

Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной фармакотерапии

Н.Б. Лазарева, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Грипп является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, представляющих значимую проблему для общественного здоровья. Ежегодно вирус гриппа вызывает 3–5 млн случаев тяжелого течения болезни, миллионы госпитализаций и до 650 тыс. случаев летальных исходов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в эпидемическом сезоне 2020–2021 прогнозируется циркуляция четырех новых штаммов гриппа, которые относятся к штаммам гриппа А и В: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Викторианская линия), B/Phuket/3073/2013 (Ямагатская линия). В связи с этим особую актуальность приобретает проблема назначения рациональной этиотропной противовирусной терапии. COVID-19 наряду с гриппом относится к группе респираторных вирусных инфекций, тем не менее существуют важные различия с точки зрения вирусных возбудителей и их распространения. COVID-19 может протекать в более тяжелой форме, приводить к осложнениям и даже к летальному исходу в 3–4% случаев. К важным различиям можно отнести темпы передачи инфекции. Средняя продолжительность инкубационного периода и время генерации (время между заражением одного человека и заражением другого) при гриппе меньше. По оценкам время генерации при COVID-19 составляет 5–6 дней, тогда как при гриппе – 3 дня. Согласно последним данным, репродуктивное число, т. е. количество лиц, которых может заразить один больной, при COVID-19 находится в диапазоне от 2 до 2,5, что выше, чем при гриппе. Точно назвать тип возбудителя и установить отличие коронавируса от гриппа и других ОРВИ поможет только лабораторный тест. Ингибиторы нейраминидазы в настоящее время являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир, резистентность, COVID-19

Для цитирования: Лазарева Н.Б. Грипп в эпоху COVID-19: принципы современной фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(16):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy

Natalia B. Lazareva, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, natalia.lazareva@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Influenza is one of the most common infectious diseases and a significant public health problem. Every year, the influenza virus causes 3–5 million severe cases, millions hospitalizations and approximately 650,000 deaths. According to WHO four new influenza strains are projected to circulate in the 2020–2021 epidemic season. Influenza A and B strains are: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Victoria lineage), B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage). In this context, the problem of prescribing rational antiviral therapy is particularly importance. COVID-19, along with influenza, is a group of respiratory viral infections, but important differences exist in terms of viral agents and the spread of infection. Important differences include the rate of transmission. The average incubation period and generation time (the time between infecting one person and infecting another) for influenza are shorter. COVID-19 may be more severe, causing complications and deaths in 3–4% of cases. The estimated generation time for COVID 19 is 5-6 days, while for influenza it is 3 days. According to the latest data, the reproductive number, i.e., the number of people who can be infected by one patient, is in the range of 2 to 2.5 in COVID 19, which is higher than in influenza. Only a laboratory test can accurately identify the type of pathogen and distinguish it from influenza and other respiratory viruses. Neuraminidase inhibitors are currently first-line drugs recommended by WHO for the treatment and prevention of influenza.

Keywords: influenza, neuraminidase inhibitors, oseltamivir, resistance, COVID-19

For citation: Lazareva N.B. Influenza in the COVID-19 era: principles of modern pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-100-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), более 600 тыс. чел. умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом [1]. Об этом свидетельствуют новые данные, полученные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) и их глобальными партнерами в сфере здравоохранения. В докладе, опубликованном в журнале *The Lancet*, эксперты the Global Seasonal Influenza-Associated Mortality Collaborator Network сообщают, что количество случаев смерти от сезонного гриппа составляет от 291 до 646 тыс. чел. в зависимости от тяжести штамма циркулирующего вируса гриппа (4,0–8,8 случаев на 100 тыс. чел.). До сих пор считалось, что этот показатель варьируется от 250 до 500 тыс. чел. Эксперты CDC отмечают, что оценки исключают смертельные случаи во время пандемии гриппа и в результате осложнений, вызванных гриппом, таких как сердечно-сосудистые заболевания. При этом средние показатели расчетной ежегодной летальности от гриппа составляют от 0,1 до 6,4 на 100 тыс. чел. в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5 на 1000 чел. старше 75 лет. Максимальные показатели летальности от гриппа наблюдаются в Южно-Африканском регионе (2,8–16,5 случаев на 100 тыс. чел.) и странах Юго-Восточной Азии (3,5–9,2 случаев на 100 тыс. чел.).

Также особенно важно отметить, что ежегодно в мире регистрируется 9243–105 690 летальных исходов от гриппа у детей в возрасте до 5 лет [2]. В настоящее время в практику внедряются глобальная и региональные программы по гриппу, в рамках которых осуществляются мониторинг и диагностирование гриппа, принимаются ответные меры при вспышках заболевания, проводятся профилактические мероприятия, в т. ч. вакцинация, мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам [3, 4].

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (PA, PB1, PB2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Вирусы гриппа А содержат два типа нейраминидазы и три типа гемагглютинаина, вирус В – один тип нейраминидазы и один тип гемагглютинаина, вирус С содержит только гемагглютинин. Поверхностные антигены обладают значительной способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа и в конечном счете приводит к эпидемиям. В период эпидемии болеет от 5 до 20% населения [5]. При пандемиях, когда происходят резкие изменения свойств вируса, заболевает каждый второй человек. Самая большая пандемия гриппа, унесшая около 40 млн жизней, возникла в 1918–1919 гг. В 2009–2010 гг.

мир перенес первую в новом тысячелетии пандемию гриппа, вызванную новым (реассортантным) вариантом вируса гриппа A(H1N1)/California/04/2009. Она возникла в условиях достаточно продолжительной одноомментной циркуляции вирусов гриппа разных серотипов – A(H3N2), A(H1N1), B и разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (когда новые штаммы не вытесняли из циркуляции предыдущие, уже существующие и актуальные в плане развития инфекции) на фоне снижения частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов, микоплазм, хламидий и бактерий [6, 7].

Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения. Вакцины разрабатываются ежегодно с учетом эпидемиологических данных о циркуляции штамма вируса на данной территории. Однако антигенный дрейф вируса гриппа может произойти уже после создания вакцины на текущий год [8].

ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне ожидается циркуляция четырех новых штаммов гриппа, которые относятся к штаммам гриппа А и В: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (Викторианская линия), B/Phuket/3073/2013 (Ямагатская линия) [9].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Входными воротами инфекции является респираторный тракт, где вирусы реплицируются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки. При гриппе патологический процесс развивается быстро: вслед за фазой репродукции вируса в клетках дыхательных путей развивается фаза вирусемии с характерными токсическими и токсикоаллергическими реакциями со стороны внутренних органов, прежде всего сосудистой и нервной систем. Для того чтобы произошло инфицирование, вирус должен преодолеть факторы неспецифической резистентности дыхательных путей. Первая линия неспецифической защиты: вязкость слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, которые содержатся в секрете дыхательных путей, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA. Вторая линия специфической защиты: интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция.

Результатом вирусемии, которая длится, как правило, 10–14 дней, является проникновение возбудителя во внутренние органы. Вирусный антиген определяется в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и ткани головного мозга.

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями

ниями, геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоизлияниями во внутренние органы. При гриппе, в отличие от ОРВИ, наиболее выражен интоксикационный синдром. Клинически он характеризуется ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области и висках, ломотой в мышцах, суставах, неприятными ощущениями при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнью, слезотечением, резкой слабостью и вялостью – в первые дни заболевания эти симптомы доминируют над катаральными проявлениями. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще встречаются у лиц юношеского и старческого возрастов, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникают бессонница, иногда – бред [10].

Уже в первые часы заболевания температура тела может достигать максимальных показателей – 39–40 °С. Снижается температура критически или ускоренным лизисом, продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются снижением артериального давления, приглушенностью сердечных тонов с нежным систолическим шумом на верхушке. Частота сердечных сокращений может соответствовать температуре, однако наиболее характерна относительная брадикардия, которая встречается примерно у 40% больных гриппом. Могут быть отмечены изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала PQ, снижение или изоэлектричность зубца T имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа не характерно: он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекциями и при бактериальных осложнениях [11].

Заболевание, вызванное различными подтипами вируса гриппа, имеет свои особенности течения и симптоматики, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Гонконгский вирус (подтип птичьего гриппа H3N2) считается наиболее опасным подтипом в связи с тяжестью течения, развитием осложнений и высокой смертностью. Вирус гонконгского гриппа В начал распространяться среди людей в конце 2016 г. Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации: головная боль, жжение в глазах, разбитость, ломота в суставах. Заболевание протекает на фоне высокой температуры, которая с трудом снижается жаропонижающими средствами. Возможны диспепсические проявления – тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Катаральные проявления появляются позднее: боль в горле, насморк, сухой кашель. Заболевание длится в среднем неделю [12].

Вспышка инфекции COVID-19 продолжается, и ее уже не раз сравнивали со вспышкой гриппа. Обе инфекции относятся к группе респираторных, тем не менее существуют важные различия с точки зрения вирусных возбудителей и их распространения [13–15]. В свою очередь, это определяет особенности принимаемых мер общественного здравоохранения в ответ на каждую из инфекций [16, 17].

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ СИМПТОМАМИ КОРОНАВИРУСА COVID-19, ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ГРИППА

Формально коронавирус COVID-19 тоже относится к ОРВИ, но он может протекать в более тяжелой форме, приводить к осложнениям и даже к летальному исходу в 3–4% случаев [18–20]. Именно поэтому важно отличать новый тип коронавируса от относительно безобидной простуды и вовремя его диагностировать [21, 22].

Отличия коронавируса от ОРВИ

- Более длительный инкубационный период: ОРВИ хватает 2–3 дня, чтобы перейти в острую фазу, коронавирусу же нужно до 2 нед.;
- Кашель при заражении коронавирусом часто бывает сухим, мучительным и может сопровождаться болью в груди;
- Коронавирусная инфекция может вызывать расстройство пищеварения, при ОРВИ же у взрослых такое встречается редко;
- ОРВИ обычно вылечивается за неделю, а коронавирус на 7–8-й день у определенной части людей может переходить на следующую стадию, когда появляются одышка и дыхательная недостаточность [23].

У ОРВИ и коронавируса общих признаков больше, чем отличий: повышенная температура тела, слабость, першение в горле, головная боль, иногда насморк [24]. То есть оба вируса вызывают респираторные заболевания с вариантами течения от бессимптомного или легкого до тяжелого, либо со смертельным исходом [25]. Точно назвать тип возбудителя и установить отличие коронавируса от простуды и обычной ОРВИ поможет только лабораторный тест [26].

Отличия коронавируса от гриппа

Для правильного лечения важно установить разницу между новым коронавирусом и гриппом. Оба вируса передаются воздушно-капельным путем и очень контагиозны [27].

Следующие факторы мешают обнаружить разницу между двумя заболеваниями на ранней стадии:

- И грипп, и коронавирусная инфекция могут проявляться ломотой в суставах, головной болью, сильной слабостью и общим ощущением разбитости;
- При гриппе тоже могут возникать кишечные расстройства, как и при коронавирусе;
- Сухой кашель и боль в груди могут сопровождать как коронавирусную инфекцию, так и сезонный грипп.

К важным различиям можно отнести темпы передачи инфекции. Средняя продолжительность инкубационного периода (время от момента заражения до возникновения симптомов) и время генерации (время между заражением одного человека и заражением другого) при гриппе меньше. По оценкам время генерации при COVID-19 составляет 5–6 дней, тогда как при гриппе – 3 дня. Это означает, что грипп может распространяться быстрее, чем COVID-19 [28, 29]. Кроме того, ключевым элементом в распространении гриппа является передача инфекции

в течение первых 3–5 дней болезни и, возможно, до дебюта симптомов, т. е. до появления симптомов заболевания. С другой стороны, хотя поступают сведения, что у некоторых больных COVID-19 вирус выделение может возникать за 24–48 ч до возникновения симптомов, в настоящее время, как представляется, оно не играет столь важной роли в распространении инфекции. Согласно последним данным, репродуктивное число, т. е. количество лиц, которых может заразить один больной, при COVID-19 находится в диапазоне от 2 до 2,5, что выше, чем при гриппе [30, 31]. Сравнение особенностей проявления вируса гриппа и коронавирусной инфекции приводится в *табл. 1*.

Основные различия в клинической симптоматике ОРВИ, гриппа и COVID-19 приведена в *табл. 2*.

● **Таблица 1.** Сравнительный анализ особенностей течения сезонного гриппа и COVID-19 [16]

● **Table 1.** Comparative analysis of course features between the seasonal influenza and COVID-19 [16]

Характеристика	Вирус гриппа	SARS-CoV-2
Путь инфицирования	Воздушно-капельный	Воздушно-капельный
Степень контагиозности	Менее контагиозен	Более контагиозен
Динамика контагиозности	Пациенты наиболее контагиозны после появления симптомов	Пациенты наиболее контагиозны в течение 48 ч до появления симптомов
Инкубационный период	1–4 дня (в среднем 2 дня)	2–14 дней (в среднем 5 дней)
Факторы риска тяжелого течения	Возраст: > 65 лет и < 2 лет; Иммуносупрессия; Беременность; Морбидное ожирение; Хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; Проживание в домах престарелых	Риск повышается с возрастом; Мужской пол; Ожирение; Гипертензия; Хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования; Проживание в домах престарелых
Летальность	Около 0,1%	Около 3% [31]
Динамика симптомов	Симптомы достигают пика в течение 3–7 дней от начала болезни	Симптомы достигают пика в течение 2–3 недель от начала болезни
Противовирусные лекарственные средства	Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир); Блокаторы М2-каналов (ремантадин, амантадин); Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавир)	Аналог нуклеозидов (ремдесевир); Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (фавипиравир)

● **Таблица 2.** Основные различия между симптомами коронавирусной инфекции COVID-19, простудных заболеваний и гриппа [32]

● **Table 2.** Coronavirus COVID-19 infection, colds and flu: key differences between symptoms [32]

Симптомы	Коронавирус	Простудные заболевания	Грипп
Повышенная температура	часто	редко	часто
Усталость	иногда	редко	часто
Кашель	часто (сухой)	незначительный	часто (сухой)
Чихание	нет	часто	нет
Боль в суставах	иногда	часто	часто
Насморк	редко	часто	иногда
Боль в горле	иногда	часто	иногда
Диарея	редко	нет	иногда (у детей)
Головная боль	иногда	редко	часто
Одышка	иногда	нет	нет

дают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. Основными требованиями, предъявляемыми к данным лекарственным средствам, являются широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошее проникновение в мозговую ткань, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет; подавление размножения вируса, сочетаемость с другими лекарственными средствами, доступность, удобные формы применения, высокая приверженность больного проводимой терапии.

Все противогриппозные препараты условно можно разделить на противовирусные и симптоматические средства. Лечение гриппа обязательно должно проводиться противовирусными препаратами. При появлении типичных симптомов гриппа уже в первые 24–48 ч необходимо использовать противовирусные лекарственные препараты, назначаемые наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты) [32].

Необходимо отметить, что имеется целый ряд средств, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки: часть из них подавляет внеклеточные вирионы, другие препятствуют проникновению вируса внутрь клетки, третьи ингибируют процессы репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [33]. Вместе с тем круг препаратов с реальной и достаточной противовирусной активностью, отвечающий вышеуказанным требованиям, прошедший многоцентровые клинические исследования и рекомендованный во всем мире к практическому применению крайне ограничен. ВОЗ признает следующие препараты прямого противовирусного действия, применяемые для лечения гриппа: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы и ингибитор фузии. Ремантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность (до 100% штаммов). Поэтому данная группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа [34, 35].

Кроме того, в Российской Федерации в конце 2020 г. был зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению у пациентов старше 12 лет балоксавир марбоксил – первый в своем классе препарат для однократного приема внутрь, обладающий новым механизмом действия: препарат ингибирует кэп-зависимую эндонуклеазу – специфичный фермент, необходимый для репликации вируса [36]. Подавление активности эндонуклеазы останавливает репликацию вируса и прерывает распространение вирусной инфекции. Действующее вещество препарата при контакте с биосредой трансформируется в активный метаболит, препятствующий синтезу матричной РНК вируса, на которой идет синтез вирусного белка, необходимого для формирования вирусных частиц [37].

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) – активны в отношении вирусов гриппа А и В. В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа. Наибольшее распространение получил осельтамивир [38].

Ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении сезонных гриппозных инфекций, показали высокую эффективность в лечении свиного гриппа H1N1 в пандемию 2009 г., а также вирусов гриппа птиц A(H5N1), A(H7N9) и A(H5N6). Нейраминидаза является поверхностным ферментом вируса гриппа. С помощью нейраминидазы происходит репликация вирусов типов А и В к клеткам хозяина (люди, животные, птицы). Нейраминидаза также участвует в выходе новых вирионов из инфицированных клеток. Действие ингибиторов нейраминидазы основано на угнетении фермента, что способствует нарушению репликации и подавлению вирусемии. Ингибиторы нейраминидазы обладают антицитокиновой активностью, снижают выработку интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α , тем самым снижая выраженность воспаления и уменьшая клинические проявления заболевания. Осельтамивир разрешен для лечения гриппа у детей с 1 года. Также осельтамивир является препаратом выбора при лечении гриппа у беременных. На фоне терапии гриппа осельтамивиром наблюдается более быстрое купирование симптомов заболевания и снижается риск развития осложнений [39, 40]. Осельтамивир является одним из наиболее безопасных противовирусных препаратов, достаточно редко его прием сопровождается тошнотой, рвотой, редко головные боли, головокружение, слабость и бессонница, как правило, не требующие отмены терапии [41].

Занамивир обладает низкой биодоступностью, вследствие чего используется только в ингаляционной форме. Препарат способен вызывать першение в горле, редко бронхоспазм, головные боли, головокружение. Уже в сезоне 2007–2008 г. эксперты подразделения ВОЗ предупреждали о развившейся резистентности к осельтамивиру и занамивиру в различных странах мира. В 2011 г. Международное общество по инфекционным заболеваниям (Бостон, США) сделало доклад о 25 пациентах из восточной Австралии, зараженных вирусом свиного гриппа (штамм A(H1N1)), устойчивым к широко распространенному препарату осельтамивиру. На данный момент это самый значительный случай распространения вирусов, устойчивых к осельтамивиру. Наиболее распространенным механизмом резистентности со стороны вирусов гриппа является мутация H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле нейраминидазы (гистидина) на другой (тирозин) [42, 43]. Согласно договоренностям с ВОЗ в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам. Штаммы вируса гриппа сезона 2014–2015 г. оказались в 100% случаев резистентными к ремантадину, но в 100% случаев чувствительными к осельтамивиру. В течение эпидсезона 2016–2017 г. также не было обнаружено штаммов вируса гриппа (A(H1N1) pdm09, A(H3N2), вирусы гриппа В), резистентных к осельтамивиру. В связи с этим рекомендации CDC и ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) в отношении применения противовирусных препаратов во время эпидемического сезона 2017–2018 г. не претерпели изменений по сравнению с предыдущими годами: основными препаратами для лечения гриппа остаются осельтамивир и занамивир [44, 45].

В то время как в США и странах Европы в качестве противовирусных препаратов для лечения гриппа с высокой степенью доказательности рекомендованы только осельтамивир и занамивир [46–48], российские рекомендации по лечению гриппа (Минздрав РФ, 2017 г., подготовлены Международной ассоциацией специалистов в области инфекций (МАСОИ), содержат более широкий спектр противовирусных лекарственных препаратов, обладающих разной степенью доказательности в отношении эффективности применения при гриппе (табл. 3, 4) [49].

Существенное влияние на ограниченное использование осельтамивира в России связано с высокой стоимо-

стью оригинального препарата. В течение нескольких лет в обращение на территории РФ вышло несколько отечественных препаратов осельтамивира, подтвердивших в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату. Цены на отечественные препараты существенно ниже, чем на оригинальный, что открывает более широкие перспективы для применения осельтамивира как для лечения, так и для профилактической цели.

Занамивир выпускается в форме порошкового ингалятора, что несколько ограничивает его использование. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных брон-

- **Таблица 3.** Лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм гриппа в амбулаторных условиях
- **Table 3.** Treatment of mild and moderate uncomplicated influenza in the outpatient setting

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций* (уровень достоверности доказательств**)
осельтамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
занамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней
умифеновир	A (1b) Лечебная схема: 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней
метилтионитрооксидигидротриазолотриазинид натрия (риамиловир)	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Лечебная схема: 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, при необходимости до 7 дней
имидазолитэтанамид пентандиовой кислоты	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 90 мг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней
интерферон $\alpha 2\beta$ или интерферон γ	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Интерферон $\alpha 2\beta$: разовая доза 3000 МЕ, суточная 15 000–18 000 МЕ (интраназально) в течение 5 дней; интерферон γ : разовая доза 4000 МЕ, суточная 20 000 МЕ (интраназально) до 3 дня от начала болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
кагоцел	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней до 4 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
тилорон	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза 750 мг) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
меглюмина акридонатацетат	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 4 таблетки на прием в 1-е, 2-е, 4-е, 6-е и 8-е сутки (всего 20 таблеток)
оксидигидроакридонилатацетат натрия	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Внутримышечно по 250 мг (4–6 мг/кг веса), курс лечения – 5–7 инъекций с интервалом 48 ч

Примечание. * – уровень достоверности доказательств отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным; ** – уровень убедительности рекомендаций отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации. ЛС – лекарственные средства.

- **Таблица 4.** Лечение осложненных среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых форм гриппа в стационарных условиях
- **Table 4.** Treatment of moderate, severe and extremely severe complicated influenza in the inpatient setting

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств)
осельтамивир	A (1a). Рекомендовано незамедлительно после поступления в стационар начать лечение осельтамивиром или занамивиром как высокоэффективными селективными ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В. Осельтамивир назначают внутрь по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У пациентов с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, а также с тяжелой иммуносупрессией, не отвечающих на стандартный режим лечения, целесообразно использование более высоких доз осельтамивира (150 мг два раза в сутки) и более длительного лечения (как минимум, 10 дней)
занамивир	Занамивир рекомендуется в случаях резистентности вируса А(Н1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Назначают по 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней

химальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, а также невозможность применения у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их раннего назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гриппе единственными препаратами, применение которых является оправданным с точки зрения влияния на тяжесть заболевания и риск развития осложнений,

являются этиотропные противовирусные препараты. В связи с этим пациент при гриппе должен начинать противовирусную терапию в первые 48 ч, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики, и проводить ее с применением этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, так как именно такая стратегия позволит снизить риск развития осложнений у больного гриппом.



Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

Список литературы

- Cowling B.J., Chan K.H., Fang V., Lau L.L., So H.C., Fung R.O. et al. Comparative Epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in Households. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2175. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911530>.
- Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P.G. et al. Global Burden of Respiratory Infections Associated with Seasonal Influenza in Children under 5 Years in 2018: A Systematic Review and Modelling Study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(4):e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
- Labella A.M., Merel S.E. Influenza. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):621–645. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.001>.
- Brody H. Influenza. *Nature.* 2019;573(7774):S49. <http://doi.org/10.1038/d41586-019-02750-x>.
- Gaitonde D.Y., Moore F.C., Morgan M.K. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):751–758. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2019/1215/p751.html>.
- Цветков В.В., Голобоков Г.С. Ингибиторы нейраминидазы – золотой стандарт противовирусной терапии типа А. *Медицинский совет.* 2017;(4):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30>.
- Mossad S.B. Influenza Update 2018–2019: 100 Years after the Great Pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(11):861–869. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18095>.
- Wang X., Kulkarni D., Dozier M., Hartnup K., Paget J., Campbell H., Nair H. Influenza Vaccination Strategies for 2020–21 in the Context of COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(2):021102. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.021102>.
- Rolfes M.A., Foppa I.M., Garg S., Flannery B., Brammer L., Singleton J.A. et al. Annual Estimates of the Burden of Seasonal Influenza in the United States: A Tool for Strengthening Influenza Surveillance and Preparedness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):132–137. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>.
- Opatowski L., Baguelin M., Eggo R.M. Influenza Interaction with Cocirculating Pathogens and Its Impact on Surveillance, Pathogenesis, and Epidemic Profile: A Key Role for Mathematical Modelling. *PLoS Pathog.* 2018;14(2):e1006770. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006770>.
- Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016;15(4):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-4-12>.
- Loeb M., Singh P.K., Fox J., Russell M.L., Pabbaraju K., Zorra D. et al. Longitudinal Study of Influenza Molecular Viral Shedding in Hutterite Communities. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1078. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis450>.
- Singer B.D. COVID-19 and the Next Influenza Season. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabd0086. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>.
- Konala V.M., Adapa S., Naramala S., Chenna A., Lamichhane S., Garlapati P.R. et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620934674. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>.
- Reinhardt D. Bewiesen: COVID-19 ≠ Influenza. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(2):27. (In German) <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9592-5>.
- Solomon D.A., Sherman A.C., Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA.* 2020;324(13):1342–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>.
- Hills T., Kearns N., Kearns C., Beasley R. Influenza Control during the COVID-19 Pandemic. *Lancet.* 2020;396(10263):1633–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32166-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32166-8).
- Faust J.S., Del Rio C. Assessment of Deaths from COVID-19 and from Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1045–1046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2306>.
- Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
- Bouzid D., Mullaert J., Le Hingrat Q., Laurent O., Duval X., Lescure X. et al. Characteristics Associated with COVID-19 or Other Respiratory Viruses' Infections at a Single-Center Emergency Department. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243261>.
- Triggle C.R., Bansal D., Farag E.A.B.A., Ding H., Sultan A.A. COVID-19: Learning from Lessons to Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere.* 2020;5(3):e00317–e00320. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00317-20>.
- Petersen E. COVID-19 Is Not Influenza. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):219–220. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30577-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30577-4).
- Sockrider M., Jamil S., Santhosh L., Carlos W.G. COVID-19 Infection versus Influenza (Flu) and Other Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):P27–P28. <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C16>.
- Song X., Delaney M., Shah R.K., Campos J.M., Wessel D.L., DeBiasi R.L. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2020495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20495>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Zhang J., Ding D., Huang X., Zhang J., Chen D., Fu P. et al. Differentiation of COVID-19 from Seasonal Influenza: A Multicenter Comparative Study. *J Med Virol.* 2021;93(3):1512–1519. <https://doi.org/10.1002/jmv.26469>.
- Ludwig M., Jacob J., Basedow F., Andersohn F., Walker J. Clinical Outcomes and Characteristics of Patients Hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021;103:316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>.
- Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
- Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
- Paul S., Lorin E. Distribution of Incubation Periods of COVID-19 in the Canadian Context. *Sci Rep.* 2021;11(1):12569. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91834-8>.
- Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
- Uyeki T.M., Fowler R.A., Fischer W.A. 2nd. Gaps in the Clinical Management of Influenza: A Century since the 1918 Pandemic. *JAMA.* 2018;320(8):755–756. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8113>.
- Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S. Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729–1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1).
- López-Medrano F., Fariñas M.C., Payeras A., Pachón J. Antiviral Treatment and Vaccination for Influenza A(H1N1) pdm09 Virus: Lessons Learned from the Pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(Suppl 4):49–53. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70105-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70105-2).
- Wathen M.W., Barro M., Bright R.A. Antivirals in Seasonal and Pandemic Influenza – Future Perspectives. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):76–80. <https://doi.org/10.1111/irv.12049>.
- Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto S., Baba K. et al. *In vitro* Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-Dependent

- Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.008>.
37. Mishin V.P., Patel M.C., Chesnokov A., De La Cruz J., Nguyen H.T., Lollis L. et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1969–1972. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190607>.
38. Govorkova E.A., McCullers J.A. Therapeutics against Influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:273–300. https://doi.org/10.1007/82_2011_198.
39. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.
40. Kosasih H., Bratasena A., Pangesti K., Laras K., Samaan G. Managing Seasonal Influenza: Oseltamivir Treatment Policy in Indonesia? *Acta Med Indones.* 2014;46(1):58–65. Available at: <http://www.inaactamedica.org/archives/2014/24760811.pdf>.
41. Venkatesan S., Carias C., Biggerstaff M., Campbell A.P., Nguyen-Van-Tam J.S., Kahn E. et al. Antiviral Treatment for Outpatient Use during an Influenza Pandemic: A Decision Tree Model of Outcomes Averted and Cost-Effectiveness. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(2):379–390. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy108>.
42. Whitley R.J., Boucher C.A., Lina B., Nguyen-Van-Tam J.S., Osterhaus A., Schutten M., Monto A.S. Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors, 2008–2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1197. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1220>.
43. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza Virus Resistance to Neuraminidase Inhibitors. *Antiviral Res.* 2013;98(2):174–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>.
44. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging Influenza Antiviral Resistance Threats. *J Infect Dis.* 2011;203(1):6–10. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq012>.
45. Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe Flu Management: A Point of View. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):153–162. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>.
46. Rech M.A. Oseltamivir for All: Should It Become an Over-the-Counter Medication for Influenza Treatment? *Pharmacotherapy.* 2020;40(3):182–185. <https://doi.org/10.1002/phar.2370>.
47. Doll M.K., Winters N., Boikos C., Kraicer-Melamed H., Gore G., Quach C. Safety and Effectiveness of Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment, Prophylaxis, and Outbreak Control: A Systematic Review of Systematic Reviews and/or Meta-Analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):2990–3007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx271>.
48. Lytras T., Mouratidou E., Andreopoulou A., Bonovas S., Tsioupras S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1896–1902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>.
49. Арутюнов Г.П., Ершов Ф.И., Карпова Л.С., Малеев В.В., Мартынов В.А., Мидикари А.С. и др. *Группа у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2017. 72 с. Режим доступа: <https://nnoi.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>.

References

1. Cowling B.J., Chan K.H., Fang V., Lau L.L., So H.C., Fung R.O. et al. Comparative Epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in Households. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2175. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911530>.
2. Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P.G. et al. Global Burden of Respiratory Infections Associated with Seasonal Influenza in Children under 5 Years in 2018: A Systematic Review and Modelling Study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(4):e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
3. Labella A.M., Merel S.E. Influenza. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):621–645. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.001>.
4. Brody H. Influenza. *Nature.* 2019;573(7774):S49. <http://doi.org/10.1038/d41586-019-02750-x>.
5. Gaitonde D.Y., Moore F.C., Morgan M.K. Influenza: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):751–758. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2019/1215/p751.html>.
6. Tsvetkov V.V., Golobkov G.S. Neuraminidase Inhibitors – the Gold Standard of Antiviral Influenza A Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;4(4):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-25-30>.
7. Mossad S.B. Influenza Update 2018–2019: 100 Years after the Great Pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(11):861–869. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18095>.
8. Wang X., Kulkarni D., Dozier M., Hartnup K., Paget J., Campbell H., Nair H. Influenza Vaccination Strategies for 2020–21 in the Context of COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(2):021102. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.021102>.
9. Rolfes M.A., Foppa I.M., Garg S., Flannery B., Brammer L., Singleton J.A. et al. Annual Estimates of the Burden of Seasonal Influenza in the United States: A Tool for Strengthening Influenza Surveillance and Preparedness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):132–137. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>.
10. Opatowski L., Baguelin M., Eggo R.M. Influenza Interaction with Circulating Pathogens and Its Impact on Surveillance, Pathogenesis, and Epidemic Profile: A Key Role for Mathematical Modelling. *PLoS Pathog.* 2018;14(2):e1006770. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006770>.
11. Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyarov K.A., Sominina A.A., Burtseva E.I. Analysis of the Influenza Epidemic in 2016 and Pandemic in 2009 Based on Two National Centers of WHO in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(4):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-4-12>.
12. Loebe M., Singh P.K., Fox J., Russell M.L., Pabbaraju K., Zarra D. et al. Longitudinal Study of Influenza Molecular Viral Shedding in Hutterite Communities. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1078. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis450>.
13. Singer B.D. COVID-19 and the Next Influenza Season. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabd0086. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>.
14. Konaia V.M., Adapa S., Naramala S., Chenna A., Lamichhane S., Garlapati P.R. et al. A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620934674. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>.
15. Reinhardt D. Bewiesen: COVID-19 ≠ Influenza. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(2):27. (In German) <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9592-5>.
16. Solomon D.A., Sherman A.C., Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA.* 2020;324(13):1342–1343. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>.
17. Hills T., Kearns N., Kearns C., Beasley R. Influenza Control during the COVID-19 Pandemic. *Lancet.* 2020;396(10263):1633–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32166-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32166-8).
18. Faust J.S., Del Rio C. Assessment of Deaths from COVID-19 and from Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1045–1046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2306>.
19. Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
20. Bouzid D., Mullaert J., Le Hingrat Q., Laurent O., Duval X., Lescurc X. et al. Characteristics Associated with COVID-19 or Other Respiratory Viruses' Infections at a Single-Center Emergency Department. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243261>.
21. Triggler C.R., Bansal D., Farag E.A.B.A., Ding H., Sultan A.A. COVID-19: Learning from Lessons to Guide Treatment and Prevention Interventions. *mSphere.* 2020;5(3):e00317–e00320. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00317-20>.
22. Petersen E. COVID-19 Is Not Influenza. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):219–220. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30577-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30577-4).
23. Sockrider M., Jamil S., Santhosh L., Carlos W.G. COVID-19 Infection versus Influenza (Flu) and Other Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):P27–P28. <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C16>.
24. Song X., Delaney M., Shah R.K., Campos J.M., Wessel D.L., DeBiasi R.L. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2020495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20495>.
25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
26. Zhang J., Ding D., Huang X., Zhang J., Chen D., Fu P. et al. Differentiation of COVID-19 from Seasonal Influenza: A Multicenter Comparative Study. *J Med Virol.* 2021;93(3):1512–1519. <https://doi.org/10.1002/jmv.26469>.
27. Ludwig M., Jacob J., Basedow F., Andersohn F., Walker J. Clinical Outcomes and Characteristics of Patients Hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021;103:316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.204>.
28. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
29. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.
30. Paul S., Lorin E. Distribution of Incubation Periods of COVID-19 in the Canadian Context. *Sci Rep.* 2021;11(1):12569. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91834-8>.

31. Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L.T., Baker M.G. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
32. Uyeki T.M., Fowler R.A., Fischer W.A. Gaps in the Clinical Management of Influenza: A Century since the 1918 Pandemic. *JAMA.* 2018;320(8):755–756. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8113>.
33. Dobson J., Whitley R.J., Pocock S., Monto A.S. Oseltamivir Treatment for Influenza in Adults: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729–1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1).
34. López-Medrano F., Fariñas M.C., Payeras A., Pachón J. Antiviral Treatment and Vaccination for Influenza A(H1N1) pdm09 Virus: Lessons Learned from the Pandemic. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2012;30(Suppl 4):49–53. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70105-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70105-2).
35. Wathen M.W., Barro M., Bright R.A. Antivirals in Seasonal and Pandemic Influenza – Future Perspectives. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):76–80. <https://doi.org/10.1111/irv.12049>.
36. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., Yamamoto A., Omoto S., Baba K. et al. *In vitro* Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.10.008>.
37. Mishin V.P., Patel M.C., Chesnokov A., De La Cruz J., Nguyen H.T., Lollis L. et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1969–1972. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190607>.
38. Govorkova E.A., McCullers J.A. Therapeutics against Influenza. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;370:273–300. https://doi.org/10.1007/82_2011_198.
39. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.
40. Kosasih H., Bratasena A., Pangesti K., Laras K., Samaan G. Managing Seasonal Influenza: Oseltamivir Treatment Policy in Indonesia? *Acta Med Indones.* 2014;46(1):58–65. Available at: <http://www.inaactamedica.org/archives/2014/24760811.pdf>.
41. Venkatesan S., Carias C., Biggerstaff M., Campbell A.P., Nguyen-Van-Tam J.S., Kahn E. et al. Antiviral Treatment for Outpatient Use during an Influenza Pandemic: A Decision Tree Model of Outcomes Averted and Cost-Effectiveness. *J Public Health (Oxf).* 2019;41(2):379–390. <https://doi.org/10.1093/pubmed/ffy108>.
42. Whitley R.J., Boucher C.A., Lina B., Nguyen-Van-Tam J.S., Osterhaus A., Schutten M., Monto A.S. Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors, 2008–2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1197. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1220>.
43. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza Virus Resistance to Neuraminidase Inhibitors. *Antiviral Res.* 2013;98(2):174–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.014>.
44. Hayden F.G., de Jong M.D. Emerging Influenza Antiviral Resistance Threats. *J Infect Dis.* 2011;203(1):6–10. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq012>.
45. Torres A., Loeches I.M., Sligl W., Lee N. Severe Flu Management: A Point of View. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):153–162. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05868-8>.
46. Rech M., A. Oseltamivir for All: Should It Become an Over-the-Counter Medication for Influenza Treatment? *Pharmacotherapy.* 2020;40(3):182–185. <https://doi.org/10.1002/phar.2370>.
47. Doll M.K., Winters N., Boikos C., Kraicer-Melamed H., Gore G., Quach C. Safety and Effectiveness of Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment, Prophylaxis, and Outbreak Control: A Systematic Review of Systematic Reviews and/or Meta-Analyses. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(11):2990–3007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx271>.
48. Lytras T., Mouratidou E., Andreopoulou A., Bonovas S., Tsiodras S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1896–1902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>.
49. Arutyunov G.P., Ershov F.I., Karpova L.S., Maleev V.V., Martynov V.A., Midikari A.S. et al. *Influenza in Adults.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 72 p. (In Russ.) Available at: <https://nno.ru/uploads/files/Gripp2017.pdf>.

Информация об авторе:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Information about the author:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com