С.А. Крамарев, Л.В. Закордонец, В.В. Евтушенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
А.Н. Толстанова, Национальный университет им. Тараса Шевченко, г. Киев

Эффективность использования препарата Афлубин в комплексной терапии детей с ОРВИ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей являются наиболее распространенными острыми заболеваниями в мире. Почти 90% населения как минимум один раз в году переносят ОРИ. В Украине ежегодно гриппом и ОРИ болеют от 5,5 до 8,6 млн человек. Максимальная частота этих заболеваний наблюдается у детей раннего и младшего возраста, достигая 10-12 эпизодов в год [1]. В 80-95% случаях ОРИ вызываются вирусами: аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, вирусами гриппа, парагриппа, риновирусами, бокавирусами, метапневмовирусами [2].

С.А. Крамарев

Возможности этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) ограничены, так как на сегодняшний день препараты прямого противовирусного действия разработаны только против вируса гриппа (римантадин, озелтамивир, занамивир). Лечение ОРВИ, как правило, сводится к назначению симптоматических средств, призванных облегчить течение болезни. При этом эффективность некоторых препаратов, например большинства растительных, не подтверждена, а применение комбинированных противопростудных средств не рекомендуется в педиатрической практике. Кроме того, риск развития побочных реакций при применении симптоматических средств достаточно высок и они входят в ведущую двадцатку субстанций, приводящих к смерти детей до 5 лет [3].

В этой связи в последние годы заметно возрос научно-практический интерес к применению препаратов природного происхождения, которые имеют высокий профиль безопасности и доказанный терапевтический эффект при ОРВИ. Среди представленных на фармацевтическом рынке препаратов, рекомендуемых для лечения ОРВИ, заслуживает внимания препарат Афлубин компании «Рихард Биттнер ГмбХ» (Австрия). Он представляет собой комплексный препарат, в состав которого входят Gentiana (горечавка), Aconitum (борец), Bryonia (переступень белый), Ferrum phosphoricum (фосфат железа), Acidum sarcolacticum (молочная кислота) в низких и средних гомеопатических разведениях.

Целью настоящей работы было изучение эффективности и безопасности использования препарата Афлубин в комплексной терапии ОРВИ у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 75 детей с ОРВИ средней степени тяжести в возрасте от 6 мес до 17 лет, которые проходили лечение в клинике детских инфекционных болезней при городской детской клинической инфекционной больнице г. Киева. Учитывая особенности иммунного ответа на внедрение вируса в различные возрастные периоды, всех детей, находящихся под наблюдением, разделили на две возрастные группы: с 6 мес до 4 лет и старше 4 лет. В каждой возрастной группе выделяли основную группу, которая с первого дня госпитализации получала препарат Афлубин в возрастной дозе до 8 раз в сутки в течение первых двух дней, затем – 3 раза в день до полного выздоровления, и группу контроля, которая получала только симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, муколитики, деконгестанты, антигистаминные препараты). Дополнительно для сравнения в старшей возрастной группе выделили пациентов, которые в качестве противовирусной терапии получали индуктор интерферона (ИФН) кислоту акридонуксусную в возрастной дозе в 1, 2, 4, 6-й дни лечения. Таким образом, всего под наблюдением находилось пять групп:

1 группа – дети в возрасте от 6 мес до 3 лет 11 мес, которые с первого дня госпитализации получали препарат Афлубин в каплях;

2 группа – дети в возрасте от 6 мес до 3 лет 11 мес, которые получали только симптоматическую терапию;

3 группа – дети старше 4 лет, которые с первого дня госпитализации получали препарат Афлубин в таблетках;

4 группа – дети старше 4 лет, которые с первого дня госпитализации получали акридонуксусную кислоту в таблетках;

5 группа – дети старше 4 лет, которые получали только симптоматическую терапию.

Этиологическая расшифровка ОРВИ проводилась с помощью реакции иммунофлуоресценции и/или полимеразной цепной реакции. Распределение детей по этиологии ОРВИ приведено в таблице 1.

Разница между группами наблюдения по таким показателям, как этиология заболевания, возраст, пол, была недостоверной ($p>0,05$).

В ходе наблюдения оценивали продолжительность сохранения и выраженность основных клинических симптомов ОРВИ: лихорадки, заложенности носа, ринореи, боли в горле, гиперемии слизистых ротоглотки, кашля, головной боли, боли в мышцах, слабости. Выраженность симптомов оценивали с помощью 4-балльной вербальной шкалы: 0 – отсутствие признака, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом умеренно выражен, 3 – симптом сильно выражен. Также в 1-й и 3-й день нахождения больного в стационаре собирали образцы слюны для определения уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), α-ИФН и γ-ИФН методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием соответствующих тест-систем.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием непараметрического критерия U Манна-Уитни, углового преобразования Фишера φ, коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении все дети имели типичную симптоматику ОРВИ в виде проявлений интоксикационного и катарального синдромов. При этом выраженность основных симптомов заболевания у детей в группах наблюдения практически не различалась ($p>0,05$) (табл. 2). К 3-му дню наблюдения у детей 1 группы по сравнению со 2-й достоверно уменьшалась выраженность гиперемии слизистых ротоглотки, слабости и кашля ($p<0,05$). К 5-му дню наблюдения у детей 1 группы все симптомы ОРВИ исчезли, а во 2 группе к этому периоду у 3 (20%) пациентов сохранялась субфебрильная температура, у 5 (33,3%) – слабость, заложенность носа и кашель, у 8 (53,3%) участников выявлялась незначительная гиперемия слизистых ротоглотки. На 3-й день приема таблетированной формы Афлубина у пациентов 3 группы по сравнению с 4 и 5 группами достоверно снижалась выраженность всех симптомов ОРВИ ($p<0,05$) (табл. 2). К 5-му дню лечения все дети 3 группы клинически выздоравливали, а у части детей 4 и 5 группы симптомы ОРВИ сохранялись: у 4 (26,7%) детей 4 группы и у 10 (66,7%) – 5 группы выявлялась слабовыраженная гиперемия слизистых ротоглотки, заложенность носа сохранялась у 4 (26,7%) пациентов 4 группы и у 5 (33,3%) – 5 группы, субфебрилитет – у 3 (20%) детей 4 группы и у 4 (26,7%) – 5 группы. Также 1 (6,7%) ребенка 4 группы все еще беспокоили кашель, ринит и слабость. В 5 группе к 5-му дню наблюдения головная боль была у 2 (13,3%) детей, кашель – у 3 (20,0%), слабость – у 5 (33,3%), ринит – у 6 (40,0%) наблюдаемых. Таким образом, на фоне приема Афлубина уже к 3-му дню терапии у всех детей достоверно уменьшалась выраженность основных симптомов заболевания, а к 5-му дню лечения все симптомы ОРВИ исчезали, чего не наблюдалось в группах сравнения.

У детей на фоне приема препарата Афлубин по сравнению с группами контроля во всех возрастных группах на 1-2 дня сокращалась длительность лихорадки, слабости, гиперемии слизистых ротоглотки, ринита ($p<0,01$). Кроме этого, у детей старше 4 лет достоверно снижалась длительность сохранения заложенности носа и боли в горле ($p<0,01$), а у детей младшего возраста – длительность кашля ($p<0,05$). При оценке эффективности применения препарата Афлубин по сравнению с акридонуксусной кислотой было установлено, что у детей, которые принимали Афлубин, сокращалась в среднем на сутки длительность периода лихорадки, слабости, миалгии, гиперемии слизистых ротоглотки, боли в горле, заложенности носа, ринита ($p<0,01$). В ходе лечения ОРВИ бронхит развился у 4 детей 2 группы (разница по сравнению с 1 группой достоверна, $p<0,05$) и у 2 – 5 группы. У детей, которые принимали Афлубин и акридонуксусную кислоту, осложнений ОРВИ за время наблюдения выявлено не было.

В нашем исследовании уровни sIgA в слюне при первом исследовании колебались от 8,3 до 120,0 мг/л у детей раннего возраста и от 4,8 до 231,8 мг/л – у детей старше 4 лет. У всех детей исходные значения sIgA были ниже показателей здоровых доноров соответствующего возраста [4].

К 3-му дню приема Афлубина у детей первых 4 лет жизни уровень sIgA повысился на 131,5% (в 2,3 раза, $p<0,05$) и у 3 (20%) пациентов соответствовал показателям здоровых доноров. У пациентов старшего возраста, которые получали Афлубин, уровень sIgA в динамике увеличился на 60,4% (в 1,6 раз, $p<0,05$) и к 3-му дню наблюдения у 7 (46,7%) детей соответствовал показателям здоровых доноров. В группах контроля у детей первых 4 лет жизни уровень sIgA в слюне к 3-му дню наблюдения повысился на 13,3%, а у детей старшего возраста снизился на 20,3% (рис.). На фоне приема

Таблица 1. Распределение детей по этиологии ОРВИ

Этиология	Группы наблюдения				
	1	2	3	4	5
Грипп А, n	4	3	5	4	4
Парагрипп, n	5	4	4	3	4
Аденовирус, n	1	2	1	3	2
РС-вирус, n	1	2	-	-	1
Неуточненной этиологии, n	4	4	5	5	4
Всего	15	15	15	15	15

Таблица 2. Длительность сохранения основных симптомов заболевания у детей с ОРВИ (дни)

Симптомы	Группы наблюдения				
	1	2	3	4	5
Лихорадка	2,6±0,58*	3,8±0,9*	2,5±0,56#^	3,5±1,1#	3,7±0,95^
Головная боль	0,8±0,8	1,3±1,35	1,9±0,5	2,4±1,08	2,5±1,5
Слабость	2,0±0,5*	3,6±1,3*	2,1±0,2#^	3,2±0,6#	3,8±1,1^
Миалгия	0,58±0,3	0,3±0,5	1,3±0,6#	2,0±1,0#	1,4±1,8
Катар слизистых	2,8±0,6*	5,6±0,7*	3,1±0,4#^	4,0±0,57#&	5,1±0,9^&
Боль в горле	0,75±1,0	1,06±1,4	1,7±0,8#^	2,9±0,8#	2,8±1,2^
Заложенность носа	2,0±0,68	3,0±2,3	1,5±0,8#^	3,2±1,1#	3,6±1,7^
Ринит	2,25±0,9*	3,8±1,8*	0,8±0,6#^	2,6±1,3#&	4,0±1,6^&
Кашель	1,5±1,3*	3,3±2,75*	1,6±0,7	1,9±1,9	2,2±2,1

* Разница между 1 и 2 группами достоверна ($p<0,05$); # разница между 3 и 4 группами достоверна ($p<0,05$);
^ разница между 3 и 5 группами достоверна ($p<0,01$); & разница между 4 и 5 группами достоверна ($p<0,05$).

уровень sIgA в динамике практически не изменялся: 63,9 мг/л – при поступлении и 68,6 мг/л – на 3-й день. Ни у кого среди детей групп контроля и на фоне кислоты акридонуксусной уровень sIgA к 3-му дню наблюдения не восстановился до показателей здоровых доноров. Таким образом, на фоне приема Афлубина у детей с ОРВИ в динамике достоверно увеличивался синтез sIgA в слюне во всех возрастных группах ($p<0,05$).

Данные по исследованию уровня ИНФ в слюне у детей с ОРВИ приведены в таблице 3.

В нашем наблюдении отмечалась тенденция к повышению средних значений уровней ИНФ у детей раннего возраста по сравнению с соответствующими показателями у детей старше 4 лет ($p>0,05$) (табл. 3). В группах наблюдения уровни α-ИНФ у 26,7% пациентов превышали верхние границы α-ИНФ в группе здоровых детей, а у 66,7% были ниже показателей здоровых детей [5]. В динамике уровень α-ИНФ на фоне приема Афлубина увеличился на 7,8% среди пациентов младшего возраста и на 6,2% – старшего возраста, а в контрольных группах, получавших только симптоматическую терапию, снизился соответственно на 62,4 и 11,2% (табл. 3). При приеме акридонуксусной кислоты содержание α-ИНФ повысилось на 15,4%. Нормализация показателей α-ИНФ к 3-му дню наблюдения отмечалась у 4 (26,7%) детей в группах, которые получали Афлубин и акридонуксусную кислоту, но отсутствовала у получающих только симптоматическую терапию. В динамике наблюдения уровень γ-ИФН повышался более интенсивно, чем α-ИНФ: на 26,2% – у детей первой группы, на 72,4% – третьей, на 31,0% – четвертой и на 3,25% – у пациентов пятой группы. У детей младше 4 лет на симптоматической терапии уровень γ-ИФН к 3-му дню наблюдения снизился на 17,1%. При сравнении влияния Афлубина и акридонуксусной кислоты на иммунологические показатели выявлен однонаправленный характер изменений. При этом у детей на фоне приема Афлубина прирост уровня sIgA был выше на 41,2%, γ-ИФН – на 53,0%, а α-ИНФ – меньше на 9,2%.

Уровень sIgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим резистентность организма к инфекциям. Антиадгезивные свойства sIgA лежат в основе его противовирусных, антибактериальных, антиаллергенных свойств. В высоких концентрациях sIgA блокирует прикрепление вируса к клеточной стенке, а в низких – ингибирует внутриклеточную репликацию вируса. Снижение уровня sIgA выявляют у часто болеющих детей, при наличии хронической патологии бронхолегочной системы, после сильной физической нагрузки, в условиях загрязнения окружающей среды [6]. В нашем исследовании в первые дни ОРВИ все дети имели сниженные уровни sIgA в слюне. На фоне терапии Афлубином уровень sIgA достоверно увеличивался, особенно среди детей раннего возраста, и к 3-му дню лечения у 20-46,7% соответствовал показателям здоровых доноров. Снижение исходно низких показателей sIgA на фоне симптоматической терапии ОРВИ, которое выявляли и другие авторы [7], может свидетельствовать о недостаточности защитной функции местного иммунитета слизистой респираторного тракта и быть одной из возможных причин суперинфекции [7].

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место занимают ИФН. При встрече организма с вирусным агентом именно повышение продукции ИНФ является наиболее быстрой ответной реакцией на заражение. Противовирусные свойства в большей степени выражены у α- и β-ИФН, в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные – у γ-ИФН. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от их исходного уровня. Многие вирусы имеют различные факторы патогенности, которые помогают им преодолевать защитные механизмы макроорганизма [6-8]. Известно, что вирусы гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции способны угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, а аденовирусы имеют сниженную чувствительность к действию ИФН [6, 8, 9]. Синтез ИФН усиливается сразу после контакта клетки с инфекционным агентом. Однако согласно данным Т.А. Чеботаревой (2010) почти у половины детей отмечается сниженная способность к синтезу ИФН на фоне ОРВИ, особенно среди детей раннего возраста. Также у детей первых 4 лет жизни на фоне ОРВИ уже с 3-го дня заболевания уровень ИФН начинает резко снижаться [9], что наблюдалось и в нашем исследовании. Мы выявили, что к 3-му дню наблюдения при использовании симптоматической терапии уровень α-ИФН у детей раннего возраста снижался на 62,4% (при снижении на 11,2% у пациентов старшего возраста), а уровень γ-ИФН – 17,1%. Использование препарата Афлубин способствовало значительному повышению продукции γ-ИФН, особенно у детей старше 4 лет, и незначительно влияло на синтез α-ИФН. В нашем исследовании Афлубин показал более выраженный стимулирующий эффект на синтез γ-ИФН, чем акридонуксусная кислота.

Таким образом, в ходе выполнения работы было выявлено, что ОРВИ у детей развивались на фоне снижения местного иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта, что проявлялось в исходно сниженных уровнях sIgA, α- и γ-ИНФ в слюне. Добавление препарата Афлубин сопровождалось увеличением синтеза sIgA, α- и γ-ИФН. При этом у детей раннего возраста повышался преимущественно уровень sIgA, а у детей старшего возраста – уровни γ-ИФН и sIgA. Использование в качестве противовирусной терапии акридонуксусной кислоты сопровождалось умеренным повышением уровня γ-ИФН и практически не влияло на синтез sIgA. В группах наблюдения исчезновение клинических проявлений ОРВИ опережало нормализацию иммунологических показателей в слюне.

Побочных реакций и осложнений, связанных с приемом препарата Афлубин, за время наблюдения выявлено не было.

Таблица 3. Показатели интерферонового статуса в слюне у детей с ОРВИ

Показатель		Группы наблюдения				
		1	2	3	4	5
α-ИФН, пг/мл	А	207,6±230,1	205,6±131,6	90,2±91,1	107,7±124,0	101,5±118,3
	Б	223,8±282,8	126,6±113,1	95,8±253,6	124,3±157,0	91,3±121,7
γ-ИФН, пг/мл	А	72,6±54,9	75,3±57,5	34,4±24,4*	39,4±25,4	40,2±27,9
	Б	91,6±60,1	64,3±52,8	59,3±31,8*	51,6±43,2	41,5±31,1

А – при поступлении, Б – на 3-й день терапии.
* Разница между обследованием в 1-й и 3-й день наблюдения достоверна, $p<0,05$.

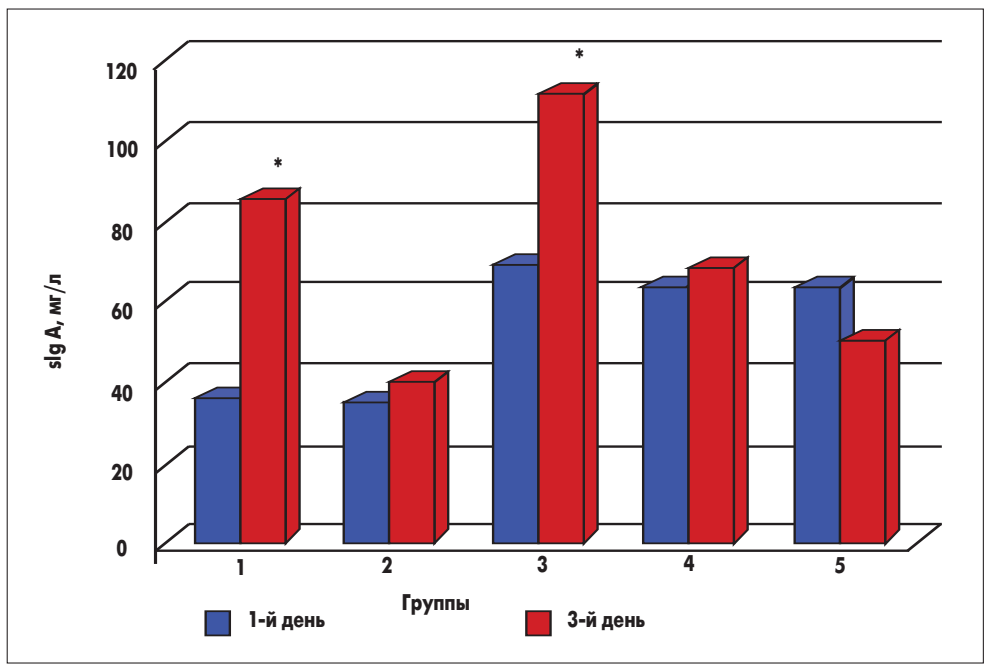

Рис. Уровни sIgA в слюне у детей с ОРВИ

*Разница между первичным и повторным обследованием достоверна, $p<0,05$.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Р. с. МЗ Украины № UA/10018/01/01 от 18.09.2014 г., № UA/1952/02/01 от 23.02.2012 г.

Состав. 1 таблетка содержит Gentiana D1 3,6 мг; Aconitum D6 37,2 мг; Bryonia D6 37,2 мг; Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг; Acidum sarcolacticum D12 37,2 мг. 100 мл раствора содержит Gentiana D1 1 мл; Aconitum D6 10 мл; Bryonia D6 10 мл; Ferrum phosphoricum D12 10 мл; Acidum sarcolacticum D12 10 мл.

Фармакотерапевтическая группа. R05X. Прочие препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях.

Показания. Профилактика и лечение гриппа и простуды (ОРВИ), в комплексном лечении воспалительных и ревматических заболеваний с болью в суставах.

Побочные эффекты. В единичных случаях у лиц с гиперчувствительностью на любой компонент препарата возможны аллергические реакции.

Категория отпуска. Без рецепта.

Производитель. Richard Bittner, Австрия.

Полная информация находится в инструкции для медицинского применения.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования было установлено, что при добавлении препарата Афлубин в комплексную терапию детей с ОРВИ на 1-2 дня сокращалась длительность сохранения основных проявлений заболевания: лихорадочного периода, слабости, гиперемии слизистых ротоглотки, ринита, заложенности носа, кашля, боли в горле.

2. Выраженность основных симптомов ОРВИ при приеме препарата Афлубин достоверно снижалась уже к 3-му дню терапии; к 5-му дню наблюдения эти симптомы исчезали.

3. Иммуномодулирующая активность препарата Афлубин при ОРВИ проявлялась в увеличении синтеза sIgA в слюне у детей во всех возрастных группах и γ-ИФН – у детей старше 4 лет.

4. Учитывая клиническую и иммунологическую эффективность, отсутствие побочных реакций, препарат Афлубин можно рекомендовать для лечения детей с ОРВИ.

Литература

1. Feverish illness in children assessment and initial management in children younger than 5 years. Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. – 2007. – Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
2. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами//Практическая медицина. – 2012. – № 7.
3. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the Common Cold in Children and Adults//Am. Fam. Physician. – 2012. – № 15. – Vol. 86 (2). – P. 153-159.
4. Кетлинский С.А. Отчет о результатах изучения препарата Альгирем у детей с гриппом и ОРВИ / С.А. Кетлинский. – СПб. Институт гриппа, 2004. – Библиогр.: С. 170-174.
5. Иощенко Е.С., Бимбас Е.С., Козлова С.Н. Способ прогнозирования кариозного процесса у детей // Патент RU 2413230.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 350 с.
7. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торшхоева Л.Б., Короид Н.В., Мозжухина М.В. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (Виферон) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста//Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №3. – С. 6-14.
8. Vareille M., Kieninger E., Edwards M. R., Regamey N. The Airway Epithelium: Soldier in the Fight against Respiratory Viruses//CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS. – 2011. – Vol. 24, No. 1. – P. 210-229.
9. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. Эффективность Виферона в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей// Новости медицины и фармации. – 2010. – № 2 (307).