

# Обґрунтування застосування препаратів інтерферонів при гострих респіраторних інфекціях у дітей

*С.О. Крамарев, О.В. Виговська, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, О.Й. Гриневич, Відкрите акціонерне товариство «Фармак»*

За даними офіційної статистики, в Україні щороку реєструється 4,5-5 млн випадків захворювання на грип та гострі респіраторні інфекції (ГРІ) з-поміж дітей. Частота захворюваності на грип та ГРІ серед дітей в 1,5-3,0 разу вища порівняно з дорослими.

ГРІ – найбільш часта причина захворюваності у дітей, вони є найрозповсюдженішими з-поміж внутрішньолікарняних суперінфекцій, а також виступають чинником загострення і рецидивування хронічних хвороб. Як відомо, часті ГРІ впливають на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, супроводжуються порушенням становлення імунної системи та диференціації імунокомпетентних клітин. Як наслідок – імунний дисбаланс, що призводить до формування різної хронічної патології з боку дихальної системи. Згідно з концепцією, запропонованою Патріком Холтом (2001), більшість хронічних захворювань у дорослих є результатом порушення дозрівання імунної системи в дитинстві.

Зменшення наслідків ГРІ у дітей та числа пов'язаних із ними ускладнень на пряму залежить від своєчасно призначеного та адекватного лікування. Як і при лікуванні іншого інфекційного захворювання, першочергове значення має етіотропна терапія, спрямована на елімінацію збудника інфекції з організму хворого. На сьогодні в Україні зареєстровано більше 10 імуно-хіміотерапевтичних засобів, що рекомендуються для профілактики та лікування ГРІ ([таблиця](#)).

Найчастішими збудниками ГРІ у дітей є:

- ортоміксовіруси (вірус грипу);
- параміксовіруси (вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус);
- аденовіруси;
- пікорнавіруси (віруси ЕЧНО, віруси Коксакі, риновіруси);
- реовіруси;
- коронавіруси.

Перелічені віруси не вичерпують усього спектру етіологічної структури ГРІ у дітей. Натепер відомо понад 200 збудників ГРІ. Серед них найчастіше ГРІ викликають стрептококи, стафілококи, мораксела, гемофільна паличка, клебсієла, мікоплазма, хламідії. Цей факт часто зумовлює відсутність бажаного ефекту під час застосування у дітей при ГРІ засобів прямої противірусної дії. У педіатричній практиці для лікування й профілактики респіраторних інфекцій з високою ефективністю використовуються препарати інтерферону (ІФН), що володіють універсальним неспецифічним антивірусним ефектом. Під дією ІФН виникає індукція антигенів поверхні клітин, що призводить до змін у топографії клітинної мембрани. Це перешкоджає фіксації вірусу і його пенетрації всередину клітини. Установлена інгібуюча активність ІФН щодо реплікації вірусів. При потраплянні вірусу до організму 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, ніж специфічні захисні реакції імунітету, за рахунок стимуляції резистентності клітин, роблячи їх

непридатними для розмноження вірусів. Продукція ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$  є першим етапом ранньої цитокинової реакції на інфікування вірусом. ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$  мають пряму антивірусну дію, під їхнім впливом у місці інфікування відбуваються:

- внутрішньоклітинна інгібіція продукції вірусів;
- стимуляція NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів, які елімінують заражені вірусами клітини;

- захист неуражених клітин від можливого зараження вірусом;
- збільшення кількості CD4+ клітин, що здійснюють експресію ІФН- $\gamma$ .

При високому вірусному навантаженні, зниженні резистентності організму, несприятливій дії факторів навколишнього середовища настає наступний етап цитокинової реакції, що характеризується активацією CD4+ і CD8+T-клітин із формуванням T- і B-клітинної імунної відповіді та синтезом таких цитокинів, як інтерлейкін(ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини. Останній підвищує продукцію ІФН- $\gamma$ , який активує макрофаги, що мігрують до осередку вірусної інфекції та беруть участь в антивірусному захисті. ІФН- $\gamma$  є ключовою ланкою в неспецифічному та специфічному імунному захисті при вірусних інфекціях. Він чинить регулювальний вплив на більшість клітин імунної системи та їх взаємодію між собою, індукує антивірусну активність ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$ .

До неспецифічних факторів резистентності, що їх модулює ІФН- $\gamma$ , належать:  
1. Активація макрофагів. Макрофаги, що активуються під впливом ІФН- $\gamma$ , набувають необхідних цитотоксичних властивостей проти інфекційного агента. Якщо фагоцитоз знаходиться на належному рівні, то збудники перетравлюються і втрачають свої властивості.

2. Активація NK (природних, натуральних кілерів). Вони з'являються на другу добу після початку захворювання та справляють неспецифічну токсичну дію на збудника інфекції. NK-клітини є важливою лінією первинного захисту при вірусних інфекціях, оскільки спроможні самостійно розпізнавати та піддавати альтерації заражені клітини.

Якщо фактори неспецифічної резистентності організму не можуть побороти інфекцію, що супроводжується інтенсивною продукцією вірусних антитіл, розвивається специфічний антиінфекційний імунітет.

Ланки специфічного імунітету, які модулює ІФН- $\gamma$ :

- презентація антигену (за допомогою головного комплексу гістосумісності) для розпізнавання його T-кілерами та T-хелперами;
- знищення антигенів T-кілерами;
- продукція B-лімфоцитами імуноглобулінів (Ig) A – специфічних антитіл до інтерференового агента;

- пригнічення синтезу IgE.

Загалом противірусні ефекти інтерферонів зумовлені:

- універсальністю: ІФН виявляє активність проти більшості ДНК- та РНК-вмісних вірусів;

- вираженою тканинною специфічністю;

- післядією: в оброблених ІФН клітинах тривалий час зберігається здатність пригнічувати розмноження вірусів;

- нечутливістю до індукованих вірусами антитіл.

Окрім противірусного ефекту інтерферонів, на сьогодні доведена їхня антибактеріальна дія, що значно розширює можливості профілактики та лікування ГРІ у дітей. Ця дія полягає в такому:

- бактерії та продукти їхньої життєдіяльності викликають утворення ІФН in vitro;
- продукція ІФН посилюється при багатьох бактеріальних інфекціях у людей і тварин;
- ІФН сприяють захисту організму проти бактеріальних інфекцій, і цей захист може

бути змінений під дією анти-ІФН;  
• ІФН активує антибактеріальні механізми захисту організму. Інтерфероноутворення викликають грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також специфічні продукти їхньої життєдіяльності. Екстракти стрептококів також зумовлюють утворення ІФН. Існують докази того, що високоочищені пептидні фрагменти М-протеїну *S. pyogenes* швидко викликають утворення ІФН у Т-клітинах людини. Чистий протеїн *S. aureus* спричиняє формування ІФН- $\alpha$  у людських лімфоцитах.

Під час бактеріальної інфекції ІФН визначаються в різних рідинах організму людини. За рахунок того, що ІФН здатні активувати мікрофаги та нейтрофіли й гальмувати розмноження деяких бактерій, вони стають однією з головних систем захисту організму при бактеріальних інфекціях. В експерименті показано, що чистий білок *E. coli* викликає утворення ІФН у курячих ембріонах. ІФН було виявлено в лікворі кролів та в сироватці крові мишей з експериментальним бактеріальним менінгітом, викликаним *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. При інфікуванні тварин *S. pyogenes* у сироватці крові визначаються ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$ , а в селезінці – ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$  та ІФН- $\gamma$ . У літературі є відомості про виявлення високих титрів ІФН у вмісті середнього вуха дітей при гострому середньому отиті, спричиненому *S. pneumoniae*. ІФН також було виявлено в спинномозковій рідині у дітей, хворих на менінгіт, викликаний *Haemophilus influenzae*. Ліпополісахариди бактерій виступають стимуляторами синтезу ІФН- $\alpha$ . Підвищення синтезу ІФН та його титрів в осередках запалення при бактеріальних інфекціях може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті.

ІФН пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітини організму і знижують їхню вірулентність. При бактеріальних інфекціях ІФН активують механізми неспецифічного та специфічного захисту. Основним механізмом дії ІФН у неспецифічному захисті організму при бактеріальних інфекціях є активація фагоцитозу та зростання активності NK і цитотоксичності. ІФН збільшують здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Т-клітино- залежне знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції пов'язане з механізмом інтерфероноутворення. Формування специфічних антитіл може стимулюватися чи гальмуватися під дією ІФН. У дітей при ГРІ найчастіше застосовують препарати екзогенних інтерферонів для інтраназального введення. Нові технології виділення рекомбінантної ДНК мали революційне значення щодо отримання ІФН для медичного застосування. В результаті цього ІФН стали доступними у вигляді чистих препаратів, що мають специфічну активність і не містять домішок інших цитокінів. Рекомбінантна форма людського  $\alpha$ -2b-інтерферону представлена на фармацевтичному ринку України низкою препаратів, серед яких – назоферон, хеберон- $\alpha$ -R, лаферон. Основними показаннями для застосування цієї форми ІФН є профілактика й лікування ГРІ у дорослих та дітей. Назальні форми зазначеного ІФН випускаються в зручній упаковці – у вигляді готового для використання розчину у флаконі з крапельницею чи спрею. Такі препарати мають реальні перспективи ефективного застосування в клінічній практиці.

## Література

1. Анаферон детский: отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. – М., 2003. – 25 с.
2. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 372 с.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 736 с.

4. Готовцева Е.П., Ершов Ф.И. Интерфероновый статус как объективный показатель роли системы интерферона в норме и при патологии. Интерферон-89. – М., 1989. – 122 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 601 с.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 212, 221-227, 275-277.
8. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций. Результаты клинических испытаний нового индуктора интерферона – препарата Кагоцел / Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Ловенецкий А.Н. – М., 2006. – 24 с.
9. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 500 с.
10. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник / Под ред. М.П. Костинова и Н.В. Медуницына. – М.: Миклош, 2004. – 256 с.
11. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. – М.: Триада-Х, 2002. – 136 с.
12. Препарат «Анаферон дитячий» у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (методичні рекомендації) / Крамарев С.О., Костинська Н.Є. – Київ, 2004. – 20 с.
13. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: Гриппферон (капли в нос) / Гапонюк П.Я., Коровкин С.А. – М., 2004. – 38 с.
14. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии (Серия «Больной вопрос»). – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 448 с.
15. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М., 1981.
16. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
17. Baron S., Tyring S.K., Fleischmann W.R. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA 1991; 266 (10): 1375-1383.
18. Bradley J., McCluskey J.// Clinical Immunology. Oxford Univ. Press. – 1997. – P. 572.
19. International Symposium of Respiratory Infections in Paediatrics: Recent Findings & Prospects. – Geneva, 9th June 2001.
20. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference; I. The interferon. Proc. Roy. Soc. Series B 147. – 1957. – P. 258-267.