

Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей

Н. Д. Юшук, О. С. Хадарцев

Респираторные вирусные инфекции, в число которых входит и грипп, всегда представляли серьезную проблему общественного здравоохранения [1, 2]. Только за последние 100 лет зарегистрировано, описано и изучено 4 пандемии и 2 глобальные эпидемии гриппа, во время которых по разным оценкам умерло более 50 млн человек [3]. Несмотря на то, что человечество борется с гриппом на протяжении столетия, значительные успехи в борьбе с этой инфекцией достигнуты лишь в последние десятилетия.

За время изучения вирусов гриппа после их выделения от больных людей (1933 г. — вирус гриппа типа А; 1940 г. — вирус гриппа типа В; 1947 г. — вирус гриппа типа С) было установлено, что только вирус гриппа типа А способен к пандемическому распространению. Он вызывает ежегодные сезонные эпидемии и поражает не только людей, но и различных животных [4, 5]. Вирусы гриппа вызывают ежегодные сезонные эпидемии среди населения, а разные его подтипы широко циркулируют среди животных. У вирусов гриппа типа А обнаружено 17 вариантов гемагглютинина (H) и 10 вариантов нейраминидазы (N). Вирусы гриппа типа А подразделяют на подтипы, в соответствии с сочетаниями 2 видов белков вируса (H и N), расположенных на его поверхности.

Гемагглютинин связывает вирус гриппа с рецепторами клеток-мишеней человека, а нейраминидаза участвует в высвобождении новых вирусных частиц. РНК вируса гриппа состоит из фрагментов, которые кодируют синтез различных вирусных белков. Эта фрагментарность и определяет изменчивость вируса, так как при воспроизведении РНК легко возникают «ошибки» в расположении этих фрагментов по отношению друг к другу, что и приводит к мутациям и рекомбинациям [5].

У вируса гриппа постоянно происходят мутации в генах, кодирующих структуру гемагглютинина и нейраминидазы. Такие изменения называют «антигенным дрейфом». В результате этого возникают сезонные эпидемии, когда в основном болеют дети и те взрослые, которые раньше не встречались с похожим вирусом. Если же в клетки человека, птицы или животного попадут одновременно два разных подтипа вируса гриппа, то между ними возможна рекомбинация генов (реассортация). Возникает новый подтип вируса, у которого на поверхности будет находиться «смесь» родительских антигенов «Н» и «N». Такие изменения называют «антигенный шифт».

Этот новый подтип вируса гриппа может за один-два года поразить на нашей планете огромное количество людей любого возраста, поскольку у них нет к нему адаптивного иммунитета. При этом заболевание может протекать тяжелее, возрастет в несколько раз летальность от гриппа и от его осложнений. Такие глобальные эпидемии (пандемии) на разных полушариях начинаются в разные сезоны года [5].

Антигенная изменчивость вируса позволяет ему ускользать от воздействия иммунной системы организма человека. Благодаря этому новый антигенный подтип вируса гриппа избегает сдерживающего эффекта коллективного иммунитета, приобретенного населением в период предыдущих эпидемий. Появление совершенно новых вариантов вируса гриппа типа А происходит нерегулярно. Эти события непредсказуемы и, как правило, могут быть неожиданными [6].

В отличие от большинства вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), вирус гриппа отличается высокой вирулентностью, контагиозностью, низкой иммуногенностью и чрезвычайно высокой изменчивостью. Кроме того, разные подтипы вируса гриппа типа А способны инфицировать и циркулировать в организме не только человека, но и животных. Поэтому существует реальная угроза появления новых вирусов гриппа за счет реассортации «свиного», «птичьего» и других вирусов на основе скрещивания свиного, птичьего и других вирусов [6].

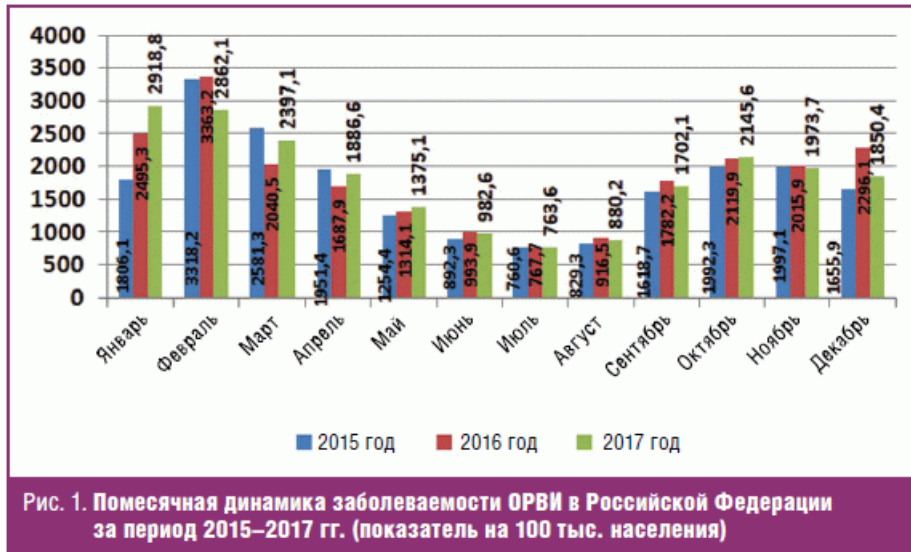
Благодаря значительным и впечатляющим успехам в результате применения программ вакцинопрофилактики в борьбе с инфекционными болезнями удалось добиться многократного снижения заболеваемости, прежде всего инфекциями дыхательных путей.

Вместе с тем ежегодно в мире до 2 млрд человек переносят инфекционные заболевания, из которых около 17 млн умирают. Ежегодно возникают эпидемии сезонного гриппа и респираторных вирусных инфекций, во время которых регистрируют до 5 млн случаев тяжелого гриппа, из которых до 500 000 имеют летальный исход [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно каждый взрослый человек «болеет» острыми респираторными инфекциями 2–4 раза, школьник — до 4–5 раз, дошкольник — до 6 раз, а ребенок в возрасте до 1 года имеет от 2 до 12 эпизодов болезни [2, 7].

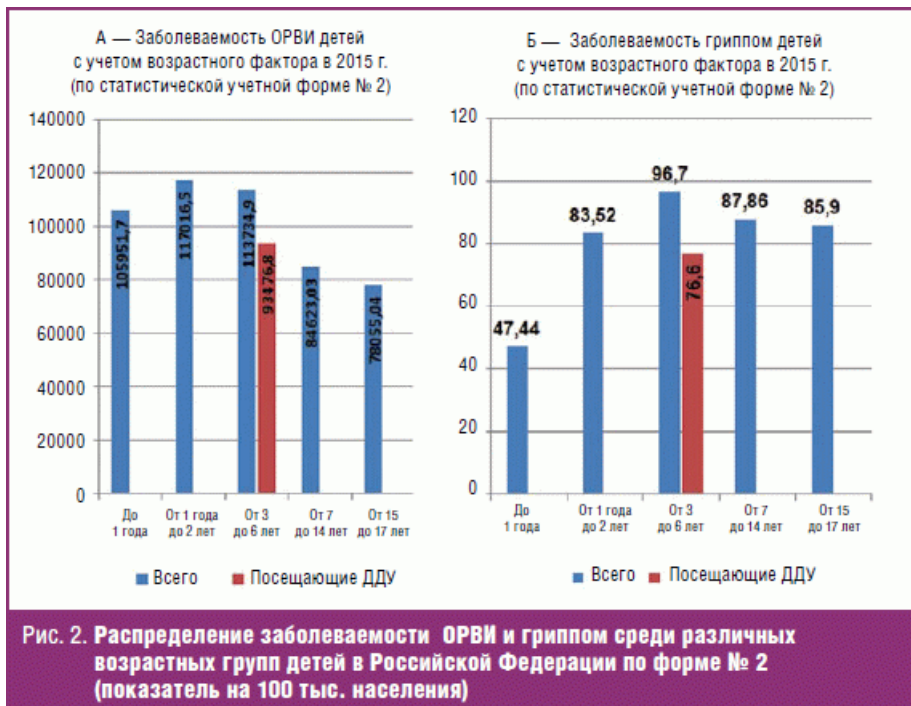
Во время сезонных подъемов заболеваемости ОРВИ и гриппа в эпидемический процесс вовлекается до 20% населения, половину которых составляют дети в возрасте до 14 лет.

Анализ помесечной динамики заболеваемости ОРВИ и гриппом в Российской Федерации за 2015–2017 гг. показывает, что случаи заболеваний регистрируются круглый год, и только в течение трех месяцев с июня по август отмечается спад заболеваемости. В период эпидемического сезона с октября по апрель выявляют самые высокие показатели заболеваемости, особенно в январе-марте (рис. 1).



Для современной эпидемической ситуации ОРВИ и гриппа характерно распространение заболеваний в основном среди городских жителей, на долю которых приходится около 85% всех заболеваний. При ОРВИ на долю детей в возрасте до 17 лет приходится более 70% всех заболеваний.

Наиболее вовлечены в эпидемический процесс ОРВИ и гриппа дети первых лет жизни и подростки. Причем среди заболевших на детей возрастной группы от 3 до 6 лет, посещающих детские дошкольные организации, приходится более 80% случаев (рис. 2).



На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации ежегодно регистрируют до 35 млн случаев инфекционных (паразитарных) заболеваний, из них более 90% случаев приходится на ОРВИ и грипп, которыми в течение года переболевает до 30% населения Российской Федерации [7]. На долю заболеваний, вызываемых респираторными вирусами и вирусами гриппа, приходится до 40% больничных листов, а экономический ущерб от них составляет до 100 млрд рублей в год, т. е. более 80% совокупного ущерба от инфекционных заболеваний [6, 7].

Для нашей страны, также как и для всех стран мира, значительный социально-экономический ущерб от ОРВИ обусловлен высокими показателями заболеваемости, разнообразием вирусов, вызывающих клинически сходную картину. В настоящее время известно более 200 вирусов, вызывающих сходные заболевания [5, 7].

В Российской Федерации и странах северного полушария в настоящее время ОРВИ, включая грипп, остаются по-прежнему массовыми инфекционными болезнями [6].

По мнению ВОЗ самым эффективным научно обоснованным методом борьбы с гриппом является вакцинопрофилактика. Эффективность вакцинации против гриппа доказана многолетним мировым опытом и может составлять 70–90%. Для достижения эффекта вакцинации необходимо ежегодно охватывать прививками против гриппа не менее 75% людей в каждой группе высокого риска заражения [2, 8].

Результаты вирусологического мониторинга, проводимого ВОЗ, показали растущую резистентность штаммов вирусов к противовирусным препаратам. Наличие нежелательных явлений при их приеме, противопоказаний и ограничений к применению подчеркивает большую значимость вакцинопрофилактики [8].

Ежегодно увеличивающийся охват населения прививками против гриппа в Российской Федерации привел к снижению заболеваемости среди контингентов населения, входящих в группы риска, что подтверждено данными Минздрава России и Роспотребнадзора, среди которых достигается наиболее высокий процент охвата вакцинации. Постоянное планомерное увеличение объема прививок против гриппа среди контингентов, подлежащих вакцинации, позволило достичь в 2017 г. самого высокого охвата прививками за все годы проведения иммунизации (67,3 млн человек, т. е. 46,6% населения).

В 2017 г. по сравнению с 2000 г. на фоне увеличения охвата населения прививками против гриппа в 4,3 раза показатель заболеваемости гриппом в Российской Федерации снизился в 85 раз (с 2973,3 на 100 тыс. нас. до 34,93 на 100 тыс. нас. соответственно) (рис. 3).

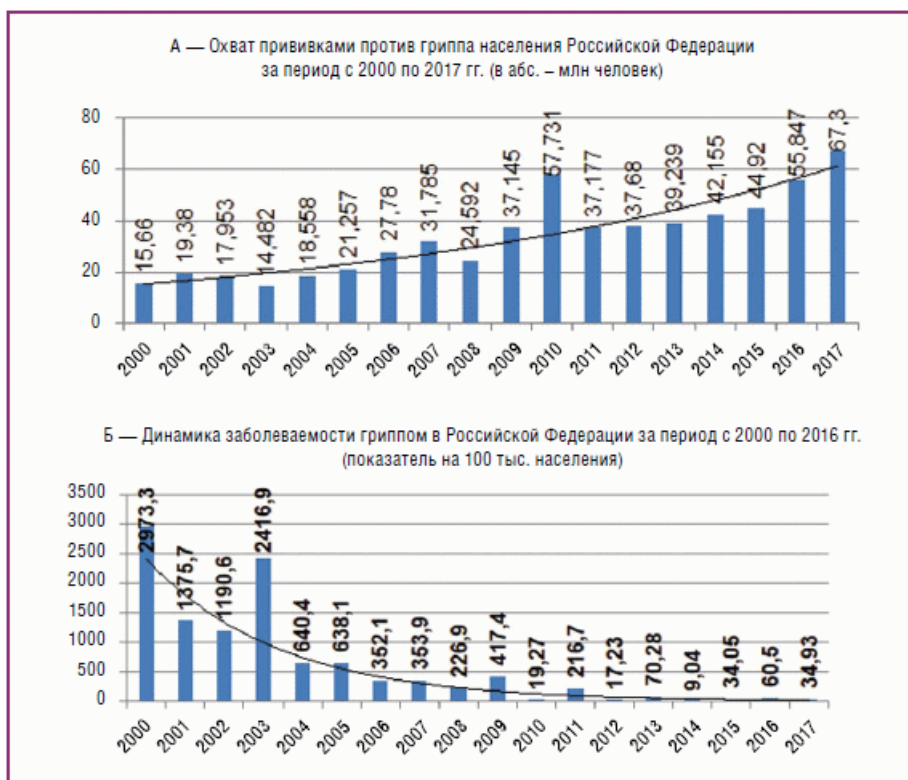


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости гриппом и охват прививками в Российской Федерации за период 2000–2017 гг.

Заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации за период 2014–2017 гг. (по Форме № 1)

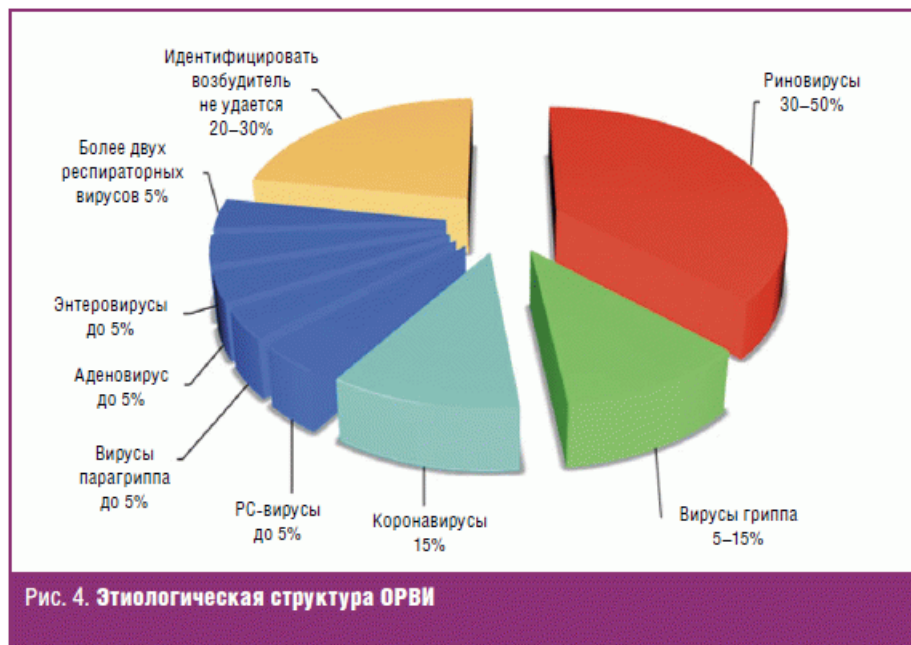
Таблица

Показатели	Годы			
	2014	2015	2016	2017
Всего (абс.)	28 156 985	30 130 692	31 706 594	31 825 739
Показатель на 100 тыс. населения	19 662,5	20 657,7	21 703,4	21 738,0
Дети до 17 лет (абс.)	20 794 646	21 903 716	22 992 895	23 252 125
Показатель на 100 тыс. населения данной возрастной группы	77 836,3	79 480,4	81 910,9	81 056,7

Несмотря на резкое снижение заболеваемости гриппом за последние десятилетия в стране, по данным Роспотребнадзора, ежегодно около 30 млн случаев заболеваний ОРВИ, включая грипп, регистрируются во всех субъектах Российской Федерации (табл.).

Только вакцинопрофилактика гриппа не может решать в полной мере проблему ОРВИ, так как у привитых формируются антитела только к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, а в этиологической

структуре ОРВИ в настоящее время вирусы гриппа занимают от 5% до 15% (рис. 4). Против других респираторных вирусных заболеваний специфическая профилактика не разработана. Кроме того, не все вакцинируемые отвечают формированием протективного иммунитета, а также вакцины против гриппа не могут использоваться в разгар эпидемии [7].



Поэтому профилактика гриппа и ОРВИ должна быть комплексной, включая проведение неспецифической профилактики с широким применением противовирусных препаратов и лекарственных средств, которые могут оказывать существенное влияние как на предупреждение возникновения заболеваний, так и на благоприятный исход возникшего заболевания.

Среди средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ особое место занимают препараты интерферонового ряда. Впервые интерферон (ИФН) был получен в 1957 г. и описан английским вирусологом Аликом Айзексом как «белок, значительно меньший, чем иммуноглобулины, который производится клетками различных видов животных после заражения живыми или инактивированными вирусами и способный ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках тех же видов животных в дозах, нетоксичных для клеток». Первые исследования интерферона, проведенные английскими учеными, показали его эффективность при лечении кератита, вызванного вирусом осповакцины [9].

Антибактериальные препараты бессильны против болезней, возбудителями которых являются вирусы. Поэтому некоторые исследователи называют интерферон «противовирусным антибиотиком» широкого спектра действия, так как интерферон образуется живыми клетками и способен угнетать вирусы и задерживать размножение почти всех известных вирусов, в то же время оставаясь безвредным для организма [9].

В 1960 г., уже через три года после открытия ИФН, в Советском Союзе в лаборатории новых антибиотиков Центрального института усовершенствования врачей (ныне ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России), которую возглавляла Зинаида Виссарионовна Ермольева, впервые был получен противовирусный препарат интерферона — человеческий лейкоцитарный ИФН для интраназального введения [9].

В 1961 г. английский вирусолог Д. А. Тиррелл впервые исследовал на себе и на своих сотрудниках перспективу интраназального применения ИФН для профилактики респираторных заболеваний и гриппа. Предварительное закапывание в нос ИФН и последующее заражение вирусом Коксаки вызывало лишь легкое недомогание, но не заболевание, в то же время никаких побочных симптомов от применения интерферона у испытуемых не отмечалось [9].

В СССР уже в 1962 г. на добровольцах был получен адъювантный эффект отечественного ИФН при вакцинации, и он был впервые применен для лечения тяжелой формы гриппа, а также как профилактическое средство. В 1964 г. этот препарат с успехом применялся в глазной клинике для лечения вирусного кератоконъюнктивита. В дальнейшем исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения вирусных конъюнктивитов с помощью ИФН [9].

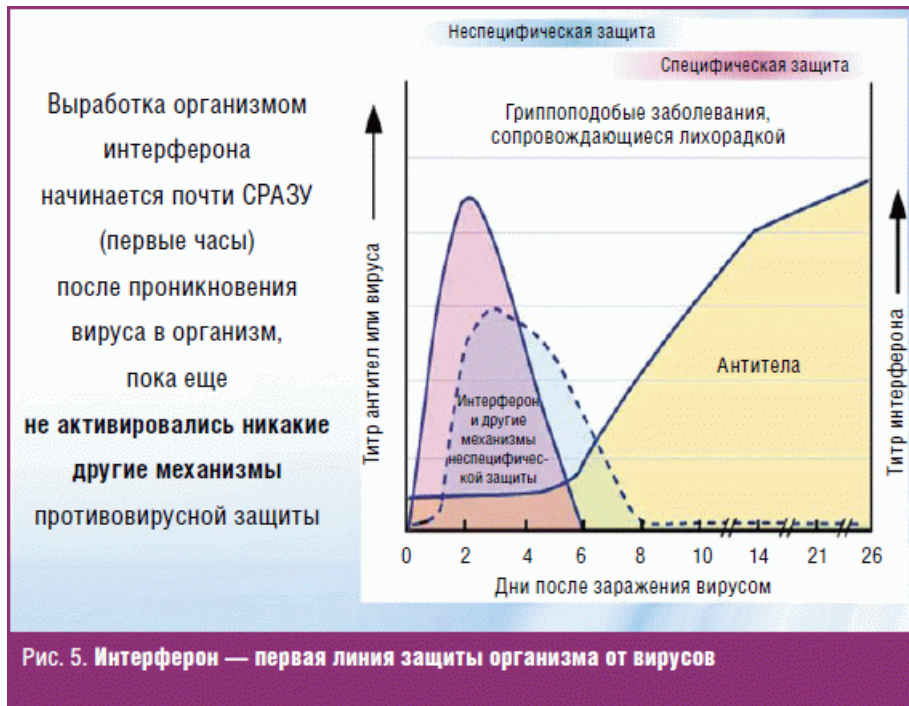
Отечественный человеческий лейкоцитарный ИФН для интраназального введения стал первым препаратом, получившим широкое применение в практике здравоохранения Советского Союза.

Во время эпидемии гонконгского гриппа 1968–1969 гг. в СССР была показана высокая эффективность

интраназального применения лейкоцитарного ИФН у детей и взрослых.

Однако оказалось, что человеческий лейкоцитарный ИФН имеет недостатки, заключающиеся в низкой степени очистки от вирусных частиц (например, вирусов гепатитов и др.). Эта проблема была решена в середине 80-х гг. прошлого столетия, когда с помощью методов генной инженерии был получен рекомбинантный ИФН, идентичный ИФН человека по аминокислотному составу [9].

После проникновения вируса в организм человека, в большинстве случаев иммунная система реагирует выработкой антител, защитный титр которых появляется на 10–14 день, достигая максимума еще через две недели. Преимущество интерферона заключается в том, что его выработка начинается практически сразу после проникновения вируса в организм, достигая максимума уже на 2-й день. Поэтому ИФН считают первой линией защиты организма от вирусов (рис. 5).



Интерфероны как эндогенные иммуномодуляторы можно отнести к полифункциональным биорегуляторам. Они определяют феномен невосприимчивости клеток к повторному заражению вирусом и обладают комбинированным свойством этиотропного и иммуномодулирующего действия, что позволяет включать их в комплексное лечение гриппа и ОРВИ [8].

В настоящее время наиболее изученными и широко применяемыми являются интерфероны первого типа: ИФН- α и ИФН- β . Действие этих ИФН защищает генетическую информацию клеток хозяина от изменений генома, вызываемого вирусами, и ограничивает пролиферацию поврежденных клеток. При обнаружении патогенных микроорганизмов, вирусов и бактерий макрофаги и дендритные клетки производят ИФН 1-го типа (ИФН- α и ИФН- β). Плазмоцитоидные дендритные клетки вырабатывают ИФН- α , а фибробласты и эпителиальные клетки — ИФН- β . При действии ИФН 1-го типа на дендритные клетки и макрофаги усиливается воздействие на Т- и В-клетки, приводящее к увеличению выработки специфических к вирусу антител.

Интерфероны оказывают действие на все клетки иммунной системы, на продукцию ИФН- α , синтезируемого на первых этапах иммунного ответа, и служат мощными активаторами продукции ИФН- γ , еще задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами [8].

Следует учитывать, что не у всех людей иммунная система способна адекватно реагировать как на внедрение в организм вируса, так и на введение вакцины.

Оптимальная комплексная профилактика ОРВИ, включая грипп, должна проводиться по двум основным направлениям: специфическая иммунопрофилактика и неспецифическая, направленная на усиление иммунорезистентности организма, преимущественно школьников и других возрастных групп риска, с применением в том числе препаратов ИФН.

Одна из основных причин частых и повторных ОРВИ и более тяжелого течения гриппа — несостоятельность местного иммунитета. Учитывая это обстоятельство, неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в первую очередь должна быть направлена на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что возможно при использовании иммуномодуляторов местного действия. Многочисленные исследования по применению, в рамках профилактических программ, ИФН- $\alpha 2b$, доказывали его эффективное противовирусное

действие при всех респираторных инфекциях.

Установлено, что местное применение препаратов рекомбинантного интерферона (капли, мази и др.) оказывается эффективным за счет достижения высоких концентраций активного вещества непосредственно в очаге поражения, при этом развитие аутоиммунных процессов минимизируется [8].

В современных условиях в практике здравоохранения успешно применяют различные противовирусные средства, среди которых достойное место занимают интерферонсодержащие препараты (Гриппферон, Генферон, Реаферон, Виферон, Альфаферон).

Исследования, проводимые на протяжении последних лет, подтвердили, что одним из наиболее эффективных, безопасных и доступных препаратов рекомбинантного интерферона, которые применяются как с профилактической, так и лечебной целью при гриппе и различных ОРВИ, является препарат интерферона — Гриппферон. Данный препарат производится в виде готовых форм — стабильные назальные капли и спрей дозированного применения, а для людей с аллергическим ринитом выпускается мазь назальная с лоратадином.

Гриппферон содержит ИФН- $\alpha 2b$ человеческий рекомбинантный не менее 10000 МЕ/мл. Полимерная основа в составе препарата обеспечивает более прочный контакт с клетками слизистой оболочки носа и способствует проникновению интерферона в межклеточное пространство. Препарат не имеет аналогов в мире и разрешен к применению у взрослых и детей с первых дней жизни.

Многолетний опыт изучения Гриппферона подтверждает его противовирусное действие для большинства респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ. Особенность Гриппферона — прямое воздействие на первопричину заболевания — препарат предотвращает репродукцию вирусов в зараженном организме. Профилактическое использование препарата в организованных коллективах способствовало снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2,5–3,5 раза. Своевременное назначение ИФН- $\alpha 2b$, особенно на ранних стадиях заболевания, приводит к сокращению продолжительности болезни на 30–50%. Преимуществом препарата Гриппферон является то, что он может использоваться не только для профилактики, но и для лечения гриппа и ОРВИ у новорожденных, детей, беременных, взрослых, пожилых людей и пациентов с сопутствующими хроническими инфекциями, вариантами аллергозов, независимо от состояния их иммунного статуса [10–12].

Убедительная клиническая эффективность и переносимость препарата Гриппферон была показана на 7500 пациентах, применявших препарат как с лечебной, так и профилактической целью, не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов [13].

Клинико-лабораторная оценка использования препарата Гриппферон, капли назальные у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях достоверно подтвердила его эффективность — сокращение сроков проявления катарального синдрома (ринит, кашель, гиперемия зева), интоксикации и лихорадки. При использовании препарата в санаториях бронхолегочного профиля было установлено, что снижалась частота повторных ОРВИ [14].

При изучении действия препарата Гриппферон, капли назальные у недоношенных детей в первые 7 недель жизни, имевших контакты с заболевшими ОРВИ, было показано снижение случаев заболевания (в 3,5 раза), а также сокращение как длительности заболевания (в 1,3 раза), так и частоты развития осложнений (в 9,2 раза). Индекс профилактической эффективности составил 9,2 [15].

Проведенное в Ивановском НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова (ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова МЗ РФ) изучение эффективности применения препарата Гриппферон у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела и контактировавших с больными ОРВИ, показало, что у 38,5% детей из группы наблюдения заболевание не наступило, тогда как в группе сравнения заболело 96,2% детей. Средняя продолжительность клинического проявления заболевания была почти в два раза короче у детей из группы наблюдения по сравнению с детьми контрольной группы (6,4 против 11,5 дня соответственно). Частота осложнений в группе наблюдения составила 5,7%, тогда как в группе сравнения — у каждого пятого ребенка [16]. Аналогичный результат, показавший эффективность применения препарата Гриппферон, был получен и у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, контактировавших с больными ОРВИ.

На кафедре инфекционных болезней РМАНПО (ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ) была проведена неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом Гриппферон среди медицинских работников групп риска в период эпидемического сезона 2016–2017 гг. В группу риска вошли все сотрудники кафедры, а также медицинский персонал инфекционного отделения больницы.

Профилактическое применение препарата Гриппферон проведено в два этапа: первый совпал с пиком заболеваемости гриппом в осенне-зимний период, а второй — с началом второй волны эпидемической заболеваемости, что позволило всем наблюдаемым из группы риска избежать заболевания ОРВИ и гриппом.

Таким образом, в рамках неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ важное значение имеет своевременное

применение, как с профилактической, так и с лечебной целью, препаратов, содержащих интерферон. Широкое использование в практике здравоохранения препаратов на основе рекомбинантных интерферонов, в частности препарата Гриппферон, уже сегодня может привести к значительному снижению заболеваемости населения ОРВИ и гриппом, а также снизить частоту эпидемических вспышек, в первую очередь в организованных коллективах и среди контингентов, относящихся к группам риска.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень № 211. Грипп. Март 2014 г.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. Грипп. Ноябрь 2016 г.
3. *Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л.* Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина, 2003. С. 184–214.
4. *Беляева Н. М., Тетова В. Б.* Грипп. М., 2011. С. 7–11, 59.
5. *Сморodinцев А. А.* Таинственный вирус. СПб, 2014. С. 26–34.
6. *Сергиев В. П., Филатов Н. Н.* Человек и его паразиты. Соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М.: Наука, 2010. С. 322–334.
7. *Селькова Е. П., Калюжин О. В.* ОРВИ и грипп. Монография. М., 2015. 224 с.
8. *Лусс Л. В., Ильина Н. И.* Грипп. Профилактика, диагностика, терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 120 с.
9. *Денисов Л. А., Шолохов И. В.* Открытие интерферона и его клиническое применение // Инфекционные болезни. 2017, № 1. С. 23–31.
10. *Галонюк П. Я., Кузьминская Л. М.* Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата «Гриппферон, капли в нос» при ОРВИ и гриппе // Санитарно-гигиенический вестник. 2002, № 1. С. 26–27.
11. *Галонюк П. Я., Дорошенко Е. М.* Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. 2008, № 5. С. 22–24.
12. *Галонюк П. Я., Щипанова А. И.* Применение Гриппферона для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у беременных женщин / XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство. Сборник материалов конгресса. М., 2007. С. 539.
13. *Панова И. А., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Чаша Т. В.* Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных // Инфекционные болезни. 2017, № 1. С. 32–41.
14. *Феклисова Л. В.* Клинико-лабораторная оценка использования препаратов интерферона у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012, № 1. С. 71–75.
15. *Филькина О. М., Васильева Т. П., Чумаков А. С., Филькина Е. В.* Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у недоношенных детей, в том числе родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, препаратами интерферона альфа-2b // Журнал международной медицины. 2013, № 4 (5). С. 97–100.
16. *Чаша Т. В., Васильева Т. П., Сотникова Н. Ю., Шилова Н. А., Лицова А. О.* Об опыте клинического применения препарата «Гриппферон, капли назальные» у недоношенных детей. Информационно-методическое письмо. ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Иваново, 2017. 38 с.

Н. Д. Ющук¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

О. С. Хадарцев

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com

Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей/
Н. Д. Ющук, О. С. Хадарцев

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 67-72

Теги: вакцинация, заболеваемость, вирусные инфекции, профилактика