

Специфическая терапия и экстренная профилактика гриппа

В.М. Делягин, ORCID: 0000-0001-8149-7669, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Эпидемии гриппа А и В, периодически – пандемии, характеризуются высокими показателями болезненности и смертности. В большинстве случаев неосложненное заболевание завершается выздоровлением, но возможны неблагоприятные исходы, вплоть до летальных, особенно у детей недоношенных, маловесных, раннего и младшего возраста, стариков, беременных и родильниц, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных, получающих салицилаты и антикоагулянты. Использование современных диагностических методов позволяет рано выявлять заболевших гриппом, выделяя их из общего числа пациентов с респираторными инфекциями. Это позволяет оптимизировать сроки обследования, избежать неоправданного назначения антибиотиков, своевременно назначить специфическую химиотерапию и химиопрофилактику. В период эпидемий при наличии эпидемиологического анамнеза решающим для диагноза является заключение клинициста. Вакцинация – прекрасный метод предупреждения гриппа или облегчения его течения. Однако при неблагоприятном течении заболевания, в группах риска, в закрытых коллективах рекомендуется применять химиотерапию, предконтактную или постконтактную химиопрофилактику. Многочисленными исследованиями доказана эффективность применения препарата осельтамивир, специфического блокатора нейраминидазы вируса. В итоге прекращается его репликация. Препарат не затрудняет вакцинальный процесс, можно применять у привитых, во всех возрастных группах, выпускается в разных дозировках, может применяться вместе с пищей. Лечение неосложненного гриппа продолжается 5 дней. В определенных ситуациях химиопрофилактика и химиотерапия специфическим противовирусным препаратом осельтамивир может помочь контролировать вспышки гриппа среди некоторых групп населения.

Ключевые слова: грипп, дети, взрослые, группы риска, осложнения, лечение, экстренная химиопрофилактика, осельтамивир

Для цитирования: Делягин В.М. Специфическая терапия и экстренная профилактика гриппа. *Медицинский совет*. 2021;(1):116–123. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-116-123.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Specific therapy and emergency prevention of flu

Wassili M. Delyagin, ORCID: 0000-0001-8149-7669, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Influenza A and B epidemics, occasionally pandemics, are characterized by high morbidity and mortality rates. In most cases, an uncomplicated disease ends with recovery, but unfavorable outcomes, up to lethal, are possible, especially in premature, low birth weight, infants and young children, old people, pregnant and postpartum women, with chronic diseases, immunocompromised, receiving salicylates and anticoagulants. The use of modern diagnostic methods allows early detection of patients with influenza, distinguishing them from the total number of patients with respiratory infections. This allows you to optimize the timing of the examination, avoid unnecessary prescription of antibiotics, and timely prescribe specific chemotherapy and chemoprophylaxis. During epidemics, in the presence of an epidemiological history, the conclusion of the clinician is decisive for the diagnosis. Vaccination is an excellent method of preventing or relieving the flu. However, in case of an unfavorable course of the disease, in risk groups, in closed groups, it is recommended to use chemotherapy, pre-exposure or post-exposure chemoprophylaxis. Numerous studies have proven the effectiveness of the use of the drug oseltamivir, a specific blocker of the virus neuraminidase. As a result, its replication stops. The drug does not complicate the vaccination, it can be used in vaccinated people, in all age groups, is available in different dosages, and can be used with food. Treatment for uncomplicated influenza lasts 5 days. In certain situations, chemoprophylaxis and chemotherapy with the specific antiviral drug oseltamivir can help control influenza outbreaks in certain populations.

Keywords: flu, children, adults, risk groups, complications, treatment, emergency chemoprophylaxis, oseltamivir

For citation: Delyagin W.M. Specific Therapy and Emergency Prevention of flu. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):116–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-116-123.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – одно из наиболее значимых заболеваний верхних дыхательных путей, высококонтагиозное, с развитием эпидемий, протекающее как острое лихорадочное заболевание с разной степенью тяжести – от легкого недомогания и слабости до тяжелых органных и системных нарушений и с летальным исходом. Вирусы гриппа А и В могут вызвать эпидемии, вирус гриппа С вызывает спорадические заболевания. Эпидемические подъемы заболеваемости гриппом А и В сопровождаются существенным повышением показателей заболеваемости и летальности. В большинстве случаев грипп самостоятельно завершается, но для некоторых групп людей эта вирусная инфекция опасна. Группу риска составляют недоношенные и маловесные новорожденные, дети раннего и младшего возраста, беременные, женщины в ближайшие 2 нед. после родов, старики, люди с хроническими неврологическими, легочными, сердечно-сосудистыми, обменными заболеваниями, иммунокомпromетированные [1, 2]. Профилактика – наилучшая стратегия по отношению к гриппу. Каждый год проводится кампания по вакцинации антигенами наиболее вероятного штамма-возбудителя. Через 12–14 дней формируется достаточно напряженный иммунитет. Но существует масса ситуаций, когда необходима экстренная химиопрофилактика или специфическое лечение гриппа путем воздействия на уже проникший в организм вирус. Назначение этих препаратов, выбор оптимальной возрастной дозы и целевой группы пациентов полностью в ведении педиатров, терапевтов, врачей общей практики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГРИППА

По данным Департамента здравоохранения г. Москвы, годовые показатели распространенности гриппа (J09-J11) вне эпидемии в разные годы колеблются у взрослых в пределах 1,9–3,7:100 000, у детей – 1,7–9,6:100 000 [3]. Специфические диагностические тесты в практической работе применяются редко, поэтому говорить о распространенности гриппа сложно. По зарубежным данным, число больных гриппом во время сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями (ОРИ) составляет 3–11% [4]. У каждого третьего ребенка с подтвержденным диагнозом гриппа развиваются осложнения [5]. В мире ежегодно от гриппа и связанных с ним респираторных заболеваний погибает 291 243–645 832 человека, из них 9 243–105 690 детей в возрасте до 5 лет. Среди взрослых смертность от гриппа прямо зависит от возраста, составляя 0,1–64:100 000 населения в возрасте до 65 лет, 2,9–44,0:100 000 в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5:100 000 в возрасте старше 75 лет. Чем хуже социально-экономические условия, тем выше показатели смертности [6].

Возбудитель заболевания относится к семейству *Orthomyxoviridae*, куда входят типы *Influenza*, РНК-содержащие А (*Alphainfluenzavirus*), В (*Betainfluenzavirus*), С (*Betainfluenzavirus*), D (*Deltainfluenzavirus*) [7]. РНК вирусов сегментирована: вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С – 7. Геном вируса гриппа А, наиболее значимого патогена, кодирует 11 белков:

- гемагглютинин (НА), имеющий два варианта – НА1, НА2. Гемагглютинин и нейраминидаза имеют решающее значение для вирулентности и являются основными мишенями для нейтрализующих антител. Гемагглютинин связывается с клетками респираторного эпителия, вызывая клеточную инфекцию;
- нейраминидаза (НА, 11 подтипов), расщепляет связь между реплицированными вирионами и клеткой, позволяя инфекции распространяться;
- два матричных белка (М1, М2);
- гетеротримерная РНК-зависимая РНК-полимераза, состоящая из двух субъединиц: кислой полимеразы (РА) и двух щелочных полимераз (РВ1 и РВ2) и альтернативно транскрибируемого проапоптического пептида РВ1-Ф2;
- нуклеопротеин (NP);
- неструктурные протеины NS1 и NS2. Последний известен и как NEP (ядерный экспортный протеин). NS1 подавляет синтез и работу интерферона и трансляцию митохондриальной РНК в клетке макроорганизма. NS2 (NEP) обеспечивает экспорт вирусной РНК. После выхода реплицированных вирусов клетка макроорганизма иногда остается живой и вирус способен вновь ее инфицировать.

Вирус гриппа А (*Alphainfluenzavirus*) регистрируется ежегодно в период сезонных вспышек ОРИ, нередко вызывает эпидемии, возможны пандемии. Трансмиссия вируса между птицами, человеком и животными приводит к его изменчивости, что обусловлено механизмами антигенных дрефта и шифта [8]. Дрифт – накопление точечных мутаций в РНК вируса. Если мутации позволяют вирусу ускользнуть от иммунного ответа макроорганизма, сформированного в ответ на прежде циркулировавший вирус, возникает эпидемия. Значительно опаснее антигенный шифт. Шифт – существенная перестройка антигенов вируса за счет инфицирования человека непосредственно новым вирусом животного, фрагментарной перестройкой РНК (реассортимент) с включением фрагментов РНК вируса человека и животного или птицы. Реассортимент может произойти и в случае инфицирования человека двумя разными вирусами человека. Свиньи – наиболее удобный объект для смешения генетического материала вирусов с появлением нового варианта РНК. В их организме есть рецепторы, излюбленно связывающие вирус птичьего гриппа, и рецепторы, оптимальные для вируса гриппа А человека. Реассортимент – одно из основных условий пандемии [9]. Есть другой, менее известный вариант усиления вирулентности. Пассаж вируса через ослабленный макроорганизм, дефицитный по витамину Е и селену, приводит к трансформации мало вирулентного вируса в высоко вирулентный [10].

Известны три пандемии гриппа А: 1918 г. (H1N1), 1957 (H2N2) и 1968 гг. (H3N2). Менее массовые эпидемии наблюдались в 1947, 1976, 1977 и 2009 гг. [11].

Вирус гриппа В (*Betainfluenzavirus*) трансформируется по типу дрефта, но вариаций по типу шифта не зафиксировано. Единственный хозяин – человек. В период сезонного подъема заболеваемости гриппом до 44% приходится на вирус гриппа В. Считается, что грипп В протекает благоприятней, чем грипп А. Тем не менее среди детей,

погибших от гриппа, 22–44% погибли от гриппа В. 35% летальных исходов обусловлены пневмонией¹ [12–14].

Вирус гриппа С (*Gammmainfluenzavirus*) генетически стабилен. Основной резервуар – человек, но вирус обнаружен и у свиней. Первый контакт с вирусом происходит в детстве. У детей и молодых взрослых вызывает, как правило, нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей, хотя у детей может быть причиной бронхита и пневмонии. При массовых серологических исследованиях антитела к вирусу гриппа С обнаружены у 40–60% детей и 80–100% взрослых. Максимальные титры антител регистрировались в самых младших возрастных группах [15–18].

Вирус гриппа D (*Deltainfluenzavirus*) выделен впервые в 2011 г. от свиней с гриппоподобными симптомами [19]. Поражает крупный и мелкий рогатый скот, свиней, кур и индеек. Среди общей популяции людей сероположительны по отношению к вирусу гриппа D всего 1–1,3%, среди плотных контактирующих с крупным рогатым скотом – до 95%.

Вирус передается респираторно или контактно при нанесении на периокулярные ткани или слизистые. Впервые о глазах и периокулярных тканях как входных воротах инфекции сообщили более 100 лет тому назад во время эпидемии «испанки» [20]. Глаз подвержен аэрозольному воздействию не меньше, чем нос или полость рта. В частности, у взрослого европеоида общая площадь глаз между веками составляет 600 мм². Если принять за единицу длительность разговора двух лиц, когда создаются содержащие вирусы аэрозольные микрочастицы, глаз открыт в моменты мигания всего 0,03 длительности разговора. Средняя площадь рта при разговоре составляет 500 мм², длительность пребывания рта в закрытом состоянии или в период выдоха составляет 0,7 от этого же условного промежутка времени. Общая площадь ноздрей составляет 200 мм², длительность выдоха («закрытые» для аэрозоля ноздри) составляет 0,5 от этой же длительности разговора [21, 22]. Таким образом, открытая площадь глаза, подвергающаяся аэрозольному загрязнению, и длительность времени, в течение которого глаз открыт для контакта с

аэрозолям, значительно больше, чем площадь и длительность контакта аэрозоля с носом и ртом. Говорим мы постоянно, акт дыхания включает в себя выдох, так что инфицирование через глаз оказывается едва ли не основным. К этому надо добавить и путь инфицирования «рука – глаз».

Со склеры и конъюнктивы слеза с аэрозолям стекает в слезно-носовый канал. Канал открывается под нижней носовой раковиной, откуда слеза вместе с растворенными в ней частицами через носо- и ротоглотку попадает в бронхи и желудочно-кишечный тракт. В эксперименте в слезный мешочек вводили *Bacillus prodigiosus* (*Serratia marcescens*) и микроорганизмы обнаруживались в носу (через 5 мин), в глотке (через 15 мин) и через сутки – в каловых массах [20, 23]. Ношение очков 8 и более часов в сутки снижает риск инфицирования [24].

После передачи вирус прикрепляется к респираторным эпителиальным клеткам в трахее и бронхах и проникает в них. Репликация вируса длится 4–6 ч, что приводит к разрушению клетки-хозяина. Вышедший вирус поражает соседние клетки. Такая общая репликация вируса продолжается 10–14 дней. Инкубационный период длится от нескольких часов до 3–4 сут. Вiremии не возникает. Клетки лизируются, нарушается функция ресничек эпителия, угнетается слезообразование, слущивается эпителий, открываются ворота для бактериальной инфекции. Вирус выделяется с респираторным секретом в течение 5–10 дней.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГРИППА

Клиническая картина может варьировать от умеренного недомогания до полиорганной недостаточности с летальным исходом. В классическом варианте заболевание начинается остро. Буквально по часам развивается упорная лихорадка, сухой кашель, боли головные и заглазничные, миалгии. У детей младшего возраста преобладают общие симптомы интоксикации и гипертермия, что затрудняет диагностику гриппа и требует полного клинического обследования с длительной дифференциальной диагностикой. Чем младше ребенок, тем выше вероятность тошноты и рвоты, болей в животе. Диарея чаще сопутствует гриппу А(H1N1)pdm09, чем гриппу А(H3N2) или инфекции

¹ World Health Organization. Influenza update – 315. Available at: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2018_05_14_update_GIP_surveillance/en/index.html.

● **Таблица 1.** Подтипы новых вариантов вируса гриппа А и вызываемые ими клинические синдромы [25]

● **Table 1.** Subtypes of new versions of influenza A virus and clinical syndromes caused by above subtypes [25]

| Клинические синдромы | Низкопатогенные варианты вирусов птичьего гриппа | Высокопатогенные варианты вирусов птичьего гриппа | Варианты вирусов свиного гриппа |
|--|--|---|---------------------------------|
| Конъюнктивит | H7N2, H7N3, H7N7, H10N7 | H7N3, H7N7 | H1N1v, H3N2v |
| Воспаление верхних дыхательных путей | H6N1, H7N2, H7N3, H7N9, H9N2, H10N7 | H5N1, H5N6, H7N7 | H1N1v, H1N2v, H3N2v |
| Воспаление нижних дыхательных путей. Пневмония | H7N2, H7N9, H9N2, H10N8 | H5N1, H5N6, H7N7, H7N9 | H1N1v, H3N2v |
| Дыхательная недостаточность. Острый респираторный дистресс-синдром | H7N9, H10N8 | H5N1, H5N6, H7N7, H7N9 | H1N1v, H3N2v |
| Полиорганная недостаточность | H7N9, H10N8 | H5N1, H5N6, H7N7, H7N9 | – |
| Энцефалопатия, энцефалит | H7N9 | H5N1 | – |
| Фатальные исходы* | H7N9, H9N2, H10N8 | H5N1, H5N6, H7N7, H7N9 | H1N1v, H3N2v |

* Летальность более 40% указана для вируса H7N9, более 50% для H5N1, более 70% для H5N6.

- **Таблица 2.** Возрастные особенности клинической картины и осложнений гриппа [26]
- **Table 2.** Age peculiarities of the clinical picture and complications of influenza [26]

| Возрастные категории пациентов | Клиническая картина гриппа: симптомы заболевания/осложнения |
|--------------------------------------|--|
| Дети младшего и дошкольного возраста | Лихорадка, сепсисоподобный синдром, отит, паротит, бронхолит, круп, пневмония, бронхообструктивный синдром, миокардит, перикардит, фебрильные судороги, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (прием аспирина), внезапная смерть |
| Дети школьного возраста и подростки | Паротит, синусит, бронхообструктивный синдром, бронхит, пневмония, миокардит, перикардит, миозит, рабдомиолиз, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (прием аспирина), токсический шок, полиорганная недостаточность, энцефалопатия, энцефалит, обострение хронических заболеваний |
| Взрослые | Синусит, бронхит, пневмония, бронхообструктивный синдром, миозит, рабдомиолиз, бактериальная суперинфекция, грибковая инфекция (редко), токсический шок, полиорганная недостаточность, энцефалопатия, энцефалит, обострение хронических заболеваний |
| Старики | Пневмония, бактериальная суперинфекция, миозит, обострение хронических заболеваний |
| Беременные, родильницы | Преждевременные роды, дегидратация, пневмония, легочно-сердечные заболевания |
| Иммунокомпрометированные | Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (самые частые состояния), свойственные иммунокомпрометированным все прочие осложнения |
| Все возрастные группы | Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, печеночная недостаточность, сепсис |

вирусом гриппа В. Возможны круп, бронхолит, пневмония. Клиническая картина и исходы определяются состоянием макроорганизма и типом вируса (табл. 1, 2).

С учетом высокой контагиозности гриппа у членов семьи первичного пациента и контактировавших с ним развивается аналогичная клиническая картина, что еще раз возвращает нас к проблеме экстренной химиопрофилактики. Грипп особенно опасен для детей младшего возраста и детей с предшествующими хроническими заболеваниями. Но почти у половины детей, погибших от гриппа и его осложнений, не обнаружено предшествующих коморбидных состояний.

После выздоровления длительно сохраняются кашель и дисфункция бронхиол [27].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения типичны для новорожденных, недоношенных, детей раннего возраста, пациентов с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных, пациентов с ожирением, получающих аспирин, антикоагулянты. Самые частые осложнения – острый средний отит (у 25% детей с подтвержденным гриппом) и пневмония. Пневмония может быть как первично вирусной, так и за счет вторичной бактериальной инфекции. В качестве осложнений известны миозит, рабдомиолиз (преимущественно в икроножных мышцах), миоглобинурия, миокардит, энцефалит, миелит, синдром Гийена – Барре (последний преимущественно у детей, подростков и юношей), острая почечная недостаточность, сепсис.

ДИАГНОСТИРОВАНИЕ

Диагноз основывается на эпидемиологическом анамнезе, клинической картине, результатах диагностических проб (определение антигена в назофарингеальных мазках и аспиратах, амплификация нуклеиновой кислоты вируса, прямая и обратная иммунофлюоресценция, серологические методы и т.д.). Определение антигена в назофарингеальных мазках и аспиратах – легковыполнимый быстрый диагно-

стический тест. Это обуславливает его частое применение, особенно в период массовой заболеваемости в практических условиях. В обычных условиях чувствительность теста 50–70% (по сравнению с определением вирусной культуры или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией). При определении антигенов новых вирусов гриппа чувствительность может оказаться еще ниже. Специфичность быстрого теста достигает 95–100%. Ложноотрицательные результаты при быстром определении антигенов вируса гриппа в мазках и смывах встречаются значительно чаще, чем ложноположительные, особенно в пиковые периоды эпидемий гриппа. Поэтому интерпретация отрицательных результатов тестов проводится в интересах больного с учетом риска осложнений у нелеченого. Поэтому вполне оправданна эмпирическая терапия при отрицательном результате теста, но клинической картине гриппа.

С учетом эпидемиологических данных диагноз гриппа может быть установлен на основании лихорадки, интоксикации, респираторных симптомов даже без лабораторного подтверждения².

Дифференциальная диагностика проводится с другими респираторными лихорадочными и вирусными инфекциями, в т.ч. (но не только!) парагриппом, аденовирусами, метапневмовирусом, респираторным синцитиальным, риновирусом. В современных условиях актуально исключение SARS-CoV-2 (COVID-19) (табл. 3).

ТЕРАПИЯ

Лечение и химиопрофилактика гриппа в нашей стране часто воспринимается через призму т.н. иммуномодуляторов. Однако их эффект непредсказуем и не доказан на международном уровне (табл. 4).

Как видно из представленной табл. 4, один и тот же препарат может оказывать как стимулирующий, так и угне-

² Influenza virus testing methods. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm>.

● **Таблица 3.** Общее и различия в симптомах и синдромах при гриппе и COVID-19[†] [28–30]

● **Table 3.** Similarities and differences in symptoms and syndromes in influenza and COVID-19 [28–30]

| Симптомы и синдромы | Грипп | COVID-19 |
|---------------------------------|-------|----------|
| Лихорадка | + | + |
| Слабость | + | + |
| Одышка | + | + |
| Кашель | + | + |
| Боли в горле | + | + |
| Насморк, заложенность носа | + | + |
| Миалгии, ломота в теле | + | + |
| Головные боли | + | + |
| Тошнота, рвота, жидкий стул* | + | + |
| Снижение обоняния или anosmia** | – | ++ |
| Снижение или потеря вкуса*** | – | ++ |

[†] Influenza (flu): Similarities and differences between flu and COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>.

* Преимущественно у детей. – ** Снижение обоняния может быть при любом рините, тем более хроническом, но оно никогда не достигает ковидной степени выраженности и длится недолго. – *** Очень эмоционально и тяжело воспринимается пациентами.

тающий эффект. Нет возможности провести такие исследования в массовом порядке. Нет ясного понимания, положительный, отрицательный и какой длительности эффект регистрируется *in vivo* и как относиться к результатам.

В своей практике врач должен руководствоваться доказанными и общепризнанными протоколами ведения пациентов. Препаратом, абсолютно показанным для лечения и химиопрофилактики гриппа, доказавшим свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность, является ингибитор нейраминидазы Номидес® (осельтамивир), действующий на вирусы гриппа А и В. Препарат производится в России, поэтому цена оказывается ниже импортных аналогов. В организме препарат метаболизируется (карбоксилируется) до активной формы эффективного и избирательного блокатора нейраминидазы вируса.

● **Таблица 4.** Доля пациентов, у которых был выявлен угнетающий или стимулирующий эффект препаратов (n = 31) [31]

● **Table 4.** Percentage of patients who showed inhibitory or stimulating effect of drugs (n = 31) [31]

| Препарат | Угнетающий эффект (%) | Стимулирующий эффект (%) |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Оциллококцидум | 13,8 | 86,2 |
| Анаферон детский | 26,7 | 73,3 |
| Циклоферон 1 мл 12,5% | 29,1 | 70,9 |
| Деринат 1 кап. | 29,1 | 70,9 |
| Бронхомунал | 30,0 | 70,0 |
| Полиоксидоний 3 мг | 36,7 | 63,3 |
| Реаферон 0,15 млн МЕ | 36,7 | 63,3 |
| Реаферон 0,5 млн МЕ | 37,9 | 62,1 |
| Циклоферон 0,5 мл 12,5% | 38,0 | 62,0 |
| Деринат 2 кап. | 41,2 | 58,8 |
| Ликопид 1 мг | 43,3 | 56,7 |

В итоге прекращается инфицирование клеток и освобождение из клеток реплицированного вируса.

Номидес® выпускается в разных дозировках (капсулы по 30, 45 и 75 мг), что удобно для применения в разных возрастных группах. Для приема маловесными детьми возможно вскрытие капсулы и уменьшение дозы. Удобно, что препарат можно давать с пищей (молоко, сок). Прием препарата с пищей не снижает его терапевтического эффекта, но уменьшает вероятность гастроабдоминальных побочных реакций. Сообщают о лекарственной форме в виде порошка для суспензии с концентрацией 12 мг/мл. Устойчивость возбудителя к препарату выявлена в 2% случаев. Но препарат применяется в России не так долго, как в Западной Европе и США, так что истинные цифры могут оказаться более оптимистичными.

Обязательному лечению и химиопрофилактике гриппа подлежат люди группы риска³:

- 1) дети в возрасте до 2 лет⁴;
- 2) люди с хроническими заболеваниями дыхательной, в т. ч. бронхиальная астма, и сердечно-сосудистой систем (исключая прегипертензию и неосложненную артериальную гипертензию), печени, почек, метаболическими, в т. ч. сахарный диабет, гематологическими (исключая железодефицитную анемию с концентрацией гемоглобина не ниже 70 г/л), онкологическими, иммуносупрессией, неврологическими, нарушениями развития центральной и периферической нервной системы, миодистрофией и миопатией, умеренными и выраженными интеллектуальными нарушениями;
- 3) планово получающие аспирин и антикоагулянты;
- 4) беременные или родильницы в ближайшие 2 нед. после родов;
- 5) ожиревшие (индекс массы тела ≥ 40);
- 6) обитатели домов-интернатов, домов-инвалидов;
- 7) госпитализированные с высоким риском осложнений.

В России препарат применяется у детей с возраста одного года. Зарубежные рекомендации позволяют применять осельтамивир значительно шире: у детей – с момента рождения (табл. 5).

Мы, ориентируясь на зарубежные рекомендации, применяли осельтамивир (Номидес, Тамифлю) у детей с пороками развития, недоношенных и маловесных с первых недель жизни и не наблюдали побочных реакций. Среди контактных не было случаев заболевания, среди больных детей и взрослых при раннем начале отмечали явный положительный эффект.

Противовирусное лечение препаратом Номидес при документированном или предполагаемом диагнозе гриппа должно начинаться как можно раньше вне зависимости от наличия или отсутствия вакцинации в случаях [1]:

■ амбулаторный пациент любого возраста с тяжелым или прогрессирующим заболеванием независимо от длительности заболевания;

³ Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.

⁴ В реальности высокий риск неблагоприятного течения гриппа присущ всем детям в возрасте до 5 лет. В этой группе риск существенно выше у детей в возрасте до 2 лет, максимальный – в возрастной группе до 6 мес. Крайне неблагоприятен прогноз у маловесных, недоношенных, с врожденными пороками развития.

● **Таблица 5.** Дозы и кратность приема препарата Номидес® (осельтамивир) для лечения профилактики гриппа в разных возрастных группах[†] [1, 32]

● **Table 5.** Doses and dosage regimen of Nomides® (oseltamivir) for the treatment and prevention of influenza in different age groups [1, 32]

| Номидес (перорально) | Доза лечебная* | Доза профилактическая** |
|--|---|---|
| Взрослые | 75 мг дважды в день | 75 мг раз в сутки |
| Дети (по возрасту, массе тела) | | |
| Недоношенные | Доза Номидеса для недоношенных значительно ниже, чем для доношенных. Клиренс препарата незрелыми почками снижен, обычная доза может повлечь за неоправданное повышение концентрации препарата в крови. Ограниченное число наблюдений Национального института аллергии и инфекционных заболеваний и Кооперативная группа по изучению противовирусных препаратов (США) рекомендуют назначать осельтамивир (Номидес), ориентируясь на постменструальный возраст (срок гестации + постнатальный возраст). При постменструальном возрасте < 38 нед. – 1,0 мг/кг per os дважды в сутки; 38–40 нед. – 1,5 мг/кг per os дважды в сутки; >40 нед. – 3,0 мг/кг per os дважды в сутки. Для детей с чрезвычайно низкой массой тела (<28 нед.) – коллегиальное решение | |
| Доношенные в возрасте 0–8 мес.*** | 3 мг/кг дважды в сутки | 3 мг/кг однократно для детей 3–8 мес. Для детей до 3 мес. Профилактический прием в исключительных ситуациях (мало сведений по безопасности и эффективности) |
| ≤15 кг | 30 мг дважды в сутки | 30 мг однократно |
| >15 до 23 кг | 45 мг дважды в сутки | 45 мг однократно |
| >23 до 40 кг | 60 мг дважды в сутки | 60 мг однократно |
| >40 кг | 75 мг дважды | 75 мг однократно |

[†] Influenza (flu): Similarities and differences between flu and COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>.

* Противовирусное лечение Номидесом при неосложненном течении гриппа проводится 5 дней. – ** Рекомендуемая постконтактная химиопрофилактика Номидесом в условиях отсутствия вспышки – через 7 дней после последнего известного контакта. – *** Номидес (осельтамивир) рекомендуется CDC и US Food and Drug Administration (FDA) для детей младше 2 нед. По этим рекомендациям препарат используется для лечения недоношенных и доношенных новорожденных и детей грудного возраста, т. к. возможный успех лечения превышает возможные риски лечения. CDC и FDA для детей в возрасте 9–11 мес. рекомендует дозу в 3 мг/кг дважды в сутки. Американская академия педиатрии (AAP) для этой же возрастной группы рекомендует 3,5 мг/кг дважды в сутки. AAP определила дозу 3,5 мг/кг два раза в сутки по результатам исследования CASG 114. Безусловных доказательств, что несколько увеличенная доза повысит эффективность лечения или снизит вероятность развития устойчивости вируса к препарату, нет, точно так же, как и нет доказательств увеличения числа побочных реакций.

- госпитализация пациента любого возраста вне зависимости от длительности заболевания до госпитализации;
- амбулаторный пациент с высоким риском осложнений;
- возможно противовирусное лечение детей и взрослых с подтвержденным или вероятным гриппом без высокого риска осложнений независимо от наличия или отсутствия вакцинации: 1) амбулаторный пациент с длительностью заболевания менее 2 сут. до обращения; 2) амбулаторный пациент, чьи домашние относятся к высокой группе риска (особенно иммунокомпрометированные); 3) симптомные сотрудники здравоохранения и социальных служб, чьи подопечные относятся к группам высокого риска.

Профилактика противовирусным препаратом Номидес не должна проводиться рутинно, массово, без медицинских показаний. Кратковременная химиопрофилактика препаратом Номидес с одновременным введением инактивированной вакцины от гриппа показана в период эпидемии невакцинированным ранее детям 3 мес. и более старшего возраста, взрослым из групп риска. Точно так же в период эпидемии кратковременная химиопрофилактика показана невакцинированным детям 3 и более месяцев жизни, взрослым и персоналу, контактирующим с группами высокого риска. Длительная химиопрофилактика препаратом Номидес на период эпидемии гриппа показана детям и взрослым из групп высокого риска: иммунокомпрометированным, в первые 6–12 мес. после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп А и В – острое вирусное заболевание с быстроме-
няющимся антигенным спектром, протекающее с возмож-

ными тяжелыми осложнениями. Частота гриппа может быть выше заявленной в отчетах. Клиническая картина респираторных вирусных инфекций схожа. Во многих случаях нет возможности проводить точную диагностику. Ежегодно циркулируют 3–4 типа вирусов, включая грипп А(Н3N2), грипп А(Н1N1) и вирусы гриппа В. В каждый сезон доминирует один тип вируса, но трудно определить, какой из них будет ведущим. Поэтому применяется 3- или 4-компонентная вакцина. Никогда невозможно достичь 100%-ной вакцинации. Всегда существует часть популяции, не выработавшая достаточно напряженный иммунитет. Одновременно присутствуют люди из группы риска по инфицированию и развитию осложнений. Оправданно применение специфических препаратов, блокирующих прикрепление, репликацию или выведение вирусов из клетки. К таким препаратам, зарекомендовавшим себя и предлагаемым ВОЗ в качестве эффективного лечебного и профилактического средства, относится Номидес (осельтамивир). Устойчивость вирусов к его действию невысока. Препарат показан для лечения и профилактики гриппа у наиболее ранимых групп населения. Назначение специфического препарата Номидес® не требует обязательного лабораторного подтверждения клинического заключения врача. При подозрении на грипп для снижения вероятности неблагоприятных исходов и нецелевого использования антибиотиков, особенно в группах риска, следует рано начинать специфическое лечение или химиопрофилактику у контактных. Номидес – первый российский осельтамивир, рекомендованный для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с одного года, и единственный осельтамивир на российском рынке, представленный в трех дозировках (30, 45 и 75 мг), что обеспечивает удобство применения и максимальную точность

дозирования для пациента любого возраста. Номидес эффективен для пре- и постконтактной профилактики, что снижает вероятность заболевания, длительность течения и частоту осложнений. Химиопрофилактика и химиотерапия специфическим противовирусным препаратом Номидес

могут помочь контролировать вспышки гриппа среди некоторых групп населения.



Поступила / Received 10.01.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021
 Принята в печать / Accepted 25.01.2021

Список литературы

- Siston A., Rasmussen S., Honein M., Fry A., Seib K., Callaghan W. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. doi: 10.1001/jama.2010.479.
- Uyeki T., Bernstein H., Bradley J., Englund J., File T., Fry A. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895–902. doi: 10.1093/cid/ciy874.
- Альтфедер А.В., Арутюнова Н.Е., Белкина А.Е., Берхамова С.Х., Боброва Н.Е., Боровая О.Ю. и др. Основные показатели здоровья населения города Москвы, деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы. М.; 2018. 168 с.
- Tokars J., Olsen S., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.
- Brook I., Leblebicioglu H., Sambol A.R., Varman M. *Pediatric Influenza*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/972269-overview>.
- Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- Scott J., Whitley R. Influenza Viruses. In: Cohen J., Powderly W., Opal St. (ed.). *Infectious Diseases*. 4th ed. Elsevier, Inc.; 2017, pp. 1465–1471. Available at: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858001726?via%3Dihub>.
- Dawood F., Bresee J. Influenza Viruses. In: Long S., Prober Ch., Fisher M. (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Elsevier, Inc.; 2018, pp. 1181–1190. Available at: <https://clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20130190204>.
- Bouvier N., Palese P. The Biology of Influenza Viruses. *Vaccine*. 2008;26(4):D49–D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
- Beck M.A., Handy J., Levander O.A. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*. 2004;12(9):417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007.
- Nguyen H., Derlet R.W., Sandrock C.E. *Influenza*. 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-overview>.
- Nair H., Brooks W., Katz M., Roca A., Berkley J., Madhi S. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
- Glezen P., Schmier J., Kuehn C., Ryan K., Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43–e51. doi: 0.2105/AJPH.2012.301137.
- Finelli L., Fiore A., Dhara R., Brammer L., Shay D.K., Kamimoto L. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805–811. doi: 10.1542/peds.2008-1336.
- Dykes A., Cherry J., Nolan C. A clinical, epidemiologic, serologic, and virologic study of influenza C virus infection. *Arch Intern Med*. 1980;140(10):1295–1298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7425764>.
- O'Callaghan R., Gohd R., Labat D. Human antibody to influenza C virus: its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun*. 1980;30(2):500–505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7439993>.
- Homma M., Ohya S., Katagiri S. Age distribution of the antibody to type C influenza virus. *Microbiol Immunol*. 1982;26(7):639–642. doi: 10.1111/mim.1982.26.7.639.
- Matsuzaki Y., Sugawara K., Abiko C., Ikeda T., Aoki Y., Mizuta K. et al. Epidemiological information regarding the periodic epidemics of influenza C virus in Japan (1996–2013) and the seroprevalence of antibodies to different antigenic groups. *J Clin Virol*. 2014;61(1):87–93. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.017.
- Su Sh., Fu X., Li G., Kerlin F., Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 2017;8(8):1580–1591. doi: 10.1080/21505594.2017.1365216.
- Maxcy K. The transmission of infection through the eye. *J Am Med Assoc*. 1919;72:636–639.
- Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020;S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011.
- Seah L., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
- Мишустин А.В., Мельникова М.Б., Пономарева Н.И., Кононова Н.А., Делягин В.М. Глаз при инфекции COVID-19: ворота инфекции или один из органов-мишеней? *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2020;(2):26–28. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200248.
- Zeng W., Wang X., Li J., Yang Y., Qiu X., Song P. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(11):1196–1199. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
- Uyeki T., Katz J., Jernigan D. Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet*. 2017;389(10085):2172–2174. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31274-6.
- Jani A., Uyeki T. Influenza. In: Chin R., Frazee B., Coralic Z. (ed.). *Emergency management of infectious diseases*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2018, pp. 299–307. doi: 10.1017/9781316597095.047.
- Havers F., Campbell A. Influenza Viruses. In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K., Berman R. (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier; 2020, pp. 1727–1732.
- Lewis R., Vega Ch., Nyarko Es. *How Do You Distinguish COVID-19 From Flu in Kids?* 2020. Available at: <https://medscape.org/viewarticle/941509#>.
- Tang X., Du R.-H., Wang R., Cao T.-Z., Guan L.-L., Yang Ch.-Q. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195–205. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.032.
- Song X., Delaney M., Shah R., Campos J., Wessel D., DeBiasi R. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2020495. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.
- Волчек И.В., Петров А.С., Волчков В.А., Ларин Д.Г. Персонализированная терапия больных тяжелым пандемическим гриппом, осложненным пневмонией и ОРДС. В: 10-я юбилейная научно-практическая конференция «Грипп и другие воздушно-капельные инфекции» с симпозиумом «Новости вакцинопрофилактики». 28 сентября 2016 г. СПб.; 2016.
- Kimberlin D.W., Acosta E.P., Prichard M.N., Sánchez P.J., Ampofo K., Lang D. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 year with influenza. *J Infect Dis*. 2013;207(5):709–720. doi: 10.1093/infdis/jis765.

References

- Siston A., Rasmussen S., Honein M., Fry A., Seib K., Callaghan W. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. doi: 10.1001/jama.2010.479.
- Uyeki T., Bernstein H., Bradley J., Englund J., File T., Fry A. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895–902. doi: 10.1093/cid/ciy874.
- Altfer A.V., Arutyunova N.E., Belkina A.E., Berkhamova S.Kh., Bobrova N.E., Borovaya O.Yu. et al. *The key public health record of the city of Moscow, activities of health organizations of the state health system of the city of Moscow*. M.; 2018. 168 p. (In Russ.).
- Tokars J., Olsen S., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.
- Brook I., Leblebicioglu H., Sambol A.R., Varman M. *Pediatric Influenza*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/972269-overview>.
- Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
- Scott J., Whitley R. Influenza Viruses. In: Cohen J., Powderly W., Opal St. (ed.). *Infectious Diseases*. 4th ed. Elsevier, Inc.; 2017, pp. 1465–1471. Available at: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858001726?via%3Dihub>.
- Dawood F., Bresee J. Influenza Viruses. In: Long S., Prober Ch., Fisher M. (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Elsevier, Inc.; 2018, pp. 1181–1190. Available at: <https://clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20130190204>.
- Bouvier N., Palese P. The Biology of Influenza Viruses. *Vaccine*. 2008;26(4):D49–D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
- Beck M.A., Handy J., Levander O.A. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*. 2004;12(9):417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007.
- Nguyen H., Derlet R.W., Sandrock C.E. *Influenza*. 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/219557-overview>.
- Nair H., Brooks W., Katz M., Roca A., Berkley J., Madhi S. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
- Glezen P., Schmier J., Kuehn C., Ryan K., Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43–e51. doi: 0.2105/AJPH.2012.301137.

14. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay D.K., Kamimoto L. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805–811. doi: 10.1542/peds.2008-1336.
15. Dykes A., Cherry J., Nolan C. A clinical, epidemiologic, serologic, and virologic study of influenza C virus infection. *Arch Intern Med*. 1980;140(10):1295–1298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7425764>.
16. O'Callaghan R., Gohd R., Labat D. Human antibody to influenza C virus: its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun*. 1980;30(2):500–505. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7439995>.
17. Homma M., Ohyama S., Katagiri S. Age distribution of the antibody to type C influenza virus. *Microbiol Immunol*. 1982;26(7):639–642. doi: 10.1111/mim.1982.26.7.639.
18. Matsuzaki Y., Sugawara K., Abiko C., Ikeda T., Aoki Y., Mizuta K. et al. Epidemiological information regarding the periodic epidemics of influenza C virus in Japan (1996–2013) and the seroprevalence of antibodies to different antigenic groups. *J Clin Virol*. 2014;61(1):87–93. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.017.
19. Su Sh., Fu X., Li G., Kerlin F., Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 2017;8(8):1580–1591. doi: 10.1080/21505594.2017.1365216.
20. Maxcy K. The transmission of infection through the eye. *J Am Med Assoc*. 1919;72:636–639.
21. Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020;S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011.
22. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
23. Mishustin A.V., Melnicova M.B., Ponomareva N.I., Kononova N.A., Delyagin V.M. Eyes vs COVID-19 infection: the gates of infection or one of the target organs? *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2020;(2):26–28. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200248.
24. Zeng W., Wang X., Li J., Yang Y., Qiu X., Song P. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(11):1196–1199. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
25. Uyeki T., Katz J., Jernigan D. Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet*. 2017;389(10085):2172–2174. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31274-6.
26. Jani A., Uyeki T. Influenza. In: Chin R., Frazee B., Coralic Z. (ed.). *Emergency management of infectious diseases*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2018, pp. 299–307. doi: 10.1017/9781316597095.047.
27. Havers F., Campbell A. Influenza Viruses. In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K., Berman R. (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier; 2020, pp. 1727–1732.
28. Lewis R., Vega Ch., Nyarko Es. *How Do You Distinguish COVID-19 From Flu in Kids?* 2020. Available at: <https://medscape.org/viewarticle/941509#>.
29. Tang X., Du R.-H., Wang R., Cao T.-Z., Guan L.-L., Yang Ch.-Q. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195–205. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.032.
30. Song X., Delaney M., Shah R., Campos J., Wessel D., DeBiasi R. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2020495. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.
31. Volchek I.V., Petrov A.S., Volchkov V.A., Larin D.G. Personalized therapy for patients with severe pandemic influenza complicated by pneumonia and ARDS. In: *The 10th Anniversary Scientific and Practical Conference - Influenza and Other Airborne Infections with Symposium - Preventive Vaccination News. September 28, 2016*, St Petersburg; 2016. (In Russ).
32. Kimberlin D.W., Acosta E.P., Prichard M.N., Sánchez P.J., Ampofo K., Lang D. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 year with influenza. *J Infect Dis*. 2013;207(5):709–720. doi: 10.1093/infdis/jis765.

Информация об авторе:

Делягин Василий Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Information about the author:

Wassili M. Delyagin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pediatrics and Healthcare Management, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru