



УДК 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

Т. Л. Гридіна

ЛІКУВАННЯ ГРИПУ — ЗАВЖДИ АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

Т. Л. Гридіна

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА — ВСЕГДА АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведены данные, свидетельствующие о необходимости постоянного контроля за количеством заболеваний гриппом и изменчивостью возбудителя с использованием генетических методов исследования, что позволит регистрировать циркуляцию резистентных штаммов. Серотипы таких штаммов являются новыми для иммунной системы человека, поэтому отсутствует коллективный иммунитет к ним. Разработка химиотерапевтических средств для этиотропной терапии гриппа остается актуальной задачей вирусологии и медицины. Специфическая профилактика вакцинами из циркулирующих штаммов может быть эффективным средством только для групп с повышенным риском заболевания. Тактика сочетания вакцинации и применения эффективной этиотропной терапии позволит и в дальнейшем не допускать распространения пандемий гриппа.

Ключевые слова: грипп, изменчивость, вакцинопрофилактика, этиотропная терапия.

UDC 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

T. L. Grydina

INFLUENZA TREATMENT IS ALWAYS IMPORTANT PROBLEM

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents evidence of the need for constant monitoring flu incidence and the variability of the pathogen using genetic methods of research, which will record the circulation of resistant strains. Serotypes circulating strains are often a new to the human immune system. So there is no herd immunity to them. WHO recommends as influenza therapeutic agents of the first line amantadine, remantadin which are effective against the strains of influenza A viruses. Second line drugs are considered neuraminidase inhibitors (zanamivir, oseltamivir) which are effective against influenza viruses A and B. But the vast majority of human isolates of influenza viruses rapidly acquire resistance to remantadin, oseltamivir. The development of new chemotherapeutic agents for the causal treatment of influenza remains relevant task virology and medicine. Specific vaccination with vaccines containing current circulating strains, can be a very effective means for the groups with an increased risk of the disease. Combination of vaccination and the use of effective causal therapy will help to prevent the spread of influenza pandemics in the future.

Key words: influenza, variability, immunizations, causal therapy.

Грип — гостра вірусна інфекція дихального шляху, яка реєструється в усіх регіонах планети і проявляється у вигляді сезонних спалахів, епідемій [1]. Пандемії та епідемії грипу викликають інтерес саме через значні ушкодження, які можуть спричинитися здоров'ю населення. Кілька разів на сторіччя виникають пандемії грипу, які вражають десятки мільйонів людей [2]. Протягом ХХ ст. зареєстровано три пандемії грипу А людей: 1918,

1957 та 1968 рр., що були викликані різними антигенними підтипами (H1N1, H2N2 та H3N2 відповідно) [3]. Вони призвели до загибелі значної кількості людей. Тому у 2001 р. віруси грипу були включені ВООЗ до третьої категорії потенційних агентів біологічної зброї [4].

З 2005 р. спостерігаються епідемічні спалахи, викликані штамом пташиного грипу H5N1 [5; 6]. У 2009 р. у світі почав розповсюджуватися вірус грипу А/Каліфорнія/04/2009 (H1N1),

геном якого містить гени вірусів грипу птахів, свиней і людини, тому ВООЗ оголосила пандемію, викликану цим штамом [1]. З 1996 по 2012 рр. в усьому світі реєструвалися випадки інфікування людей вірусами грипу H7 (H7N2, H7N3 і H7N7). У 2013 р. кількість випадків інфікування людей вірусом грипу H7 у Китаї значно підвищилася [7]. Більшість із них були пов'язані зі спалахами хвороби серед свійських птахів. У людей інфекція частіше пере-



бігала у вигляді кон'юнктивіту та захворювань верхніх дихальних шляхів. Спостерігалося можливість інфікування від тварин до людини, а також від людини до людини [7].

Збудниками грипу є РНК-геномні віруси, які належать до родини *Orthomyxoviridae*, що містить шість родів: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Isavirus*, *Quarantavirus*, *Thogotovirus*. Саме представники перших трьох родів можуть викликати захворювання на грип у людей. Віруси грипу серотипу А вражають людину, деякі види тварин (коней, свиней) і птахів. До цієї ж родини зараховують і збудників вірусу грипу птахів, що підрозділяють на 16 субтипів гемаглютиніну (H1–H15) і 9 субтипів нейрамінідази (N1–N9), які можуть реасортуватись у різних рекомбінаціях [8]. Віруси грипу типу В і С патогенні тільки для людей. Відповідно до класифікації ВООЗ (1980), до складу вірусів грипу людини типу А можуть входити один з трьох гемаглютинінів (H1, H2, H3) та одна з двох нейрамінідаз (N1, N2) [9].

Вірусам грипу А і В притаманна наявність рецепторів гемаглютиніну та нейрамінідази. За допомогою гемаглютиніну вірус адсорбується на чутливих клітинах. Нейрамінідаза є ферментом, що відповідає за вихід віріонів з клітин хазяїна. Антитіла до цих глікопротеїдів мають велике значення для протигрипозного імунітету [5; 6]. Вірус грипу С не містить нейрамінідази. До його складу входить гемаглютинін-естеразний білок (HEF), який сприяє проникним властивостям вірусу.

Таким чином, протягом останніх 10–15 років віруси грипу птахів унаслідок мутацій змінили свої біологічні властивості, набули можливості долати хазяйський бар'єр з безпосереднім інфікуванням людей, викликати тяжкі клінічні форми захворювання, які можуть закінчуватися летально. Нові штами

вірусів грипу птахів H5N1, H7N9 та свиней H1N1 — небезпечні патогени для людини. Є великий ризик виникнення нових пандемічних штамів вірусу грипу внаслідок реасортації [8].

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають одне з провідних місць серед усієї інфекційної патології. Легкість передачі збудника повітряно-краплинним шляхом, висока чутливість організму призводять до частих захворювань з епідемічним розповсюдженням інфекції у колективах [10]. Грип зумовлює зниження імунологічної реактивності, що часто може призводити до загострення багатьох хронічних захворювань, а також виникнення вторинних бактеріальних ускладнень [11]. Найчастішим і дуже серйозним серед них є гостра пневмонія, яка при грипі має змішаний вірусно-бактеріальний характер. Добре аргументованою є гіпотеза, що вірус грипу індукує виражені вторинні імунodefіцити, які призводять до ушкодження легенів такими збудниками, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Грип у дітей відрізняється від захворювання у дорослих більш тяжким перебігом [2; 12]. Імовірність розвитку ускладнень підвищується відповідно до зменшення віку дитини. Сучасні противірусні засоби для лікування грипу мають низку обмежень для дітей, що часто пов'язано з вузьким спектром їх противірусної активності, швидким розвитком стійкості до цих вірусів, високою вартістю та складнощами при використанні [13].

Перебіг захворювання в осіб похилого віку (після 60 років), як і у дітей, також виявляється більш тяжким, тривалішим, з більшою кількістю ускладнень [14]. В осіб цієї вікової групи переважають порушення серцево-судинної системи, пневмонії. Існує концепція відстроченої смерті при

грипі, що базується на багатьох клінічних спостереженнях, які свідчать про загострення через грип попередніх хронічних патологій, що й призводить до смерті [14].

Ефективним заходом захисту населення при грипі є вакцинопрофілактика [15]. Вона особливо доцільна саме для людей з груп підвищеного ризику, бо зменшує кількість тяжкого перебігу захворювання та виникнення ускладнень на 60 %, а випадків смерті — на 80 %. За даними ВООЗ, саме завдяки щорічній вакцинації серед груп ризику останнім часом вдалося суттєво знизити інтенсивність епідемій грипу у багатьох європейських країнах і США [16].

Щороку ВООЗ публікує рекомендації щодо складу вакцини проти грипу, з вмістом трьох найбільш актуальних циркулюючих штамів. Однак при проведенні вакцинації проти грипу виникають певні труднощі, оскільки процеси виготовлення, контролю та закупівлі вакцин є більш тривалими, аніж поява нових циркулюючих патогенних штамів [15]. Тому ВООЗ пропонує в усіх національних планах забезпечення готовності до пандемії грипу створити необхідний резерв етіотропних хіміотерапевтичних протигрипозних засобів, які можуть посприяти проведенню лікувально-профілактичних заходів у разі підвищення кількості хворих на грип. Це другий шлях боротьби з грипом [17].

Для хіміотерапії вірусних інфекцій можливі два підходи: вплив на клітинний рецептор, який використовується вірусом для проникнення в клітину, а також на рецепторозв'язувальні детермінанти вірусу. Препарати повинні мати високий рівень противірусної дії при мінімальному ушкоджувальному впливі на клітини організму-хазяїна, до того ж ефективність противірусних хіміопрепаратів залежить від захисних сил ор-



ганізму, напруженості імунітету [18].

Принцип хіміотерапії, заснований на впливі препаратів безпосередньо або опосередковано на функції геному вірусів, стосується спрямованого (селективного) інгібування етапів вірусної репродукції та опосередкованої дії на клітинну хазяїна. У цьому разі йдеться про інгібітори пенетрації, депротейнізації вірусу, транскрипції вірусного геному, вірус-специфічних ДНК- і РНК-полімераз, вірусних поліпептидів або комплексних вірусних антигенів. Крім того, можливе застосування речовин, що впливають на біологічно активні субстанції, які беруть участь у механізмі внутрішньоклітинної репродукції вірусу. Також як хіміотерапевтичні засоби можна розглядати речовини, що впливають на уражені вірусом клітини, сприяючи їх елімінації організмом [18].

Клітинні рецептори розпізнаються активними центрами вірусного капсиду, які зазвичай локалізовані на поверхні одного з капсидних білків вірусу, наприклад гемаглютиніну вірусу грипу. Для вірусів, що використовують убіквітарні рецептори, зокрема ортоміксовіруси, чутливість клітин лімітується іншими факторами, наприклад, можливістю специфічного процесингу вірусних білків. Відомі приклади інгібування рецепції вірусів шляхом конкурентного блокування їх рецепторозв'язувальних детермінант природними або синтетичними аналогами клітинного рецептора [19].

Серед лікарських засобів, що використовують при грипі, пріоритет належить етіотропним препаратам, дія яких спрямована безпосередньо на збудника інфекції. Ці препарати доцільно розглядати з урахуванням місця втручання їх у цикл репродукції вірусу грипу.

Найбільш досліджені серед протигрипозних хіміопрепаратів — похідні класу адаманта-

нів: амантадин (1-аміноадаммантан) і ремантадин (альфаметил-1-адаммантанматиламін гідрохлорид) [20]. Ці препарати є селективними інгібіторами вірусу грипу А, блокуєрами M_2 -каналів. Їх протівірусний вплив реалізується шляхом гальмування процесу синтезу М-білка вірусу грипу, що призводить до порушення усього процесу репродукції та збирання повноцінних віріонів. Адаманти не спричиняють віруліцидної дії та не впливають на адсорбційну властивість вірусу грипу у чутливих клітинах [20].

Інша велика група широко відомих протигрипозних препаратів — інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір або таміфлю), які, блокуючи ключовий фермент сіалідазу, гальмують вихід віріонів з інфікованих клітин. Це запобігає можливості проникнення вірусу до здорових клітин і впливає на процеси розвитку й розповсюдження інфекції [21].

У медичній практиці при лікуванні грипу часто використовують інгібітори протеолізу, оскільки протеолітичне нарізання є універсальним механізмом активації різноманітних специфічних білків, у тому числі вірусних, а для набуття вірусом інфекційних властивостей гемаглютинін вірусу грипу неодмінно повинен пройти етап протеолітичного нарізання. До таких препаратів належать апротинін, Е-амінокапронова кислота, пара-амінобензойна кислота (амбен) та ін. [22].

При етіотропному лікуванні грипу та ГРВІ використовують і хіміопрепарати, що є активними й при інших вірусних патологіях: рибавірин, плеконарол, аміксин, арбідол. Аміксин впливає на Т-клітини, стимулюючи в них синтез пізнього інтерферону, який підтримується в терапевтичних концентраціях у крові протягом тривалого часу. Крім того, аміксин безпосередньо спричиняє протівірусну дію, тобто є полімодальним протівірусним препаратом широко-

го спектра дії (при грипі, ГРВІ, герпесі, гепатитах В і С та ін.) [23].

Аналогічним чином діє й арбідол. Він спричиняє імуномодуючий вплив і є протівірусним етіотропним препаратом, який пригнічує репродукцію вірусів грипу А, виділених від людини та птахів. До того ж арбідол ефективний щодо вірусів грипу В і С, аденовірусу, респіраторно-синтиціального вірусу [24].

Нині, за рекомендаціями ВООЗ, протигрипозними терапевтичними препаратами першого ряду, ефективними щодо штамів вірусів грипу А, є похідні адамантанового ряду (амантадин, ремантадин). Препаратами другого ряду, ефективними щодо вірусів грипу А та В, вважаються інгібітори нейрамінідази (занамівір, озельтамівір). Проте переважна більшість людських ізолятів вірусів грипу швидко набувають стійкості до дії ремантадину, озельтамівіру [25; 26].

До 2007 р. щорічні спостереження за резистентністю вірусів грипу А і В щодо інгібіторів нейрамінідази визначали низький рівень — < 1 % [27]. У дослідженні, оприлюдненому у 2013 р., наведені результати, які свідчать про те, що ізолят штаму вірусу H7N9, виділений від першого хворого на грип з підтвердженим діагнозом, містить змішану популяцію. Приблизно 35 % віріонів несли у собі мутацію R292K, яка робила їх нечутливими до інгібіторів нейрамінідази. Подальше використання інгібіторів нейрамінідази для лікування від грипу пацієнтів, інфікованих стійкими штамми, може призвести до посиленого розповсюдження саме стійких штамів. Тому автори наголошують на необхідності застосування генних методів нагляду за вірусною популяцією, що дозволить виявляти стійкі штамми вірусу грипу [28].

Безперечно, крім етіотропної терапії, у разі захворюван-



ня на грип, лікарі зазвичай використовують патогенетичне та симптоматичне лікування з урахуванням загального стану й особливостей пацієнта.

Загалом можна стверджувати, що проблема лікування грипу остаточно не розв'язана, оскільки немає універсального засобу, який дозволить у разі виникнення пандемічної ситуації у короткий термін ліквідувати її. Серотипи циркулюючих штамів вірусу грипу часто виявляються новими для імунної системи людини, внаслідок чого до цих збудників відсутній колективний імунітет. Тому створення нових хіміотерапевтичних препаратів з метою розширення арсеналу протигрипозних засобів є вкрай актуальним завданням сучасної медичної науки. Така тактика дозволить і в подальшому стримувати виникнення й розгортання епідемій та пандемій грипу.

Висновки

1. Грип є масовою інфекцією, яка потребує постійного контролю як за кількістю захворюєлих, так і за змінами самого збудника цієї інфекції.

2. Специфічна профілактика грипу за допомогою вакцин з актуальних циркулюючих штамів може бути ефективним заходом захисту лише для людей з груп підвищеного ризику.

3. Розробка нових хіміотерапевтичних засобів для етіотропної протигрипозної терапії дозволить швидко реагувати на підвищення захворюваності на грип з метою запобігання поширенню та розвитку пандемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Грипп* [Електронний ресурс] // Інформаційний бюллетень. – 2009, апр. – № 211. – Режим доступу : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html>

2. *Горенков Р. В.* Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы / Р. В. Горенков // *Лечащий врач*. – 2012. – № 3. – С. 92–96.

3. *Kilbourne E.* Influenza Pandemic of the 20th Century / E. Kilbourne //

Emerging Inf. Dis. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 9–14.

4. *The World health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life.* – Geneva, 2002. – 248 p.

5. *Каверин Н. В.* Ортомиксовирусы // *Медицинская вирусология* / Н. В. Каверин, Д. К. Львов; под ред. Д. К. Львова. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – С. 176–182.

6. *Колобухина Л. В.* Грипп // *Медицинская вирусология* / Л. В. Колобухина, Д. К. Львов, Е. И. Бурцева; под ред. акад. РАМН Д. К. Львова. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – С. 382–393.

7. *Актуальная информация о вирусе птичьего гриппа А(Н7N9), предоставленная Европейским региональным бюро ВОЗ* [Электронный ресурс] // Обновленный обзор ситуации. – 2013, май. – Вып. 3. – Режим доступа : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/188534/WHO-Regional-Office-for-Europe-update-on-avian-influenza-AH7N9-virus,-Situation-update-3,-9-May-2013-Rus.pdf

8. *Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype* [Electron resource] / E. Broberg, R. Snacken, C. Adlhoch [et al.] // *Euro Surveill.* – 2015. – Vol. 20, N 4. – Access mode : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21023>.

9. *Діагностика, лікування та профілактика грипу* / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко, Н. О. Виноград. – К. : Медкнига, 2011. – 190 с.

10. *Грипп.* Клиническая симптоматика [Электронный ресурс] / Т. В. Сологуб, М. Ю. Ледванов, В. П. Малый [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 12. – С. 27–29. – Режим доступа : http://www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7784261

11. *Иммунопрофилактика и лечение гриппа и ОРЗ* / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, О. В. Назар [и др.]. – К. : Медкнига, 2008. – 108 с.

12. *Харламова Ф. С.* Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений / Ф. С. Харламова // *Лечащий врач*. – 2007. – № 1. – С. 23–28.

13. *Профілактика гострих респираторних інфекцій у школярів початкових класів* / С. П. Няньковський, М. С. Яцула, О. С. Івахненко, Н. Є. Громик // *Современная педиатрия*. – 2012. – № 2. – С. 65–68.

14. *Найхин А. Н.* Формирование гуморального и секреторного иммунитета у пожилых людей при разных схемах вакцинации против гриппа / А. Н. Найхин, Л. Г. Пуденко, Н. Ан-

ден // *Вопросы вирусологии*. – 1998. – № 1. – С. 20–24.

15. *Хомутянська Н. І.* Імунопрофілактика грипу в сучасних умовах : (огляд літератури) / Н. І. Хомутянська, В. М. Фролов // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 198–202.

16. *Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness — United States* [Electronic resource] / B. Flannery, J. Clippard, R. K. Zimmerman [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2015. – Vol. 64. – P. 10–15. – Access mode : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a4.htm>

17. *Печінка А. М.* Нові можливості сезонної профілактики гострих респираторних захворювань / А. М. Печінка // *Інфекційні хвороби*. – 2012. – № 1. – С. 23–27.

18. *Острые респираторные вирусные инфекции: современная диагностика, подходы к выбору терапии* / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, А. В. Черкасова, Е. В. Братусь // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 5. – С. 67–70.

19. *Зайцев А. А.* Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А. А. Зайцев // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 102–106.

20. *Механизм антивирусного действия производных адамантана* / М. К. Индулен, В. А. Калныня, Г. М. Рязанцева, В. И. Бубович. – Рига, 1981. – 168 с.

21. *Awadalla H. I.* Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza) [Electronic resource] / H. I. Awadalla, N. F. El-Kholy // *African Journal of Microbiology Research*. – 2014. – Vol. 8, N 5. – P. 406–410. – Access mode : <http://www.academicjournals.org/AJMR>

22. *Lozitsky V. P.* Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA) / V. P. Lozitsky // *NIAID, NIH Frontiers in Research*; eds. by V. S. Georgiev, K. A. Western, J. J. McGowan. – Totowa : Humana Press Inc., 2008. – Vol. 1. – P. 193–198.

23. *Андронати С. А.* Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги / С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // *Журнал АМН України*. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53–66.

24. *Blaising J.* Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update / J. Blaising, S. J. Polyak, E. I. Pécheur // *Antiviral research*. – 2014. – Vol. 107. – P. 84–94.

25. *Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors* / M. Samson, A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // *Antiviral research*. – 2013. – Vol. 98, N 2. – P. 174–185.



26. Center of Dysis Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis – North Carolina, 2009 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2009. – Vol. 58. – P. 969–972.

27. *Surveillance* for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004–2008 / T. G. Sheu, V. M. Deyde, M. Okomo-Adhiambo [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 84–92.

28. A Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population [Electronic resource] / H.-L. Yen, J. L. McKimm-Breschkin, K.-T. Choy [et al.] // *MBio.* – 2013. – Vol. 4, N 4. – P. e00396–13. – Access mode : <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.short>

REFERENCES

1. Influenza. Bulletin 211, April 2009 [Electronic resource]. Access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html>

2. Gorenkov R.V. Acute respiratory infections and influenza. control methods. *Lechaschiy vrach* 2012; 3: 92-96.

3. Kilbourne E. Influenza Pandemic of the 20th Century. *Emerging Inf. Dis.* 2006; 12 (1): 9-14.

4. World health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002, 248 p.

5. Kaverin N.V., Lvov D.K. Orthomyxoviruses. Medical Virology. Ed. academician DK Lviv. Moscow: Med. Inform. Agentstvo, 2008: 176-182.

6. Kolobuhina L.V., Lvov D.K., Burtceva E.I. Influenza. Medical Virology. Ed. academician D.K. Lviv. Moscow: Med. Inform. Agentstvo, 2008: 382-393.

7. Relevant information about avian influenza virus A (H7N9), provided by the WHO Regional Office updated review of the situation, Issue 3, May 9, 2013 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/188534/WHO-Regional-Office-for-Europe-update-on-avian-influenza-AH7N9-virus,-Situation-update-3,-9-May-2013-Rus.pdf

8. Broberg E., Snacken R., Adlhoch C., Beate J., Galinska M., Pereyaslov D., Brown C., Penttinen P. Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype. *Euro Surveill.* 2015; 20 (4): pii=21023. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21023>.

9. Dzyublik I.V., Voronenko S.G., Mironenko A.P., Vinograd N.O. Diagnosis, treatment and prevention of influenza. Kyiv, Medknyha, 2011, 190 p.

10. Sologub T.V., Ledvanov M.Yu., Malyy V.P., Stukova N.Y., Romantsov M.G., Bizenkova M.N., Polyakov, ETC. Flu. Clinical symptoms. *Uspekhi sovremennoho estestvoznania.* 2009; 12: 27-29. URL: www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7784261

11. Kuznetsova L.V., Frolov V.M., Nazar O.V. et al. Immunization and treatment of influenza and ARI. Kyiv, Medknyha, 2008, 180 p.

12. Kharlamov F.S. Influenza in children: treatment and prevention of complications. *Lechaschiy vrach* 2007; 1: 23-28.

13. Nyankovskyy S.P., Yatsula M.S., Ivakhnenko O.S., Gromyko N.E. Prevention of acute respiratory infections in primary school pupils. *Sovremennaya pediatria* 2012; 2: 65-68.

14. Nayhin A.N., Pudenko L.G., Apden N. The formation of humoral and secretory immunity in the elderly years of age during different scheme of immunization protocols influenza vaccines. *Vopr. virusologii* 1998; 1: 20-24.

15. Homutyanska N.I., Frolov V.M. Influenza Immunization in modern conditions: (literature review). *Ukrainskiy medychniy almanakh* 2012; 15 (1): 198-202.

16. Flannery B., Clippard J., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., Jackson L.A., Monto A.S., Petrie J.G., McLean H.Q., Belongia E.A., Gaglani M., Berman L.S., Sessions W., Thaker S.N., Spenser S., Fry A.M. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness-United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 10-15. [Electronic resource] — Access mode : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a4.htm>

17. Pechinka A.M. New features seasonal prophylaxis of acute respiratory diseases. *Infectsiyni khvoroby* 2012; 1: 23-27.

18. Pertseva T.A., Kireeva T.V., Cherkasova A.V., Bratus E.V. Acute respiratory viral infections: current diagnosis, treatment decisions. *Ukrainskiy medychniy chasopys* 2012; 5: 67-70.

19. Zaitsev A.A. Pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. *Terapevticheskiy arkhiv* 2013; 85 (3): 102-106.

20. Indulen M.K., Kalnynya V.A., Ryazantseva G.M., Bubovich V.I. The mechanism of antiviral action of adamantane derivatives. Riga, 1981, 168 p.

21. Awadalla H.I., El-Kholy N.F. Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza). *African Journal of Micro-*

biology Research 2014; 8 (5): 406-410 [Electronic resource]. Access mode: <http://www.academicjournals.org/AJMR>

22. Lozitsky V.P. Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA). NIAID, NIH, Vol. 1 *Frontiers in Research*, Ed. Georgiev V.S., Western K.A., McGowan J.J. Humana Press Inc., Totowa NJ, USA, 2008, Ch. 1, p. 193-198.

23. Andronati S.A., Litvinova L.A., Golovenko N.Ya. Oral inducer of endogenous interferon “Amiksin” and its analogues. *Zurn. AMN Ukrainy* 1999; 5 (1): 53-66.

24. Blaising J., Polyak S.J., Pecheur E.-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral research* 2014; 107: 84-94.

25. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral research* 2013; 98 (2): 174-185.

26. Center of Dysis Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis — North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2009; 58: 969-972.

27. Sheu T.G., Deyde V.M., Okomo-Adhiambo M., Garten R.J., Xu X., Bright R.A., Butler E.N., Wallis T.R., Klimov A.I., Gubareva L.V. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004–2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 84-92.

28. Yen H.-L., McKimm-Breschkin J.L., Choy K.-T., Wong D.D.Y., Cheung P.P.H., Zhou J., Ng I.H., Zhu H., Webby R.J., Guan Y., Webster R.G., Peirisa J.S.M. A Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population. *MBio*, 2013; 4 (4): e00396-13. Access mode: <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.shor>

Надійшла 2.03.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Є. В. Нікітін

