and clinical applications*. *JAMA*. 1991. 266. 1375-1383.

18. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments. *Ann. Med.* 1995. 27. 23-28.

19. 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. 314. 71-75.

20. Herzog 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. 6. 171-176.

21. José R.J. Respiratory infections: a global burden. *Ann. Res Hosp.* 2018 [cited 2019 Sep 15]. 2. 12. URL: <http://arh.amegroups.com/article/view/4514/5468>.

22. Kneyber M.C., Moll H.A., Groot R. Treatment and prevention of respiratory virus infection. *Eur. J. Pediatr.* 2000. 159. 399-411.

23. Meshcheriakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O., Guseva T.S., Parshina O.V. The influence of gel-like recombinant interferon alpha-2b on the clinical course of acute respiratory infection and the state of mucosal immunity in the pregnant women. *Vestn. Otorinolaringol.* 2014. (6). 50-3.

24. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology (ASM)*; 2010 [cited 2019 Sep 15]. 23. 74-98. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065326>.

25. Xi Y., Day S.L., Jackson R.J., Ransinghe C. Role of novel type I interferon epsilon in viral infection and mucosal immunity. *Mucos. Immunol.* 2012. Vol. 23 [Epub].

26. Yu D., Chen Q., Zhang L. et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2005. 19(3). 216-9.

Отримано/Received 03.08.2019

Рецензовано/Revised 10.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2019 ■

Information about authors

Sergiy Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Vitaliy Yevtushenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Крамарев С.А., Евтушенко В.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Опыт применения назальных форм интерферона в лечении и профилактике острых респираторных инфекций

Резюме. По данным ВОЗ, каждый третий житель планеты ежегодно обращается за медицинской помощью по поводу острой респираторной инфекции. Результаты многих исследований показывают, что коррекция иммунных процессов в очаге воспаления дает больший эффект, чем влияние на

иммунокомпетентные клетки кровеносного русла (при системном использовании препаратов). Поэтому логичным подходом к терапии респираторных вирусных инфекций, поражающих респираторный эпителий, является интраназальное применение препаратов интерферонов, которые

обеспечивают противовирусное, иммуномодулирующее и противобактериальное действие в месте развития инфекционного процесса. В доступной литературе имеется достаточное количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности назальных и аэрозольных форм интерферона альфа при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). В них показано, что рекомбинантный интерферон альфа является эффективным препаратом для

лечения и профилактики ОРВИ. Его применение сокращает сроки клинического выздоровления больных, уменьшает степень выраженности клинических симптомов заболевания, позволяет избежать манифестации заболевания. Также препараты интерферонов могут применяться как средство предотвращения ОРВИ и гриппа.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; интерфероны; лечение; профилактика

S.A. Kramarov, V.V. Yevtushenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infections

Abstract. According to the World Health Organization data, every third inhabitant of the planet annually seeks medical care for acute respiratory infection. The results of many studies indicate that the correction of immune processes in the site of inflammation is more effective than the impact on the immune cells of blood stream (in systemic use of medications). Therefore, a logical approach to the treatment of respiratory viral infections affecting the respiratory epithelium is the use of intranasal interferon drugs that provide antiviral, immunomodulatory and antibacterial action in the site of infection. In the available literature, there are a sufficient number of

clinical studies dealing with the efficacy of nasal and aerosol forms of interferon alpha in acute respiratory viral infections (ARVI). They demonstrated that recombinant interferon alpha is an effective drug for the treatment and prevention of ARVI. Its use reduces the period of clinical recovery of patients, the severity of clinical symptoms of the disease, makes it possible to avoid manifestation of disease. Also, interferon preparations can be used as agents for the prevention of influenza and ARVI.

Keywords: acute respiratory viral infections; interferons; treatment; prevention