

Препараты интерферона в практике врача

В.Ф. Жерносек¹, Т.П. Диубкова², Д.В. Соколов³

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск

² Белорусский государственный университет, Минск

³ Ассоциация специалистов последипломного образования врачей, Москва

Количество иммунотропных препаратов в педиатрической практике постоянно увеличивается, что определяет необходимость внимательного отношения к выбору лекарственных средств, влияющих на иммунитет. Это особенно важно для растущего ребенка, поскольку иммунная система человека достигает морфофункциональной зрелости только к завершению периода полового созревания.

В связи с этим, в детском возрасте препаратами выбора для лечения и профилактики инфекционных болезней должны быть лекарственные средства, содержащие естественные факторы защиты.

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения комплексного препарата, содержащего рекомбинантный интерферон α_2 и иммуноглобулины G, A и M (Кипферон®). В многочисленных исследованиях доказана его эффективность в лечении детей с инфекционной патологией бактериальной и вирусной этиологии.

Ключевые слова: дети, инфекционные болезни, Кипферон®.

The interferon-containing pharmaceuticals in physician's practice

V. F. Zhernosek, T. P. Dyubkova, D.V. Sokolov

The number of immuno-tropic pharmaceuticals in pediatric practice increases permanently determining necessity of careful attitude to selection of medications effecting immunity. This is especially important for growing child since human immune system reaches morpho-functional maturity only to completion of pubescence. In connection with this, pharmaceuticals of choice for treatment and prevention of infectious diseases in childhood are to be medications containing natural defense factors. Nowadays, large clinical experience is cumulated concerning application of complex pharmaceutical containing recombinant interferon α_2 and immunoglobulins G, A and M (Kipferon®). The effectiveness of this pharmaceutical in treatment of children with infectious pathology of bacterial and viral etiology is proved in many studies.

Keywords: children; infectious diseases; Kipferon®.

В клинической практике часто применяют лекарственные средства, влияющие на иммунную систему [1].

Иммунотропные средства – это препараты, лечебный эффект которых связан с преимущественным (или селективным) воздействием на иммунитет [2].

Необходимо учитывать, что любой препарат, избирательно действующий на соответствующее звено иммунитета, оказывает и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом.

Важной частью иммунной системы человека являются интерфероны. Это группа биологически активных пептидов, действующих на все клетки иммунной системы. В их задачу входит распознавание и элиминация чужеродных агентов живого и неживого происхождения. Интерфероны оказывают противовирусное, антимикробное, антипролиферативное и им-

муномодулирующее действие [3]. При вирусных инфекциях интерфероны участвуют в процессах острой фазы воспалительной реакции [4]. Противовирусный эффект обусловлен активацией специфической внутриклеточной рибонуклеазы, приводящей к быстрой деградации матричных РНК вируса и разрушению его генома. Ингибиция процессов транскрипции и трансляции блокирует репликацию вирусов. Действие интерферонов распространяется не только на вирусы, но и на бактерии, патогенные грибы, внутриклеточные паразиты (хламидии, риккетсии, токсоплазмы).

Интерфероны являются также важными медиаторами иммунитета. Так, интерферон-альфа повышает активность естественных киллеров и является модулятором системы естественной цитотоксичности. Он влияет на увеличение числа Fc-рецепторов к IgG на мембранных макрофагов, что стимулирует фагоцитоз и увеличивает антителозависимую цитотоксич-

Жерносек Владимир Федорович, д.м.н., профессор
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3
E-mail: zhernosek_v_f@mail.ru

ность [5]. Перечисленные свойства интерферонов позволяют отнести их к универсальным факторам неспецифической резистентности.

Выраженными иммуномодулирующими свойствами обладают также препараты иммуноглобулинов.

Сотрудниками Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Министерства здравоохранения РФ разработан и рекомендован для применения в клинической практике комбинированный иммунобиологический препарат Кипферон® [6].

Кипферон® представляет собой сочетание комплексного иммуноглобулинового препарата, человеческого рекомбинантного интерферона- α_2 и кондитерского жира, используемого в качестве наполнителя.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит иммуноглобулины классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки крови человека, проверенной на отсутствие антител к вирусам иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го и 2-го типа, гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Концентрации IgM и IgA повышены до 15-25% по сравнению с таковыми в препаратах нормальных иммуноглобулинов человека, IgG – 50-70%. КИП содержит специфические антитела к герпесвирусам, ротавирусам, хламидиям, стафилококкам, повышенные концентрации антител к энтеробактериям (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии) и другим патогенным микроорганизмам. КИП оказывает иммуномодулирующее действие, своеобразное иммуноглобулиновым препаратам.

Интерферон- α_2 человеческий рекомбинантный – белок с молекулярной массой 18 кДа, синтезированный штаммами *Pseudomonas putida* или *E. coli*, в генетический аппарат которых встроен ген α_2 -интерферона человеческого лейкоцитарного, ингибирует внутриклеточные стадии развития вирусов, хламидий, риккетсий, действует на бактерии. Он обладает иммунорегулирующими и противоопухолевыми свойствами, стимулирует антибактериальный, антивирусный и антипротозойный иммунитет.

В одном суппозитории Кипферона содержится 500 000 МЕ α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного и 60 мг КИП. Сочетание компонентов обусловливает иммуномодулирующее, противовирусное и antimикробное действие суппозиториев Кипферон®. Противовирусный и antimикробный эффекты достигаются путем непосредственного воздействия на внутриклеточные и внеклеточные возбудители, а также – вследствие нормализации функции местного и системного иммунитета. Содержание белка в составе суппозиториев Кипферона обеспечивает стабильность интерферона в при-

существии агрессивных факторов секретов слизистых оболочек и отделяемого в очагах поражения.

В настоящее время определены основные показания к применению суппозиториев Кипферон® у детей и подростков:

- вирусные (герпес, кондиломы, папилломы), хламидийные и бактериальные инфекции мочеполовой системы;
- вирусные (ротавирусы) и бактериальные (сальмонеллез, дизентерия, коли-инфекция) кишечные инфекции;
- дисбактериозы кишечника, влагалища;
- вирусный гепатит;
- повторные воспалительные заболевания респираторного тракта (рецидивирующие бронхиты, пневмонии), бронхообструктивный синдром;
- вторичные иммунодефицитные состояния (дети группы риска, находящиеся на искусственном вскармливании, часто болеющие дети).

Режим дозирования (доза, кратность) Кипферона определяется возрастом пациента, этиологией заболевания, локализацией патологического процесса. Лекарственная форма препарата (ректальные суппозитории) удобна для применения в педиатрической практике и позволяет назначать его детям разного возраста, в том числе новорожденным, а также при наличии у ребенка рвоты, затрудняющей пероральный прием других лекарственных средств.

Побочные реакции при соблюдении рекомендуемых доз и продолжительности лечения иммунобиологическим препаратом Кипферон® не зарегистрированы. Противопоказания не установлены. Противопоказанием могут быть сведения об аллергических и других реакциях при введении нормального иммуноглобулина или α_2 -интерферона рекомбинантного в анамнезе [6].

Анализ клинического течения вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей на фоне лечения Кипфероном свидетельствует о быстром исчезновении основных симптомов болезни, что приводит к сокращению сроков лечения [7].

При острых респираторных заболеваниях вирусной этиологии (парагрипп, РС-инфекция, адено-вирусная инфекция, грипп) при назначении Кипферона отмечена [6] наиболее выраженная положительная динамика местных проявлений (гиперемия ротоглотки, ринит, кашель) и более быстрая ликвидация синдрома интоксикации. Подтверждением терапевтической эффективности препарата явилось уменьшение частоты обнаружения вирусов на слизистой оболочке полости носа после 5-дневного курса лечения. Интенсивнее повышался уровень IgA в сыворотке крови и sIgA в слюне. Полученные данные свидетельствуют об иммуномодулирующем и противовирусном эф-

фекте Кипферона у пациентов с ОРВИ.

Сформулированы показания к применению Кипферона при острых респираторных вирусных инфекциях у детей [8]:

- перенесенная внутриутробная инфекция;
- перенесенный сепсис;
- низкий социальный статус семьи;
- неполноценное питание (дефицит потребления мяса, рыбы, молока, овощей, фруктов);
- питание, не соответствующее физиологическим возможностям пищеварительной системы;
- витаминно-минеральная недостаточность;
- хронические болезни органов пищеварения;
- высокий инфекционный индекс;
- склонность к затяжному или осложненному течению ОРВИ;
- течение ОРВИ с длительным субфебрилитетом или затяжной фебрильной температурой в анамнезе;
- проявления атопических болезней;
- перенесенная острая кишечная инфекция;
- дисбактериоз кишечника;
- синдром мальабсорбции;
- гельминтозы;
- глюкокортикоидная терапия в анамнезе;
- воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- прием антибиотиков более 3-х раз в год.

Приводятся данные, подтверждающие эффективность Кипферона в комплексной терапии гриппа и инфекционного мононуклеоза у взрослых пациентов [9].

При острых кишечных инфекциях вирусной (ротавирусный гастроэнтерит) и бактериальной этиологии (сальмонеллез, шигеллез, ОКИ неустановленной этиологии), а также смешанных вирусно-бактериальных кишечных инфекциях, на фоне лечения Кипфероном быстрее ликвидировались признаки токсикоза, гемодинамических нарушений. В более короткие сроки нормализовался стул и исчезали патологические примеси в фекалиях [10]. Отмечен положительный эффект элиминации ротавирусов из кишечника у детей с ротавирусным гастроэнтеритом, а также наблюдалось снижение титров ротавирусных антигенов в копрофильтратах после 7-дневного курса лечения Кипфероном [11].

Аналогичные данные получены другими исследователями [12]. У части пациентов с кишечными инфекциями бактериальной этиологии не произошла элиминация шигеллы Флекснера, что потребовало в дальнейшем назначения дизентерийного бактериофага и биопрепаратов. По мнению некоторых авторов [6], положительный санирующий эффект Кипферона в отношении ротавирусов может быть

обусловлен содержанием специфических противоротавирусных антител в КИП. Уровень интерферона в копрофильтратах пациентов с острыми кишечными инфекциями на фоне лечения Кипфероном® нарастал в более высоких титрах. К концу лечения в 2 раза повышалось содержание в копрофильтратах sIgA, у детей раннего возраста с исходно низким содержанием иммуноглобулинов основных классов интенсивнее повышались уровни IgG, IgM, IgA и sIgA в копрофильтратах, нормализовалось содержание IgM в крови. Выраженные иммунологические сдвиги у пациентов с острыми кишечными инфекциями отражают мощный противовирусный и иммуномодулирующий эффекты комбинированного препарата Кипферон®. При ротавирусном гастроэнтерите этот препарат может быть с успехом использован в качестве монотерапии. Есть убедительные данные [9] об эффективности Кипферона в комплексном лечении дизентерии у взрослых пациентов.

При ангинах применение Кипферона® обуславливало сокращение продолжительности синдрома интоксикации и быструю ликвидацию местных воспалительных проявлений: исчезали налет на миндалинах, боль при глотании, уменьшались регионарные лимфоузлы. К концу 5-дневного курса лечения отмечалось более интенсивное повышение уровня интерферона и IgM в сыворотке крови [10, 13]. Имелось место уменьшение микробной обсемененности слизистой оболочки рогоглотки. После лечения ангины с применением суппозиториев Кипферона уменьшилась частота обнаружения золотистого стафилококка в посеве аспирата из трахеи [6]. Положительная динамика иммунологических показателей и клинических проявлений ангины у детей на фоне лечения Кипфероном подтверждает его терапевтическую эффективность при данной патологии [14].

Имеются сообщения об успешном лечении детей с острыми и острыми деструктивными пневмониями антибиотиками в сочетании с комбинированным иммунобиологическим препаратом Кипферон® [6, 13]. Исследователи отмечают быстрое купирование интоксикации, лихорадки, кашля. В среднем на 1-2 дня раньше наблюдалась положительная динамика аусcultативных изменений в легких. В более поздней публикации подтверждена эффективность Кипферона в комплексном лечении взрослых пациентов с внегоспитальной пневмонией средней тяжести [9]. Есть опыт использования Кипферона у детей с муковисцидозом. В ходе динамического наблюдения 43-х пациентов со смешанной формой заболевания в возрасте от 11 мес. до 17,9 лет с гнойным бронхитом, ассоциированным с хронической синегнойной и ста-

филококковой инфекцией, отмечено, что Кипферон[®], в составе комплексной терапии, оказывает модулирующее действие на цитокиновый профиль ребенка, улучшает клинический статус больных [13].

Получены данные об эффективности лечения Кипфероном детей с *герпетической инфекцией* [6]. Зарегистрировано уменьшение продолжительности лихорадочного периода, более быстрое (на 2-3 дня) уменьшение гиперемии. Применение препарата позволило снизить риск бактериальных осложнений, в том числе у детей с микст-инфекцией (вирусно-хламидийная инфекция, ассоциация вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа и др.). Сокращение сроков лечения и удлинение ремиссии на фоне комплексной терапии с применением суппозиториев Кипферона[®] отмечают также у взрослых пациентов с рецидивирующими генитальными герпесами [16].

При *хламидозе* суппозитории Кипферона[®] эффективны в качестве монотерапии при стертых и слабо выраженных клинических проявлениях инфекции и в сочетании с антибиотиками в период обострения воспалительного процесса. Применение комбинированного иммунобиологического препарата Кипферон[®] в течение 10-ти дней ректально (по показаниям – интравагинально) у детей с рецидивирующими вульвовагинитом и инфекцией мочевыводящих путей хламидийной этиологии позволило купировать клинические проявления (исчез зуд, гиперемия в области наружных половых органов, прекратились выделения) [6]. В соскобе слизистой оболочки уретры и влагалища при ежемесячном контроле в течение последующих 3-х мес. не было обнаружено хламидий и мицелия грибов рода *Candida*. Имеются сообщения о нормализации микрофлоры влагалища у взрослых больных на фоне приема Кипферона[®] [17, 18]. Положительный эффект лечения у детей и взрослых обусловлен противовоспалительным, антимикробным и иммуномодулирующим действием α_2 -интерферона человеческого рекомбинантного и КИП, входящих в состав препарата Кипферон[®].

Апробировано применение Кипферона в лечении детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет с *хронической неинфекционной диареей*, обусловленной патологией тонкой кишки (хронический, затяжной энтерит, муковисцидоз, пострезекционный энтерит) [19]. На основании проведенного комплексного исследования с оценкой клинической динамики заболевания, анализа микробного «пейзажа» кишечника, динамики данных копрологического исследования, авторы пришли к заключению, что назначение Кипферона детям с хронической неинфекционной диареей позволяет существенно улучшить общее состояние, процессы пищеварения и микробный «пейзаж» кишечника.

Показана целесообразность включения препарата в комплексную терапию больных с хронической неинфекционной диареей как с профилактической, так и лечебной целью. Для профилактики Кипферон[®] применяли в течение 5 дней, при лечении – до 10 дней.

Доказано, что применение Кипферона у детей с *дисбактериозом кишечника* ведет к улучшению самочувствия пациентов, нормализации аппетита, стула, полостного пищеварения, исчезновению диспептических проявлений. Авторы рекомендуют назначать Кипферон[®] детям с дисбактериозом кишечника ректально по 1 свече 2-3 раза в сутки в течение 7-14 дней [20]. Препарат можно применять параллельно с пробиотиками и другими лекарственными средствами [21].

Продемонстрирована эффективность Кипферона[®] в комплексной терапии детей 3-14 лет с *хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта*. На фоне приема Кипферона существенно улучшились процесс пищеварения, показатели микробиоты кишечника. Авторы считают целесообразным включение Кипферона в стандарт базисной терапии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта [22].

Отмечено нормализующее влияние Кипферона[®] на моторную функцию кишечника у детей в возрасте от 10 мес. до 12 лет с *хроническими запорами*, которые обусловлены разными причинами (долихосигма, многопетлевая долихосигма, мегадолихосигма, мегадолихоколон, выпадение прямой кишки, функциональные запоры). Действие препарата объясняют положительным влиянием на течение хронического воспаления стенки кишечника, сопровождающего упорные хронические запоры, а также нормализацией микробиоты кишечника. Проведенные исследования позволяют считать целесообразным включать препарат Кипферон[®] в протоколы комплексного лечения детей с хроническими запорами [23].

Есть результаты исследования эффективности иммунотропной терапии *часто болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции* (ЦМВИ) [24]. Авторы наблюдали 32 ребенка в возрасте 1-6 лет, относящихся к группе часто и длительно болеющих детей, у которых методом полимеразной цепной реакции был выявлен цитомегаловирус. Кипферон[®] назначали по 1 свече 2 раза в сутки в первые 5-10 дней ежедневно, в последующем – по 1 свече 2 раза в сутки через день, до конца 1-го мес. лечения, в дальнейшем – по 1 свече 2 раза в сутки через 2 дня. Средняя продолжительность курса терапии составила 1,5-2 мес. Параллельно осуществляли коррекцию микробиоценоза кишечника. Установлено, что иммунотропная терапия с использованием Кипферона на фоне пролонгирован-

ной коррекции микробиоценоза кишечника эффективна для реабилитации часто и длительно болеющих детей, имеющих маркеры ЦМВИ.

Обобщая результаты проведенных исследований и накопленный опыт применения комбинированного иммунобиологического препарата Кипферон® у детей и взрослых, важно отметить его эффективность при различных формах инфекционной патологии. Анализ клинического течения вирусных (ОРВИ, ротавирусный гастроэнтерит, герпетическая инфекция) и бактериальных инфекций (ангина, пневмония, хламидиоз мочеполовой системы и органов дыхания, кишечные инфекции бактериальной этиологии) свидетельствует о положительной динамике как общих, так и местных клинических проявлений и сокращении продолжительности болезни. Препарат оказывает иммуномодулирующее влияние на показатели отдельных классов иммуноглобулинов в крови, слюне и копрофильтратах, нормализует интерфероногенез, оказывает противовирусное и антимикробное действие. Кипферон® обеспечивает элиминацию ряда возбудителей (ротавирусов, золотистого стафилококка, хламидий) из организма, уменьшает микробную обсемененность ротовоглотки и респираторного тракта и способствует сокращению числа микробных ассоциаций.

На фоне лечения с применением суппозиториев Кипферона у пациентов с острыми кишечными инфекциями быстро восстанавливается микрофлора кишечника. Препарат эффективен при микст-инфекциях, вызванных ассоциациями нескольких вирусов, а также вирусов и бактерий, например при лечении хронического хламидиоза в сочетании с генитальным герпесом и кандидозом, дисбактериозом влагалища и толстой кишки. Целесообразно назначать Кипферон® в ранние сроки болезни в дозе, соответствующей возрасту ребенка. В зависимости от характера и тяжести клинических проявлений препарат можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками и зубиотиками. Кипферон® может быть рекомендован для восстановления микрофлоры кишечника и влагалища при дисбактериозах, а также с целью профилактики инфекционных осложнений у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами на органах мочеполовой системы и кишечнике [25–28].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Опыт применения Кипферона в практике педиатра. Факты и комментарии: Сб. статей / Под ред. Г. В. Римарчук. - М., 2008.
2. Хантов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. - 2003. Т. 24, № 4.- с. 196-203.
3. Щеплягина Л. А., Чернов В. М., Круглова И. В., Делягин В. М. Возрастные особенности иммунитета у детей: Лекция для врачей. - М., 2008.
4. Вельтищев Ю. В., Запруднов А. М. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2004. - № 6. - с. 29-36.
5. Петрушин Д.Д., Удзумура В.Ю. и др. // Клинич. дерматология и венерология. - 2005. - № 3. - с. 117-119.
6. Применение комбинированного иммунобиологического препарата «Кипферон» в педиатрии / Сост. Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, А. И. Покатилова и др. - М., 2005.
7. Феклисова Л. В., Титова Л. В. // Врач. - 2003. - № 4. - с. 40-41.
8. Щеплягина Л. А., Римарчук Г. В., Круглова И. В., Борисова О. И. Новые технологии в лечении острых респираторных заболеваний у детей: Лекция для врачей. - М., 2009.
9. Корочкина О. В., Собчак Д. М. // Трудовой пациент. - 2009. - № 4. - с. 32-35.
10. Феклисова Л. В., Мескина Е. Р., Галкина Л. А. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - № 4. - с. 54-57.
11. Мескина Е. Р., Русланова Е. В. Эффективность рекомбинантного альфа-2b-интерферона в лечении вирусной кишечной инфекции у детей с отягощенным преморбидным состоянием // Лечение и профилактика. - 2013. - № 4. - С. 5-12.
12. Мескина Е. Р., Афанасьев С. С. // Врач. - 2003. - № 3. - с. 48-49.
13. Денисов А. К., Кондрашин Ю. И., Мескина Е. Р. и др. // Леч. врач. - 2003. - № 4. - с. 69.
14. Краснов В. В., Кулова Е. А., Далгушева А. А., Сенягина Н. Е. Иммунореабилитация детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Лечение и профилактика. - 2015. - № 1. - С. 52-55.
15. Ожегов А. М., Симанова Т. В., Цыганок А. В. и др. // Леч. врач. - 2010. - № 6. - с. 1-3.
16. Арестова И. М. // Рецепт. - 2003. - № 4 (30). - с. 61-65.
17. Филатова Н. Г., Макаров И. А., Афанасьев С. С. и др. // Врач. - 2003. - № 11. - с. 62-63.
18. Алешикян А. В., Афанасьев С. С., Савченко Т. Н., Соколов Д. В. Эффективность иммуномодулирующей терапии у женщин с невынашиванием беременности // Лечение и профилактика. - 2015. - № 2. - С. 28-33.
19. Лазарева Т. С., Щеплягина Л. А., Лужушкина Е. Ф. и др. // Рус. мед. журн. - 2009. - № 3. - с. 1-5.
20. Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Лазарева Т. С. // Участковый педиатр. - 2010. - № 2. - с. 7.
21. Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Тюрина Т. К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении): Лекция для врачей. - М., 2009.
22. Римарчук Г. В., Васечкина Л. И., Тюрина Т. К., Кривоусова В. В. // Леч. врач. - 2009. - № 6. - с. 2-4.
23. Филонян Ю. Н. // Consilium medicum. - 2009. - № 1 (Прил.). - с. 58-60.
24. Краснов В. В., Образцова А. П., Кулова А. А. и др. // Рус. мед. журн. - 2009. - № 18. - с. 1-4.
25. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / Под ред. В. А. Алешикяна, С. С. Афанасьева. - М., 2005.
26. Афанасьев С. С. // Врач. - 2001. - № 7. - с. 40-41.
27. Феклисова Л. В., Мескина Е. Р., Галкина Л. А. и др. Оптимизация методов лечения детей с вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии: Медицинская технология. - М., 2010.
28. Феклисова Л. В., Цепинанова Е. Е., Мескина Е. Р. и др. Применение иммунобиологического препарата «Кипферон», суппозитории для вагинального или ректального введения при лечении детей с различной инфекционной патологией: Пособие для врачей. - М., 2009.

