

Этиотропная терапия и химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы

Т.Г. Зубкова¹, ORCID: 0000-0001-8241-2567, e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

И.И. Токин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Е.Ю. Карнаухова³, ORCID: 0000-0002-8056-4812, e-mail: elena_yk@list.ru

Д.А. Лioзнов^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dliozenov@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Грипп – распространенная респираторная инфекция, вызываемая вирусами типов А, В и С. Характерным для гриппозной инфекции является развитие интоксикации и поражения эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, чаще трахеи.

Осложнения гриппа встречаются у 10–15% заболевших. Чаще всего это пневмонии, бактериальные очаговые инфекции (синусит, отит, инфекции мочевых и желчевыводящих путей), активация хронических вялотекущих инфекций (туберкулез, ревматизм).

При гриппозной инфекции, как при лечении любого инфекционного заболевания, наибольшее значение принадлежит этиотропной терапии. Всемирная организация здравоохранения для этиотропного лечения гриппа рекомендует использовать ингибиторы нейраминидазы.

В настоящий момент в РФ применяют два ингибитора нейраминидазы: осельтамивир и занамивир. Оба эти препарата включены в клинические рекомендации, одобренные Минздравом России.

На российском фармацевтическом рынке осельтамивир представлен в т. ч. отечественным препаратом Номидес в нескольких дозировках: 75, 45, 30 мг, что позволяет применять его у детей с 1 года. Этиотропные препараты следует назначать как можно раньше с момента клинической манифестации заболевания, оптимально – в первые 48 ч от начала болезни, не дожидаясь лабораторной верификации диагноза. Преимуществами этиотропной терапии являются снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов.

Не менее важно снижение частоты вторичных осложнений, требующих применения антибиотиков и госпитализаций, обусловленных гриппом. Этиотропные препараты для терапии гриппа, в т. ч. Номидес, применяют для профилактики гриппозной инфекции. Следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа, но является вспомогательным методом предупреждения заболевания.

Ключевые слова: этиотропная терапия гриппа, нейраминидаза, Номидес, осельтамивир, профилактика гриппа

Для цитирования: Зубкова Т.Г., Токин И.И., Карнаухова Е.Ю., Лioзнов Д.А. Этиотропная терапия и химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы. *Медицинский совет*. 2019;(21):232-238. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-232-238.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors

Tat'yana G. Zubkova¹, ORCID: 0000-0001-8241-2567, e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Ivan I. Tokin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Elena Yu. Karnaukhova³, ORCID: 0000-0002-8056-4812, e-mail: elena_yk@list.ru

Dmitry A. Lioznov^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dliozenov@yandex.ru

¹ Smorodintsev research institute of influenza; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Influenza is a common respiratory infection caused by viruses of types A, B and C. Characteristic of influenza infection is the development of intoxication and damage to the epithelium of the mucous membrane of the upper respiratory tract, often the trachea. Complications of influenza occur in 10–15% of patients. Most often it is pneumonia, bacterial focal infections (sinusitis, otitis, urinary and biliary tract infections), activation of chronic infections (tuberculosis, rheumatism).

In influenza infection, as in the treatment of any infectious disease, the greatest importance belongs to etiotropic therapy. The world health organization recommends the use of neuraminidase inhibitors for etiotropic treatment of influenza.

Currently, 2 neuraminidase inhibitors are used in the Russian Federation - oseltamivir and zanamivir. Both of these drugs are included in the clinical guidelines approved by the Ministry of health of Russia.

In the Russian pharmaceutical market, oseltamivir is represented including the domestic drug Nomides in several dosages of 75 mg, 45 mg, 30 mg, which allows it to be used in children from 3 years. Etiotropic drugs should be prescribed as early as possible from the moment of clinical manifestation of the disease, optimally - in the first 48 hours from the onset of the disease, without waiting for laboratory verification of the diagnosis. The advantages of etiotropic therapy are reducing the risk of complications, shortening the period of fever and other symptoms.

It is equally important to reduce the incidence of secondary complications requiring antibiotics and hospitalizations due to influenza. Etiotropic drugs for influenza therapy, including nomides, are used to prevent influenza infection. It should be noted that chemoprophylaxis does not replace vaccination against influenza, but is an auxiliary method of preventing the disease.

Keywords: etiotropic therapy of influenza, the neuraminidase, Nomides, oseltamivir, influenza prevention

For citation: Zubkova T.G., Tokin I.I., Karnaukhova E.Yu., Lioznov D.A. Etiotropic therapy and chemoprophylaxis of influenza with neuraminidase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):232-238. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-232-238.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – распространенная респираторная инфекция, вызываемая вирусами типов А, В и С. Характерным для гриппозной инфекции является развитие интоксикации и поражения эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, чаще трахеи. Заболевание склонно к быстрому эпидемическому распространению. Ежегодно эпидемии гриппа охватывают около 5–15% всего населения и становятся причиной смерти 250–500 тыс. человек во всем мире [1, 2]. Возбудитель гриппа – РНК-геномный вирус рода *Influenzavirus* семейства *Orthomyxoviridae*. Известно три типа вирусов гриппа – А, В, С. Тип вируса определяет набор внутренних антигенов, проявляющих слабую иммуногенность [2, 3].

Вирусы гриппа типа А поражают человека, некоторые виды животных (лошадей, свиней и др.) и птиц. Вирусы гриппа типов В и С патогенны только для людей. Для вируса гриппа А характерна крайне высокая изменчивость, обусловленная изменениями в структуре поверхностных антигенов гемагглютинаина и нейраминидазы, появление «нового вируса» является причиной развития эпидемий гриппа, что определяет необходимость ежегодной вакцинации [4, 5].

Резервуаром и источником инфекции является человек с манифестными и стертыми формами болезни. Эпидемиологическую опасность больного человека определяют количество вирусов в отделяемом верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома. Максимальная контагиозность – в первые 5–6 дней болезни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Чрезвычайно высока скорость репликации вируса. Так, например, при попадании в верхние дыхательные пути первой вирусной частицы уже через 8 ч количество инфекционного потомства достигает 10^3 , а к концу первых суток – 10^{23} . Высокая скорость репликации объясняет короткий инкубационный период – от нескольких часов до 3 дней. При тяжелом гриппе ведущую роль в поражении различных органов и систем играет тропность вирусов к эндотелию сосудов. Имеет место нарушение тонуса,

эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров и, как результат, возникновение циркуляторных расстройств и развитие геморрагического синдрома [5–8].

Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к возникновению геморрагического синдрома: носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении – кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии и геморрагическим токсическим отеком легких. Отек интерстиция легкого приводит к нарушению перфузии кислорода через аэрогематический барьер в кровь, с одной стороны, и углекислого газа в альвеолы – с другой, что, в свою очередь, приводит к гипоксемии, гиперкапнии. К гипоксии чрезвычайно чувствительны органы кроветворения, что проявляется угнетением лейкопоза, компенсаторным выбросом в кровь незрелых форм, анемией, тромбоцитопенией [9–11].

Другой особенностью вирусов гриппа (типа А) является высокая изменчивость антигенов Н и N. В настоящее время насчитывают 16 типов гемагглютинаина и 9 типов нейраминидазы [12–15]. Для вируса гриппа типа А характерны оба вида изменчивости – это точечные мутации (дрейф) в вирусном геноме с соответствующим изменением в гемагглютинине или нейраминидазе (происходят практически постоянно) и полная замена (шифт) одного или обоих поверхностных белков на другие путем реассортации (случаются один раз в 10–40 лет) [16–18].

Антигенная структура вирусов гриппа типа В изменяется только по типу дрейфа [19–22]. Вирус гриппа В не вызывает пандемии, но может быть причиной крупных эпидемических вспышек.

Иммунитет при гриппе имеет ряд особенностей: так, например, все контакты с вирусом гриппа «фиксируются» в иммунологической памяти В-лимфоцитов пожизненно. Вместе с тем даже незначительные изменения в структуре нейраминидазы и/или гемагглютинаина делают иммунную защиту неэффективной и ведут к развитию заболевания.

Важным этапом при лечении гриппа является принятие решения о тактике ведения больного и своевременной госпитализации. Госпитализировать следует больных [23, 24]:

■ с тяжелым и средне-тяжелым осложненным течением гриппа;

■ проживающих в общежитиях и в условиях неблагоприятных факторов жилой среды;

■ из группы риска развития неблагоприятного течения болезни: беременные на любом сроке беременности и в послеродовой период; лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.); лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, ГБ, ИБС с признаками сердечной недостаточности и др.); лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3-й степени и др.); лица с хронической болезнью почек; лица с хроническими заболеваниями печени; лица с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию); лица с гемоглобинопатиями; лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов и т. п.); лица с злокачественными новообразованиями; лица в возрасте 65 лет и старше.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА

При гриппозной инфекции, как при лечении любого инфекционного заболевания, наибольшее значение принадлежит этиотропной терапии. Всемирная организация здравоохранения для этиотропного лечения гриппа рекомендует использовать ингибиторы нейраминидазы. Нейраминидаза – фермент, катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Ингибиторы нейраминидазы конкурентно и избирательно ингибируют этот фермент у вирусов гриппа типа А и В.

В настоящий момент в Российской Федерации применяют два ингибитора нейраминидазы: осельтамивир и занамивир. Осельтамивир – препарат для перорального приема, Занамивир применяется в виде порошка для ингаляционного применения.

Оба эти препарата включены в клинические рекомендации «Грипп у детей» и «Грипп у взрослых», одобренные Минздравом России^{1,2} [25, 26].

Осельтамивир не обладает собственной активностью, однако при попадании в желудочно-кишечный тракт и под действием печеночных эстераз превращается в метаболит осельтамивир карбоксилат – это высокоэффективный и специфический ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, способный к эффективному подавлению репликации различных вирусов гриппа (*in vitro*) [25, 26]. Проведенные клинические исследования показывают, что биодоступность осельтамивира у человека составляет примерно 80–90% [27].

Для взрослых осельтамивир рекомендован для лечения гриппа по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в сутки в течение

5 дней. Доза для детей рассчитывается в зависимости от массы тела. В период подъема заболеваемости гриппом в 60 медицинских центрах США проводились клинические исследования осельтамивира, которые показали высокую эффективность препарата при лечении, начатом в первые 36 ч от начала заболевания [28].

Оценка влияния осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей была проведена на основании анализа 10 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований. Наблюдали 2 023 пациентов с гриппом в возрасте от 13 до 97 лет. Следует отметить, что значительную часть обследованных составили лица пожилого и старческого возраста. Контрольная группа состояла из 1 541 пациента, не получавших противовирусную терапию (группа плацебо). Исследование продемонстрировало высокую эффективность использования осельтамивира. В группе лиц, получавших осельтамивир, число осложнений, потребовавших применения антибиотиков, снизилось на 55% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Более того, в группе получавших осельтамивир необходимость в госпитализации была достоверно реже по сравнению с группой получавших плацебо.

Также в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов (от 18 до 65 лет), которые не имели сопутствующих заболеваний, была изучена безопасность использования осельтамивира [29]. В исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа А и В ($n = 475$, $n = 627$). Осельтамивир назначали в максимально ранние сроки заболевания – не позднее 36 ч от начала появления симптомов гриппа. Результаты исследования позволили сделать вывод, что у больных, получавших осельтамивир, достоверно сокращается средняя продолжительность заболевания по сравнению с группой плацебо и уменьшается тяжесть клинических проявлений заболевания. Кроме того, отмечали и снижение частоты развития вторичных осложнений (средний отит, синусит, бронхит или пневмония).

В 2007 г. был опубликован метаанализ эффективности ингибиторов нейраминидазы, он основывается на данных трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 1 500 детей [30]. Исследования показали, что осельтамивир способствовал снижению продолжительности болезни на 26% (36 ч) при лечении здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p < 0,0001$). У детей из группы риска (в данном случае – больных бронхиальной астмой) продолжительность болезни снижалась на 7,7% (10 ч). Решающее значение в успехе лечения принадлежало сроку назначения препаратов. Так, эффективность противовирусных средств значительно различалась при начале терапии в первые и во вторые сутки заболевания. Кроме того, осельтамивир способствовал значительному снижению частоты развития осложнений гриппа, прежде всего острого среднего отита, в чем имел существенное преимуще-

¹ Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра): 2017 (пересмотр каждые 3 года) ID: 604.

² Клинические рекомендации. Грипп у детей. Год утверждения (частота пересмотра): 2017 (пересмотр каждые 3 года) ID: KP249.

ство перед занамивиром. Частота острого отита у детей на фоне лечения осельтамивиром снижалась на 44%. Выделение вируса у большинства детей, лечившихся осельтамивиром, завершалось к 4-му дню болезни. Побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром были отмечены у 14% детей (по сравнению с 8% в группе, получавшей плацебо) и выражались преимущественно диспепсией. Некоторые исследования отмечают снижение частоты вторичных осложнений со стороны нижних дыхательных путей. Так, например, существенно ниже вероятность развития инфекции нижних дыхательных путей у больных гриппом, получавших осельтамивир. Следовательно, своевременное использование этиотропных препаратов такого типа – это не только лечение, но и профилактика возможных осложнений и, как следствие, сокращение длительности заболевания.

Этиотропные препараты для терапии гриппа можно использовать не только для терапии гриппа, но и с профилактической целью. Следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа, но является вспомогательным методом предупреждения заболевания [31].

Химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейрамидазы рекомендуется в особых случаях в связи с риском возникновения устойчивости возбудителя, прежде всего лицам с риском развития осложненных форм заболевания, имевшим контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) или подозрением на грипп³ [32]. Постконтактная профилактика рекомендована в первые 48 ч после контакта с больным гриппом, подтвержденным лабораторно, или с человеком с подозрением на инфекцию. Противовирусные препараты следует принимать ежедневно в течение всего периода контакта с больным гриппом и в течение 7 дней после последнего контакта с ним.

Также обоснованно проведение химиопрофилактики в эпидемический сезон в течение 2 недель после вакцинации против гриппа до развития протективного иммунного ответа.

На российском фармацевтическом рынке осельтамивир представлен в т. ч. отечественным препаратом Номидес в нескольких дозировках (75, 45 и 30 мг), что позволяет применять его у детей с 1 года.

С профилактической целью препарат Номидес назначается в зависимости от возраста. Дозировка для взрослых составляет 75 мг/сут (1 капсула). Для детей используют дозировку в зависимости от массы тела ребенка. Так, при весе менее 15 кг – 30 мг/сут, от 15 до 23 кг – 45 мг/сут и от 24 до 40 кг – 60 мг/сут.

В 2013 г. было проведено клиническое открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес, капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия), и Тамифлю, капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»,

Швейцария). В задачи проводимого исследования входила сравнительная оценка:

- фармакокинетических параметров и относительной биодоступности действующего вещества после приема исследуемого препарата Номидес, капсулы 75 мг, и зарегистрированного лекарственного препарата Тамифлю, капсулы 75 мг;
- биоэквивалентности исследуемого препарата и референтного препарата на основании статистического анализа фармакокинетических данных;
- безопасности и переносимости исследуемого препарата и референтного препарата с учетом информации о нежелательных явлениях. Нежелательных явлений не зафиксировано.

Таким образом, по результатам исследования было доказано, что препараты Номидес и Тамифлю могут быть признаны биоэквивалентными. Показано, что Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов.

Рекомендованная доза для взрослых составляет 150 мг/сут (по 1 капсуле 75 мг 2 раза). Для детей с трех лет используют дозировку в зависимости от массы тела ребенка. Так, при весе менее 15 кг – по 30 мг 2 р/сут, от 15 до 23 кг – 45 мг 2 р/сут и от 24 до 40 кг – 60 мг 2 р/сут в течение 5 дней.

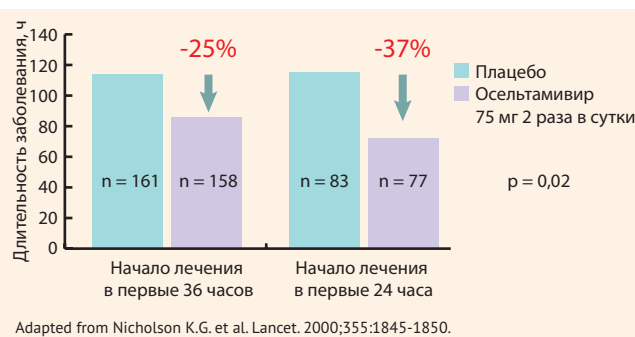
Эффективность применения осельтамивира во многом определяется сроками его назначения. При раннем назначении препарата происходит блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии. В открытом многоцентровом исследовании IMPACT, в которое были включены 1 426 подростков и взрослых (от 13 до 70 лет), показано, что в группе лиц, получавших осельтамивир в первые 12 ч после появления лихорадки, средняя продолжительность гриппа уменьшается на 3,1 дня по сравнению с группой больных, которым терапия назначалась в более поздние сроки. Рано начатое лечение приводило также к быстрому исчезновению интоксикации, достоверному уменьшению длительности лихорадки и тяжести гриппа. Резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы сегодня встречается значительно реже, чем к адамантанам. В многоцентровом исследовании в США резистентность вируса гриппа была выявлена у 5% детей, получавших осельтамивир [33]. Интересно отметить, что резистентные изоляты вируса гриппа при этом не обладали достаточной вирулентностью, чтобы вызвать инфекцию при моделировании на животных.

Показано, что осельтамивир сокращает длительность заболевания на 37% (при начале терапии в первые 24 ч заболевания) (рис. 1) [34].

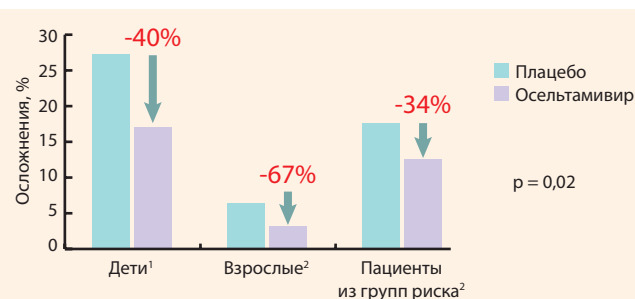
Не менее важно снижение частоты вторичных осложнений, требующих применения антибиотиков и госпитализаций, обусловленных гриппом (рис. 2, 3) [35].

³ Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации. М., 2018. 62 с.

- **Рисунок 1.** Влияние Номидеса на длительность заболевания
 ● **Figure 1.** Influence of Nomides on the duration of the disease

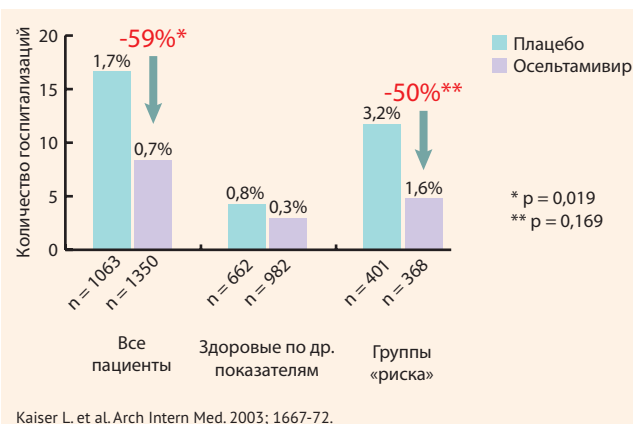


- **Рисунок 2.** Снижение числа вторичных бактериальных осложнений при приеме Номидеса
 ● **Figure 2.** Decrease in the number of secondary bacterial complications during Nomides intake



1. Whitley R.J. et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:127-133.
 2. Kaiser L. et al. *Arch Intern Med*. 2003; 1667-72.

- **Рисунок 3.** Снижение частоты госпитализаций, обусловленных гриппом, при приеме Номидеса
 ● **Figure 3.** Decrease in the frequency of flu-associated hospitalizations when Nomides is admitted



ВЫВОДЫ

Таким образом, рациональное применение этиотропных противовирусных препаратов позволяет эффективно и безопасно лечить и предупреждать развитие гриппа во всех возрастных группах населения.

Поступила / Received 21.11.2019
 Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2019
 Принята в печать / Accepted 25.12.2019

Список литературы

- Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М., 2012. 496 с.
- Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Webster R. Characterization of novel influenza hemagglutinin H15, criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
- Field S., Winter G., Wraunlee G.C. Structure of the neuraminidase gene in human influenza virus A/PR/8/34. *Nature*. 1981;(290):213-217. Available at: <https://www.nature.com/articles/290213a0>.
- Wiley D.C., Skehel J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annual Review of Biochemistry*. 1987;(56):365-394. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.002053.
- Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;45(12):62-72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9142915>.
- Ратникова Л.И., Картополова Е.В. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии. *Инфекционные болезни*. 2012;10(4):27-30. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2012/tom-10-nomer-4/9367>.
- Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
- Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-549. doi: 10.1161/hc0502.104540.
- Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1994;(9):32-36.
- Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(4):481-486. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
- Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2013;(71-1):93-97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19414102>.
- Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
- Xu R., McBride R., Nycholat C.M., Paulson J.C., Wilson I.A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *American Society for Microbiology Journals*. 2012;86(2):982-990. doi: 10.1128/JVI.06322-11.
- Castrucci M.R., Kawaoka Y. Biologic importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus. *J Virol*. 1993;61(2):759-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC237428/>.
- Gambini S.J., Skehel J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(37):28403-28409. doi: 10.1074/jbc.R110.129809.
- Gorman O.T., Bean W.J., Webster R.G. Evolutionary process in Influenza viruses: Divergence, Rapid Evolution and Stasis. *Current topics in Microbiology and Immunology*. 1992;(176):75-97. doi: 10.1007/978-3-642-77011-1_6.
- Xu X., Guo Y., Rota P., Hemphill M., Kendal A., Cox N. Genetic reassortment of human influenza virus in nature. *Options for the Control of Influenza*. 1993;(2):203-207.
- Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А. Изменчивость и особенности распространения вируса гриппа A(H1N1) в период 1990–1998 гг. *Вопросы вирусологии*. 2000;45(5):18-22.
- Yewdell J.W. Viva la Revolución: Rethinking Influenza A Virus Antigenic Drift. *Current Opinion in Virology*. 2011;1(3):177-183. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.005.
- Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990;(175):59–68. doi: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
- McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;(78):12817-12828. doi: 10.1128/JVI.78.23.12817-12828.2004.
- Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Оскерко Т.А., Загорская Ю.В., Шевченко Е.С., Машкова С.А., Феодоритова Е.Л. Особенности вирусов гриппа, обусловивших эпидемический подъем заболеваемости в России в 2002–2003 гг. Возврат в циркуляцию вирусов гриппа, подобных В/

- Виктория/2/87. *Вопросы вирусологии*. 2004;49(3):12-17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17039281>.
23. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). Современная медицина; 2015:2-56.
 24. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.А. (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*. [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html>.
 25. Kim C.U., Lew W., Williams M.A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site. *J Am Chem Soc*. 1997;(119):681-690. doi: 10.1021/ja963036t.
 26. Mendel D.B., Tai C.Y., Escarpe P.A., Li W., Sidwell R.W., Huffman J.H. et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;(42):640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517945>.
 27. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):i5-i21. doi: 10.1093/jac/dki018.
 28. Blumentals W.A., Song X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare Claims Data from Six Influenza Seasons. *Medscape General Medicine*. 2007;9(4):23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311373>.
 29. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;(364):759-765. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16934-1.
 30. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002744. doi: 0.1002/14651858.CD002744.pub2.
 31. Reisinger K., Shu D., Cupelli L., Marcadis I., Dutkowski R. Safety and tolerability of a 6-week course of oseltamivir prophylaxis for seasonal influenza in children. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2013;7(1):11-13. doi: 10.1111/ir.12509.2012.00367.x.
 32. Ison M.G., Szakaly P., Shapira M.Y., Kriván G., Nist A., Dutkowski R. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther*. 2012;17(6):955-64. doi: 10.3851/IMP2192.
 33. de Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K., Vo M.H., Smith G.J., Nguyen V.C. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2005;(353):2667-2672. doi: 10.1056/NEJMoa054512.
 34. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E., Trotter S., Carewicz O., Mercier C.H. et al. Efficacy and safety of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;(355):1845-1850. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02288-1.
 35. Kaiser L., Wat C., Mills T., Mahoney P., Ward P., Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;(163):1667-72. doi: 10.1001/archinte.163.14.1667.
 36. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S., Young N., Dutkowski R., Ipe D. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):127-133. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/e1b6/a386d01361cece61ffde1634511b8bd90d.pdf>.
-
- ## References
1. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I. *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. M., 2012. 496 p.
 2. Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Webster R. Characterization of novel influenza hemagglutinin H15, criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
 3. Field S., Winter G., Wraunlee G.C. Structure of the neuraminidase gene in human influenza virus A/PR/8/34. *Nature*. 1981;(290):213-217. Available at: <https://www.nature.com/articles/290213a0>.
 4. Wiley D.C., Skehel J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annual Review of Biochemistry*. 1987;(56):365-394. doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.002053.
 5. Markov K.H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelium dysfunction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2005;45(12):62-72. Access Mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9142915>.
 6. Ratnikova L.I., Kartoplova E.V. Hemodynamic disorders in influenza patients and the role of nitrogen oxide in their development. *Infektsionnyye bolezni = Infectious diseases*. 2012;10(4):27-30. Access Mode: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnyye-bolezni/2012/tom-10-nomer-4/9367>.
 7. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;(15):1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
 8. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;(105):546-549. doi: 10.1161/hc0502.104540.
 9. Kiselev O.I., Isakov V.A., SHaronov B.P., Sukhinin V.P. Pathogenesis of severe influenza. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 1994;(9):32-36. (In Russ.)
 10. Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(4):481-486. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
 11. Esaulenko E.V., Stukolkin K.O., Dunayeva N.V. et al. Rare symptoms (diarrhoea, meningitis, hemorrhagic syndrome) in flu patients of different subtypes. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo = Herald of Yaroslavl-the-Wise Novgorod State University*. 2013;(71-1):93-97. Access mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19414102>.
 12. Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15: criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology*. 1996;(217):508-516. doi: 10.1006/viro.1996.0145.
 13. Xu R., McBride R., Nycholat C.M., Paulson J.C., Wilson I.A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *American Society for Microbiology Journals*. 2012;86(2):982-990. doi: 10.1128/JVI.06322-11.
 14. Castrucci M.R., Kawaoka Y. Biologic importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus. *J Virol*. 1993;61(2):759-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC237428/>.
 15. Gamblin S.J., Skehel J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(37):28403-28409. doi: 10.1074/jbc.R110.129809.
 16. Gorman O.T., Bean W.J., Webster R.G. Evolutionary process in Influenza viruses: Divergence, Rapid Evolution and Stasis. *Current topics in Microbiology and Immunology*. 1992;(176):75-97. doi: 10.1007/978-3-642-77011-1_6.
 17. Xu X., Guo Y., Rota P., Hemphill M., Kendal A., Cox N. Genetic reassortment of human influenza virus in nature. *Options for the Control of Influenza*. 1993;(2):203-207.
 18. Ivanova V.T., Burtseva E.I., Oskerkov T.A. Variability and specificity of the spread of the influenza A(H1N1) virus from 1990 to 1998. *Voprosy virusologii = Problems of virology*. 2000;45(5):18-22.
 19. Yewdell J.W. Viva la Revolución: Rethinking Influenza A Virus Antigenic Drift. *Current Opinion in Virology*. 2011;1(3):177-183. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.005.
 20. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990;(175):59-68. doi: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
 21. McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004;(78):12817-12828. doi: 10.1128/JVI.78.23.12817-12828.2004.
 22. Ivanova V.T., Burtseva E.I., Slepishkin A.N., Oskerkov T.A., Zagorskaya Yu.V., Shevchenko E.S., Mashkova S.A., Feodoritova E.L. Peculiarities of influenza viruses which preconditioned the epidemic rise in Russia in 2002-2003. A resumed circulation of influenza viruses similar to B/Victoria/2/87. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2004;49(3):12-17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17039281>.
 23. Malyshev N.A., Esaulenko E.V., Yakovlev A.A. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of influenza in adult patients (with patient models). *Sovremennaya meditsina = Modern medicine*; 2015. P. 2-56.
 24. Yushchuk N.D., Vengerov YU.YA. (ed.). *Infectious Diseases: National Manual*. [Electronic resource]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1104 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449127.html>.
 25. Kim C.U., Lew W., Williams M.A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site. *J Am Chem Soc*. 1997;(119):681-690. doi: 10.1021/ja963036t.
 26. Mendel D.B., Tai C.Y., Escarpe P.A., Li W., Sidwell R.W., Huffman J.H. et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;(42):640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517945>.
 27. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for

- use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):i5–i21. doi: 10.1093/jac/dki018.
28. Blumentals W.A., Song X. The Safety of Oseltamivir in Patients with Influenza: Analysis of Healthcare Claims Data from Six Influenza Seasons. *Medscape General Medicine.* 2007;9(4):23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311373>.
 29. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364(9475):759–765. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16934-1.
 30. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002744. doi: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.
 31. Reisinger K., Shu D., Cupelli L., Marcadis I., Dutkowski R. Safety and tolerability of a 6-week course of oseltamivir prophylaxis for seasonal influenza in children. *Influenza Other Respiratory Viruses.* 2013;7(1):11–13. doi: 10.1111/irv.12500.
 32. Ison M.G., Szakaly P., Shapira M.Y., Kriván G., Nist A., Dutkowski R. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther.* 2012;17(6):955–64. doi: 10.3851/IMP2192.
 33. de Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K., Vo M.H., Smith G.J., Nguyen V.C. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2667–2672. doi: 10.1056/NEJMoa054512.
 34. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E., Trottier S., Carewicz O., Mercier C.H. et al. Efficacy and safety of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9218):1845–1850. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02288-1.
 35. Kaiser L., Wat C., Mills T., Mahoney P., Ward P., Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1667–72. doi: 10.1001/archinte.163.14.1667.
 36. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S., Young N., Dutkowski R., Ipe D. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):127–133. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/e1b6/a386d01361cecc6e1ffde1634511b8bd90d.pdf>.

Информация об авторах:

Зубкова Татьяна Геннадьевна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Токин Иван Иванович, к.м.н., заведующий отделением экспериментально-клинических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Карнаухова Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elena_yk@list.ru

Леонов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., и.о. директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlionov@yandex.ru

Information about the authors:

Tat'yana G. Zubkova, Cand. of Sci. (Med), Head of the Advisory Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; e-mail: tatyana.zubkova@influenza.spb.ru

Ivan I. Tokin, Cand. of Sci. (Med), Head of Experimental and Clinical Research Department, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Elena Yu. Karnaukhova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: elena_yk@list.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. of Sci. (Med), Acting director, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; e-mail: dlionov@yandex.ru