

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АФЛУБИНА® В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Т. И. ГАРАШЕНКО, М. В. МЕЗЕНЦЕВА, Л. И. ИЛЬЕНКО, М. В. ГАРАШЕНКО

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ,  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Н. Ф. ГАМАЛЕИ, МОСКВА

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, профилактика, лечение, афлубин, дети

Вирусные заболевания респираторного тракта являются часто встречающейся патологией у детей, занимая в структуре детских инфекционных заболеваний 80—90%. По данным Федерального ГОСТ статис-

тического наблюдения в 2001 году в РФ зарегистрировали 20,1 млн. случаев инфекционных заболеваний у детей, среди которых грипп и ОРВИ составили 18,3 млн. случаев (91,3%). До настоящего времени сохраняется высокая смертность от гриппа и ОРВИ.

Ежегодный экономический ущерб, наносимый респираторными вирусами, составляет от 2,5 до 3,5 млрд. рублей. Уровни заболеваемости ОРВИ и гриппом в Москве в 1,5—1,8 раза превышают Российские показатели. На долю ОРВИ и гриппа приходится до 30% от всех летальных исходов болезней органов дыхания. Особенно высока летальность среди детей младшего возраста. Ежегодно только в Москве регистрируются от 2,5 до 3,5 млн. больных ОРВИ. На долю детей приходится более половины всех случаев заболевания. Уровни заболеваемости детей в 4—6 раз превышают показатели заболеваемости взрослых [1].

Одной из «групп риска», иницирующей начало сезонного подъема заболеваемости гриппоподобными инфекциями являются школьники как наиболее активная часть детского населения.

Около 200 видов возбудителей являются причиной респираторной патологии. Современные вакцины против гриппа обеспечивают защитный эффект у 80—90% детей, но только в том случае, если антигенная формула вакцины полностью соответствует антигенной формуле эпидемического класса вируса гриппа, при этом, естественно, не защищают от других респираторных вирусов (парагриппа, аденовирусов, РС-вируса, рино- и реовирусов, коронавирусов и т. д.). Поэтому, заболеваемость среди привитых вакциной в осенне-зимний период другими ОРВИ может оставаться достаточно высокой, возможны тяжелые осложнения на фоне аденовирусной, парагриппозной инфекции, РС-вирусов (бронхообструкции) и др. Таким образом, в последние годы значительный интерес представляют препараты неспецифической защиты, которые, повышая уровень неспецифических факторов общей защиты (прежде всего уровень эндогенного интерферона), местной резистентности (S иммуноглобулины, лизоцим, интерферон, пропердин) экстренно способны предотвратить развитие не только гриппа, но и всего спектра респираторных вирусных заболеваний. К таким препаратам относят интерфероны, индукторы интерферонов, бактериальные иммунокорректоры. Важным направлением является применение натуральных лекарственных препаратов для лечения и профилактики, направленное на повышение адаптивного иммунитета организма в эпидемически опасные периоды [2, 3].

В течение последних 4—5 лет, ряд натуральных лекарственных препаратов рекомендуется как средства профилактики ОРВИ в детских коллективах. Однако отсутствуют убедительные данные экспериментального характера, доказывающие противовирусную и интерферон-индуцирующую активность препаратов. Также нет сравнительных открытых рандомизированных ис-

следований по профилактической защищенности натуральных препаратов среди других видов сезонной профилактики ОРВИ у детей-школьников. Данное исследование посвящено решению вышеперечисленных вопросов.

Цель исследования: на основании клинико-иммунологического исследования оценить противовирусную активность препарата «Афлубин®» (Рихард Биттнер АГ, Австрия) и его профилактические возможности в контроле за респираторными вирусами в общеобразовательных детских школьных коллективах.

Задачи исследования:

1. Определить противовирусную активность препарата «Афлубин» в культуре перевиваемых клеток.
2. Провести исследование интерферон-индуцирующей активности афлубина и сравнить его с известными индукторами интерферонов.
3. Проанализировать заболеваемость гриппом и ОРВИ на фоне приема препарата «Афлубин» и сравнить данный показатель с группой детей, не получавших медикаментозной профилактики.
4. Дать сравнительную оценку защищенности, получавших натуральный препарат «Афлубин» и инактивированную вакцину для профилактики гриппа.
5. Сравнить эффективность применения афлубина и индуктора интерферонов.
6. Проанализировать эффективность всего спектра препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ и определить место препарата «Афлубин» среди исследуемых препаратов.

## Материалы и методы исследования

**Исследование противовирусной активности препарата «Афлубин».** Исследования выполнены в отделе интерферонов ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, руководитель — академик РАМН, проф. Ф. И. Ершов. Изучение специфической активности препарата «Афлубин®» (серия № 7351114) проводили *in vitro*. Основной задачей исследований являлась проверка противовирусной и интерферон-индуцирующей активности препарата.

Эксперименты проводились на культуре перевиваемых клеток человека ФЛЭЧ (фибробласты легких эмбриона человека), используемой для титрования ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Клетки в концентрации 200 000 клеток/мл высевались в 96-луночные плоскодонные культуральные планшеты в среде ИГЛА с добавлением 10% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота, глутамин (300 мкг/мл) и антибиотика (100 Ед/мл пеницилина).

Для выявления антивирусного эффекта использовали тест-вирус энцефаломиокардита мышей (ЕМС). В качестве препаратов сравнения использовали индукторы интерферона и антивирусные препараты: «Ридостин» (НПО «Вектор», Россия), «Амиксин» (ЗАО «Лэнс», Россия), «Циклоферон» («Полисан», Россия). Противовирусный эффект оценивался по минимально эффективной концентрации (максимально эффективное разведение) препарата, защищающей 50% клеток от цито-

патогенного действия вируса ЕМС (ЦПД<sub>50</sub>/мл). Противовирусным эффектом считается соединение, подавляющее размножение вируса в культуре клеток на 1,7—2,0 lg. Для определения ЦПД вируса использовали инвертированный микроскоп (фирмы Leitz).

Каждый исследуемый препарат в культуральных планшетах с клетками ФЛЭЧ раститровывали с шагом 1 : 2 в 24 лунках в 3 повторах.

В предварительных экспериментах исследовали токсическое действие исследуемого препарата «Афлубин» и препаратов сравнения в культуре перевиваемых клеток. Выявлено, что афлубин не оказывал токсического действия в исследуемых концентрациях. При этом обнаружено токсическое действие препарата «Амиксин» при концентрациях выше 31,25 мкг/мл (разведение — до 1 : 80) на клетки ФЛЭЧ. Данные по противовирусной эффективности препарата «Афлубин» представлены в таблице 1, показывающие максимально-эффективное разведение (1/160), при котором исследуемый препарат «Афлубин» проявляет противовирусную активность в культуре клеток ФЛЭЧ. Также в таблице 1 представлены данные по параллельному определению антивирусной активности препаратов сравнения.

Таким образом:

1. Выявлено, что исследованный препарат «Афлубин» не токсичен для клеток человека ФЛЭЧ во всех концентрациях.

2. В исследованиях *in vitro* показано, что Афлубин обладает выраженной противовирусной активностью в разведениях до 1/160.

3. Исследуемый препарат «Афлубин» проявлял антивирусную активность подобно известным противовирусным препаратам и индукторам интерферона.

**Исследование интерферон-индуцирующей активности препарата «Афлубин».** Данные по сравнительной интерферон-индуцирующей активности препарата «Афлубин» представлены в таблице 2.

Отмечено, что исследуемый препарат вызывает синтез интерферона в достаточно высоких титрах (160 Ед/мл). Эффективность афлубина сравнима с действием известных индукторов интерферона. Отмеченный факт может также свидетельствовать о противовирусной активности препарата, т.к. интерферон является первой ступенью защиты организма от вирусов.

Таким образом, препарат «Афлубин» обладает интерферониндуцирующей активностью, вызывая *in vitro* синтез интерферона в высоких титрах (160 Ед/мл), сравнимой с действием препарата «Амиксин» и превышающей в 20—40 раз эффект препаратов «Ридостин» и «Циклоферон».

### Результаты клинико-эпидемиологического исследования и их обсуждение

**Профилактическая эффективность препарата «Афлубин» при ОРВИ у детей-школьников.** Открытое сравнительное рандомизированное исследование, в котором участвовало 325 детей, получавших различ-

**Таблица 1.** Противовирусный эффект препарата «Афлубин<sup>®</sup>» на модели культуры клеток человека ФЛЭЧ

Препараты		Противовирусный эффект (разведение*; мкг/мл**)
Название (исходная концентрация)	Начальное разведение	
Афлубин	1/10	> 1/160*
Ридостин (1,0 мг/мл)	1/2	1/8* 125,0**
Амиксин (2,5 мг/мл)	1/10	1/80—1/640 (токс. > 31,2 мкг/мл) 31,25—3,91
Циклоферон (6,0 мг/мл)	1/2	1/4 1500,0

\* — указано максимальное разведение, до которого наблюдается противовирусный эффект (ЦПД<sub>50</sub>/мл); \*\* — указана минимальная концентрация, с которой наблюдается противовирусный эффект (ЦПД<sub>50</sub>/мл); токс. — препарат токсичен.

ные схемы плановой профилактики ОРВИ, проводилось на базе общеобразовательной школы здорового ребенка № 1071 ЮЗАО г. Москвы (директор школы Щербо И. Н.), в декабре 2004 года. Препарат «Афлубин» получали 30 детей-школьников 2 классов (по 15 человек в классе в сравнении с 10—15 детьми, получившими другие схемы профилактики или без нее). Схема приема данного препарата составляла: 5 капель, разведенных в одной столовой ложке воды, два раза в сутки (до начала занятий и в конце последнего урока).

В соответствии с третьей задачей проведена сравнительная оценка профилактической эффективности афлубина у 30 детей в сравнении с детьми, не получавшими медикаментозной профилактики (80 детей).

Результаты профилактической эффективности афлубина приведены в таблице 3.

**Таблица 2.** Интерферон-индуцирующая активность препарата «Афлубин<sup>®</sup>»

Препараты		Титр интерферона (Ед/мл)
Название (исходная концентрация)	Начальное разведение	
Афлубин	1/10	160
Ридостин (1,0 мг/мл)	1/2	8
Амиксин (2,5 мг/мл)	1/10	640
Циклоферон (6,0 мг/мл)	1/2	4

**Таблица 3.** Эффективность профилактики гриппа и ОРВИ препаратом «Афлубин<sup>®</sup>» в сравнении с детьми, не получавшими медикаментозной терапии

Название препарата	Кол-во обследованных детей	Общее число заболевших (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Общее число пропущ. дней по болезни
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	
Афлубин	30	5 (16,6%)	—	—	5 (100%)	26	26
Не получавшие профилактику	80	46 (57,5%)	27 (58,7%)	184	19 (41,3%)	96	280

Анализируя эффективность профилактики гриппа и ОРВИ препаратом «Афлубин», следует отметить, что в период эпидемии, из получавших данный препарат заболело только 16,6% детей (5 человек), тогда как в группе школьников, не получавших профилактику, заболело 57,5%.

У детей, получавших афлубин, течение заболевания было легким в 100% случаев. Более половины детей (57,5%), не получивших профилактики, перенесли грипп и ОРВИ в тяжелой форме, среднее количество пропущенных дней по болезни на всю группу обследованных составило 6 дней.

Интересной является информация по сравнительной эффективности профилактики гриппа и ОРВИ препаратом «Афлубин» и инактивированной вакциной для профилактики гриппа «Гриппол». Данные представлены в таблице 4, из которой видно, что заболеваемость на фоне специфической вакцины против гриппа и препаратом «Афлубин» находятся, практически, в равных соотношениях (19 и 16,6% соответственно). При этом у больных, получавших афлубин, не отмечено тяжелых форм заболевания.

Среди препаратов неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа доминирующее место занимают индукторы интерферонов. В качестве препарата сравнения был использован «Циклоферон». Данные по сравнительной эффективности действия циклоферона и афлу-

бина представлены в таблице 5, из которой видно, что заболеваемость гриппом и ОРВИ на фоне афлубина была на 5,4% ниже, чем при использовании индуктора интерферона. В случае заболевания афлубин обеспечивал более легкое его течение, что выражалось в отсутствии среднетяжелых и тяжелых форм (на фоне циклоферона в 18,2% случаев развивалась тяжелая форма заболевания, в 9,1% — среднетяжелая) и существенном сокращении (более чем в 2 раза) суммарного количества дней, пропущенных по болезни, по сравнению с химиопрепаратом индуктором интерферона.

Полученные данные косвенным образом подтверждают результаты экспериментального исследования, полученные на культуре клеток по интерферон-индуцирующей активности афлубина, которая оказалась в 40 раз выше, чем у индуктора интерферона химического происхождения, использованного в качестве препарата сравнения.

Суммарная эффективность комплексного натурального препарата «Афлубин» и различных вариантов защиты против гриппа и ОРВИ в период пика заболеваемости представлена в таблице 6.

Из приведенных данных видно, что медикаментозная профилактика не только снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ, но и позволяет снизить количество тяжелых форм заболеваний. При этом происходит снижение общего количества пропущенных по болезни дней, что говорит об эффективности применяемых препаратов и необходимости их приема в период подъема заболеваемости.

Таким образом, афлубин в ряду препаратов с доказанной противовирусной активностью занимает одно из ведущих мест. Защищенность высокая, заболеваемость на фоне афлубина сравнима с пациентами, получившими специфическую вакцинацию от гриппа. Натуральный лекарственный препарат «Афлубин» по профилактической активности в отношении гриппа и ОРВИ не уступает, а иногда и превосходит химиопрепараты индукторы интерферонов, снижая заболеваемость до 16,6%, не имеет побочных эффектов.

### Заключение

Таким образом, следует отметить, что препарат «Афлубин<sup>®</sup>» (Рихард Биттнер АГ, Австрия), ока-

**Таблица 4.** Сравнительная эффективность специфической вакцинопрофилактики и неспецифической профилактики препаратом «Афлубин<sup>®</sup>» гриппа и ОРВИ

Название препарата	Кол-во обследованных	Общее число заболев. (%)	Тяжелая форма	Легкая форма
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во детей (% от заболев.)
Инактивированная вакцина (Гриппол)	115	22 (19%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)
Афлубин	30	5 (16,6%)	—	5 (100%)

**Таблица 5.** Сравнительная оценка эффективности против гриппа и ОРВИ препаратов «Циклоферон» и «Афлубин<sup>®</sup>»

Название препарата	Кол-во обследованных детей	Общее число заболевших (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Общее число пропущ. дней по болезни
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	
Афлубин	30	5 (16,6%)	—	—	5 (100%)	26	26
Циклоферон	50	11 (22%)	2 (18,2%)	21	8 (72,7%)	35	56

**Таблица 6.** Заболеваемость гриппом и ОРВИ при различных способах профилактики во время эпидемии гриппа в сезон 2004—05 гг.

Название препарата	Кол-во обследованных детей	Общее число заболевших (%)	Тяжелая форма		Легкая форма		Общее число пропущ. дней по болезни
			Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	Кол-во детей (% от заболев.)	Кол-во пропущ. дней по болезни	
Афлубин	30	5 (16,6%)	—	—	5 (100%)	26	26
Инактивированная вакцина (Гриппол)	115	22 (19%)	3 (13,6%)	12	19 (86,4%)	86	118
Индуктор интерферона (Циклоферон)	50	11 (22%)	2 (18,2%)	21	8 (72,7%)	35	56
Не получавшие профилактику	80	46 (57,5%)	27 (58,7%)	184	19 (41,3%)	96	280

зал высокую эффективность при плановой профилактике по защите детей в массовых общеобразовательных школах от гриппа и ОРВИ.

Заболеваемость, по сравнению с группой детей, не получавших профилактических препаратов, уменьшилась в 3,46 раз. Среднее количество пропущенных дней по болезни на фоне приема препарата уменьшилось в 4 раза. На фоне приема афлубина не зарегистрированы тяжелые формы заболевания. Тогда как у детей, не получавших профилактику они отмечались в 57,5%, а у детей вакцинированных против гриппа — в 19% случаев. Высокая эффективность, отсутствие противопоказаний и побочных реакций способствуют широкому применению афлубина у детей.

Комплексное исследование противовирусной и интерферониндуцирующей активности препарата «Афлубин» в культуре перевиваемых клеток человека *in vitro* показало:

1. Выявлено, что исследованный препарат «Афлубин» не токсичен для клеток человека ФЛЭЧ во всех концентрациях.

2. В исследованиях *in vitro* показано, что афлубин обладает выраженной противовирусной активностью в разведениях до 1/160.

3. Исследуемый натуральный препарат «Афлубин» проявлял антивирусную активность подобно известным

противовирусным препаратам и индукторам интерферона химического происхождения.

4. Показано, что афлубин обладает интерферониндуцирующей активностью, вызывая *in vitro* синтез интерферона в высоких титрах (160 Ед/мл), сравнимой с действием препарата амиксин и превышающей в 20—40 раз эффект препаратов «Ридостин» и «Циклоферон».

«Афлубин», показавший свои высокие противовирусные и интерферониндуцирующие свойства в эксперименте на культуре клеток и обеспечивший высокую защиту против ОРВИ при клинических исследованиях, может быть рекомендован к применению у детей в качестве препарата выбора среди неспецифических средств для защиты против острых респираторных вирусных инфекций в предэпидемический и эпидемический период как средство плановой и экстренной профилактики ОРВИ и гриппа.

### Литература:

1. Материалы центра Госсанэпиднадзора в г. Москве, 2002 г.
2. Учайкин В. Ф. Профилактика гриппа и ОРЗ сочетанным введением вакцины и бактериального лизата / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева // Детские инфекции. — 2003. — № 2. — С. 66—71.
3. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации // Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, А. В. Чебуркин, И. Н. Захарова. — М., 2001.