

МОЖЛИВОСТІ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ГРИПУ

О.М. Зінчук*, О.О. Зубач*, Н.В. Марітчак**, Г.С.Кульчицька-Костик**, Т.І.
Алексанян***

* Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького

** Імунологічна лабораторія Регіонального центру алергології та клінічної імунології Львівського обласного клінічного діагностичного центру

*** Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

Резюме. У статті подано дані щодо результатів застосування препаратів ремавір та фурасол у комплексному лікуванні хворих на грип. Досліджено клінічну ефективність даних препаратів у лікуванні грипу, особливості клітинного імунітету.

Ключові слова: грип, ремавір, фурасол, субпопуляції лімфоцитів, активізаційні маркери.

POSSIBILITIES OF ETHIOTROPIC THERAPY OF INFLUENZA

A. Zinchuk, O. Zubach, N. Maritchak, H. Kulchytska-Kostyk, T. Aleksanyan

Abstract. The results of using remavir and furasol in the complex treatment of patients with influenza are demonstrated in article. The clinical effectiveness of these drugs in the treatment of influenza was studied, features of cellular immunity were demonstrated.

Keywords: influenza, remavir, furasol, lymphocyte subpopulations, activation markers.

Актуальність. Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають одне з чільних місць в групі інфекційних хвороб із повітряно-краплинним механізмом передачі. Щорічно в Україні на ці недуги хворіють від 5 до 15 мільйонів людей [1]. Враховуючи легкість передачі та значну контагіо-

зність грипу та ГРВІ, найвищий відсоток звертань до лікарів первинної ланки обумовлений саме виникненням у пацієнтів симптомів цих захворювань [2]. Часто грип проявляється у легкій формі, проте можливий тяжкий перебіг хвороби з розвитком різноманітних ускладнень, потребою в стаціонарному лікуванні. Навіть при проведенні адекватної та своєчасної терапії можливе летальне завершення хвороби. Найчастіше тяжкий перебіг грипу спостерігається у пацієнтів, які належать до так званої “групи ризику”. Це діти до 2 років, пацієнти старші 65 років, вагітні, хворі з імунодефіцитними станами (зокрема, спричиненими ВІЛ), онкологічні хворі, пацієнти з хронічними хворобами легенів (зокрема з бронхіальною астмою), ожирінням, цукровим діабетом, нирковою недостатністю, серцево-судинними хворобами у стадії декомпенсації, гематологічною патологією. Частіше хворіють діти та підлітки, які отримують медикаменти, що містять аспірин та особи, які проживають в закладах із довготривалим перебуванням – хоспісах, будинках престарілих, інтернатах та будинках дитини. Проте, розвиток тяжкого перебігу грипу можливий і в абсолютно здорових пацієнтів. Для осіб із груп ризику показана в першочерговому порядку планова щорічна вакцинація проти грипу. Вакцинації підлягають усі пацієнти старші 6-місячного віку у разі відсутності протипоказань до проведення щеплень [3, 4].

Щорічно в Україні починаючи з вересня по травень фахівцями обласних лабораторних центрів здійснюється щотижневий моніторинг рівня захворюваності на грип та ГРВІ в розрізі регіонів із узагальненням інформації у щотижневих звітах до Центру грипу та гострих респіраторних інфекцій ДЗ “УЦКМЗ МОЗ”. Протягом епідсезону 2015-2016 років в Україні на грип та ГРВІ перехворіло близько 5,8 млн. мешканців, при цьому домінуючим був вірус грипу типу А(Н1N1), роль інших вірусів грипу була невеликою. Протягом епідсезону 2016-2017 років у нашій державі на грип та ГРВІ захворіло 6,2 млн. людей. Домінував вірус грипу типу А(Н3N2) сезонний [5, 6].

Основними клінічними симптомами грипу є гострий початок хвороби, при цьому пацієнти часто можуть вказати годину, коли з'явилися перші симптоми, до яких відносять гарячку (38-40°C) з ознобом, біль голови, переважно у фронтальній та періорбітальних ділянках, сльозотечу, наявність виділень з носа, біль та відчуття першіння в горлі, сухий кашель, міальгії, слабкість, інколи діарея чи блювання [7, 8]. У період, коли на певній території відбувається сезонно висока циркуляція збудників грипу та ГРВІ, кожен випадок хвороби, проявом якого є гарячка вище 38°C та наявність кашлю тривалістю менше 10 днів має розцінюватись апріорі як грипозподібна хвороба, а специфічне лікування має бути розпочато невідкладно без лабораторного підтвердження діагнозу [9].

Серед методів діагностики грипу, які застосовуються сьогодні в практичній охороні здоров'я, найвищою чутливістю та специфічністю володіє полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (PCR-RT), матеріалом для якої служать носоглоткові змиви. Тривалість дослідження займає до доби, але висока вартість обмежує використання методу [10]. В обов'язковому порядку верифікація діагнозу грипу за допомогою цього методу здійснюється наступним пацієнтам із підозрою на грип: вагітним, пацієнтам, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії у зв'язку із тяжкістю стану та хворим на пневмонію або при наявності гарячки, кашлю, задишки. Також дослідженню підлягає секційний матеріал від померлих осіб з діагнозом грип, пневмонія, ГРЗ [11]. Широкого вжитку набули створені за рекомендацією ВООЗ імунохроматографічні експрес-тести, тривалість постановки яких складає не більше десятка хвилин. Цей метод дає змогу оперативно верифікувати тип вірусу грипу, проте він залишається лише скринінговим способом обстеження пацієнтів та потребує підтвердження за допомогою більш високочутливих і специфічних методів [12].

Запорукою успішного лікування пацієнтів на грип є раннє звертання хворих за медичною допомогою до фахівців та своєчасне, у перші дві доби від початку хвороби, призначення етіотропного лікування [13]. У період епідемії

протівірусне лікування доцільно розпочинати без специфічного підтвердження діагнозу із врахуванням епідеміологічного анамнезу та типової клінічної картини. На сьогодні відомі дві групи препаратів, які згубно впливають на вірус грипу: адамантани або М-2 блокатори, основним представником яких є ремантадин, а також інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір та не зареєстрований в Україні перамівір). У літературі присутні повідомлення про почастішання резистентності до адамантанів та інгібіторів нейрамінідази [14-17]. Доведено, що тривале використання препаратів певної групи з часом призводить до формування резистентності. У США пацієнтам для лікування грипу застосовуються лише етіотропні протівірусні засоби, затвержені FDA (U.S. Food and drug administration) [18]. Враховуючи, що це лише п'ять препаратів, які призначаються роками незмінно, формування резистентності раніше чи відтерміновано у часі є неминучим для кожного з цих препаратів. Натомість в Україні використовується інший арсенал “протигрипозних” ліків, які пацієнт може безперешкодно придбати в аптеці без призначення лікаря лише за рекомендацією провізора чи після перегляду реклами на телебаченні (індуктори інтерферону, протівірусні препарати з імуномодельюючою дією та інші), які дуже часто позбавлені будь-якої доказової бази щодо їх ефективності. Відповідно адамантани та інгібітори нейромінідази застосовуються в Україні значно рідше, ніж в багатьох країнах Європи чи США, а тому не зовсім коректно переносити результати досліджень, проведених в розвинутих країнах, на Україну без врахування регіональних особливостей [13]. Логічно вважати, що рівень резистентності до відомих протівірусних препаратів із високою доказовою базою в Україні мав би бути нижчим, порівняно з розвинутими країнами [12]. На теренах нашої держави не проводились систематизовані дослідження, присвячені вивченню виникнення резистентності збудника грипу до М-2 блокаторів. У доступній науковій літературі в останні роки наводиться матеріали, які стосуються успішного застосування в Україні препарату класу М-2 блокаторів – ремавіру (ремантадин) для лікування грипу як в педіатрії, так і при лікуванні дорос-

лих (імунокомпетентних та імуноскомпроментованих) осіб, проте дані, наведені в цих дослідженнях є часто неоднозначними [2,9,19-22].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності препарату ремавір (ремантадину гідрохлорид) при грипі в якості етіотропної терапії, а також вивчення ефективності застосування препарату фурасол для місцевої терапії запального процесу ротоглотки при грипі.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 79 пацієнтів із середньотяжким перебігом грипу. Дані хворі проходили стаціонарне лікування в Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом двох епідемічних сезонів: 2015-2016 та 2016-2017 років.

Хворі були розділені на 2 групи. До складу першої групи увійшли 49 хворих із грипом, які були госпіталізовані до стаціонару на першу-другу добу захворювання (без наявних ускладнень на момент госпіталізації) та отримували в якості етіотропної терапії ремавір за наступною схемою: 1-а доба 100 мг тричі на день, 2-а та 3-я доба по 100 мг двічі на день, 4-а та 5-а доба 100 мг один раз на день. Також пацієнти першої групи для лікування запальних змін (гіперемія, біль, набряклість слизових та відчуття “першіння” в ділянці задньої стінки глотки), які часто виникають в ротоглотці при грипі, отримували препарат фурасол за наступною схемою: один пакетик фурасолу розчиняли у склянці гарячої води та відразу після приготування розчину проводили полоскання ротової порожнини отриманим розчином. Процедура повторювалась тричі на день, протягом трьох днів.

До складу другої групи увійшли 30 хворих із грипом, в комплексі лікування яких застосовувались загальноприйняті схеми патогенетичної терапії (антипіретики, дезінтоксикаційна терапія) без застосування засобів етіотропної терапії та засобів для місцевого лікування запальних явищ ротоглотки. Пацієн-

ти цієї групи суттєво не відрізнялись від хворих першої групи за віком, статтю, професію, місцем проживання та іншими параметрами.

Враховуючи, що набір пацієнтів до обох груп здійснювався в період піку захворюваності на грип у Львівській області, підставою для початку етіотропної терапії були дані епідеміологічного анамнезу (захворювання на грип членів родини, співробітників та інших осіб із близького кола спілкування) та наявність типової клінічної симптоматики грипу.

Критеріями виключення з дослідження були: вік пацієнтів менше 18-ти та більше 65-ти років, вагітність, індивідуальна непереносимість препарату чи його складників. У дослідження не включались пацієнти з хронічними хворобами дихальної системи (включаючи бронхіальну астму), серцево-судинною патологією, хронічними захворюваннями нирок та гепатобіліарного тракту, ендокринною патологією (включаючи цукровий діабет та ожиріння), онкологічними, гематологічними хворобами, імунодефіцитними станами.

Оцінка ефективності та безпеки лікування проводилась на основі моніторингу загального стану хворих (скарги, суб'єктивна оцінка свого стану пацієнтом), клінічної картини хвороби та змін лабораторних показників.

Імунологічні дослідження проводилися на базі імунологічної лабораторії Регіонального центру клінічної імунології та алергології Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Усім хворим проводилось дослідження показників лімфограми з визначенням субпопуляцій лімфоцитів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD\ HLA-DR^+$, $CD95^+$). Обстеження пацієнтам обох груп проводилось двічі: при поступленні (до початку лікування), а також на 5-6 день від моменту поступлення.

Статистичну обробку та аналіз отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для виявлення статистичної значущості різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манна–Вітні.

Результати

Серед пацієнтів обох груп (79 хворих) переважали жителі міста – 60 (75,9%), мешканців сільської місцевості було 29 (24,1%). Чоловіків було 38 (48,1%), жінок – 41 (51,9%). Середній вік хворих склав $33,1 \pm 0,61$ років. Переважали особи працездатного віку (90,9% склали пацієнти віком від 18 до 59 років). При поступленні у пацієнтів двох груп основними скаргами були: гарячка – 79 (100%), кашель – 64 (81%), біль горла – 63 (79,7%), загальна слабкість – 51 (64,6%), біль голови – 34 (43,1%), міальгії – 30 (37,9%), нежить та закладеність носа – 28 (35,4%), першіння в горлі – 16 (20,2%). Субфебрильна гарячка спостерігалась у 8 (10,1%) пацієнтів, фебрильна у 22 (27,8%), а гектична – у 49 (62,1%) хворих. За даними параметрами вірогідної різниці у хворих першої та другої групи не було виявлено.

Тривалість основних клінічних прояви грипу в динаміці хвороби була різною у хворих першої та другої груп (табл. 1).

Таблиця 1

Тривалість клінічних проявів у хворих на грип

Клінічний симптом чи скарга хворого	Тривалість клінічних симптомів та ознак (дні)		p
	Перша група (n=49)	Друга група (n=30)	
Лихоманка	$4,2 \pm 2,3$	$5,3 \pm 2,1$	$<0,05$
Кашель	$4,9 \pm 1,6$	$6,2 \pm 1,3$	$<0,01$
Загальна слабкість	$4,4 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,9$	$=0,05$
Біль голови	$3,1 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,2$	$<0,01$
Міальгії	$4,1 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,5$	$<0,05$
Риніт, закладеність носа	$5,1 \pm 1,7$	$5,6 \pm 1,4$	$>0,05$

У першій групі вірогідно швидше зникали прояви інтоксикаційного синдрому, проявом якого були гарячка, тривалість якої у пацієнтів першої групи склала $4,2 \pm 2,3$ проти $5,3 \pm 2,1$ днів у другій групі ($p < 0,05$), біль голови ($3,1 \pm 1,1$

проти $3,9 \pm 1,2$ днів, $p < 0,01$), міальгії ($4,1 \pm 1,3$ проти $4,9 \pm 1,5$ днів, $p < 0,05$), а також кашель ($4,9 \pm 1,6$ проти $6,2 \pm 1,3$ днів, $p < 0,01$).

Окремо у хворих першої та другої груп оцінювалась тривалість симптомів, які свідчили про ураження слизової ротоглотки. У кожній із груп проводилось оцінювання наявності та тривалості тих чи інших клінічних проявів від поступлення до моменту повного зникнення симптомів та ознак хвороби (табл.2).

Таблиця 2

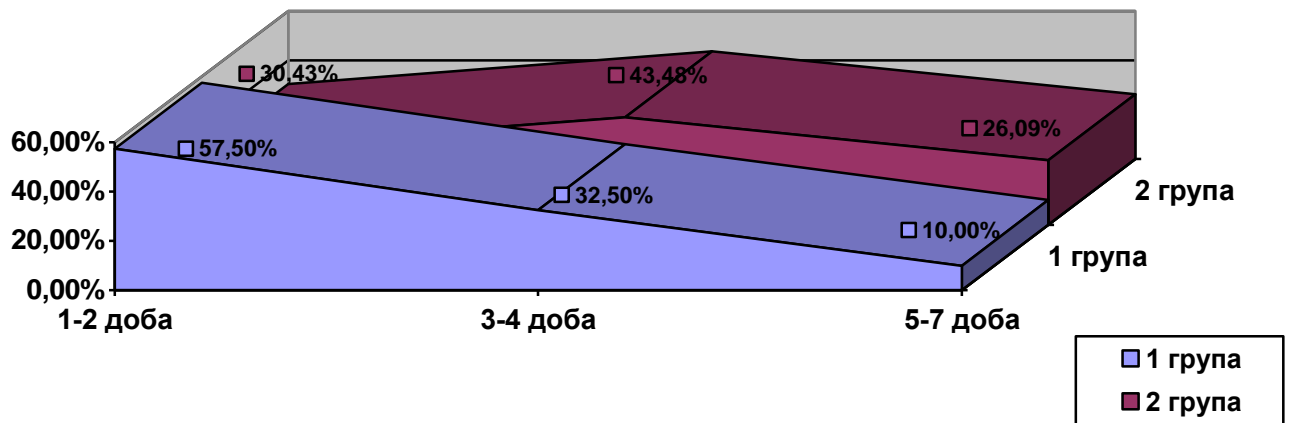
Тривалість проявів ураження ротоглотки у хворих на грип

Клінічні симптоми та ознаки	Тривалість клінічних проявів ураження ротоглотки (дні)		p
	Перша група	Друга група	
Біль горла	$3,7 \pm 1,3$	$5,6 \pm 2,2$	$< 0,01$
Першіння або “дертя” в горлі	$2,5 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,9$	$> 0,05$
Гіперемія ротоглотки	$3,4 \pm 1,1$	$4,2 \pm 1,6$	$< 0,05$

З таблиці видно, що біль горла ($3,7 \pm 1,3$ дні проти $5,6 \pm 2,2$, $p < 0,01$) та гіперемія ротової частини глотки ($3,4 \pm 1,1$ дні проти $4,2 \pm 1,6$, $p < 0,05$) вірогідно швидше зникали у групі хворих, у лікуванні яких був застосований фурасол. У першій групі, де пацієнтами протягом трьох діб від моменту поступлення застосовувався фурасол для місцевого лікування запальних явищ ротоглотки, зменшення болю в горлі відбувалось вірогідно швидше порівняно із хворими другої групи (мал.1).

Мал.1

Тривалість зникнення болю в горлі у хворих на грип



Як видно з малюнку, застосування фурасолу протягом перших двох днів привело до зникнення больових відчуттів у горлі в більшості хворих першої групи – 57,5%, порівняно з пацієнтами другої групи – 30,43% ($p < 0,05$).

Виникнення больових відчуттів у горлі при грипі часто пов'язане із постійним надсадним сухим кашлем, який є проявом трахеїту. Адже саме в трахеї відбувається первинна реплікація збудника, оскільки він є тропним до клітин циліндричного епітелію. Під впливом вірусу розвиваються дегенерація в ядрах та цитоплазмі уражених епітеліоцитів, що закінчується некрозом клітин. Такий розвиток подій призводить до розмноження та інвазії бактерій в слизову оболонку носоглотки, що посилює запальні та алергічні реакції. Окрім того, механічне подразнення слизових ротоглотки постійними кашльовими поштовхами призводить до мікротравматизації слизової оболонки ротоглотки з наступним розвитком відчуття “царапання”, “подразнення” та болю в горлі [23,24]. Фурасол забезпечує виражений етіотропний вплив, володіючи широким спектром протимікробної дії проти *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, а також *Candida albicans* [25-27]. Місцеве використання фурасолу має виражений протинабряковий ефект за рахунок наявного у своєму складі гіпертонічного розчину натрію хлориду. Зменшення набряку, в свою чергу, призводить до зменшення болю.

47 хворих першої групи оцінили переносимість фурасолу на “добре”, 2 – на “задовільно”, проте необхідності у відміні препарату не було.

Нами проведена оцінка показників клітинного імунітету – абсолютної кількості деяких субпопуляцій лімфоцитів, зокрема лімфоцитів із активізаційними маркерами імуннозалежного запалення (CD22, CD3, CD4, CD8) та Fas-залежного програмованого апоптозу (CD95).

Таблиця 3

Показники лімфограми у хворих на грип при поступленні (до лікування) та на 5–6 добу (Г/л)

Показник	Перша група (n=49)		Друга група (n=30)	
	При поступленні	Через 5–6 діб	При поступленні	Через 5–6 діб
Лейкоцити	5,14±1,79	5,52±2,13	5,54±2,76	6,09±1,73
Лімфоцити	1,16±0,37	1,68±0,66 **	1,47±0,79	1,79±0,99
CD16 ⁺	0,29±0,12	0,36±0,15	0,35±0,17	0,36±0,19
CD22 ⁺	0,26±0,09	0,37±0,18 *	0,41±0,24	0,4±0,22
CD3 ⁺	0,68±0,23	0,94±0,4 **	0,82±0,43	0,96±0,5
CD4 ⁺	0,41±0,21	0,49±0,2 *	0,44±0,23	0,55±0,3
CD8 ⁺	0,28±0,11	0,38±0,19 *	0,34±0,19	0,34±0,17
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	1,39±0,31	1,35±0,36	1,33±0,17	1,56±0,3 **
CD71 ⁺	0,22±0,08	0,32±0,15 **	0,28±0,12	0,31±0,14
CD25 ⁺	0,29±0,1	0,39±0,19 *	0,35±0,15	0,43±0,21
CD HLA-DR ⁺	0,29±0,11	0,33±0,2	0,3±0,13	0,39±0,2 *
CD95 ⁺	0,27±0,09	0,41±0,16 **	0,4±0,17	0,45±0,28

Примітки: попарне порівняння за критерієм Манн-Вітні.

* – $p < 0,05$ порівняно з показником при поступленні відповідної групи;

** – $p < 0,01$ порівняно з показником при поступленні відповідної групи;

У хворих першої групи, які отримували в комплексному лікуванні ремавір, на 5-6 добу лікування спостерігалася мобілізація клітинних факторів імуні-

тету на тлі вірусного інфекційного процесу, про що свідчить вірогідне збільшення як абсолютної кількості лімфоцитів, так і окремих субпопуляцій (табл. 3). Так, загальна кількість лімфоцитів збільшилася з $1,16 \pm 0,37$ Г/л до $1,68 \pm 0,66$ Г/л ($p < 0,01$), CD22⁺-лімфоцитів – з $0,26 \pm 0,09$ Г/л до $0,37 \pm 0,18$ Г/л ($p < 0,05$), CD3⁺-лімфоцитів – з $0,68 \pm 0,23$ Г/л до $0,94 \pm 0,4$ Г/л ($p < 0,01$), CD4⁺-лімфоцитів – з $0,41 \pm 0,21$ Г/л до $0,49 \pm 0,2$ Г/л ($p < 0,05$), CD8⁺-лімфоцитів – з $0,28 \pm 0,11$ Г/л до $0,38 \pm 0,19$ Г/л ($p < 0,05$). Значуща динаміка у ході лікування ремавіром абсолютної кількості CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів не спричинилася до вірогідної відмінності імунорегуляторного індексу при поступленні порівняно з 5-6 днем лікування ($p > 0,05$).

У хворих, які отримували ремавір (перша група), у ході лікування спостерігалася активація механізмів "раннього" та "субраннього" імуннозалежного запалення, свідченням чого є вірогідне збільшення на 5-6 день абсолютної кількості CD71⁺ та CD25⁺-лімфоцитів, чого не виявлено у хворих другої групи, які не отримували ремавіру. Кількість CD71⁺-лімфоцитів зросла з $0,22 \pm 0,08$ Г/л до $0,32 \pm 0,15$ Г/л ($p < 0,01$), а CD25⁺-лімфоцитів – з $0,29 \pm 0,1$ Г/л до $0,39 \pm 0,19$ Г/л ($p < 0,05$). Також у хворих цієї групи виявлено вірогідне збільшення абсолютної кількості CD95⁺-лімфоцитів (з $0,27 \pm 0,09$ Г/л до $0,41 \pm 0,16$ Г/л; $p < 0,01$), що є відображенням активації процесів Fas-залежного програмованого апоптозу.

Можна вважати, що виявлені нами зміни аналізованих імунологічних показників хворих, які отримували в комплексному лікуванні грипу ремавір (перша група), великою мірою характеризують позитивну динаміку клітинного імунітету і сприяють успішному завершенню інфекційного процесу, оскільки саме у хворих цієї групи ми спостерігали швидше зникнення симптомів і ознак інтоксикації та скоріше одужання (табл. 1).

Подібної динаміки абсолютної кількості субпопуляцій лейкоцитів ми не спостерігали у хворих другої групи, які не отримували ремавіру, за винятком збільшення кількості лімфоцитів із маркером "пізнього" імуннозалежного запалення – CD HLA-DR. Кількість CD HLA-DR⁺-лімфоцитів до лікування склала

0,3±0,13 Г/л, тоді як на 5-6 день – 0,39±0,2 (p<0,05). Також у хворих цієї групи виявлено вірогідне збільшення імунорегуляторного індексу – з 1,33±0,17 до 1,56±0,3 (p<0,01). Пояснення цього феномену потребує подальших досліджень.

У першій групі переносимість ремавіру була оцінена як “добра” сорока шістьма пацієнтами, трьома хворими, – як “задовільна” з огляду на виникнення явищ дискомфорту в ділянці епігастрію після прийому препарату. Проте повторне пояснення лікуючим лікарем даним пацієнтам правил належного прийому препарату “після їжі” усунуло дані симптоми та дозволило їм завершити курс лікування.

Висновки

1. Використання препарату ремавір, розпочате в перші дві доби від початку хвороби, у пацієнтів із середньотяжким перебігом грипу сприяло вірогідно швидшому зменшенню симптомів та ознак інтоксикаційного синдрому порівняно з пацієнтами, які отримували базисну терапію.
2. У хворих, які отримували фурасол для лікуванні місцевих запальних явищ ротоглотки, вірогідно швидше зникали біль горла та гіперемія ротової частини глотки.
3. У хворих, які отримували в комплексному лікуванні ремавір, на 5-6 добу лікування спостерігалася активація механізмів "раннього" та "субраннього" імуннозалежного запалення (вірогідне збільшення абсолютної кількості CD71⁺ та CD25⁺-лімфоцитів), а також процесів Fas-залежного програмованого апоптозу (збільшення кількості CD95⁺-лімфоцитів), що на тлі стимуляції інших факторів клітинного імунітету (CD22⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів) сприяло швидшому зникненню симптомів і ознак інтоксикації та скорішому одужанню.

Перелік використаної літератури

1. Іванченко Н.О. Захворюваність на грип у Львівській області в епідсезоні 2015-2016 року. / Н.О. Іванченко, О.Я. Баворовська //Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Актуальні інфекційні захво-

рювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах”. 2016. – Київ. – С.60-61.

2. Малий В.П. Противірусна терапія хворих на грип типу А / В.П. Малий //Семейная медицина. – 2017. – №1. – С.46-51. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_11

3. Harper SA(1), Bradley JS, Englund JA [et al.] / Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. // Clin Infect Dis. 2009 Apr 15;48(8):1003-32. doi: 10.1086/598513.

4. Fiore AE, Fry A, Sha D et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm. Rep. – 2011. – V. 60 (1). – P. 1–24.

5. <http://www.moz.gov.ua>

6. <http://www.ses.lviv.ua/novyny/2017/serpen/shchodo-prohnozu-zakhvoryuvanosti-na-hryp-ta-hrvi-v-epidemichnyy-sezon-2017-2018-rokiv>

7. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. – 2015. – P.2000-2023.

8. www.cdc.gov/flu/consumer/symptoms.htm

9. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Палатна Л.О. Досвід застосування препарату ремантадин при лікуванні дітей з грипом та гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються грипоподібним синдромом // Семейная медицина. – 2015. – № 5 (61). – С. 195–198.

10. Екимов А. Н., Шипулин Г. А., Бочкарев Е. Г. и др. Новейшие технологии в генодиагностике: полимеразная цепная реакция в реальном времени (Real-Time PCR) // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – №3. – С.4-8.

11. <http://www.health-loda.gov.ua/files/792%2018.10.2017.pdf>

12. Малий В.П. Грип сезонний і пандемічний. – Київ. – 2017. – 63с.

13. Зінчук О.М., Зубач О.О. Особливості ранньої діагностики, етіотропної терапії та хіміопрфілактики грипу // Актуальная инфектология. – 2013. –№ 1 (1). – с.85-89.
14. Hurt AC. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2014;8(0):22-9. 10.1016/j.coviro.2014.04.009.
15. Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir Ther.* 2012;17(1 Pt B):159-73. 10.3851/IMP2067.
16. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. – *Euro Surveill.* 2017 Jan 19; 22(3): 30445
17. Ciancio B, Fernandez de la Hoz K, Kreidl P, et al. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza viruses (A/H1N1) in EU and EFTA countries: an update. *Euro Surveill* 2008; 13:8032.
18. www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm
19. Волобуєва О. В. Терапевтична ефективність ремавіру у хворих на грип А / Волобуєва О. В., Лядова Т. І., Севастьянова Т. В., Собко С. О. // Вестник Харьковского Национального университета имени В.Н. Каразина. Серия медицина. -2010 . – №20 (918). – С.16-22.
20. Крамарев С.О. Особенности диагностики и лечения гриппа у детей. / Крамарев С.О. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю „Актуальные инфекционные заболевания: клиника, диагностика, лечение и профилактика”. – Київ. – 2010.
21. Господарський І.Я. Проблема своєчасного призначення протівірусної терапії у хворих на грип за умови супутнього хронічного обструктивного захворювання легень / І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська // Сімейна медицина. – 2016. – №1. – С.25-29.
22. Господарський І.Я. Етіотропна терапія хворих на грип за умови супутнього імунodefіциту. / І. Я. Господарський, М.Т.Ковальчук, Х.О. Господарська. // Імунологія та алергологія. – 2007. – №4. – С.95-96.

23. Біловол О.М. / Клінічна імунологія та алергологія. // О.М. Біловол,, П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан та ін. – Х.: «Гриф», 2011.- 550 с.
24. Мороз Л.В. / Инфекционные болезни. Фармакотерапия. // Л.В.Мороз, А.П.Коробко, О.С.Андросова и др.. – Киев. – 2011. – 442 с.
25. Пухлик С.М. Оценка применения препарата Фурасол при заболеваниях глотки. / С.М.Пухлик, И.К.Тагунова // Оториноларингология. Восточная Европа. – № 1 (22). – 2016. – С.141-151.
26. Биль Б.Н. Оценка эффективности лечения препаратом Фурасол острых и хронических заболеваний горла разной этиологии / Б.Н. Биль // Оториноларингология. Восточная Европа. – № 3 (20). – 2015. – С.7-13.
27. Квашніна Л.В. Клінічний досвід використання препарату «Фурасол» (обполіскувач, порошок) виробництва АТ «Олайнфарм/JSC "Olainfarm"» (Латвія) в лікуванні загострень хронічного тонзиліту та/або фарингіту в дітей. / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов // Перинатология и педиатрия. – №2(62). – 2015. – С.52-55.