

УДК:616.921.5-084:615.322

Абатуров А.Е., Высочина И.Л.
Днепропетровская медицинская академия, Днепропетровск, Украина

Abaturov A., Vysochina I.
Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

Лечение и профилактика гриппа с использованием биофлавоноидов

Treatment and prevention of influenza with the use
of bioflavonoids

Резюме

На основании аналитического обзора литературы представлены данные об эффективности и безопасности применения биофлавоноидов (лекарственный препарат Протефлазид в виде капель и сироп Иммунофлазид) в схеме лечения и профилактики гриппа. Проанализированные в этой работе научные публикации свидетельствуют об этиологически и патогенетически обоснованном назначении Протефлазида, механизм противогриппозного действия которого основан на угнетении репродукции вирусов гриппа, в том числе пандемического штамма A/FM/1/47/H1N1/ за счет механизма ингибирования нейраминидазной активности, индукции синтеза интерферона.

Ключевые слова: грипп, дети, флавоноиды, лечение, профилактика.

Abstract

Based on the analytical review of the literature presented data on efficacy and safety of bioflavonoids (drug Proteflazid as a drops and syrup Immunoflazid) in the scheme of treatment and prevention of influenza. Analyzed in this paper scientific publications testify to the etiology and pathogenesis Sound appointment Proteflazid mechanism influenza action is based on inhibition of the reproduction of the viruses of influenza including pandemic A/FM/1/47/H1N1/ by inhibition mechanism of neuraminidase activity of interferon synthesis induction.

Keywords: influenza, children, flavonoids, treatment, prevention.

В истории жизни человечества наиболее распространенным заболеванием является грипп. Первая официальная ссылка с описанием гриппоподобного заболевания найдена в трудах Гиппократ (412 год до н.э.), следующее сообщение о гриппоподобной эпидемии найдено в работах римского историка Тита Ливия, что соотносится с 212 г. до н.э., подобные вспышки болезни у людей были зафиксированы в литературных источниках 1173 г. издания, при этом первая документально подтвержденная пандемия гриппа, унесшая много жизней, имела место в 1580 г.

Первым европейцем, попытавшимся детально описать механизм развития гриппа, был доктор Джон Киз (Англия, XVI век); самая страшная пандемия гриппа за всю историю человечества – это Испанский грипп (фр. La Grippe Espagnole, или исп. La Pesadilla), который за 18 месяцев сезона 1918–1919 гг. унес жизни 50–100 млн человек, что составило 2,6–5,2% населения Земли, при этом было заражено около 400 млн людей, или более 20% населения всей планеты [9].

За последнее столетие в разных странах мира, вне зависимости от уровня их экономического развития, по официальным статистическим отчетам, совокупный удельный вес гриппа, вместе с острыми респираторными вирусными инфекциями, стабильно составляет до 90% в структуре инфекционных болезней человека, что обуславливает постоянный научный, профессиональный, экономический, социальный и бытательский интерес к данной проблеме.

Существует много терминологических формулировок гриппа, основная сущность которых заключается в том, что грипп (от *grippe*, *grippen* – «схватить», «резко сжать») – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое различными типами вирусов гриппа и протекающее с развитием интоксикации и поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи. По протоколам ВОЗ, грипп – это острая вирусная инфекция, легко распространяемая от человека человеку; грипп циркулирует во всем мире, и им может заболеть любой человек из любой возрастной группы; грипп вызывает ежегодные сезонные эпидемии, пик которых в районах с умеренным климатом приходится на зиму; грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, которая вызывает тяжелые заболевания и приводит к смертельным исходам в группах населения повышенного риска и, наконец, эпидемия гриппа может оказывать негативное воздействие на экономику в связи со снижением производительности трудовых ресурсов и создавать чрезмерную нагрузку для служб здравоохранения. Во время сезонных эпидемий в мире, по оценкам ВОЗ, от гриппа ежегодно умирают от 250 до 500 тыс. человек, а в некоторые эпидемии число смертей может достигать миллиона.

Возбудитель гриппа – РНК – геномный вирус рода *Influenzavirus* семейства *Orthomyxoviridae*, классификационно представлен тремя основными типами – грипп типа А был изучен и описан в период 1931–1936 гг. группой исследователей из разных стран – В. Смит, К. Эндриус, П. Лейдлоу, А.А. Смородинцев, Л.А. Зильбер и др.; в 1940 г. учеными Т. Френсисом и Т. Меджиллом верифицирован грипп типа В; и, наконец, грипп типа С идентифицирован Р. Тейлором в 1947 г. [7, 8, 9].

Внешняя оболочка вируса гриппа состоит из двух основных гликопротеидов, один из которых обладает гемагглютинирующей (H), а другой – нейраминидазной активностью (N). Поверхностные антигены вирусов гриппа – гемагглютинин и нейраминидаза играют важную роль в формировании иммунного ответа организма при гриппе. Гемагглютинин обеспечивает способность вируса присоединяться к клетке, а нейраминидаза отвечает, во-первых, за способность вирусной частицы проникать в клетку-хозяина и, во-вторых, за способность вирусных частиц выходить из клетки после размножения. Внутренние белки, окру-

жающие РНК, составляют S-антиген и определяют тип вируса (А, В или С), поверхностные антигены – гемагглютинин и нейраминидаза – составляют V-антиген и определяют вид (подтип) вируса (например, H1N1 и др.) [7, 8].

Особенность вирусов гриппа – их способность к антигенной изменчивости. Она может реализовываться путем «дрейфа» (частичная изменчивость антигенных детерминант) или «шифта» (полное замещение фрагмента генома, кодирующего синтез гемагглютинина или нейраминидазы). Наиболее часто «дрейф» происходит у вируса гриппа типа А, но встречается и у типа В. Антигенный «шифт» – специфическая особенность вируса гриппа типа А, приводящая к появлению его новых подтипов. Высокая изменчивость вирусов гриппа объясняет непредсказуемость эпидемий заболевания. Вирус типа С менее изменчив и вызывает лишь небольшие эпидемические вспышки. Сегодня изучены и известны более 2000 антигенных вариантов вируса гриппа.

После описания гриппа Э. Паскье в 1403 г. прошлого века было официально зарегистрировано 18 пандемий гриппа [7]. Шифтовые варианты вируса гриппа А, которые формировали эпидемии у человека в IX–XX–XXI вв., представлены в таблице.

Вызвав пандемию в 2009 г., вирус А(H1N1) [7, 8, 9] сегодня продолжает циркулировать в человеческой популяции как один из вирусов сезонного гриппа. По официальным данным Министерства здравоохранения Украины, с начала эпидемического сезона 2015–2016 гг. в Украине зарегистрировано более 3,2 млн пациентов с гриппом и ОРВИ, что составило 8,3% населения, при этом из общего количества заболевших 62,8% составляют дети в возрасте до 17 лет. В целом заболеваемость гриппом и ОРВИ сейчас на 41,4% выше уровня аналогичного периода прошлого эпидемического сезона. С начала текущего эпидемического сезона на сегодняшний день зарегистрировано 220 лабораторно подтвержденных летальных случаев от гриппа (34 случая идентифицированы как вирус гриппа А нетипичный; 2 случая – вирус гриппа типа В; 183 случая – вирус гриппа H1N1 (свиной грипп)), среди умерших – трое детей до 17 лет и одна беременная женщина. По официальным данным

Шифтовые варианты вируса гриппа А, которые в XIX–XX–XXI вв. формировали эпидемии в человеческой популяции

Год	Подтип	Распространение
1889–1890	H2N8	Тяжелая эпидемия
1900–1903	H3N8	Умеренная эпидемия
1918–1919	H1N1	Тяжелая пандемия (Испанский грипп), летальность от 50 до 100 млн человек
1933–1935	H1N1	Средняя эпидемия
1946–1947	H1N1	Средняя эпидемия
1957–1958	H2N2	Тяжелая пандемия (Азиатский грипп), около 2 млн летальных исходов
1968–1969	H3N2	Умеренная пандемия (Гонконгский грипп), около 1 млн летальных исходов
1977–1978	H1N1	Умеренная эпидемия, болели дети и взрослые до 25 лет, 300 тыс. умерших
1995–2010	H5N1	Спорадические случаи (Птичий грипп) – несколько тысяч переболевших с 50% летальностью от инфекционных осложнений
2009–2010	H1N1	Умеренная пандемия (Свиной грипп) – летальность в 2009 г. составила от 100 до 400 тыс. человек

в Украине, в разгар сезонного повышения заболеваемости гриппом и ОРВИ ежедневно заболевают десятки тысяч человек, среди которых около половины – дети в возрасте до 17 лет [9].

По сообщению Европейского регионального бюро ВОЗ [9], в нынешнем сезоне около 80% всех вирусов гриппа типа А приходится на H1N1, при этом широкое распространение гриппа было отмечено в Финляндии, Швеции, Швейцарии, Норвегии, Эстонии, Нидерландах, Ирландии, Португалии, Греции, Югославии, Словении, Грузии, Казахстане, Израиле. По данным ECDC, в текущем сезоне в структуре заболеваемости гриппом и ОРВИ в Европе доминирует грипп A(H1N1)pdm09, как и в США, где по данным CDC, в начале календарного 2016 г. частота обращаемости по поводу заболеваемости гриппом и ОРВИ составила 2,2%, а смертность от гриппа – 6,8%.

На современном этапе развития общества эпидемии гриппа [7, 8, 9] наблюдаются почти ежегодно, а их особенность состоит в том, что в эпидемическом процессе одновременно или последовательно могут участвовать два или три представителя гриппозных вирусов (H1N1, H3N2 и В). Пандемии гриппа, вне зависимости от их тяжести, затрагивают значительную часть населения и оказывают существенную нагрузку на систему здравоохранения любой страны мира. Действенным инструментом контроля и унификации лечебно-диагностического процесса в мировой медицине на современном этапе является соблюдение разработанных на основе доказательной медицины протоколов лечения гриппа. В Украине действующим нормативным документом является протокол № 499 Министерства здравоохранения Украины, в рамках рекомендаций которого особое место в лечении гриппа отводится противовирусным препаратам – ингибиторам нейраминидазы, которые избирательно ингибируют активность нейраминидазы вируса гриппа А и В, ответственных за освобождение новых вирусных частиц из инфицированных клеток дыхательных путей [7, 8, 9].

Наличие ряда побочных эффектов у противовирусных препаратов нового поколения – занамивира и озельтамивира – инициирует поиск более безопасного и эффективного препарата для контроля сезонных эпидемий гриппа с достаточной доказательной базой исследований, подтверждающей его способность угнетения репродукции вирусов гриппа А и В за счет механизма ингибирования их нейраминидазной активности как основного требования протокольной медицины сегодняшнего дня, что обусловило проведение аналитического обзора медицинской литературы по выше обозначенной проблеме.

По результатам анализа научных публикаций последних лет, решением поставленной задачи стало подтверждение наличия доказательной базы эффективности и безопасности применения биофлавоноидов (лекарственный препарат Протефлазид в виде капель и сироп Иммунофлазид) в схеме лечения и профилактики гриппа.

Проанализированные нами результаты научных исследований, представленные в периодической печати, свидетельствуют о том, что при гриппе этиологически и патогенетически обоснованным можно считать назначение Протефлазида, механизм действия которого связан с его способностью блокировать нейраминидазную активность вирусов гриппа, что соответствует современным рекомендациям унифици-

рованного протокола лечения гриппа, в котором основным показанием к назначению этиотропной и патогенетической терапии является наличие у рекомендуемых препаратов избирательной ингибиции активности нейраминидаз вирусов гриппа А и В.

В отчете о доклиническом исследовании новых (лекарственных) форм Протефлазида на моделях вирусов гриппа, выполненного в Институте эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины (2006), представлены убедительные доказательства наличия у биофлавоноидов Протефлазида механизма противогриппозного действия, основанного на угнетении репродукции вирусов гриппа за счет механизма ингибиции нейраминидазной активности, индукции синтеза интерферона и ингибиции синтеза РНК ДНК-зависимой РНК-полимеразы фага Т7.

В 2010 г. под эгидой Академии медицинских наук Украины, Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского было проведено изучение фармакодинамических свойств и специфической антивирусной активности на моделях *in vitro* и *in vivo* лекарственного препарата Протефлазид [1, 3]. Было доказано, что флавоноиды, входящие в состав сиропа Иммунофлазид, подавляют репликацию ДНК и РНК-вирусов, в том числе вирусов гриппа и других ОРВИ, как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизм противовирусного действия препарата заключается в ингибировании вирусоспецифических ферментов ДНК-полимеразы, тимидинкиназы и обратной транскриптазы; антигриппозного действия – в подавлении нейраминидазной активности, индукции синтеза эндогенных α - и γ -интерферонов, ингибирования синтеза РНК-вирусов. Усилия действия апоптозиндуцирующих веществ, препарат способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и профилактики возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций [1, 3].

В 2010 г. были проведены исследования по изучению эффективности флавоноидов в отношении пандемического возбудителя гриппа А на модели гриппозной пневмонии у животных. Результаты исследования показали, что препарат в 250 раз снижает инфекционный титр вируса гриппа (H1N1/Калифорния) в ткани легких инфицированных животных [6]. Результатами клинических исследований доказано, что в условиях длительного ежедневного применения Иммунофлазида нет угнетения активности образования ИФН- α и γ , благодаря чему нормализуется иммунный статус пациента [6].

Коллективом авторов Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины вместе с исследователями Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины (2013) в эксперименте выявлено и подтверждено наличие ингибирующего влияния растительного экстракта щучки дернистой (*D. caespitosa* L.) и вейника наземного (*S. epigeios* L.), на синтез РНК- и ДНК-вирусов *in vitro*. Все тест-агенты оказались эффективными ингибиторами репликации РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Вышеуказанные растительные компоненты являются основой препарата Протефлазид, что позволяет говорить о наличии у данного препарата прямых противовирусных свойств [3, 10].

Коллективом авторов Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Государственного агентства по вопросам науки, инноваций и информатизации (Киев, Украина) в 2014 г. был проведен системный анализ эффективности и безопасности применения Иммунофлазида в педиатрии с анализом результатов 12 клинических исследований с участием в них более 800 детей. По результатам аналитического обзора, было подтверждено, что препарат Иммунофлазид сироп в обычных терапевтических дозах оказывает прямое противовирусное действие и вызывает иммуномодулирующий эффект, уменьшает уровень провоспалительных цитокинов, стимулирует Т-хелперную активность, повышает уровень неспецифической защиты, уменьшает развитие оксидативного стресса [10]. При рецидивирующих вирусных инфекциях доказана высокая эффективность повторных курсов терапии Иммунофлазидом.

Клиническая эффективность профилактического применения сиропа Иммунофлазид подтверждена снижением на 1/3 заболеваемости дошкольников гриппом и ОРВИ, минимизацией на 35% количества дней пропусков в детских учреждениях, уменьшением частоты ОРВИ у детей раннего возраста в 2,2–2,3 раза, предупреждением развития тяжелых форм заболевания. Наличие высокого профиля безопасности сиропа Иммунофлазид у детей при его долгосрочном ежедневном применении также отмечена многими авторами [2]. Анализ результатов 30 клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у 2699 детей, проведенный коллективом ученых из Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Госинформнауки Украины, НМАПО им. П.Л. Шупика (Киев, Украина) в 2014 г. также свидетельствует об эффективности и безопасности применения флавоноидов (Протефлазид, Иммунофлазид, Флавозид) у детей [4].

Обобщением результатов систематического обзора, представленного выше, стал вывод о том, что терапевтические эффекты препарата Иммунофлазид дают основание рекомендовать его для широкого применения у детей, больных гриппом и ОРВИ. Иммунофлазид является тем препаратом, который полностью соответствует требованиям профилактики и лечения ОРВИ у детей [2, 5, 11, 12].

Таким образом, биофлавоноиды препаратов Протефлазид и Иммунофлазид могут быть рекомендованы для контроля современных сезонных эпидемий гриппа А в качестве этиотропного и патогенетического препарата как в схемах лечения, так и для профилактики у пациентов, вне зависимости от возраста, с учетом доказательной базы наличия у данных препаратов клинической эффективности и высокого профиля безопасности, а также раскрытия механизма противогриппозного действия, который основан на угнетении репродукции вирусов гриппа за счет механизма ингибирования нейраминидазной активности и возбуждения синтеза интерферона.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Pal'chikovs'ka G., Vasil'chenko O., Platonov M., Starosila D, Porva Yu., Rimar S., Atamanyuk V., Samijlenko S., Ribalko S. (2013) Antivirusni vlastivosti roslinnih flavonoïdiv – ingibitoriv sintezu DNK i RNK [Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of the synthesis of DNA and RNA]. *Biopolymers and cell*, vol. 29, no 2, pp. 150–156.
2. Beketova G., Hajtovich N., Grinevich A. (2014) Immunoflazid v pediatrii: sistemnyj analiz e'fektivnosti i bezopasnosti primeneniya [Immunoflazid in pediatrics: a systematic review of the effectiveness and safety of use]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*, vol. 3, no 07, pp. 141–152.
3. *Zvit pro doklinichne vivchennya novih (likoval'nih) form Proteflazidu na modelyah virusu gripu* (2006) [Report on preclinical study of new (medical) forms of Proteflazid on models of influenza virus]. (in Ukrainian)
4. Kramar'ov S., Grinevich O., Tonkovid O., Vigovs'ka O. (2014) Meta-analiz rezul'tativ klinichnih doslidzhen' efektivnosti flavonoïdiv pri virusnih ta virusno-bakterial'nih zahvoryuvannyah u ditej [Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and Wrubel diseases in children]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 5, no 61, pp. 1–7.
5. Nazarenko, V., Ovchinnikova N. (2009) Dosvid vikoristannya preparatu Immunoflazid u likuvanni ta profilaktiki gripu i gostrih respiratornih infekcij [Experience in the use of the drug Immunoflazid in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 23, no 1, pp.1–2.
6. *Otchet o NIR E'ksperimental'noe izuchenie protivovirusnoj e'fektivnosti preparata Proteflazid v otnoshenii vzbuditelya gripa A (H1N1) na modeli grippoiznoj pnevmonii u zhivotnyh* (2010) [The research report Experimental study of the antiviral efficacy of the drug Proteflazid against the pathogen of influenza A (H1N1) on the model of influenza pneumonia in animals] Ministerstvo zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii, Nauchno-issledovatel'skij Institut gripa. СПб. (in Russian)
7. Kaverin N. (2010) Pandemii gripa v istorii chelovechestva [Flu pandemic in the history of mankind]. Available at: <http://www.polit.ru/article/2011/02/07/pandemia/>.
8. Rybalko S. (2010) Sovremennoe sostoyanie problemy gripa A [Current state of the problem of influenza A]. *Zdorov'ya nacii*, vol. 15, no 3, pp. 169–178.
9. (2016) *Sezonnyj gripp A(H1N1): otvety na glavnye voprosy. Evropejskoe regional'noe bjuro VOZ* [Seasonal influenza A(H1N1): the answers to the main questions. The European regional office of who, January 2016]. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/about-us>.
10. Sokurenko L. (2012) Antitoksichna diya imunoflazidu pri gripi [Toxic effect of monofluid the flu]. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii*, vol. 6, pp. 408–413.
11. Tokarchuk N., Starinec' L. (2012) Vikoristannya Immunoflazidu dlya profilaktiki ta likuvannya gripu i GRVI u ditej pid chas sezonnoho pidvishhennya zahvoryuvanosti [Use Immunoflazid for the prevention and treatment of influenza and ARVI in children during the seasonal rise of morbidity]. *Sovremennaya pediatriya*, vol. 41, no 1, pp. 123–127.
12. Tokarchuk N., Starinec' L. (2012) Dosvid vikoristannya Immunoflazidu v kompleksi likoval'no-profilaktichnih zahodiv pid chas sezonnoho pidvishhennya zahvoryuvanosti na grip ta GRVI [Experience in the use of Anoplasty in the complex of treatment and prophylaxis during seasonal increase in the incidence of influenza and SARS]. *Perinatologiya i pediatriya*, vol. 49, no 1, pp. 1–5.

Поступила / Received: 16.02.2016

Контакты / Contacts: alexabaturov@yandex.ru