

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-53-64

УДК 616.24-008.4-071-084-085

НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ, СПОСОБЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Георгий Х. ВИКУЛОВ^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>

¹Научный информационный центр по профилактике и лечению вирусных инфекций, г. Москва, Российская Федерация,

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация,

³Герпетический центр, клиника Доктор.Prof, г. Москва, Российская Федерация



В России и Казахстане ежегодно болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ, ОРИ) около 27 – 41 млн. и 600 тыс. – 1 млн. человек соответственно. В эпидемический период ОРИ охватывают до 10-20% населения. Основная доля заболевших приходится на детей до 14 лет и составляет 70% от общей заболеваемости. Масштабы распространенности ОРВИ делают актуальным поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ. Средства этиотропной терапии направлены против возбудителя заболевания, в данном случае, преимущественно против респираторных вирусов. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции в организме. Один из подходов к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении препаратов, обладающих комбинированным действием, которые сочетают в себе этиотропное, иммуномодулирующее, патогенетическое и симптоматическое действие. В ситуациях с неуточненным возбудителем и лабораторно подтвержденной вирусной микст-инфекцией следует отдавать предпочтение противовирусным препаратам широкого спектра действия. Отмечается увеличение доли новых и возвращающихся инфекций. Представлены основные принципы диагностики и терапии гриппа и ОРВИ. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции (уточненного или неуточненного), так и на проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, катаральные явления), например, препарат энисамия йодид (Амизон®).

Цель данной работы. Обзор и анализ литературных данных по вопросам структуры, диагностики и принципам терапии респираторных инфекций, с акцентом на грипп, ОРВИ и преимущества применения энисамия йодид

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературных данных и отобраны источники из международных баз цитирования – EMBASE, MEDLINE, база данных Кокрейна, Google Scholar, PubMed, а также исследовательские работы и учебные онлайн-издания на русском языке. Были включены работы, которые удовлетворяли критериям включения.

Результаты и обсуждение. В обзорной статье приведены современные аспекты эпидемиологии, классификации респираторных вирусных инфекций и гриппа, приведены принципы и алгоритмы диагностики и противовирусной терапии, критерии выбора терапии на основании спектра действия препарата.

Ключевые слова: ОРВИ, ОРИ, вирус гриппа, новые и возвращающиеся вирусные инфекции, противовирусные препараты, энисамия йодид, Амизон®.

Для цитирования: Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики, способы терапии и профилактики // Медицина (Алматы). – 2019. - №7-8 (205-206). – С. 53-64

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ЖАҢАДАН ҚАЙТАЛАНАТЫН РЕСПИРАТОРЛЫҚ ВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАР: ДИАГНОСТИКА АЛГОРИТМДЕРІ, ТЕРАПИЯ ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ ӘДІСТЕРІ

Георгий Х. ВИКУЛОВ^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>

¹Вирустық инфекциялардың алдын-алу және емдеу жөніндегі ҒЗО, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы,

²Ресей халықтар достығы университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы,

³Герпетикалық орталық, дәрігер клиникасы. Prof, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы

Ресей мен Қазақстанда жыл сайын тұмаумен және жіті респираторлық вирусты жұқпалармен (ЖРВИ, ЖРИ) 27 – 41 млн және 600 мың – 1 млн адам ауырады. Эпидемиялық кезеңде ЖРИ халықтың 10-20% – на дейін ауыруы мүмкін. Сырқаттанғандардың негізгі үлесі 14 жасқа дейінгі балаларға келеді және жалпы аурушаңдықтың 70% құрайды. ЖРВИ аурушаңдығының ауқымы ЖРВИ алдын-алу мен емдеудің жаңа тәсілдерін іздестіруді өзекті етеді. Этиотропты терапия құралдары ауру қоздырғышына қарсы, бұл жағдайда респираторлық вирустарға қарсы бағытталған. Арнайы вирусқа қарсы препараттар инфекция қоздырғышына тікелей әсер етеді, оның ағзадағы репродукциясына кедергі жасайды. ЖРВИ мен тұмауды емдеу тәсілдерінің бірі-құра-

Контакты: Викулов Георгий Христович, канд. мед. наук, директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, руководитель герпетического центра клиники Доктор.Prof (г. Москва), ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института ФГАОУ РУДН (г. Москва). Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: gchvstar@gmail.com

Contacts: George Kh Vikulov, MD, PhD, MPH, Director at Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections* LLC, Head of Herpetic Center (Moscow Doctor.Prof Clinic), assistant professor of department of infectious diseases (Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)), Moscow. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya, Moscow c., 117198, Russia. E-mail: gchvstar@gmail.com

Поступила 25.07.2019

мында этиотропты вирусқа қарсы, иммуномодуляциялаушы, патогенетикалық және симптоматикалық әсерлерді үйлестіретін аралас әсері бар препараттарды қолдану. Қоздырғышы анықталмаған және зертханалық расталған вирустық микст-инфекциясы бар жағдайларда кең спектрлі вирусқа қарсы препараттарға артықшылық беру керек. Жаңа және қайта басталған инфекциялар үлесінің артуы байқалады.

Тұмау мен ЖРВИ диагностикасы және терапияның негізгі принциптері көрсетілген.

ЖРВИ мен тұмауды емдеуде инфекция қоздырғышына да (нақтыланған немесе анықталмаған), сондай-ақ уыттылық-қабыну синдромының (қызба, қалтырау, ауру, ісіну, катаральды құбылыстар) көріністеріне әсер етуге қабілетті препараттар, мысалы, Энисамия йодид (Амизон) препараты үлкен маңызға ие.

Жұмыстың мақсаты. Тұмауға және ЖРВИ-ға және йодид энисамиясын қолданудың артықшылықтарына баса назар аудару отырып, респираторлық инфекциялардың құрылымы, диагностикасы және терапия принциптері мәселелері бойынша әдеби деректерді шолу және талдау.

Материал және әдістері. Әдеби деректерді жүйелі түрде іздеу жүргізілді және халықаралық дәйексөздер қорлары – EMBASE, MEDLINE-ден, сондай-ақ Кокрейн, Google Scholar, PubMed деректер базасынан дерекзат алынды, сондай-ақ зерттеу жұмыстары мен орыс тіліндегі онлайн-оқу басылымдары іріктелді. Қосу критерийлерін қанағаттандыратын жұмыстар енгізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Шолу мақалада эпидемиология, респираторлық вирустық инфекциялар мен тұмаудың жіктелуі, диагностика және вирусқа қарсы терапияның принциптері мен алгоритмдері, препараттың әсер ету спектрі негізінде терапияны таңдау критерийлері келтірілген.

Негізгі сөздер: ЖРВИ, ЖРИ, тұмау вирусы, жаңа және қайта басталатын вирустық инфекциялар, вирусқа қарсы препараттар, энисамия йодид, Амизон.

SUMMARY

EMERGING AND REEMERGING RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: ALGORITHMS OF DIAGNOSTICS, APPROACHES OF PROPHYLAXIS AND THERAPY

Georgy Kh VIKULOV, <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>

¹Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow c., Russian Federation,

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow c., Russian Federation,

³Herpetic Center of Dr.Prof Clinic, Moscow c., Russian Federation

In the Russian Federation and Kazakhstan, about 27-41 million and 0,6 -1 million people suffer from influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) every year. During the epidemic period, ARI can affect up to 10-20% of the population. The majority of cases occur in children under 14 years of age and account for 70% of the total incidence. The scale of the ARVI incidence makes it urgent to search for new ways of ARVI prevention and treatment. Facilities of etiotropic therapy are directed against the pathogen, in this particular case against respiratory viruses. Specific antiviral drugs act directly on the pathogen, preventing its reproduction in the body. One of the approaches to the ARVI treatment and influenza is the use of drugs with a combined effect, which consist of a combination of etiotropic antiviral, immunomodulatory, pathogenetic and symptomatic action. In situations with unspecified pathogen and laboratory-confirmed viral mixed infection, a broad-spectrum antiviral should be preferred. There is an increase in the proportion of new and recurring infections. The basic principles of diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Of great importance in the treatment of ARVI and influenza are drugs that can affect both the pathogen (specified or unspecified) and the manifestations of intoxication-inflammatory syndrome (fever, chills, pain, oedema, catarrhal symptoms), for example, enisamium iodide (Amizon®).

Objective of this work: review and analysis of literature data on the structure, diagnosis and principles of the treatment of respiratory infections, with a focus on influenza and acute respiratory viral infections and the benefits of enisamium iodide

Material and methods. A systematic search of literature data was carried out and sources were selected from international citation databases - EMBASE, MEDLINE, Cochrane, Google Scholar, PubMed, as well as research papers and online educational publications in Russian. Work was included that met the inclusion criteria.

Results and discussion. The review article presents the current aspects of epidemiology, the classification of respiratory viral infections and influenza, the principles and algorithms of diagnosis and antiviral therapy, the criteria for choosing therapy based on the spectrum of the drug.

Key words: ARVI, ARI, influenza virus, new and recurring viral infections, antiviral medications, enisamium iodide, Amizon®.

For reference: Vikulov GK. Emerging and reemerging respiratory viral infections: algorithms of diagnostics, approaches of prophylaxis and therapy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;7-8(205-206):53-64 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-53-64

В настоящее время выделяют различные по происхождению острые респираторные инфекции (ОРИ): «типичные» респираторные, «новые и возвращающиеся» вирусы, включая вирусы гриппа А и В (~50-90%), условно-патогенные микроорганизмы – представители микробиоты человека (~10-20%), патогенные бактерии (~10-15%), герпесвирусы человека (~5-20%), внутриклеточные атипичные агенты (хламидии, микоплазмы, микобактерии, легионеллы) (~5-10%), грибы и простейшие (<5%) [1].

При этом частота сочетанных респираторных инфекций варьирует от 20 до 80%, т.е. у каждого второго пациента могут быть два и более возбудителей одновременно, что определяет высокие требования к качеству диагностики и проведению персонализированной и эффективной терапии [1].

По данным ВОЗ ОРИ вирусной природы – это суммарно порядка 300 возбудителей, которые являются главной причиной в структуре заболеваемости и смертности у всех возрастных групп и устойчиво занимают первое место среди всех известных инфекционных заболеваний человека.

Осложнения гриппа и ОРВИ являются частой причиной смерти 0,01-0,2% (7,5 – 23 на 100 тыс населения). При этом от высокопатогенного «птичьего» гриппа смертность сохраняется более 50% [2].

В России и Казахстане ежегодно болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ, ОРИ) около 27 – 41 млн. и 600 тыс. – 1 млн. человек соответственно. ОРВИ являются наиболее распространенными в детском возрасте. На долю ОРВИ и гриппа в период подъема заболеваемости приходится от 70 до 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний человека [1,4].

Ежегодно в мире до 30% детей и 10% взрослых переболевают гриппом и ОРВИ, из которых 250-700 тыс. умирают.

В связи с новыми и возвращающимися инфекциями, большой распространенностью сочетанных инфекций, уменьшением напряженности популяционного иммунитета и увеличением доли населения с истинной аллергопатологией, миграцией и повышенной восприимчивостью населения к респираторным возбудителям, их своевременное выявление, лечение и профилактика (в том числе иммунопрофилактика) являются глобальными и национальными приоритетными задачами здравоохранения во всем мире [1].

ОРВИ являются наиболее распространенными в детском возрасте. На долю ОРВИ и гриппа в период подъема заболеваемости приходится от 70 до 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний человека [1, 4].

В 2019 году Всемирная организация здравоохранения признала сомнение в вакцинации одной из 10 глобальных угроз человечеству. Противники прививок очень активны в сети – они создают чаты, блоги и группы в соцсетях, продвигают свои идеи на популярных родительских площадках.

Отсутствие вакцин (иммунопрофилактики) в отношении большинства ОРИ (кроме гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции, кори и ветряной оспы) и возрастающая резистентность патогенов к противовирусным и

антибактериальным препаратам, имеющимся в настоящее время в арсенале практикующих врачей, стимулируют поиск новых молекул и способов профилактики и лечения ОРИ. Например, растет доля вирусов гриппа, устойчивых к озельтамивиру в США и Канаде, что связано как с мутацией вирусов гриппа, так и неправильным применением ингибиторов нейраминидазы.

Приобретают значение препараты, сочетающие в себе широкий спектр противовирусной активности, доказанную эффективность и безопасность, а именно возможность применения у пациентов из групп риска (табл. 1 с дополнениями), в том числе имеющих atopические заболевания [1].

70 лет назад создана программа ВОЗ – GIRS по гриппу и в 2013 г одобрена международная инициатива «Глобальный план борьбы с респираторными инфекциями» (BRaVe – Battle against Respiratory Viruses Initiative). Согласно данной инициативе необходимо расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций. То есть сама инициатива не исключает, а подчеркивает необходимость пересмотра и поиска нового арсенала эффективных средств против ОРИ.

Независимо от возбудителя входными воротами и местом локализации для инфекции являются верхние и нижние дыхательные пути, где происходит наиболее интенсивная репродукция вирусов в эпителиальных клетках. Возбудители ОРИ распространяются воздушно-капельным путем – при кашле, чихании, разговоре и посредством контаминированных предметов обихода. Длительность сохранения респираторных вирусов во внешней среде составляет от 7 до 12 дней [1].

Особое место среди всех респираторных возбудителей занимают вирусы гриппа – РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Выделяют 3 рода *Influenzavirus*, каждый из которых включает по одному виду вируса гриппа – А, В, С; недавно описан вирус гриппа D [6, 7].

Вирус гриппа А способен вызывать эпидемии и пандемии, обладает способностью к изменчивости поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). В результате могут происходить как точечные изменения в этих белках (дрейф), так и полная замена одного из поверхностных белков на новый (шифт). Это приводит к тому, что иммунная система человека не успевает достаточно быстро адаптироваться к изменчивому вирусу и выработать дифференцированный иммунный ответ в короткие сроки. В результате отмечаются высокая восприимчивость, повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями, недостаточная эффективность вакцинации и вовлечение всех групп населения, в том числе детей, подростков и пожилых людей [8, 9].

В сезоне 2018-2019 гг. актуальными штаммами являются А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус; А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус и два вируса типа В [1, 10, 11].

Вирус гриппа В способен вызывать спорадические случаи, эпидемии и токсические формы гриппозной инфекции, выделяют только у человека. Он уступает ви-

Таблица 1 - Группы риска при респираторных инфекциях (грипп и ОРВИ)*

Группа риска	Особенности**
Дети	С 6 мес. до 6 лет, невакцинированные
Пациенты с atopическими заболеваниями	До 30% популяции детей и взрослых
Дети с дефицитом массы тела, рахитом	В том числе с латентным дефицитом вит. D
Дети с анемиями, гемоглобинопатиями	Чаще с железодефицитной анемией
Дети и взрослые с заболеваниями дыхательной системы (БА, ХОБЛ, муковисцидозом)	Особенно при среднетяжелом и тяжелом течении
Дети и взрослые с кардиологическими заболеваниями	Чаще с пороками сердца, метаболическим синдромом (как у взрослых, так и все чаще у детей)
Дети и взрослые с эндокринопатиями, заболеваниями выделительных систем	Чаще с сахарным диабетом 1 и 2 типа, с ожирением
Пациенты с первичными иммунодефицитами (ИДС)	Генетически обусловленные поломки в различных звеньях иммунной системы
Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по жизненным показаниям	ГКС-терапия, цитостатическая терапия, длительная антибиотикотерапия (например, при лечении туберкулеза или при ИДС), лучевая терапия
Люди, живущие с ВИЧ	Высокий риск сочетанных и тяжелых инфекций, вирусной пневмонии
Дети, принимающие аспирин и салицилаты	Например, при ревматоидном артрите, коагулопатиях
Беременные женщины и роженицы	Особенно в 3 триместре
Пациенты, находящиеся на голодании	Дефицит аминокислот, других макро- и микронутриентов
Пациенты, которые находятся на гемодиализе	С тяжелой формой хронической почечной недостаточности и при выраженной протеинурии
Пациенты после спленэктомии	Пациенты очень уязвимы в отношении пневмококковой и гемофильной инфекций
Пациенты старшего возраста	≥65 лет, особенно при уходе за детьми
Пациенты на постельном режиме, с выраженной гиподинамией	Независимо от возраста
Пациенты с алкоголизмом	Независимая группа риска
<i>Обозначения:</i> БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГКС – глюкокортикостероиды	

*с учетом рекомендаций ВОЗ; ** у группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50-100 раз выше, чем в группе здоровых людей.

русу гриппа А по уровню вирулентности, контагиозности, но сохраняет свою эпидемиологическую значимость, характеризуется более плавной и медленной изменчивостью и всегда сопутствует вирусам гриппа А. Эпидемии, вызванные гриппом В, менее интенсивны и менее длительны, их продолжительность 3–4 нед. Особенностью эпидемического сезона начала 2018 г было преобладание гриппа В с начала года [11].

Вирус гриппа С способен вызывать спорадические случаи, чаще всего выявляют у людей. Он в большинстве случаев протекает в легкой и бессимптомной форме [1].

Вирус гриппа D очень близок по генетической структуре к гриппу С, его роль в патологии человека уточняется [7].

Значимость гриппозной инфекции в целом определяется следующими фактами [1, 12 с дополнениями]:

1. Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление высокопатогенных реассортантных штаммов гриппа А, (зооантропонозного происхождения) представляют постоянную опасность для здоровья людей, некоторых мле-

копитающих и птиц. В частности, по мнению экспертов ВОЗ вирусом-кандидатом для новой пандемии является Н7N9 (источник – рынки живой птицы в странах Азии, преимущественно, Китая, Тайваня);

2. Дальнейшее увеличение доли и распространение устойчивых штаммов вирусов гриппа к применяемым этиотропным противовирусным лекарственным препаратам;

3. Неточные данные о истинной заболеваемости (ежегодные коэффициенты заболеваемости оцениваются на уровне 5-10% среди взрослого населения и 20-30% среди детей (ВОЗ, Информационный бюллетень N 211, март 2014 г.);

4. Недооценка опасности гриппа как заболевания (осложнения у 10-15% в целом и до 30% среди госпитализированных пациентов, чаще среди групп риска. Убежденность населения в «несерьезности» гриппа, как заболевания.

5. Массовый отказ от вакцинации и от своевременного приема эффективных препаратов. В итоге, среди госпита-

лизированных пациентов, как среди детей, так и взрослых преобладают невакцинированные пациенты и не получившие вовремя противовирусную терапию, увлекающиеся альтернативными способами профилактики.

6. Заблуждение населения, некоторых медицинских работников и представителей антипрививочного движения о бесполезности и опасности противогриппозных вакцин.

7. Ежегодная смертность вследствие осложнений гриппа составляет 7,5–23 на 100 тыс населения, причем большая часть этих смертей приходится на людей старше 60–65 лет.

8. У пациентов среди групп риска в период эпидемии гриппа смертность увеличивается в 50–100 раз в сравнении с практически здоровым населением.

9. Различные проявления гриппа – от стертых и субклинических форм у маленьких детей, вплоть до развития первичной вирусной интерстициальной (летальной) пневмонии;

10. Изменение структуры и тяжести преморбидных заболеваний и отягощенных преморбидных состояний переболевших гриппом. Отмечается декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний после эпидемий гриппа.

ВОЗ объявила состав вакцин от гриппа сезона 2018–2019 гг. для северного полушария. Согласно выводам организации, четырехвалентные противогриппозные вакцины сезона 2018–2019 гг. должны содержать следующие компоненты [1]:

1. А / Мичиган / 45/2015 (H1N1) pdm09-подобный вирус;
2. А / Singapore / INFIMH-16-0019 / 2016 (H3N2)-подобный вирус;
3. В / Colorado / 06/2017-подобный вирус (В / Victoria / 2/87);
4. В / Phuket / 3073/2013-подобный вирус (В / Yamagata / 16/88).

Трехвалентные вакцины будут содержать все штаммы, кроме В / Phuket. Компоненты А (H3N2) и В / Victoria являются новыми по сравнению с вакцинами текущего сезона.

Далее мы коснемся некоторым особенностям респираторных негриппозных инфекций.

Вирусы парагриппа преобладают у детей старших возрастных групп и подростков. Выделяют вирусы парагриппа человека пяти типов. Они, в отличие от вирусов гриппа, не обладают способностью к изменчивости. Несмотря на то, что основная группа этих вирусов репродуцируется в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно носа и гортани, эти вирусы способны поражать и нижние дыхательные пути с развитием бронхолитов и бронхопневмоний. Вирусы парагриппа-1 и парагриппа-2 вызывают круп у детей и являются причиной бронхообструктивного синдрома [13].

Аденовирусы. Это ДНК-содержащие вирусы, которые объединяют более 90 серотипов. Классификация ВОЗ подразделяет аденовирусы на 7 подгрупп (А, В, С, D, E, F, G), каждая из них, в свою очередь, включает до 19 различных серотипов. В зависимости от места локализации в организме человека они могут вызывать заболевания дыхательной системы (фарингиты, бронхиты, пневмонии), ЖКТ (энтериты), а также конъюнктивиты и лихорадочные состояния. Источником инфекции служат больные люди и практически здоровые вирусоносители. Пути передачи

аденовирусов – воздушно-капельный, фекально-оральный и контактный. Они устойчивы во внешней среде и сохраняют активность при комнатной температуре до 14 дней. Все эти особенности обуславливают риск инфицирования в течение всего года с максимальными показателями в осенне-зимний период. Наблюдается высокая заболеваемость аденовирусной инфекцией среди военнослужащих (более 50%). Во время вспышек среди организованных детских коллективов заболевают от 30 до 80% дошкольников и до 40% школьников [14].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Его отличие заключается в отсутствии нейраминидазы и гемагглютинаина, тропности к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей, что делает его частой причиной бронхитов, бронхолитов и пневмоний у маленьких детей. Основной путь передачи – воздушно-капельный, но описаны и случаи передачи через предметы личного обихода. При комнатной температуре вирус сохраняется в течение 6 часов.

РСВ поражает людей всех возрастных групп, вызывая и спорадические заболевания, и вспышки респираторных инфекций, наиболее ярко выраженные в популяциях детей младшего возраста и пожилых людей. С РСВ связано до 70% случаев бронхитов и бронхолитов, до 58,2% пневмоний. Перенесенный в первые годы жизни бронхолит способствует формированию бронхиальной астмы [15]. РСВ – частая причина обострений хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

Риновирусы. В настоящее время выделено более 150 серологических типов риновирусов человека. Это РНК-содержащие вирусы, которые тропны к эпителию верхних дыхательных путей и вызывают обильные водянистые выделения из носа (профузный инфекционный ринит). Основной путь передачи этих возбудителей – воздушно-капельный, однако не исключено инфицирование и через контаминированные предметы личного обихода. Из-за широкой циркуляции разнообразных серотипов вирусов и формирования кратковременного иммунитета продолжительность эпидемии может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет (редко встречающиеся разновидности) [14]. Отмечается патоморфоз риновирусной инфекции: увеличение частоты развития бронхообструктивного синдрома, ассоциации с обострениями бронхиальной астмы и случаи пневмоний особенно у детей младших возрастных групп.

Коронавирусы, 229Е, ОС43. Распространены повсеместно среди всех групп населения. Коронавирусная инфекция характеризуется сезонными подъемами заболеваемости и эпидемическими вспышками с интервалом в 2–3 года. Часто коронавирусы ассоциируются в патологических процессах, вызванных вирусами гриппа А, парагриппа, риновирусами, РСВ и аденовирусами. Стоит отметить, что коронавирусы способны сами вызывать случаи тяжелой инфекции (ТОРС), известные как SARS (с развитием атипичной пневмонии) и MERS (MERS-CoV, с развитием «близневосточного синдрома») и с гастроинтестинальными симптомами. Смешанные формы инфекции составляют 70–85% общего объема заболеваемости и отличаются тяжелым течением [13].

Метапневмовирусная инфекция. Метапневмовирус человека (МПВЧ), описанный в 2001 г., – первый человеческий представитель рода *Metapneumovirus* подсемейства *Pneumovirinae* в семействе *Paramyxoviridae*. Выделяют два генотипа МПВЧ – А и В, которые могут циркулировать параллельно во время эпидемии, но чаще один из них доминирует.

МПВЧ распространен по всему миру и имеет сезонную циркуляцию, сравнимую с таковой у вирусов гриппа и РСВ. У взрослых и детей инфекция может протекать бессимптомно, но в иных случаях вызывает клинические проявления от легких форм инфекций верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии [1,15].

Бокавирусная инфекция, описанная в 2005 г., связана с бокавирусом (НВoV), который получен из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Vocavirus*. Возможно как иннапарантное носительство бокавирусов, так и случаи ОРВИ, гастроэнтерита, бронхоолита и пневмонии у маленьких детей [16].

Диагностика гриппа и ОРИ

Согласно рекомендациям ВОЗ при респираторных инфекциях очень важна стандартная процедура – «определение случая», при этом на этапе клинической диагностики эксперты допускают следующие формулировки диагноза:

- гриппоподобное заболевание;
- острая респираторная инфекция (ОРИ);
- тяжелая острая респираторная инфекция (ТОРИ).

Подтвержденным случаем гриппа или ОРВИ считается случай, при котором у человека имеет место острое респираторное заболевание и положительные результаты лабораторной диагностики (одного или нескольких методов):

- ПЦР или ПЦР в реальном времени (вирусы гриппа А, В, «респираторный комплекс»);
- выделение вируса в носоглоточных мазках (смазах);
- 4-кратная динамика титра специфических антител к антигенам патогенов (вируса гриппа и/или ОРВИ) в парных сыворотках переболевших (в первые 2-3 суток болезни и через 2-3 нед.).

Основной принцип диагностики гриппа и ОРВИ – это сопоставление клинической картины заболевания с данными лабораторной диагностики. В связи с тем, что в МКБ-10 предусмотрен код J.11 – «Грипп, вирус не идентифицирован», диагноз может быть выставлен на основе комплекса клинических и эпидемиологических данных, и необходимо своевременное назначение этиотропной терапии. Нередко рекомендуется эмпирическое лечение, т.е. до получения результатов лабораторной диагностики в первые 36-48 ч от момента появления первых симптомов.

К методам клиничко-лабораторной диагностики респираторных инфекций относятся следующие [17, 18, 19]:

- клинический метод: заполнение формы 025/у-04, объективное обследование пациента;
- эпидемиологический анамнез: информация о контакте с заболевшими, нахождение в карантине, посещение тропических стран, эпидемиологическая официальная ин-

формация о циркулирующих штаммах вирусов, информационные письма о появлении новых возбудителей, о сроках начала и окончания эпидемии, пандемии;

- молекулярно-биологические методы: ПЦР-диагностика основана на обнаружении РНК или ДНК вирусов (сила рекомендаций А);
- иммунофлюоресцентный мазок из полости носа или с задней стенки глотки;
- иммуноферментный анализ (ИФА, РИА, РТГА, РСК) (серологические методы, сила рекомендаций В);
- иммунохроматографический тест для экспресс-диагностики гриппа непосредственно при осмотре пациента, а также экспресс-диагностика бета-гемолитических стрептококков группы А (в России используются ограниченно);
- микробиологические посевы с определением чувствительности микрофлоры к антимикробным препаратам;
- иммунологические методы (по показаниям) и методы, применяемые в оториноларингологии и пульмонологии.

Также применяются лучевые методы (рентгенография, КТ, МРТ), пульсоксиметрия (определение сатурации кислорода (в норме $\geq 92\%$), что крайне важно при подозрении и развитии пневмонии, при тяжелом течении гриппа и ОРВИ, развитии острого респираторного дистресс-синдрома).

Методы диагностики гриппа и ОРИ, которые используются в референс-центрах:

- вирусологический метод (получение культуры возбудителя);
- биочипы, иммунофлюоресценция, ДНК и РНК-зонды, секвенирование, иммуноблот;
- микроскопия;
- изоляция вирусов (MDCK, MDCK-SIAT1, КЭ).

Этиологическая диагностика и верификация гриппа и ОРВИ должны проводиться обязательно в следующих случаях [20]:

- госпитализации пациента по поводу острой инфекции дыхательных путей, заболевания лиц с высоким риском неблагоприятного исхода – детей до 1 года;
- у беременных, лиц с хроническими заболеваниями;
- выявление очагов ОРВИ с множественными случаями заболеваний в организованных коллективах детей и взрослых с круглосуточным пребыванием;
- при тяжелом течении у всех пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии;
- при среднетяжелом и тяжелом прогрессивном течении ОРИ и резистентности к применяемой терапии жаропонижающими препаратами и особенно при наличии тахипноэ и снижении сатурации кислорода $SpO_2 < 92\%$.

Клиническая картина ОРИ существенно варьирует в зависимости от этиологии возбудителя, состояния иммунной системы, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. Но, в подавляющем большинстве случаев, при гриппе и ОРВИ можно выделить три основных синдрома – катаральный, интоксикационный и геморрагический [21].

У пациентов с атипичным течением гриппа (у маленьких детей, пожилых, пациентов с иммунодефицитами, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, после самолечения антибиотиками и жаропонижающими препаратами) может быть начало заболевания на фоне

нормальной или субфебрильной температуры, интоксикационный синдром сглажен, что затрудняет современную диагностику и раннее назначение этиотропной противовирусной терапии.

Симптомы, которые возникают в первые дни и часы заболевания, обусловлены развитием локальной воспалительной реакции в воротах инфекции. Дальнейшее развитие симптоматики зависит от активности факторов врожденного иммунитета и скорости запуска высокоспецифичных иммунных реакций адаптивного иммунитета, направленных на полную элиминацию патогена. Иногда возникает чрезмерная локальная воспалительная реакция, которая приводит к массивной гибели окружающих тканей и вирусемии, вследствие чего развиваются такие грозные осложнения, как отек легких, инфекционно-токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность. Таким образом, даже при наличии типичных симптомов ОРВИ в первые 6-48 ч целесообразно назначение сочетания этиотропных (противовирусных препаратов) и симптоматических и патогенетических препаратов (противовоспалительных, жаропонижающих и др.).

Лечение гриппа и ОРИ

На основании федеральных клинических рекомендаций [23-28], принципы терапии респираторных инфекций (гриппа и ОРВИ) включают следующие подходы и направления:

1. Этиотропная противовирусная терапия (в первые 36-48 ч от начала симптомов, сила рекомендаций А):

1.1. Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир);

1.2. Блокаторы ионного канала, М2-белка (римантадин, амантадин);

1.3. Ингибиторы фузии, воздействующие на гемагглютинин вируса гриппа (умифеновир, производное изоникотиновой кислоты – энисамия йодид);

1.4. Ингибиторы протеинкиназы и протеолиза / синтеза РНК (апротинин, риамиловир, морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат);

1.5. Индукторы противовирусных белков (протеинкиназа, МхА белок) и блокаторы NS1-белка вируса гриппа (имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты);

2. Режимные мероприятия: адекватный водный режим, щадящая диета, ограничение физической нагрузки, дезинтоксикационная терапия;

3. Противовоспалительная терапия, симптоматическая и патогенетическая терапия (жаропонижающие, деконгестанты, противокашлевые средства, мукокинетики, мукорегуляторы – по показаниям);

4. Рациональная антибактериальная терапия (по показаниям, сила рекомендаций А);

5. Иммуномодулирующая терапия (препараты, содержащие интерфероны (ИФН), индукторы ИФН, бактериальные лизаты, глюкозаминилмурамилдипептид, азоксимера бромид, инозин пранобекс и др. – по показаниям).

Средства этиотропной терапии направлены против возбудителей ОРИ, в первую очередь против респираторных вирусов, включая вирусы гриппа А и В. Специфические противовирусные препараты воздействуют непосредственно на возбудителя инфекции, препятствуя его репродукции и распространению в организме [24].

ИФН представляют собой группу белков, относящихся к видоспецифическим цитокинам. Они подавляют репликацию как РНК- так и ДНК-содержащих вирусов. Препараты, содержащие ИФН, не оказывают непосредственного влияния на вирусы, но они воздействуют на регуляцию синтеза белков и нуклеиновых кислот в клеточной мембране, тем самым подавляют репродукцию вирусов на несколько дней, в течение которых иммунная система формирует специфический ответ на конкретного возбудителя. В качестве лечебных препаратов используются: ИФН альфа-2b, ИФН альфа-2b + таурин, ИФН альфа-2b + комплексный иммуноглобулиновый препарат интраназально или в виде ректальных суппозиториях. Проведенные в последние годы исследования подвергают сомнению целесообразность применения ИФН интраназально, т. к. они могут вызывать нежелательные местные эффекты на слизистой оболочке носа и не препятствуют проникновению вируса в трахею [25].

Индукторы ИФН можно разделить на 2 группы: классические (тиролон, меглюмина акридонатацетат, кагоцел) и препараты с поливалентными эффектами (дезоксирибонуклеат натрия). Стоит подчеркнуть, что тилорон запрещен в западных странах в связи с его токсичностью и риском развития ретинопатии.

Клинический эффект при назначении «классических» индукторов ИФН наступает не сразу. Кроме того, недостатком большинства этих препаратов является одновременная стимуляция продукции разнонаправленных типов ИФН: ИФН-альфа и гамма оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а ИФН-бета – иммуносупрессивный эффект [15].

К этиотропным препаратам, которые являются «золотым стандартом» лечения гриппа относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир и др.) [23-28].

Препараты, ингибирующие гемагглютинин и фузию вирусов, – это умифеновир и энисамия йодид. Гемагглютинин необходим для репликации вирусов гриппа [29].

Характерной особенностью нейраминидазы и гемагглютинина является их изменчивость. Поэтому в каждый новый сезон эпидемии гриппа в результате мутации появляется новый штамм вируса гриппа, который внешне отличается от предыдущего и становится малораспознаваемым для иммунной системы организма человека, что может быть причиной недостаточной эффективности как препаратов, так и вакцин. Устойчивость патогенов к противовирусным препаратам развивается за счет способности последних связываться с мутировавшим гемагглютинином патогенов. На этом была основана мутация вируса гриппа А H1N1 Калифорния pdm09 в 2009-2010 гг., когда уже в 2016 г. тот же вирус приобрел новые свойства за счет мутации в гемагглютинине и отмечался рост случаев госпитализации по поводу внегоспитальных пневмоний (более 2 млн. случаев в России в год), при которых была положительная детекция РНК вируса гриппа А H1N1 у ~30% пациентов.

Эффективность умифеновира в отношении вирусов гриппа и вирусов, вызывающих другие ОРВИ, связывают с его способностью индуцировать эндогенные интерфероны. Однако при исследовании на здоровых добровольцах

индукторное на систему ИФН действие этого препарата при его повторном введении ослабевает [30, 31].

Кроме того, при оценке эффективности и безопасности препарата необходимо учитывать его циркулирующие метаболиты (концентрацию в плазме крови и период полувыведения). В настоящее время особое внимание уделяется метаболиту М6-1 из-за его высокой концентрации в плазме и длительного периода полувыведения (17–24 часа). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять степень влияния этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [30].

В современной инструкции к препарату курсовая доза увеличена в 1,5 раза по сравнению с первоначальной версией применяемого препарата в 1988 г. Однако нет достаточных данных о фармакодинамике и фармакокинетике препарата у пациентов групп риска (беременных и кормящих женщин, пожилых людей и детей, пациентов с хроническими заболеваниями почек и печени), поэтому во избежание нежелательных явлений следует с осторожностью применять этот препарат у данных категорий пациентов.

Имидазолитетанамид пентадиовой кислоты (ИПК) обладает широким противовирусным действием. Применяется для лечения гриппа типов А и В, парагриппа и ОРВИ различной этиологии (парагрипп, метапневмовирусная инфекция, риносинцитиальная, риновирусная, аденовирусная и энтеровирусная инфекции). ИПК обладает как противовирусным действием, так и восстанавливает интерфероновые рецепторы без индукции системы ИФН, формирует противовирусный статус клеток [32, 33]. До настоящего времени случаев резистентности к ИПК не зарегистрировано.

Под воздействием РНК и белков вирусов происходят активация клеток эпителия слизистой оболочки органов дыхания и включение механизмов защиты. Вирусы гриппа вырабатывают белок NS1, который противодействует клеточным факторам защиты. ИПК, нейтрализуя действие белка NS1, позволяет активно работать белкам МхА и протеинкиназе PKR и приводит к ускорению элиминации вируса из респираторного тракта [34, 35].

Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А и В, парагриппа, риновируса, аденовируса, в т.ч. в сравнении с умифеновиrom и осельтамивиром, изучена в доклинических и клинических исследованиях. Что касается клинической эффективности, то на сегодняшний день опубликованы заслуживающие внимания результаты нескольких исследований, в основном при лечении гриппа А и ОРВИ. Терапия должна начинаться не позднее 36 часов от момента заболевания [36–39].

В связи с узким спектром действия (вирус гриппа А, А2 Гонконг), высоким уровнем резистентности (до 95–100% штаммов вирусов гриппа) и частыми нежелательными явлениями амантадин и римантадин в настоящее время не рекомендованы ВОЗ к использованию для лечения и профилактики гриппа [40].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, к определенным препаратам вирусы способны формировать резистентность, другие вызывают побочные реакции или имеют ограничения по возрасту, сопутству-

ющей патологии у пациентов. Кроме того, большинство из препаратов эффективны только на ранних стадиях инфекционного процесса. Другой подход к терапии ОРВИ и гриппа заключается в применении средств, имеющих несколько точек приложения и обладающих комбинированным действием. Большое значение в терапии ОРВИ и гриппа имеют препараты, способные оказывать воздействие как на возбудителя инфекции, так и на проявления катарального и интоксикационно-воспалительного синдрома (лихорадка, озноб, боль, отек, ринит, ринофарингит и др.) [34] без негативного влияния на иммунную систему.

К подобным лекарственным средствам относится энисамия йодид (рис. 1, Амизон®).

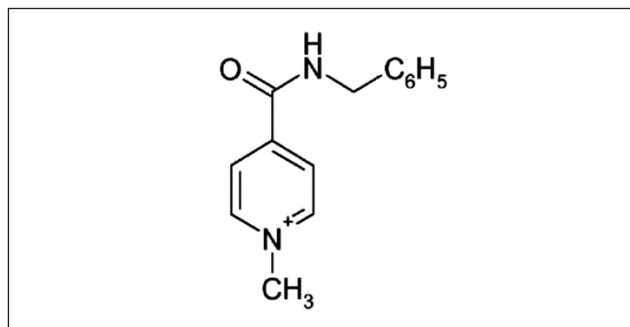


Рисунок 1. Схема строения энисамия йодида

Энисамия йодид – это производное изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензилкарбомидопиридиния йодид), противовирусное средство. Эффективно подавляет репродукцию вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ за счет непосредственного (прямого ингибирующего) влияния на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану (ингибитор фузии).

Вирусостатическое действие энисамия йодида связано с его влиянием на структуру и рецепторсвязывающие функции гемагглютинина возбудителя гриппа типа А, которые обеспечивают вириону возможность прикрепления к клетке-мишени с последующей репликацией [41, 42, 43].

Энисамия йодид обладает иммуномодулирующим, в том числе интерферогенными свойствами; способствует увеличению концентрации эндогенного ИФН-α и ИФН-γ в плазме крови в 3–4 раза, повышает уровень синтеза лизоцима, повышает резистентность организма к вирусным инфекциям и снижает острые клинические проявления ОРВИ, включая грипп. Энисамия йодид обладает противовоспалительным, противовирусным и жаропонижающим действием [40].

По данным ряда авторов Амизон применяется в клинической практике более 30 лет, обладает широкой противовирусной (см. табл. 2), анальгезирующей активностью, не уступая метамизолу натрия и аминофеназону, а по выраженности жаропонижающего действия превосходит салицилаты, в частности, ацетилсалициловую кислоту. При сравнительном анализе фармакологического действия энисамия йодида и широко применяющегося НПВП ибупрофена было установлено, что по противовоспалительной активности энисамия йодид превосходит ибупрофен, но в отличие от последнего не оказывает раздражающего

Таблица 2 - Спектр противовирусной активности энисамия йодида

МНН	Вирусы, на которые направлено действие препаратов
Римантадин [50]	Грипп А (А2 Гонконг)
Осельтамивир [51], Занамивир	Грипп типов А и В
Энисамия йодид [52]	Грипп типов А и В, в том числе свиной А(Н1N1)рdm09, сезонный Н3N2, высокопатогенные Н5N1, Н7N9, озельтамивир-резистентные штаммы, коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС), ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, вирус варицелла-зостер, группа ОРВИ
Умифеновир [53]	Грипп типов А и В, коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС), ротавирус
Имидадазолилэтанамида пентадиовой кислоты [54]	Вирус гриппа типа А (А(Н1N1), в т.ч. свиной А(Н1N1)рdm09, А(Н3N2), А(Н5N1) и типа В, аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус; коронавирус, метапневмовирус, энтеровирусы, в т.ч. вирусы Коксаки и риновирус
Инозин пранобекс [55]	Вирус Herpes simplex, цитомегаловирус, вирус кори, вирус варицелла-зостер, вирус Т-клеточной лимфомы человека тип III, полиовирусов, гриппа А и В, ЕСНО-вирус (энтероцитопатогенный вирус человека), энцефаломиокардита и конского энцефалита, папилломавирусы

действия на слизистую оболочку пищеварительного тракта и не обладает ulcerогенным эффектом [40].

Кроме того, энисамия йодид способствует увеличению концентрации эндогенных ИФН- α и γ , повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, снижает острые клинические проявления вирусной интоксикации, способствует сокращению продолжительности заболевания [45].

Клинические исследования показали, что после применения энисамия йодида в течение последующих 2,5 мес. сохраняется оптимальная концентрация эндогенных интерферонов, что повышает резистентность организма к последующим вирусным инфекциям [46].

Важные результаты изучения противовирусной активности энисамия йодида в комплексной терапии гриппа и ОРВИ были получены в США: препарат снижает уровень репликации вирусов гриппа, в т. ч. Н1N1, уменьшает период выделения вирусов [44], что является ключевым фактором при оценке противовирусной активности препарата и в сравнении с эталонными препаратами – ингибиторами нейраминидазы. Включение энисамия йодида в терапию ОРВИ и гриппа способствовало снижению тяжести и сокращению продолжительности основных симптомов заболевания – интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов [47].

Энисамия йодид обнаруживает также эффективность против осельтамивир-резистентных вирусов гриппа [46, 48, 49], что важно в связи с ростом резистентности к осельтамивиру в странах Северной Америки, в том числе из-за неправильного применения ингибиторов нейраминидазы.

Таким образом, при применении энисамия йодида снижается потребность в применении симптоматической и патогенетической терапии, а также лекарственная нагрузка и риск полипрагмазии.

В настоящее время не существует универсальной вакцины или такого противовирусного препарата, способного защитить от всех респираторных патогенов, т. к. вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность, а также в связи с сочетанными вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. Этим и обусловлена потребность в препаратах, действующих не только на конкретные белки и ключевые структуры вируса, но и обладающих комплексным действием на клеточные и гуморальные иммунные механизмы противовирусной защиты, что важно в эру появления новых и возвращающихся вирусных инфекций [56, 57].

ВЫВОДЫ

Комбинированное действие препарата Амизон® позволяет применять его на любой стадии заболевания, способствует повышению резистентности организма, более быстрой элиминации возбудителя, сокращению частоты, выраженности и длительности заболевания, проявлений респираторной инфекции, а также предотвращению осложнений гриппа и ОРВИ, сочетанных инфекций.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке ПАО «ФАРМАК».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Викулов Г.Х. Медицинское обозрение // РМЖ. – 2018. – №8(1) – С. 5-11
- 2 Львов Д.К. и соавт. Руководство по вирусологии под ред. академика Д.К. Львова. – М., 2013
- 3 Смагул М.А., Нусупбаева Г.Е., Айкимбаев А.М., Березин В.Э., Кливлева Н.Г. Надзор за гриппом и острыми респираторными инфекциями в Казахстане // Медицина (Алматы). – 2018. – №8 (194). – С. 25-31
- 4 Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2016 году»
- 5 <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- 6 Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Цыбалова Л.М. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. – М.: МИА, 2017
- 7 Moreno A., Lelli D., Lavazza A., Sozzi E., Zanni I., Chiapponi C., Foni E., Capucci L., Brocchi E. MAb-based competitive ELISA for the detection of antibodies against influenza D virus // *Transbound Emerg Dis.* – 2018. doi: 10.1111/tbed.13012
- 8 Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. // Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора. – 2010. – №10. – С. 22–26
- 9 Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016, 2016–2017. Интернет-ресурс: <http://gospotrebnadzor.ru/about/info/news>
- 10 Бурцева Е.И. Эпидемиологическая ситуация в сезон гриппа 2016/2017 гг. Прогноз на предстоящий сезон. Устный доклад. – Екатеринбург, 2017
- 11 Бурцева Е.И. Эпидемия гриппа 2017-2018 гг.: особенности и прогноз. Устный доклад. – М., 2018
- 12 Шестакова И.В. Грипп и ОРВИ: эпидемиологические, лечебно-профилактические и фармако-экономические аспекты проблемы. Устный доклад. – Обнинск, 2015
- 13 Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. – М.: МИА, 2014. – 144 с.
- 14 Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение // РМЖ. – 2018. – № 1(2). – С. 99-103
- 15 Геппе Н.А., Дронов И.А. Роль респираторных инфекций в развитии и течении бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы у детей: обзор литературы // *Consilium Medicum. Бolestni organov dykhaniya (Pril.)*. – 2016. – №1. – С. 71–74
- 16 Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г. и соавт. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // *Детские инфекции*. – 2015. – №2. – С. 5-11
- 17 Резник В.И., Забарная А.А., Лебедева Л.А., Никифорова А.В., Голубева Е.М. Этиология ОРЗ в неэпидемический период в 2010-2011 гг. в Хабаровском Крае // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2011. – №19. – С. 22-25
- 18 WHO. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. – Geneva: World Health Organization, 2011
- 19 CDC. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Centers for disease control and prevention. 2010. URL: www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.html
- 20 Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. № 63 М. «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».
- 21 Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia // *MJA*. – 2010. – Vol. 192(2). – P. 84–86. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03424.x>

REFERENCES

- 1 Vikulov GK. Medical Review. *RMZh = RMJ*. 2018;8(1):5-11 (In Russ.)
- 2 Lvov DK, et al. *Rukovodstvo po virusologii pod red. akademika D.K. Lvova* [Guide to Virology, Ed. Academician D.K. Lviv]. Moscow; 2013
- 3 Smagul MA, Nusupbaeva GE, Aykimbaev AM, Berezin VE, Klivleeva NG. Surveillance of influenza and acute respiratory infections in Kazakhstan. *Medsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;8(194):25-31
- 4 *Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya RF v 2016 godu»* [State report "On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2016"]
- 5 Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- 6 Sologub TV, Tokin II, Tsvetkov VV, Tsybalova LM. *Gripp v praktike klinitsista, epidemiologa i virusologa* [Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist]. Moscow: MIA; 2017
- 7 Moreno A, Lelli D, Lavazza A, Sozzi E, Zanni I, Chiapponi C, Foni E, Capucci L, Brocchi E. MAb-based competitive ELISA for the detection of antibodies against influenza D virus. *Transbound Emerg Dis*. 2018. doi: 10.1111/tbed.13012.
- 8 Lytkina IN. Analysis of the incidence of influenza and other respiratory infections in Moscow during the 2009–2010 epidemic season. *Ezhenedel'nyy informatsionnyy byulleten' Rospotrebnadzora = Weekly newsletter of Rospotrebnadzor*. 2010;10:22-6 (In Russ.)
- 9 Rospotrebnadzor on the end of the epidemic season for influenza and SARS 2015–2016, 2016–2017. Available from: <http://gospotrebnadzor.ru/about/info/news>
- 10 Burtseva EI. *Epidemiologicheskaya situatsiya v sezon gripa 2016/2017 gg. Prognoz na predstoyashchiy sezon. Ustnyy doklad* [Epidemiological situation in the flu season 2016/2017 Forecast for the upcoming season. Oral report]. Yekaterinburg; 2017
- 11 Burtseva EI. *Эпидемия гриппа 2017-2018 гг.: особенности и прогноз. Устный доклад* [Influenza epidemic 2017-2018: features and prognosis. Oral report]. Moscow; 2018
- 12 Shestakova IV. *Gripp i ORVI: epidemiologicheskije, lecheno-profilakticheskie i farmako-ekonomicheskie aspekty problemy. Ustnyy doklad* [Influenza and SARS: epidemiological, therapeutic and pharmacological and economic aspects of the problem. Oral report]. Obninsk; 2015
- 13 Kalyuzhin OV. *Ostrye respiratornye virusnye infektsii: sovremennye vyzovy, protivovirusnyy otvet, immunoprofilaktika i immunoterapiya* [Acute respiratory viral infections: current challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy]. Moscow: MIA; 2014. P. 144
- 14 Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, a modern view of treatment. *RMZh = RMJ*. 2018;1(2):99-103 (In Russ.)
- 15 Gepe NA, Dronov IA. The role of respiratory infections in the development and course of bronchial obstruction and asthma in children: literature review. *Consilium Medicum. Bolestni organov dykhaniya (Pril.) = Consilium Medicum. Respiratory diseases (App)*. 2016;1:71-4 (In Russ.)
- 16 Kharlamova FS, Kladova OV, Uchaykin VF, Cheshik SG. et al. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of acute respiratory viral infections in children. *Detskie infektsii = Children's infections*. 2015;2:5-11 (In Russ.)
- 17 Reznik VI, Zabarnaya AA, Lebedeva LA, Nikiforova AV, Golubeva EM. Etiology of acute respiratory infections in a non-epidemic period in 2010-2011 in the Khabarovsk Territory. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2011;19:22-5 (In Russ.)
- 18 WHO. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization; 2011
- 19 CDC. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Centers for disease control and prevention. 2010. Available from: www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.html

- 22 Геппе Н.А., Козлова Л.В. Горелов А.В. и соавт. Острые инфекции дыхательных путей у детей (диагностика, лечение, профилактика). Клиническое руководство. – М., 2018
- 23 Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации ННОИ, 2017
- 24 Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации МАСОИ, 2017
- 25 ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). М.: РГ-Пресс, 2017. – 77 с.
- 26 Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – P. 548
- 27 Грипп и ОРВИ. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Протокол № 63 от 19 апреля 2019 г.
- 28 Грипп и ОРВИ. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Протокол № 18 от 30 ноября 2015 г.
- 29 Boriskin Y.S., Leneva I.A., Pécheur E.I., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15(10). – P. 997–1005
- 30 Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. – М.: Тимотек. 1999. – 93 с.
- 31 Инструкция по медицинскому применению препарата Арбидол. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4196.html
- 32 Геппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия // *Педиатрия.* – 2016. – Т. 95, №1(II). – С. 96–103
- 33 Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2016. – Т. 21, №4. – С. 196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205
- 34 Семенова Н.П., Прокудина Е.Н., Львов Д.К., Небольсин В.Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // *Вопр. вирусологии.* – 2010. – №5. – С. 17–20
- 35 Егоров А.Ю. Новый противовирусный препарат Ингавирин восстанавливает клеточный противовирусный ответ в инфицированных вирусом гриппа А клетках. 2013. http://optionsviii.controlinfluenza.com/optionsviii/assets/File/Options_VIII_Abstracts_2013.pdf
- 36 Журавлева М.В., Каменева Т.Р., Черных Т.М., Чурсина Т.А. Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа // *Доктор.ру. Педиатрия.* – 2015. – №13 (114). – С. 11–18
- 37 Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // *РМЖ.* – 2008. – Т. 16, №22. – С. 1502–1506
- 38 Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl // *Consil. med.* – 2009. – Т. 11, № 11. – С. 83–86
- 39 Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Терапевт. арх.* – 2009. – Т. 81, № 3. – С. 51–53
- 40 Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата // *Украинский медицинский журнал.* – 2000. – №1 (15). – С. 78–80
- 41 Исаков В.А., Охупкина Е.А., Евграфов В.Д. Эффективность амизона в терапии и профилактике ОРВИ. Медицинский форум. 2015
- 42 Boltz D. et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. III antiviral congress. – Amsterdam, 2014
- 20 *Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 18 noyabrya 2013 g. № 63 M. «Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3117-13 «Profilaktika grippa i drugikh ostryykh respiratornykh virusnykh infektsiy»* [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of November 18, 2013 No. 63 M. “On approval of the sanitary and epidemiological rules of SP 3.1.2.3117-13” Prevention of influenza and other acute respiratory viral infections].
- 21 Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *MJA.* 2010;192(2):84–6. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03424.x>
- 22 Geppe NA, Kozlova LV, Gorelov AV, et al. *Ostrye infektsii dykhatel'nykh putey u detey (diagnostika, lechenie, profilaktika). Klinicheskoe rukovodstvo* [Acute infections of the respiratory tract in children (diagnosis, treatment, prevention). Clinical management]. Moscow; 2018
- 23 *Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii NNOI* [Influenza in adults. Federal Clinical Recommendations NNOI]. 2017
- 24 *Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii MASOI* [Influenza in adults. Federal Clinical Recommendations MASOI]. 2017
- 25 PRIMA: pедиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус) [PRIMA: pediatric recommendations for immunomodulating drugs in outpatient practice (consensus)]. Moscow: RG-Press; 2017. P. 77
- 26 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014:548
- 27 *Gripp i ORVI. Respublikanskiy tsentr razvitiya zdavoohkhraneniya MZ RK. Protokol № 63 ot 19 aprelya 2019 g.* [Influenza and SARS. Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Minutes No. 63 dated April 19, 2019]
- 28 *Gripp i ORVI. Respublikanskiy tsentr razvitiya zdavoohkhraneniya MZ RK. Protokol № 18 ot 30 noyabrya 2015 g.* [Influenza and SARS. Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Minutes No. 18 dated November 30, 2015]
- 29 Boriskin YS, Leneva IA, Pécheur EI, Polyak SJ. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr. Med. Chem.* 2008;15(10):997–1005
- 30 Glushkov RG, Guskova TA. *Arbidol – immunomodulyator, induktor interferona, antioksidant* [Arbidol - immunomodulator, interferon inducer, antioxidant]. Moscow: Timotek; 1999. P. 93
- 31 Instructions for medical use of the drug Arbidol. Available from: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4196.html
- 32 Geppe NA, Teplyakova ED, Shulydyakov AA, et al. Innovations in pediatrics: optimal clinical effect in the treatment of acute respiratory viral infections in children with a complex action drug. *Pediatriya = Pediatrics.* 2016;95:1(II):96–103 (In Russ.)
- 33 Ashaher T, Krokhin A, Kuznetsova I, et al. Effect of Ingavirin (imidazolethyanamide pentanedioic acid) on the interferon status of cells in a viral infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases.* 2016;21(4):196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205
- 34 Semenova NP, Prokudina EN, Lvov DK, Nebolsin VE. The effect of the antiviral drug Ingavirin® on intracellular transformations and import into the nucleus of the nucleocapsid protein of influenza A virus. *Vopr. Virusologii = Virology Issues.* 2010;5:17–20 (In Russ.)
- 35 Egorov AYU. Ingavirin, a new antiviral drug, restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells. 2013. Available from: http://optionsviii.controlinfluenza.com/optionsviii/assets/File/Options_VIII_Abstracts_2013.pdf
- 36 Zhuravleva MV, Kameneva TR, Chernykh TM, Chursina TA. Comparative characteristics of a number of drugs for the treatment of acute respiratory viral infection and influenza. *Doktor.ru. Pediatrya = Doctor.ru. Pediatrics.* 2015;13(114):11–8 (In Russ.)
- 37 Kolobukhina LV, Malyshev NA, Merkulova LN, et al.

- 43 Экспериментальное изучение механизма противовирусного действия препарата Амизон на возбудителя вируса гриппа типа А. Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН, чл.-кор. АМН и НАН Украины, д.мед.н., проф. А.Ф.Фролов. – Киев, 2006
- 44 Boltz D. et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. III antiviral congress. – Amsterdam, 2014
- 45 Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиарова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения Амизона // Украинский медицинский журнал. – 2004. - №1(39). – С. 69-74
- 46 Ершова И.Б. Эффективность лечебного применения амизона при тяжелом течении сочетанных вирусно-бактериальных инфекций у детей // Пробл. ecol. та мед. генетики і клін. Імунології. – 2001. - №2 (32). – С. 116 – 122
- 47 Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Амосова И.В. и др. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Здоров'я України. – 2013. - №17. – С. 40-41
- 48 Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. – 2012. - Приложение №1, 2012. – С. 5-20
- 49 Boltz D. et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells // Antiviral Chemistry and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 26. – P. 1–9. DOI: 10.1177/2040206618811416
- 50 Из инструкции по медицинскому применению препарата Римантадин, <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 51 Из инструкции по медицинскому применению препарата, Осельтамивир-Канон <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 52 Из инструкции по медицинскому применению препарата Амизон https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02107409-1efb-4e4b-aa7d-c68b068f2eb3&t=4
- 53 Из инструкции по медицинскому применению препарата, Арбидол, <https://grls.rosminzdrav.ru/05.09.2019>.
- 54 Из инструкции по медицинскому применению препарата, Ингавирин, <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 55 Из инструкции по медицинскому применению препарата, Изопринозин <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 56 Львов Д.К. Новые и возвращающиеся инфекции – дремлющий вулкан // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. - №96. – С. 5-8.
- 57 Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. – 2012. - Приложение № 1. – С. 5-20
- Study of the effectiveness and safety of the new antiviral drug Ingavirin® in the treatment of patients with influenza. *RMZh = RMJ*. 2008;16(22):1502–6 (In Russ.)
- 38 Kolobukhina LV, Merkulova LN, Shchelkanov MY, et al. The first experience with the use of the drug Ingavirin® in the treatment of patients with influenza caused by the new pandemic virus A / H1N1 swl. *Consil. Medicum = Consilium Medicum*. 2009;11(11):83–6
- 39 Kolobukhina LV, Merkulova LN, Shchelkanov MYu, et al. The effectiveness of Ingavirin in the treatment of influenza in adults. *Terapevt. arh. = Therapist. arch*. 2009;81(3):51–3 (In Russ.)
- 40 Frolov AF, Frolov VM, Loskutova IV. Amizon: clinical experience of the new Ukrainian drug. *Ukrainskij medicinskij zhurnal = Ukrainian Medical Journal*. 2000;1(15):78-80
- 41 Isakov VA, Okhapkina EA, Evgrafov VD. The effectiveness of amizone in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Medicinskij forum = Medical forum*. 2015 (In Russ.)
- 42 Boltz D, et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. III antiviral congress. Amsterdam, 2014
- 43 *Jeksperimental'noe izuchenie mehanizma protivovirusnogo dejstviya preparata Amizon na vzbuditelja virusa grippa tipa A. Institut'epidemiologii i infekcionnyh boleznej im. L. V. Gromashevskogo AMN, chl.-kor. AMN i NAN Ukrainy, d.med.n., prof. A.F.Frolov* [An experimental study of the mechanism of the antiviral effect of Amizon on the causative agent of influenza virus type A. Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky Academy of Medical Sciences, corresponding member AMS and NAS of Ukraine, doctor of medical sciences, prof. A.F. Frolov]. Kiev; 2006
- 44 Boltz D, et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. III antiviral congress. Amsterdam, 2014
- 45 Frolov AF, Frolov VM, Bukhtiarova TA, Danilenko VF. Clinical aspects of the use of Amizon. *Ukrainskij medicinskij zhurnal = Ukrainian Medical Journal*. 2004;1(39):69-74
- 46 Ershova I.B. The effectiveness of the therapeutic use of amizone in severe cases of combined viral and bacterial infections in children. *Probl. ecol. ta med. genetiki i klin. Immunologii = Problems of ecology and medical genetics and clinical immunology*. 2001;2(32):116-22 (In Russ.)
- 47 Melnikova TI, Deeva EG, Amosova IV, et al. Clinical efficacy of Amizon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Zdorov'ja Ukraini = Health Ukraine*. 2013;17:40-1 (In Russ.)
- 48 Lviv DK. The birth and development of virology is the story of the study of new and recurring viral infections. *Voprosy virusologii = Questions of virology*. 2012;1:5-20 (In Russ.)
- 49 Boltz D. et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2018;26:1–9. DOI: 10.1177/2040206618811416
- 50 From the instructions for medical use of the drug Rimantadine. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 51 From the instructions for the medical use of the drug, Oseltamivir-Canon. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 52 From the instructions for the medical use of the drug Amizon. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02107409-1efb-4e4b-aa7d-c68b068f2eb3&t=4
- 53 From the instructions for medical use of the drug, Arbidol. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/05.09.2019>.
- 54 From the instructions for medical use of the drug, Ingavirin, Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 55 From the instructions for medical use of the drug, Isoprinosine. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>
- 56 Lviv DK. New and recurring infections are a dormant volcano. *Problemy osobo opasnyh infekcij = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2008;96:5-8 (In Russ.)
- 57 Lviv DK. The birth and development of virology is the story of the study of new and recurring viral infections. *Voprosy virusologii = Questions of virology*. 2012;1:5-20 (In Russ.)