

С.П. Кривоустов, д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інтерферон і лізоцим як фактори неспецифічного захисту в разі гострого вірусного ринофарингіту: сучасні можливості в педіатрії



С.П. Кривоустов

Організм дитини, маючи систему адекватного протиінфекційного захисту, знаходиться в безперервній боротьбі з навколишнім світом патогенних агентів. Ця система включає зовнішні неспецифічні фактори, вроджений неспецифічний і адаптивний (набутий) специфічний імунітет. Виділяють також фактори місцевого імунного захисту, які забезпечують протекторний вплив на слизові оболонки. У формуванні місцевого імунітету слизової оболонки респіраторного тракту беруть участь чимало факторів, у тому числі інтерферон (IFN) і лізоцим. Це особливо важливо, оскільки специфічні антитіла з'являються на більш пізній стадії захворювання.

Саме слизова оболонка порожнини носа є основними вхідними воротами інфекцій, спричинених респіраторними вірусами (рино-, адено-, корона-, бокавірусами, респіраторно-синцитіальним вірусом, метапневмовірусом людини, вірусом грипу, парагрипу та ін.), і місцем проникнення збудників у випадку неадекватної роботи таких механізмів протиінфекційного захисту, як війчастий епітелій, чхання, продукція слизу, інтерферони, лізоцим, дефензини, IgA тощо. Як правило, одним із перших симптомів захворювання є гострий вірусний риніт; також часто виникає гостре запалення слизової оболонки глотки – фарингіт. Тобто типовим проявом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) у дитини є гострий вірусний ринофарингіт.

Віруси, не маючи здатності до незалежного самовідтворення, використовують для

розмноження клітини організму людини. У відповідь імунна система дитини прагне знищити інфіковані клітини до того, як вірус розпочне реплікацію. З цією метою вірусніфіковані клітини вивільняють інтерферони I типу, зокрема IFN α . У здорових людей спостерігається низький рівень інтерферону в сироватці крові, однак він різко підвищується в разі інфекції. Раніше вважали, що IFN α є продуктом діяльності макрофагів і моноцитів. Сьогодні відомо, що основним його джерелом є циркулюючі в крові плазмозитоїдні попередники дендритних клітин, а на фоні вірусної інфекції цими джерелами стають усі інфіковані ядромісні клітини, що надзвичайно важливо для у спішного проти вірусного захисту організму дитини.

Інтерферони належать до цитокинів – сигнальних молекул імунної системи. IFN α має безліч різновидів, що позначаються цифрами

або латинськими літерами. Кожен вид і різновид інтерферонів кодується окремим геном. Деякі гени існують у кількох алейних варіантах, яким відповідають ізоформи IFN α (наприклад, α 2a, α 2b, α 2c). Зокрема, Назоферон, який широко використовується в педіатричній практиці, є інтраназальним людським рекомбінантним інтерфероном α 2b.

Інтерферони активують натуральні кілери (NK), які несуть рецептори пригнічення цитотоксичності (killer inhibitory receptor – KIR). У разі негативного розпізнавання, взаємодіючи з молекулами головного комплексу гістосумісності МНС класу I на клітині-мішені, ці рецептори подають сигнал гальмування її цитотоксичної активності. Позитивне розпізнавання відбувається тоді, коли на клітинах-мішенях відсутня експресія молекул МНС і взаємодія NK з вірусніфікованими клітинами відбувається

за участі їх власних рецепторів (CD2, CD69) або антитіл, з якими вони зв'язуються через рецептор для Fc (CD16). NK активуються, вміст гранул вивільняється в позаклітинний простір, перфорин (цитолізін) вбудовується в мембрану клітини-мішені й утворює трансмембранні пори, що приводить до загибелі вірусніфікованої клітини через вихід цитоплазми. Крім того, гранули NK містять серію нові протеїнази, які можуть функціонувати як цитотоксичні фактори. Таким чином, NK руйнують вірусніфіковані клітини, причому до того, як віріони можуть відокремитися від поверхні інфікованих клітин і потрапити до сусідніх клітин.

Оскільки клінічні прояви ГРВІ зазвичай реалізуються у вигляді гострого риніту, логічним є саме інтраназальний шлях введення інтерферону. При цьому інтерферон чинить як місцеву, так і системну дію.

Вивчена профілактична активність інтраназального інтерферону в разі риновірусної інфекції (Hayden et al., 1986; Jefferson T. O., Tugrell D., 2001). Викликає зацікавленість використання інтерферонів і з терапевтичною метою (Rotbart H.A., 2000; Schleiss M.S., 2011). Протівірусна дія IFN I типу реалізується шляхом індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази, що приводить до деградації

назоферон

Краплі та спрей для лікування і профілактики грипу та ГРВІ



1 Швидкість ефекту
дія починається вже за 5-10 хвилин після застосування²

2 Безпечність
дозволений дітям з народження, вагітним та жінкам, що годують¹

3 Зручність використання
діє у вхідних воротах інфекції^{1,2}

1. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату Назоферон. 2. Кривоустов С.П. Інтраназальне використання рекомбінантного інтерферону альфа в педіатрії // Здоров'я України, 2010, №1.
Реклама лікарського засобу. Зберігати в місцях недоступних для дітей. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Сертифікат про державну реєстрацію 657/11-300200000 від 25.01.2013. Сертифікат про державну реєстрацію 862/11-300200000 від 25.01.2013. Виробник ПАТ «Фармак», м.Київ, вул. Фрунзе, 63. Додаткова інформація за тел.: (044)-496-87-30.



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

вірусної РНК; індукції Р1-кінази, яка пригнічує реплікацію вірусу; індукції білка Мх, що викликає резистентність до інфікування вірусом (Ярилін О.О. та співавт., 2010).

На сьогодні відомо, що IFN α , взаємодіючи зі специфічними рецепторами клітин, які активуються інтерфероном, призводить до посилення транскрипції близько 1000 IFN-стимульованих генів, що визначають рівень активності протівірусних механізмів. Це сприяє пригніченню реплікації вірусу, індукції процесу елімінації вірусних агентів, посилює цитотоксичну активність NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів, чинить проапоптотичну та імуномодулювальну дію. Зокрема, IFN I типу індукують синтез IL-15, який зумовлює швидку проліферацію NK і CD8⁺, сприяють диференціюванню CD8⁺ у цитотоксичні Т-лімфоцити (Абатуров О.Є., Юліш Є.І., 2007).

Таким чином, людський рекомбінантний інтерферон $\alpha 2b$ дає можливість реалізувати подвійний механізм протівірусної активності: профілактичний (через розвиток резистентності неінфікованих клітин до дії вірусів) та лікувальний (шляхом прямої протівірусної дії, причому відносно найрізноманітніших вірусів, а не вибірково проти окремого виду).

Кінцевий результат цієї дії – створення бар'єру зі стійких до вірусу неінфікованих клітин навколо осередку інфекції з метою обмежити її поширення. Таким чином, доцільно застосувати інтерферон якомога раніше після появи перших ознак ГРВІ.

Накопичено клінічний досвід ефективного й безпечного використання людського рекомбінантного інтерферону $\alpha 2b$ (Назоферону) у педіатрії (Крамарьов С.О. та співавт., 2007; Кривоустов С.П., 2010; Юліш Є.І. та співавт., 2011; Беш Л.В. та співавт., 2012). Показання до його застосування у дітей (у вигляді крапель – починаючи з народження; у формі спрею – у дітей віком від 1 року) включають лікування та профілактику ГРВІ, зокрема після контакту з хворими, у разі переохолодження, під час сезонного підвищення захворюваності в організованих колективах. У дослідженні

Л.В. Беш (2014), проведеному на базі Львівського міського дитячого алергологічного центру, вивчалися ефективність та безпека Назоферону. Було встановлено, що препарат добре переноситься дітьми, у тому числі пацієнтами, які мають алергічну патологію в анамнезі (атопічний дерматит, алергічний риніт).

Інтраназальний шлях введення інтерферону $\alpha 2b$ забезпечує певні фармакокінетичні переваги (висока біодоступність, швидкість всмоктування і реалізації ефекту) і дію безпосередньо у місці вхідних воріт інфекції. До складу Назоферону входять спеціальні допоміжні речовини, зокрема гіпромелоза, яка забезпечує фіксацію інтерферону $\alpha 2b$ на слизовій оболонці порожнини носа.

Слід пам'ятати, що у деяких осіб має місце вроджений дефіцит інтерферону; вони частіше за інших хворіють на ГРВІ. Розвиток частих вірусних інфекцій пов'язаний також і з дефіцитом або дефектом роботи NK.

Наявність у дитини з гострим вірусним ринітом запалення слизової оболонки глотки (гострого фарингіту) є підставою для використання одночасно з рекомбінантним інтерфероном $\alpha 2b$ (Назофероном) інтраназально також місцевого препарату лізоциму (для реалізації механізмів місцевого неспецифічного захисту слизових оболонок). Препарати, що містять лізоцим, мають вагоме значення, оскільки місцеві захисні властивості слизових оболонок організму забезпечуються переважно лізоцимом.

Лізоцим (мурамідаза) – фермент класу гідролаз, що продукується нейтрофілами, моноцитами крові, тканинними макрофагами, – важливий компонент неспецифічного імунітету. Він міститься в усіх секретах, рідинах і тканинах організму, зокрема в слюзах, носовому секреті, мокротинні, слині, грудному молоці, сироватці крові. Лізоцим гідролізує (1,4)-глікозидний зв'язок між N-ацетилмурамовою кислотою і N-ацетилглюкозаміном, руйнує клітинні оболонки бактерій (особливо грампозитивних), атакуючи пептидоглікани, зокрема муреїн, що входить до складу клітинних стінок. Крім того,

лізоцим стимулює Т- і В-лімфоцити, посилює адгезію імунокомпетентних клітин, активує систему комплементу, впливає на різні стадії фагоцитозу, хемокінез, опсонізацію й деградацію антигена. Ефективний відносно вірусів, має місцевий протизапальний ефект, стимулює синтез IgA.

Нагромаджено досвід використання місцевого комбінованого препарату лізоциму гідрохлориду й деквалінію хлориду (Лізак). Деквалінію хлорид – місцевий антисептик групи квінолінів, який має здатність знижувати поверхневий натяг, завдяки чому забезпечується проникнення діючих речовин у більш глибоко розташовані ділянки слизової оболонки.

Таблетки Лізак призначені для розсмоктування. Показання до їх застосування у дітей (починаючи з 4-річного віку) включають, у тому числі, місцеве лікування запальних процесів ротової порожнини і горла (стоматиту, фарингіту, ларингіту, тонзиліту та ін.).

За даними С.М. Пухлика та співавт. (2012), використання місцевого антисептика Лізак при фарингітах досить ефективне; препарат забезпечує виражені клінічні та імунологічні ефекти. У роботі О.Ф. Мельникова та Ю.В. Марушка (2011) показано успішне застосування препарату Лізак у місцевій терапії ГРВІ, гострого фарингіту в дітей: швидше регресували симптоми захворювання, зменшувалася його тривалість, відзначалася нормалізація рівнів IFN α , секреторної та мономерної форм IgA, а також клітинного складу ротоглоткового секрету.

Недостатність лізоциму обумовлює підвищену захворюваність на інфекції, передусім спричинені грампозитивними бактеріями, наприклад стрептококами. Проте його дефіцит може довго клінічно не проявлятися через компенсацію з боку інших захисних чинників вродженого імунітету (дефензину тощо).

У разі поєднання риніту й фарингіту у дитини з ГРВІ обґрунтовано застосування людського рекомбінантного інтерферону $\alpha 2b$ (Назоферон) інтраназально і комбінованого місцевого препарату лізоциму

гідрохлориду й деквалінію хлориду (Лізак) у таблетках для розсмоктування в порожнині рота (з урахуванням вікових обмежень).

У літературі є дані про синергічну дію комбінації інтерферону з лізоцимом. Зокрема, Г. Хаазе та співавт. (2005) зазначають, що лізоцим потенціє протизапальну дію інтерферону $\alpha 2b$. Е.Г. Шербакова та співавт. (2001) для підвищення ефективності лікування вірусних захворювань запропонували засіб, що містить людський лейкоцитарний інтерферон і лізоцим. Є.І. Юліш і співавт. (2008) рекомендують включати в схему терапії дітей із позалікарняною пневмонією лікарські засоби, що містять лізоцим і рекомбінантний інтерферон $\alpha 2b$.

Треба пам'ятати і про вікові особливості неспецифічної імунної відповіді дитини. Наприклад, відразу після народження спостерігається висока здатність до інтерферонування, у віці 1 року вона знижується, а потім поступово підвищується, досягаючи максимуму до 12-18 років. Рівень лізоциму у новонародженого високий, оскільки він отримує його з грудним молоком, у подальшому цей показник дещо знижується, знову зростаючи вже у дорослому віці. Це також свідчить про актуальність використання у дитини з гострим ринофарингітом людського рекомбінантного інтерферону $\alpha 2b$ (Назоферон) інтраназально, а також місцевого препарату лізоциму гідрохлориду й деквалінію хлориду (Лізак) в таблетках для розсмоктування (починаючи з 4-річного віку).

Відкриття інтерферону (Айзек А., Ліндеман Дж., 1957) і лізоциму (Лашенко П.Л., 1909; Флемінг О., 1922) стало важливою історичною віхою і зробило вагомий внесок у розуміння механізмів реалізації неспецифічної імунної відповіді у дітей.

Нині клінічне застосування цих засобів у педіатричній практиці є науково обґрунтованим.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Лізак – від болю в горлі, тільки так!



Фармак

Назва препарату: Лізак. Характеристика: препарат, що застосовується при захворюваннях горла. Лікувальні властивості: Лізак – комбінований препарат з добре вираженою місцевою антисептичною, антибактеріальною і протигрибковою дією. Деквалінію хлорид з місцевим антисептиком. Лізоцим це мукполісахарид, ефективний відносно грампозитивних бактерій, грамотригативних бактерій, вірусів і грибів. Лізоцим чинить місцеву протизапальну дію та підвищує неспецифічну опірність організму. Можлива побічна дія: препарат зазвичай переноситься добре, повідомлень про серйозні побічні дії не було. Можливі: нудота, сухість у порожнині рота, алергічні реакції, відчуття печіння в горлі. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. РПН/UA/10649/01/01; РПН/UA/10650/01/01 РПН/UA/10651/01/01 від 30.03.2015. Інформаційний матеріал виключно для лікарів. Інформаційний матеріал для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників та для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах, конгресах з медичної тематики. Виробник ПАТ «Фармак», Україна. Додаткова інформація за тел. у Києві (044)496-87-17.