

Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России

Н.Ю. Пшеничная¹, В.А. Булгакова^{2,3,4}, Е.В. Волчкова³, Е.Н. Карева^{3,4}, Е.П. Селькова⁵, В.Н. Горodin^{1,6}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» (НМИЦ ФПИ) Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦ здоровья детей) Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (КубГМУ) Минздрава России, Краснодар, Россия

Резюме

Одной из целей глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с гриппом является содействие разработке более эффективных противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

Цель: на основе научных исследований, существующих на сегодняшний день противовирусных препаратов для терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в Российской Федерации определить перспективы использования лекарственных средств с комбинированной противовирусной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью.

Материалы и методы. На основе 37 научных публикаций за период с 1997 по 2018 г., размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, проведен краткий обзор широко используемых в российской практической медицине противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ.

Результаты. В арсенале практикующего врача для борьбы с ОРВИ и гриппом имеются противовирусные средства с различными механизмами действия. К ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) медленно развивается резистентность, связанная с мутациями в гене нейраминидазы H275Y и Q136K. Продолжает сохраняться резистентность большинства вирусов гриппа типа А к производным адамантана (амантадину и римантадину). Гипореактивность иммунной системы при повторном назначении иммуномодуляторов с непрямым противовирусным действием приводит к снижению их эффективности. Позитивные данные получены при использовании в рамках клинических и доклинических исследований энисамия йодида, обладающего комбинированным действием – прямым противовирусным (влияет на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану), иммуномодулирующим и сопутствующим симптоматическим.

Заключение. Результаты обзора согласуются со стратегией ВОЗ, демонстрируют необходимость продолжения исследования противовирусных препаратов с комбинированным действием – этиотропным, патогенетическим и симптоматическим при гриппе и ОРВИ. Энисамия йодид является одним из перспективных препаратов этиотропной и патогенетической терапии этой группы инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, противовирусные препараты, иммуномодуляторы, энисамия йодид, нобазит.

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. Терапевтический архив. 2019; 91 (11): 105–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454

Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia

N.Y. Pshenichnaya¹, V.A. Bulgakova^{2,3,4}, E.V. Volchkova³, E.N. Kareva^{3,4}, E.P. Selkova⁵, V.N. Gorodin^{1,6}

¹Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases”, Moscow, Russia;

²Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Moscow, Russia;

³Federal State Autonomous Educational Institution of the High Education “Sechenov First Moscow State Medical University” (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of the High Education “Pirogov Russian National Research Medical University” (Pirogov Medical University), Moscow, Russia;

⁵Federal State Budgetary Institution of Science “Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology” of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia;

⁶Kuban State Medical University (KubSMU), Krasnodar, Russia

One of the WHO global influenza strategy objectives is to develop more effective antiviral drugs and immunomodulators.

Aim: to determine the perspectives for the use of drugs with combined antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory activity on the basis of medical studies of existing antiviral drugs for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections in Russia.

Materials and methods. A brief review of the antiviral drugs used in Russia for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections was conducted on the basis of 37 articles published in Scopus, Web of Science (WoS), and RSCI databases in the period from 1997 to 2018.

Results. Resistance to neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir), is slowly developing due to the mutations of the neuraminidase gene H275Y and Q136K. Most influenza A viruses remain resistant to adamantane antivirals. Repeated use of immunomodulators with indirect antiviral action leads to a hyporeactivity of the immune system and, subsequently, to a decrease in their effectiveness. Positive

clinical and laboratory data in clinical trials were obtained using Enisamium iodide, a drug with combined action – direct antiviral, and immunomodulatory.

Conclusion. According to the WHO strategy, the results of the review demonstrate the need for continued research of medications with combined antiviral and pathogenetic effects on the infectious process caused by influenza and acute respiratory viral infections.

Keywords: acute respiratory viral infections, influenza, antivirals, immunomodulators, nonsteroid anti-inflammatory drugs, enisamium iodide, Nobazid.

For citation: Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (11): 105–109. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000454

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

В 2018 г. исполнилось 100 лет с начала пандемии гриппа 1918–1919 гг., унесшей, по оценкам экспертов, более 50 млн человек [1, 2]. Ее воздействие дало толчок к развитию медицинской науки и практики в разработке мер противодействия пандемиям и эпидемиям гриппа. С того времени развитие медицинской науки достигло значительного прогресса, включая разработку противогриппозных вакцин, противовирусных препаратов и современных методов диагностики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Тем не менее, значительная заболеваемость и смертность от гриппа, хорошо известная во время пандемии, часто недооценивается в ходе сезонных эпидемий гриппа и ОРВИ, которые ежегодно вызывают тяжелые заболевания, особенно у пожилых людей, детей, беременных женщин и людей с хроническими заболеваниями. Каждый год во всем мире гриппом заболевает около 1 млрд жителей, из них у 3–5 млн человек заболевание протекает в тяжелой форме, а у 290–650 тыс. заканчивается летальным исходом [3, 4]. В 2018 г. в Российской Федерации, согласно официальным данным, суммарно ОРВИ и гриппом заболел почти 31 млн человек [5].

На сегодняшний день на территории Российской Федерации зарегистрирован целый ряд противовирусных препаратов с разными механизмами действия, а также иммуномодуляторов (часто называемых препаратами непрямого противовирусного действия), применяемых для лечения гриппа и ОРВИ [6]. Данные об их эффективности противоречивы.

Сведения об авторах:

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., г. н. с. отд. прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); проф. каф. факультетской педиатрии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4861-0919

Волчкова Елена Васильевна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0003-4581-4510

Карева Елена Николаевна – д.м.н., проф., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева МБФ ГБУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-9441-3468

Селькова Евгения Петровна – д.м.н., проф., зам. директора ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Горodin Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зам. директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии «КубГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3062-7595

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. анонсировала глобальную стратегию по борьбе с гриппом на 2019–2030 гг., одной из целей которой является содействие разработке более эффективных противовирусных препаратов, модуляторов иммунного ответа и широко реактивных моноклональных антител [4]. Таким образом, можно предположить, что если препарат для лечения гриппа и ОРВИ будет обладать широким спектром действия (оказывать одновременно противовирусное, иммуномодулирующее и симптоматическое действие), он попадет под определение эффективных противовирусных препаратов и будет полностью удовлетворять одной из глобальных стратегий ВОЗ по борьбе с гриппом.

Цель: на основе результатов научных исследований противовирусных препаратов для терапии гриппа и ОРВИ в Российской Федерации определить перспективы использования лекарственных средств с комбинированной противовирусной, иммуномодулирующей противовоспалительной активностью.

Материалы и методы

На основе 30 научных публикаций за период с 1997 по 2018 г., размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of science, РИНЦ, проведен краткий обзор широко используемых в российской практической медицине противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ.

Результаты

Проведен обзор научных публикаций и результатов исследований противовирусных препаратов с различными механизмами действия, а также иммуномодуляторов, используемых в комплексной терапии гриппа и ОРВИ. Выделены основные преимущества и недостатки терапии различными классами препаратов в целом и некоторыми препаратами с комплексным действием в частности.

Ингибиторы нейраминидазы. Противовирусными препаратами, имеющими самую обширную доказательную базу, являются ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир, обладающие эффективностью только против вирусов гриппа. Терапия с применением ингибиторов нейраминидазы, несомненно, эффективна, но, по некоторым данным, снижает выработку антител против штамма вируса гриппа, вызвавшего инфекцию, что может

Контактная информация:

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., руководитель международного отдела по оказанию медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2570-711X

способствовать реинфекции тем же штаммом вируса в следующем сезоне [7]. Также существует риск развития устойчивости к препаратам этой группы, в особенности к осельтамивиру, молекула которого не обладает абсолютным сродством к активному центру нейраминидазы. Так, в сезоне 2008–2009 гг., накануне пандемии, в связи с увеличением частоты H275Y мутации в гене, кодирующем активный центр нейраминидазы вируса, более 90% изолятов, циркулирующих в то время сезонных штаммов вируса гриппа H1N1, оказались резистентными к этому препарату [8]. Пандемический штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09 вытеснил резистентные к осельтамивиру вирусы гриппа. Ситуация кардинально изменилась, но, тем не менее, 1–3% резистентных к осельтамивиру изолятов вируса гриппа регистрируется ежегодно, и в любой момент частота выявления резистентных штаммов вирусов может возрасти [9, 10]. В последние годы отмечены также мутации гена нейраминидазы Q136K, приводящие пока к единичным случаям резистентности к занамивиру [11]. Кроме того, в связи с его формой выпуска (порошок для ингаляций) препарат не получил широкого применения и, в частности, запрещен к использованию у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, а также у детей до 5 лет [12].

Производные адамантана. Производные адамантана (амантадин и римантадин), блокирующие M2-каналы вируса гриппа, с 60-х годов прошлого века активно использовались при лечении гриппа типа А. Вирусы гриппа типа В обладали к ним природной резистентностью. Исследования, проведенные в начале нынешнего века, установили, что восприимчивость вирусов гриппа типа А к адамантанам уменьшилась более чем в 10 раз в связи с широким распространением мутации гена, кодирующего M2-протеин в позициях 26, 27, 30, 31, 34. Резистентность даже у первоначально чувствительных изолятов после нескольких дней терапии амантадином развивалась в 30–80% случаев [13, 14].

Умифеновир. Для лечения легких и среднетяжелых форм гриппа достаточно перспективным является использование умифеновира, ингибитора гемагглютинина, к которому в настоящий момент не выявлено устойчивых штаммов вируса гриппа. Кроме того, благодаря еще одному механизму действия этого препарата (является ингибитором фузии), умифеновир оказался эффективным и против других вирусов ОРВИ [15]. Однако при тяжелых формах гриппа и ОРВИ эффективность препарата не исследовалась.

Триазавирин. Недавно на российском фармацевтическом рынке в арсенале препаратов с прямым противовирусным действием появился риамилловир – аналог пуринового нуклеозида гуанозина, ингибитор синтеза РНК вирусов и репликации геномных фрагментов. В клинических исследованиях получены перспективные результаты, свидетельствующие об его эффективности в отношении заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами. Препарат обладает противовирусным действием, однако схема комплексной терапии гриппа с применением риамилловира должна включать дополнительно средства патогенетической терапии [16].

В зарубежной научной литературе последних лет имеется информация, подтверждающая связь патогенеза гриппа с высоким уровнем воспаления и продукции цитокинов и хемокинов, что обуславливает необходимость поиска препаратов, способных уменьшить воспалительно-ассоциированное повреждение дыхательных путей, наблюдаемое при тяжелом течении гриппа и ОРВИ. В исследованиях такие препараты оцениваются не только по возможности оказы-

вать иммуномодулирующее действие, но и потенциально уменьшать воспалительные процессы [17].

Энисамия йодид. Перспективным противовирусным препаратом является энисамия йодид (Нобазит[®]) – новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ, появившийся недавно в арсенале практикующих врачей в России. Энисамия йодид (N-метил-4-бензилкарбамидопиридиний йодид) – препарат российского производства, изначально разработан в Институте фармакологии и токсикологии Академии медицинских наук Украины в качестве противовоспалительного и жаропонижающего средства. При разработке молекулы энисамия йодида также были обнаружены антиоксидантные свойства молекулы [18, 19].

В последующие годы в ряде исследований была доказана противовирусная активность энисамия йодида, и в настоящее время в России энисамия йодид зарегистрирован как противовирусное средство, применяемое для лечения гриппа и ОРВИ. Энисамия йодид оказывает влияние на процесс проникновения вирусов гриппа и ОРВИ через клеточную мембрану.

Механизм противовирусного действия энисамия йодида был изучен на экспериментальных моделях вируса гриппа типа А (H1N1 и H3N2). В качестве препарата сравнения использован препарат осельтамивир. Установлено, что энисамия йодид, так же как и осельтамивир, ингибирует репликацию вирусов гриппа. В отличие от опытов с препаратом сравнения нейраминидаза вируса гриппа типа А под воздействием энисамия йодида сохраняла активность, тогда как концентрация гемагглютинина вируса в культуре клеток уменьшалась в 2–4 раза (в зависимости от дозы препарата) в сравнении с контрольной культурой [20]. Исследования, проведенные в США, также подтвердили противовирусную активность препарата в отношении вируса гриппа (снижение уровня репликации вируса гриппа), в том числе в отношении штамма H1N1 с мутацией H275Y (осельтамивир – устойчивый штамм вируса гриппа) и вируса гриппа штамма H3N2 [21, 22]. Энисамия йодид обладает интерферогенными свойствами, способствует повышению концентрации эндогенного интерферона-α и интерферона-γ до уровня в 3–4 раза выше физиологической нормы, что необходимо для обеспечения адекватного иммунного ответа [23]. Энисамия йодид также ингибирует уровень фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) – одного из самых сильных провоспалительных цитокинов, модулирует продукцию других про- и противовоспалительных цитокинов, способствует увеличению количества Т-лимфоцитов хелперов I типа (Th1), контролирующей специфические противовирусные реакции, стимулирует активность макрофагов, обеспечивает необходимый уровень лизоцима [24].

Таким образом, противовирусные свойства энисамия йодида в сочетании с модуляцией иммунного ответа обеспечивают ингибирующее влияние на репликацию вирусов гриппа и ОРВИ и повышают резистентность организма к вирусным инфекциям. С другой стороны, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, противовоспалительная активность и антиоксидантные свойства препарата обеспечивают защиту респираторного тракта от избыточного повреждения, способствуя уменьшению общих и местных проявлений воспаления, вызванного инфекционным процессом [20, 25].

Исследования, проведенные Т.И. Мельниковой и соавт., показали, что включение энисамия йодида в терапию ОРВИ и гриппа способствует снижению тяжести и сокращению длительности основных клинических проявлений заболевания – интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов на 1–4 дня. У пациентов, получавших энисамия йодид, на

7-й день применения препарата отмечалось существенное повышение продукции интерферона- α и - γ по сравнению с параметрами у пациентов в группе плацебо. Параллельно с положительной клинической динамикой на фоне приема препарата снижалась также продолжительность выделения вирусных антигенов из носовых смывов. На 3-й день приема лекарственного средства пациентами с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа или ОРВИ вирус выделялся у 28,3% пациентов группы, получавшей энисамия йодид ($n=60$), и у 72,5% пациентов группы плацебо ($n=40$), а к 7-му дню приема препарата выделение вируса снижалось до 1,7 и 15% соответственно. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта легкой степени выраженности зарегистрированы у 6% пациентов. Статистический анализ лабораторных показателей в динамике заболевания показал, что использование энисамия йодида в терапии ОРВИ является безопасным [26].

Экспериментальные и эпидемиологические исследования доказали профилактическую эффективность энисамия йодида у взрослых и часто болеющих детей в период повышенного сезонного уровня заболеваемости ОРВИ и во время эпидемии гриппа. Оказалось, что энисамия йодид, особенно в комбинации с аскорбиновой кислотой, существенно усиливает продукцию эндогенного интерферона, оптимальная концентрация которого сохраняется на протяжении 3 мес после завершения курса профилактического применения, повышая резистентность организма к повторным вирусным инфекциям в этот период [19, 20, 23].

Несомненно, что препарату энисамия йодид предстоит пройти целый ряд пострегистрационных исследований для накопления обширной доказательной базы в отношении его эффективности при целом ряде заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Тем не менее, проведенные к настоящему моменту исследования препарата демонстрируют неоспоримые перспективы в терапии гриппа и ОРВИ.

Иммуномодуляторы. Разнонаправленное, дизрегулирующее влияние вирусов гриппа и ОРВИ на иммунную систему макроорганизма привело к популяризации использования при этих заболеваниях различных иммуномодуляторов, в частности индукторов синтеза интерферона, модуляторов Т-клеточного иммунитета [27–29]. При этом не учитываются свойства вирусов, неоднозначно влияющих на одни и

те же звенья иммунопатогенеза заболевания. В частности, вирусы гриппа, вызывая индукцию синтеза интерферона I типа, повышают риск возникновения вторичных стрептококковых пневмоний через негативную регуляцию Т-клеток [30, 31]. Свойствами стимулировать систему интерферона обладают также респираторно-синцитиальные вирусы и аденовирусы [32, 33]. Вирусы парагриппа и риновирусы, наоборот, приводят к угнетению системы интерферона [34, 35]. При назначении препаратов, стимулирующих Т-клеточный иммунитет, следует учитывать, что повышенная активность Т-клеток, в частности Т-хелперов, может неоднозначно влиять на противоопухолевый иммунитет [36]. Поэтому при назначении препаратов, стимулирующих иммунную систему при респираторных инфекциях, необходим строго индивидуальный подход, основанный на этиологии вирусной инфекции и иммунного статуса пациента.

В любом случае иммуномодуляторы не оказывают прямого ингибирующего влияния на репликацию вируса и могут рассматриваться при гриппе и ОРВИ только как препараты, влияющие на иммунопатогенез заболевания [37], а следовательно, применяться как средства в составе комплексной терапии.

Заключение

Таким образом, для лечения острых респираторных инфекций вирусной этиологии имеется целый ряд противовирусных препаратов. Часть из них имеет ограничения, связанные с этиологией заболевания, к другим с той или иной скоростью развивается резистентность, третьи имеют ограничения по применению, связанные с определенным состоянием или возрастом пациента.

В настоящее время в арсенале врача появился энисамия йодид – препарат с уникальным комбинированным действием: противовирусным, селективным иммуномодулирующим и симптоматическим. Целый ряд экспериментальных и клинических исследований продемонстрировал его эффективность при терапии ОРВИ и гриппа. У препарата есть серьезные предпосылки, для того чтобы занять достойную нишу среди других препаратов для этиотропной и патогенетической терапии этих заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76(1):105–15. doi:10.1353/bhm.2002.0022
- Spreeuwenberg P, Kroneman M, Paget J. Reassessing the global mortality burden of the 1918 influenza pandemic. *Am J Epidemiol.* 2018;187(12):2561–7. doi:10.1093/aje/kwy191
- Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391(10127):1285–300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2
- Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1> [Accessed 20.07.2019]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019:254 с. [About the condition of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019:254 p (In Russ.).]
- Руженцова Т.А. Противовирусные ЛС и иммуномодуляторы в терапии ОРВИ. Путеводитель врачебных назначений. *Бионика Медиа.* 2017;5 [Ruzhencova TA. Protivivirusnye LS i immunomodulatory v terapii ORVI. Putevoditel' vrachebnyh naznachenij. *Bionika Media.* 2017;5 (In Russ.).]
- Shinahara W, Takahashi E, Sawabuchi T, Arai M, Hirotsu N, Takasaki Y, et al. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e70060. doi:10.1371/journal.pone.0070060
- Sheu TG, Fry AM, Garten RJ, Deyde VM, Shwe T, Bullion L, et al. Dual resistance to adamantanes and oseltamivir among seasonal influenza A (H1N1) viruses: 2008–2010. *J Infectious Diseases.* 2011;203(1):13–7. doi:10.1093/infdis/jiq005
- Spencer S, Nguyen H, Elal AA, Laplante J, St George K, Fry AM, et al. Surveillance for Oseltamivir-Resistant Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Infections During 2016–2017 and 2017–2018, United States. *In Open Forum Infectious Diseases.* 2018;5(Suppl 1):S267. doi:10.1093/ofid/ofy210.752

10. Bragstad K, Hungnes O, Litleskare I, Nyrerød HC, Dorenberg DH, Hauge SH. Community spread and late season increased incidence of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses in Norway 2016. *Influenza and other respiratory viruses*. 2019;13(4):372-81. doi:10.1111/irv.12637
11. Hurt AC, Holien JK, Parker M, Kelso A, Barr IG. Zanamivir-resistant influenza viruses with a novel neuraminidase mutation. *J Virology*. 2009; 83(20):10366-73. doi:10.1128/JVI.01200-09
12. Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clinical infectious diseases*. 2009;50(4):620. doi:10.1086/650176
13. Dong G, Peng C, Luo J, Wang C, Han L, Wu B. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902–2013): frequency and distribution of M2 gene mutations. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119115. doi:10.1371/journal.pone.0119115
14. Shiraiishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Goto H, Sugaya N, Kawakawa Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infectious Diseases*. 2003;188(1):57-61. doi: 10.1086/375799
15. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю., Селькова Е.П., Львов Н.И., Малеев, В.В. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):62-71 [Bulgakova VA, Poromov AA, Grekova AI, Pshenichnaya NYu, Selkova EP, Lvov NI, Maleev, VV. Pharmacoepidemiological study of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):62-71 (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh201789162-71
16. Ратникова Л. И. Применение нового отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии гриппа. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(3):24-7 [Ratnikova LI. Application of a new domestic antiviral drug in etiotropic therapy of influenza. *Experimental and clinical pharmacology*. 2018;81(3):24-7 (In Russ.)].
17. Ramos I, Fernandez-Sesma A. Modulating the innate immune response to influenza A virus: potential therapeutic use of anti-inflammatory drugs. *Frontiers in immunology*. 2015;(6):361. doi:10.3389/fimmu.2015.00361
18. Бухтиярова Т.А. Амизон – новый неопиоидный анальгетик с протизапальными, жарознижующими та интерферогенными свойствами. *Ліки*. 1997;3:69 [Bukhtiarova TA. Amizon is a new non-opioid analgesic with protiarapses, hot and interferonogenic authorities. *Liki*. 1997;3: 69 (In Ukr.)].
19. Фролов А.Ф., Фролов В.М. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике). *Український медичний часопис*. 2005;49(5)-IX/X: 75-80 [Frolov AF, Frolov VM. The effectiveness of Amizon in the treatment and prevention of viral infections (by the 10th anniversary of the use of the drug in clinical practice). *Ukrainian Medical Watch Room*. 2005;49(5)-IX/X:75-80 (In Ukr.)].
20. Исаков В.А., Охупкина Е.А., Евграфов В.Д. Эффективность амизона в терапии и профилактике ОРВИ. *Медицинский форум*. 2015 [Isakov VA, Ohapkina EA, Evgrafov VD. Jeffektivnost' amizona v terapii i profilaktike ORVI. *Medicinskij forum*. 2015 (In Russ.)].
21. Boltz D, Peng X, Muzzio M, Dash P, Thomas P, Mehta R, Margitich V. Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. In III antiviral congress. Amsterdam, October 2014:12-14.
22. Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, Peng X, Johnson W, et al. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta virologica*. 2018;62(2):191-5. doi: 10.4149/av_2018_2 11
23. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):99-103 [Denisov AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern treatment view. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):99-103 (In Russ.)].
24. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиярова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения Амизона. *Український медичний журнал*. 2004;39(1):69-74 [Frolov AF, Frolov VM, Buhtiarova TA, Danilenko VF. Clinical aspects of Amizon usage. *Ukrainian Medical Journal*. 2004;39(1): 69-74 (In Ukr.)].
25. Нобазит, инструкция по применению. Интернет-ресурс [Nobazit, instructions for use. Internet resource (In Russ.)]. http://www.grls-rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fd084d2c-63a4-4360-bb5b-281e98c9c241&t=2d3c9fcf-1833-4c0e-8c37-82b0f568fa4d [Accessed 20.07.2019].
26. Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Амосова И.В., Оксамитная Е.Г., Маргитич В.М. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Здоров'я України*. 2013;17:40-1 [Melnikova TI, Deeva EG, Amosova IV, Oksamitnaya EG, Margitich VM. Clinical efficacy of Amizon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Health of Ukraine*. 2013;17:40-1 (In Ukr.)].
27. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Ворожко И.В., Кириллова О.О., Моносова О.Ю. Современные аспекты применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):100-4 [Sentsova TB, Revyakina VA, Vorozhko IV, Kirillova OO, Monosova OYu. Modern aspects of the use of immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory viral infections in children. *Questions of practical pediatrics*. 2011;6(5):100-4 (In Russ.)].
28. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):76-85 [Isakov DV, Isakov VA, Alekseeva EA. Immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory and herpes virus infections. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(5):76-85 (In Russ.)].
29. Савенкова МС, Савенков МП, Афанасьева АА, Абрамова Н.А. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпесвирусных инфекций. *Пульмонология*. 2015; (5):83-93 [Savenkova MS, Savenkov MP, Afanasyeva AA, Abramova NA. Possibilities of antiviral and immunomodulatory therapy in the treatment of influenza, ARVI, herpes virus infections. *Pulmonology*. 2015;(5):83-93 (In Russ.)].
30. Li W, Moltedo B, Moran TM. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary Streptococcus pneumoniae infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T-cells. *J Virology*. 2012;86(22):12304-12. doi:10.1128/JVI.01269-12
31. Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system. *Virus research*. 2015;209:11-22. doi:10.1016/j.virus-res.2015.02.003
32. Taylor RT, Bresnahan WA. Human cytomegalovirus immediate-early 2 gene expression blocks virus-induced beta interferon production. *J Virology*. 2005;79(6):3873-7. doi:10.1128/JVI.79.6.3873-3877.2005
33. Minamitani T, Iwakiri D, Takada K. Adenovirus virus-associated RNAs induce type I interferon expression through a RIG-I-mediated pathway. *J Virology*. 2011;85(8):4035-40. doi:10.1128/JVI.02160-10
34. Hermodsson S. Inhibition of interferon by an infection with parainfluenza virus type 3 (PIV-3). *J Virology*. 1963;20(2):333-43. doi:10.1016/0042-6822(63) 90123-5
35. Peng T, Kotla S, Bumgarner RE, Gustin KE. Human rhinovirus attenuates the type I interferon response by disrupting activation of interferon regulatory factor 3. *J Virology*. 2006;80(10):5021-31. doi:10.1128/JVI.80.10.5021-5031. 2006
36. Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y, Sakaguchi S. Stimulation of CD25+ CD4+ regulatory T-cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nature immunology*. 2002;3(2):135.
37. Интерферогены: перспективы клинического применения: Руководство для врачей. Под ред. М.Г. Романцова. М., СПб., 1998:38 с. [Interferonogeny: prospects for clinical use: A Guide for Physicians. Ed. MG Romantsova. Moscow, St. Petersburg, 1998:38 p (In Russ.)].

Поступила 14.08.2019