

Роль этиотропной терапии в лечении и профилактике осложнений гриппа в условиях пандемии COVID-19

Н.В. Орлова✉, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

В.В. Ломайчиков, lomaychikov@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Грипп остается одним из наиболее распространенных респираторно-вирусных заболеваний, сопровождающихся высоким риском развития осложнений. В условиях пандемии COVID-19 возникает вероятность одновременной циркуляции двух вирусов, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики. Грипп и COVID-19 имеют общие пути передачи возбудителя и схожие симптомы, поэтому оптимальным в дифференциальной диагностике является применение тест-систем на оба вируса. На фоне гриппа и COVID-19 могут развиваться осложнения со стороны различных органов и систем. В статье подробно рассмотрены осложнения гриппа со стороны сердечно-сосудистой системы. После заражения вирусом гриппа происходит 6–10-кратное повышение риска острого инфаркта миокарда и 3–8-кратное повышение риска инсульта. С COVID-19 ассоциированы артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, миокардит, высокий риск развития острого инфаркта миокарда, сердечная недостаточность. В статье приведены данные собственных исследований, свидетельствующих, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск острого коронарного синдрома независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий. Профилактикой развития осложнений гриппа является раннее назначение этиотропной противовирусной терапии. Многочисленные исследования подтверждают эффективность в терапии гриппа ингибитора нейраминидазы осельтамивира. Применение осельтамивира уменьшает выраженность клинических проявлений, сокращает длительность заболевания, снижает риск осложнений и летального исхода. Наиболее эффективной мерой профилактики гриппа и COVID-19 является специфическая иммунизация. В ряде случаев может быть использована химиопрофилактика. В статье рассмотрены исследования по эффективности химиопрофилактики гриппа с применением ингибиторов нейраминидазы.

Ключевые слова: грипп, COVID-19, сердечно-сосудистые осложнения, риск острого коронарного синдрома, лечение, профилактика, ингибиторы нейраминидазы

Для цитирования: Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Роль этиотропной терапии в лечении и профилактике осложнений гриппа в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(18):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of etiotropic therapy in the treatment and prevention of influenza complications amidst the COVID-19 pandemic

Natalia V. Orlova✉, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

Valeriy V. Lomaychikov, lomaychikov@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Influenza remains one of the most common respiratory viral diseases with a high risk of complications. In the context of the COVID-19 pandemic, there is a possibility of simultaneous circulation of two viruses, which makes it necessary to conduct a differential diagnosis. Influenza and COVID-19 have common pathways of transmission of the pathogen and similar symptoms, so the optimal differential diagnosis is the use of test systems for both viruses. Against the background of influenza and COVID-19, complications from various organs and systems can develop. The article describes in detail the complications of influenza from the cardiovascular system. After infection with the flu virus, there is a 6- to 10-fold increase in the risk of acute myocardial infarction and a 3- to 8-fold increase in the risk of stroke. COVID-19 is associated with arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, myocarditis, high risk of acute myocardial infarction, and heart failure. The article presents the data of our own research, indicating that the transferred COVID-19 disease increases the risk of acute coronary syndrome, regardless of the presence of risk factors for cardiovascular events. Prevention of the development of influenza complications is the early administration of etiotropic antiviral therapy. Numerous studies confirm the effectiveness of the neuraminidase inhibitor oseltamivir in the treatment of influenza. The use of oseltamivir reduces the severity of clinical manifestations, reduces the duration of the disease, reduces the risk of complications and death. The most effective measure to prevent influenza and COVID-19 is specific immunization. In some cases, chemoprophylaxis can be used. The article discusses studies on the effectiveness of influenza chemoprophylaxis with the use of neuraminidase inhibitors.

Keywords: influenza, COVID-19, cardiovascular complications, risk of acute coronary syndrome, treatment, prevention, neuraminidase inhibitors

For citation: Orlova N.V., Lomaychikov V.V. Role of etiotropic therapy in the treatment and prevention of influenza complications amidst the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-86-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, вызывающее ежегодные эпидемии, а иногда пандемии [1]. По итогам 2017 г. из 54,5 млн инфекций нижних дыхательных путей, связанных с гриппом, 8,2 млн были тяжелыми и привели к смерти 145 000 пациентов [2]. По информации Глобальной карты случаев заболевания коронавирусом COVID-19, разработанной Центром системных наук и инженерии Джона Хопкинса, смертность от COVID-19 существенно выше (возможно, в 10 раз или более), чем от большинства штаммов гриппа. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, смертность от гриппа в США в сезоне 2019–2020 гг. составила около 0,05%, на протяжении всей пандемии COVID-19 уровень смертности составлял около 2,3% [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Существуют сотни штаммов вирусов гриппа, которые часто мутируют. Например, грипп А бывает двух подтипов и нескольких штаммов; H1N1 – это штамм, вызвавший пандемию свиного гриппа в 2009 г. Кроме того, существуют грипп В, С и D. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, который является частью более крупного семейства коронавирусов. Пути передачи возбудителей гриппа и коронавирусов практически идентичные. Оба вируса преимущественно распространяются воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путем [4]. По данным ВОЗ, один человек с COVID-19 заражает в среднем от 2 до 2,5 человек, а человек, инфицированный гриппом, в среднем заражает 1,3 человек. Инкубационный период гриппа обычно продолжается в течение 1–4 дней, COVID-19 – в течение 1–14 дней. По данным ВОЗ, грипп распространяется быстрее, чем COVID-19, что связано с более коротким инкубационным периодом и более коротким временем между последовательными случаями заболевания. Люди с гриппом, так же как с COVID-19, могут передать вирус до того, как у них появятся какие-либо симптомы. Грипп распространяется быстрее и чаще поражает детей. По информации ВОЗ, передача гриппа от детей к взрослым является распространенным явлением. Имеются данные, что взрослые чаще передают инфекцию SARS-CoV-2 детям. У детей реже развиваются симптомы. Большинство людей, заболевших гриппом, выздоравливают менее чем за две недели [5].

КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

COVID-19 и грипп имеют некоторые сходные симптомы. Симптомы гриппа, как правило, возникают быстрее и могут иметь большую вариабельность (табл.).

Проведенный сравнительный анализ лабораторных показателей выявил отличия COVID-19 от гриппа.

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика клинических признаков гриппа и COVID-19

● **Table.** Differential diagnosis of influenza from COVID-19 by clinical manifestations

Признаки	COVID-19	Грипп
Инкубационный период	2–14 дней	1–4 дня
Начало	Постепенное	Резкое
Кашель	Часто	Часто
Характеристика кашля	Сухой	Сухой
Одышка	Часто	Иногда
Проблемы с дыханием	Часто	Иногда
Трахеит	Нехарактерно	Часто
Вирусная пневмония	Часто	Редко
Озноб	Иногда	Довольно часто
Лихорадка	Часто	Часто
Ринорея	Иногда	Иногда
Заложенность носа	Иногда	Иногда
Усталость	Часто	Часто
Боли в теле	Иногда	Часто
Боль в горле	Иногда	Иногда
Головная боль	Иногда	Часто
Диарея	Иногда	Иногда
Рвота	Иногда	Нехарактерна
Потеря аппетита	Иногда	Часто
Потеря вкуса и/или обоняния	Иногда	Иногда
Кожные симптомы	Денге-подобная петехиальная сыпь, эритематозная сыпь, крапивница, тромбоцитопеническая пурпура	Геморрагическая (петехиальная) экзантема

Предикторами гриппа являются моноцитоз, снижение отношения лимфоцитов к моноцитам и повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Для гриппозной пневмонии характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения. С тяжестью COVID-19 коррелируют сывороточный амилондный белок, лактатдегидрогеназа, CD3+-клетки и продукты деградации фибриногена [6]. Отличить тяжелый острый респираторный синдром при коронавирусе (SARS-CoV-2) от вирусных инфекций гриппа и выявить коинфекцию вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа может только тестирование. Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования с применением молекулярной диагностической панели широкого спектра действия для быстрого выявления наиболее распространенных респираторных патогенов на вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Когда вирусы SARS-CoV-2 и гриппа циркулируют совместно, рекомендуется проводить тестирование на оба вируса у всех госпитализированных пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

ОСЛОЖНЕНИЯ

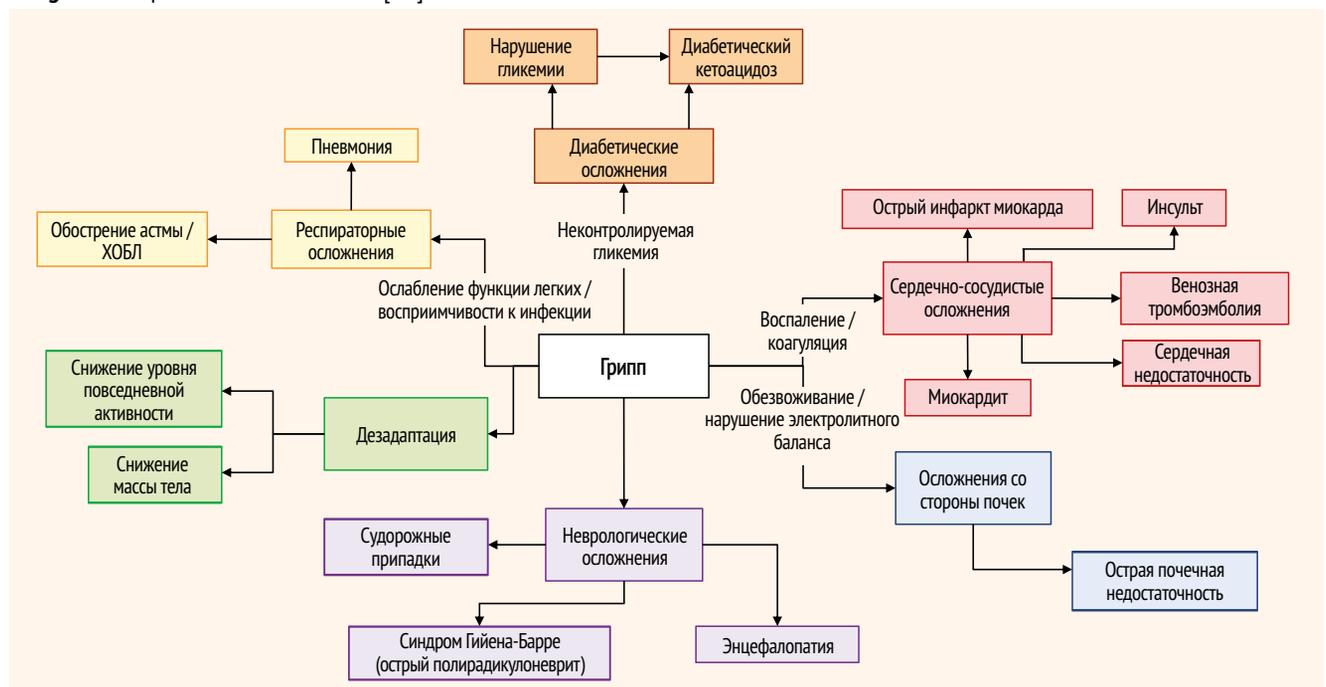
Симптомы COVID-19 и гриппа могут варьировать от легких до тяжелых. Оба заболевания могут приводить к пневмонии. В то же время вероятность тяжелого течения при COVID-19 выше, чем при гриппе. По анализу ВОЗ около 14% случаев заболеваний в Китае были классифицированы как тяжелые [7]. При гриппе рентгенологически отмечается усиление легочного рисунка, на компьютерной томографии грудной клетки: двусторонние изме-

нения в легких по типу «матового стекла». При COVID-19 наиболее информативна компьютерная томография грудной клетки: двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла» и консолидирующее затенение. При вирусных пневмониях, обусловленных как гриппом, так и MERS-CoV, отмечается снижение сатурации кислорода [8].

К осложнениям гриппа относят: синуситы, отиты, пневмонию, миокардиты, энцефалиты, рабдомиолиз, полиорганную недостаточность, сепсис, обострение хронических заболеваний (*рис.*). Геморрагический синдром при гриппе проявляется носовыми кровотечениями, кровохарканьем, кровоизлияниями в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, бронхи и трахею с развитием некротизирующего трахеита и трахеобронхита, геморрагическим отеком легких, также возможна микрогематурия. При гриппе и COVID-19 повышается риск присоединения вторичной бактериальной инфекции с развитием бактериальной пневмонии и других инфекционных осложнений. К осложнениям коронавируса (COVID-19) относят пневмонию, тяжелый острый респираторный синдром, поражение почек. В случае обоих заболеваний, как гриппа, так и COVID-19, возможен летальный исход [9].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее тяжелых последствий респираторно-вирусной инфекции и могут иметь отсроченный характер. Ассоциации между сезонным гриппом и сердечно-сосудистыми событиями наблюдались с помощью анализа временных рядов, который количественно определил увеличение сердечно-сосудистых событий, происходящих одновременно с эпидемией гриппа или непосредственно после нее [11, 12]. Эта ассоциация может быть вызвана несколькими причинами, в результате которых вирусная инфекция гриппа влияет на сердечно-

- **Рисунок.** Осложнения гриппа [10]
- **Figure.** Complications of influenza [10]



сосудистую систему, повышая риск развития коронарных событий даже у здоровых людей. Экспериментальные данные показали, что грипп может вызывать прямые изменения сердца, варьирующие по степени тяжести от бессимптомных нарушений электрокардиограммы до миокардита и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [13, 14].

Связь сердечно-сосудистых событий с гриппом была подтверждена в исследованиях, которые выявили, что в течение нескольких недель после заражения вирусом гриппа происходит 6–10-кратное повышение риска ОИМ и 3–8-кратное повышение риска инсульта [15–17]. На пациентов старше 65 лет приходится 83,0% летальных исходов от сердечно-сосудистой смерти в сезон гриппа. J.L. Nguyen et al. выявили, что сезонная заболеваемость гриппом коррелирует с избыточной сердечно-сосудистой смертностью. Эта ассоциация была наиболее сильная для смертности от ОИМ в течение 14 дней от начала заболевания [18]. При изучении 1,9 млн госпитализаций по поводу ОИМ было выявлено, что пациенты с ОИМ и сопутствующим гриппом (1% пациентов) имели худшие исходы, чем пациенты только с ОИМ, с точки зрения госпитальной смерти и развития кардиогенного шока, острой дыхательной недостаточности и острого повреждения почек [19].

На основе изучения эффективности вакцин против гриппа в защите от сердечно-сосудистых событий и проведенного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований были проанализированы данные систематического обзора доказательств того, что грипп (включая гриппоподобные заболевания и острые респираторные инфекции) вызывает ОИМ или сердечно-сосудистую смерть. Было выявлено 42 публикации, описывающие 39 исследований. Многие наблюдательные исследования в различных условиях с использованием различных методов показали устойчивые ассоциации между гриппом и ОИМ [10]. В рандомизированных исследованиях оценивалось влияние вакцинации против гриппа на риск кардиальных событий у людей с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Объединенная оценка подтвердила защитный эффект вакцинации (относительный риск 0,51, 95% ДИ 0,15–1,76) [16].

С COVID-19 ассоциированы артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, миокардит, высокий риск развития ОИМ, сердечная недостаточность. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно у лиц старше 65 лет, наблюдается более высокая летальность. Среди механизмов сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 отмечают вирусиндуцированное воспаление, развитие нестабильности атеросклеротической бляшки, тромбоемболические нарушения [20].

Нами был проведен анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19 в ГКБ №13 г. Москвы. За период с мая по декабрь 2020 г. поступило 453 больных с диагнозом «ОКС». С ранее перенесенной коронавирусной инфекцией поступило 109 человек (24%), без перенесенной коронавирусной инфекции – 344 (75,9%). Анализ факторов риска ССЗ среди поступивших не выявил ген-

дерных различий в этих группах пациентов. При этом группа пациентов с ОКС без перенесенного COVID-19 характеризовалась наличием большего числа факторов риска сердечно-сосудистых событий: более старший возраст – 68,2 [66,2; 71,4] года против 64,4 [62,0; 66,9] года; курение – 24,8% против 18,3%; ожирение – ИМТ (кг/м²) 31,4 [29,1; 34,0] против 29,6 [27,9; 31,5]; более высокий уровень глюкозы сыворотки крови 7,1 [6,8; 7,92] ммоль/л против 6,44 [6,01; 6,87] ммоль/л. На основании проведенного анализа можно сделать заключение, что перенесенное заболевание COVID-19 повышает риск ОКС независимо от наличия факторов риска сердечно-сосудистых событий.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время активно проводится разработка этиотропной противовирусной терапии COVID-19. В соответствии с 10-ми Временными методическими рекомендациями МЗ РФ (от 02.08.2021 г.) в терапии COVID-19 возможно применение фавипиравира, ремдесивира, умифеновира, гидроксихлорохина, интерферона-альфа.

Симптоматическая терапия является общей при гриппе и COVID-19 и включает антиконгестанты, жаропонижающие и противокашлевые препараты.

Поскольку грипп существует гораздо дольше, чем COVID-19, существует больше вариантов его этиотропного лечения с доказанной эффективностью. В число этиотропных препаратов входят: осельтамивир, занамивир, перамивир, умифеновир и др. Раннее назначение этиотропных противовирусных препаратов уменьшает продолжительность симптомов, снижает риск осложнений и госпитализации, а также смертность среди групп высокого риска, включая лиц пожилого возраста и детей [21–23].

В рекомендациях по клинической практике, опубликованных Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA), в 2009 г. включены следующие положения по применению ингибитора нейраминидазы (НИА) осельтамивира [24]:

- противовирусное лечение ингибитором осельтамивиром должно быть начато максимально рано;
- клиницисты должны лечить неосложненный грипп у здоровых амбулаторных пациентов в течение 5 дней пероральным осельтамивиром;
- клиницисты могут рассмотреть более длительную продолжительность противовирусного лечения для пациентов с документированным или предполагаемым иммунокомпromетирующим состоянием или пациентов, нуждающихся в госпитализации по поводу тяжелого заболевания нижних дыхательных путей (особенно пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома), поскольку репликация вируса гриппа часто может быть затяжной.

Эффективность осельтамивира подтверждена в многочисленных исследованиях.

G. Domínguez-Cherit et al. была проведена оценка эффективности противовирусной терапии у 899 пациентов гриппом, у 58 (6,5%) из которых развилось тяжелое состояние, а 24 пациента в дальнейшем умерли. Выявлено,

что лечение ИНА было связано с улучшением выживаемости (отношение шансов 8,5; 95% доверительный интервал 1,2–62,8). Сравнение эффективности получаемой терапии: антибиотики, ИНА (осельтамивир, занамивир), амантадин, римантадин, кортикостероиды – выявило, что большинство выживших с большей вероятностью получали лечение ИНА (отношение шансов 8,5; 95% ДИ 1,2–62,8; $p = 0,04$) [25].

Большой объединенный метаанализ наблюдательных исследований пациентов из 38 стран выявил снижение риска смерти у тяжелых больных старше 16 лет на 38% при сравнении раннего лечения ИНА (<48 ч) с более поздним лечением (>48 ч); снижение риска смертности на 69% между пациентами с гриппом, получавшими раннее лечение ИНА, и теми, кто не получал ИНА. Также выявлено значительное снижение риска смертности (35%) у тяжелых больных в возрасте ≥ 16 лет, получавших лечение ИНА > 48 ч после появления симптомов, по сравнению с теми, кто этого лечения не получал [23]. Хотя исследования показали наибольшую клиническую эффективность, когда противовирусные препараты начинают принимать в течение 2 дней после начала заболевания, некоторые наблюдательные исследования показали клиническую эффективность ИНА, когда их начинают принимать в периоде до 5 дней после появления симптомов [26–29]. Когортное исследование раннего и позднего лечения осельтамивиром показало значительное снижение смертности и продолжительности госпитализации в отделение интенсивной терапии у тяжелобольных пациентов с гриппом А(Н3N2) в Греции [30].

Данные об оптимальных дозировках и продолжительности терапии ингибиторами нейраминидазы ограничены у тяжелых больных гриппом. Энтеральное введение осельтамивира является предпочтительным методом лечения для большинства госпитализированных пациентов, учитывая отсутствие данных о внутривенном введении перамивира в этой популяции. Применение ингаляционного занамивира не рекомендуется у тяжелобольных пациентов из-за отсутствия данных исследований и риска развития бронхоспазма у пациентов с основным заболеванием легких. Исследования показывают, что осельтамивир, вводимый перорально или через назогастральный зонд, хорошо всасывается у тяжелобольных пациентов и достигает уровня в плазме крови, сравнимого с таковым у амбулаторных пациентов [31]. Аналогичным образом несколько наблюдательных исследований показывают, что энтеральный осельтамивир достигает сопоставимых концентраций в плазме крови у пациентов, получающих экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и заместительную почечную терапию [31–38].

Продолжительность терапии трудно определить, т. к. у больных может наблюдаться длительная репликация вируса гриппа и его выделение как из верхних, так и из нижних дыхательных путей [39, 40]. В таких случаях необходимо продолжать противовирусную терапию более 5 дней, а повторное вирусологическое тестирование может быть полезно для определения соответствующих терапевтических конечных точек [41]. Продолжение

противовирусного лечения у тяжелобольных пациентов целесообразно до тех пор, пока вирус не будет определяться в нижних дыхательных путях, что может также помочь уменьшить провоспалительный дисрегулируемый цитокиновый ответ, вызванный вирусной инфекцией гриппа. Консультация со специалистом, имеющим подготовку по инфекционным заболеваниям, на предмет потенциального возникновения противовирусной резистентности должна быть рассмотрена для пациентов с ОРВИ с признаками персистирующей репликации вируса гриппа после лечения ИНА, особенно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [42, 43].

Безопасность осельтамивира во время беременности была оценена в нескольких когортных исследованиях и не выявила доказательств того, что осельтамивир причиняет вред женщинам или их детям [44–47]. Хотя карбоксилат осельтамивира обнаруживается в низких концентрациях в грудном молоке кормящих женщин, получавших осельтамивир [45], преимущества лечения осельтамивиром гриппа у матери перевешивают любой потенциальный риск воздействия на ребенка. Нет необходимости прекращать грудное вскармливание из-за применения перорального осельтамивира.

ПРОФИЛАКТИКА

В целях снижения риска инфицирования для гриппа и COVID-19 эффективны гигиенические профилактические мероприятия: мытье рук, минимизация прикосновений к лицу, обработка рабочих поверхностей, ношение масок, социальное дистанцирование, а также изоляция больных. Наиболее эффективным способом профилактики гриппа и COVID-19 является вакцинация. Исследований, изучающих взаимодействие вакцины против гриппа со специфическими негриппозными вирусными инфекциями, очень мало. Предполагается, что респираторная вирусная инфекция дает иммунитет против того же и других респираторных вирусов на короткое время, возможно, на несколько недель. Эта иммунная защита связана с активацией врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию, опосредованного высвобождением интерферонов I типа и других цитокинов, обладающих широким защитным действием против целого ряда вирусов [48]. С начала 2020 г. резкое снижение активности гриппа совпало с внедрением профилактических мер борьбы с SARS-CoV-2. Очень низкая циркуляция вируса гриппа наблюдалась в штатах Австралии, Чили и Южной Африке и азиатских странах [49–53]. В России отсутствие сезонной заболеваемости гриппом связывают с широко проводимыми мерами гигиенического характера, направленными на профилактику COVID-19, а также с массовой вакцинацией от гриппа. Осенью 2020 г. было привито 83,14 млн россиян, что составляет 56,7% от общего количества населения России. В некоторых исследованиях было показано, что привитые противогриппозной вакциной не только защищены от гриппа, но и менее склонны к развитию острых сердечно-сосудистых событий в сравнении с невакцинированными [16, 54, 55].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

В определенных ситуациях химиопрофилактика противовирусными препаратами может быть использована для профилактики до или после контакта с инфекционным больным, а также может помочь контролировать вспышки в определенных популяциях. Рандомизированные контролируемые клинические исследования и два метаанализа показали, что предэкспозиционная или постэкспозиционная противовирусная химиопрофилактика с применением ИНА снижает вероятность развития симптоматического лабораторно подтвержденного гриппа [21, 56–62]. Химиопрофилактика осельтамивиром, проводимая один или два раза в день в течение 6 нед., по сравнению с плацебо снизила лабораторно подтвержденный грипп на 3,5% у непривитого взрослого населения [63]. Пероральный осельтамивир был эффективен на 74% при профилактике у непривитых взрослых в течение 42 дней [64]. В двух исследованиях оценивалась эффективность осельтамивира; в одном из них участвовали подростки в возрасте ≥ 13 лет и взрослые, а в другом – дети в возрасте > 1 года и взрослые [60]. Общая эффективность от заболевания гриппом составила 81% (95% ДИ, 55–92%) [65].

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность постэкспозиционной противовирусной химиопрофилактики для членов семьи после постановки диагноза гриппа у одного из родственников. Подгрупповой анализ эффективности у детей показал 64%-ную эффективность (95% ДИ, 16–85%) [56–60].

Ретроспективный анализ эпиднадзора и административных данных о заболеваемости гриппом в учреждениях длительного ухода в течение двух сезонов в канадской Альберте показал, что задержка в первый день химиопрофилактики осельтамивиром приводила к увеличению продолжительности вспышки гриппа в учреждении на 2,2 дня (95% ДИ 1,37–3,06) [66].

Данные об эффективности противовирусной химиопрофилактики для борьбы с заболеваемостью гриппом

в больницах ограничены. Эффективное применение осельтамивира или занамивира для химиопрофилактики было описано у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых в сочетании с другими вмешательствами для контроля внутрибольничных вспышек гриппа [67–70].

При принятии решений о противовирусной химиопрофилактике следует учитывать предполагаемую тяжесть заболевания, риск осложнений и смертность, связанную с гриппом, в группе риска, а также возможность осуществления мер контроля, включая изоляцию и пространственное разделение восприимчивых лиц друг от друга.

Исследование длительной (16 нед.) пероральной химиопрофилактики осельтамивиром или ингаляционным занамивиром по сравнению с плацебо среди тайского медицинского персонала не выявило существенных различий в побочных явлениях и отказе от приема препарата [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп и COVID 19 имеют сходную симптоматику, что предполагает проведение дифференциального диагноза. Пожилые люди, маленькие дети, беременные женщины и лица с сопутствующими заболеваниями наиболее подвержены риску тяжелых осложнений гриппа. Противовирусное лечение стандартной дозой осельтамивира рекомендуется начинать пациентам с гриппом на максимально ранних сроках, что значительно снижает выраженность симптомов, риск осложнений и летального исхода. Вакцинация против гриппа может снизить риск осложнений от гриппа, включая снижение тяжести заболевания, риска госпитализации и риск летального исхода. Исследования подтверждают в определенных случаях эффективность профилактической химиотерапии против гриппа с использованием осельтамивира. 

Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2021

Принята в печать / Accepted 15.06.2021

Список литературы / References

1. Paules C., Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0).
2. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):69–89. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
4. Bahl P., Doolan C., de Silva C., Chughtai A.A., Bourouibia L., MacIntyre C.R. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis*. 2020;20:1–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa189>.
5. Qin J., You C., Lin Q., Hu T., Yu S., Zhou X.H. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*. 2020;6(33):eabc1202. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202>.
6. Song L., Liang E.Y., Wang H.M., Shen Y., Kang C.M., Xiong Y.J. et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(2):115–169. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115169>.
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
8. Krati K., Rizkou J., Errami A.A., Essaadouni L. Differential diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients at the University Hospital Center Mohammed VI, Marrakesh. *Pan Afr Med J*. 2020;36:269. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.269.24558>.
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
10. Macias A.E., McElhane J.E., Chaves S.S., Neaton J., Nunes M.C., Samson S.I. et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39(1 Suppl.):A6–A14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>.
11. Blackburn R., Zhao H., Pebody R., Hayward A., Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1144>.
12. Reichert T.A., Simonsen L., Sharma A., Pardo S.A., Fedson D.S., Miller M.A. Influenza and the winter increase in mortality in the United States,

- 1959–1999. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):492–502. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh227>.
13. Fischer W.A. 2nd, Gong M., Bhagwanjee S., Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart.* 2014;9(3):325–336. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.08.004>.
 14. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(5):372–393. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>.
 15. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N.S., Karnauchow T. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345–353. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.
 16. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):601–610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6).
 17. Boehme A.K., Luna J., Kulick E.R., Kamel H., Elkind M.S.V. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):456–463. <https://doi.org/10.1002/acn3.545>.
 18. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274–281. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>.
 19. Vejpongs P., Kitkungvan D., Madjid M., Charitakis K., Anderson H.V., Arain S. et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med.* 2019;132(10):1173–1181. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.002>.
 20. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
 21. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Heneghan C.J., Hama R., Thompson M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub3>.
 22. Muthuri S.G., Myles P.R., Venkatesan S., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J.S. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009–2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 2013;207(4):553–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis726>.
 23. Muthuri S.G., Venkatesan S., Myles P.R., Leonardi-Bee J., Al Khuwaitir T.S., Al Mamun A. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):395–404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).
 24. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Gravenstein S., Hayden F.G. et al. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1003–10032. <https://doi.org/10.1086/598513>.
 25. Dominguez-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E., Pinto R., Espinosa-Perez L., de la Torre A. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302(17):1880–1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1536>.
 26. Louie J.K., Yang S., Acosta M., Yen C., Samuel M.C., Schechter R. et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1093/cid/cis636>.
 27. Lee N., Choi K.W., Chan P.K., Hui D.S., Lui G.C., Wong B.C. et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax.* 2010;65(6):510–515. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.130799>.
 28. Katzen J., Kohn R., Houk J.L., Ison M.G. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2019;69(1):52–58. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy860>.
 29. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M. et al. Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517–1525. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.479>.
 30. 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>.
 31. Ariano R.E., Sitar D.S., Zelenitsky S.A., Zarychanski R., Pisipati A., Ahern S. et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2010;182(4):357–363. <https://doi.org/10.1503/cmaj.092127>.
 32. Eyley R.F., Heung M., Pleva M., Sowinski K.M., Park P.K., Napolitano L.M., Mueller B.A. Pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis and/or extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(12):1061–1069. <https://doi.org/10.1002/phar.1151>.
 33. Eyley R.F., Klein K.C., Mueller B.A. The pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in a critically ill pediatric patient receiving extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodialysis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(2):173–176. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.2.173>.
 34. Giraud C., Manceau S., Oualha M., Chappuy H., Mogenet A., Duchêne P. et al. High levels and safety of oseltamivir carboxylate plasma concentrations after nasogastric administration in critically ill children in a pediatric intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):433–435. <https://doi.org/10.1128/AAC.00813-10>.
 35. Kromdijk W., Sikma M.A., van den Broek M.P., Beijnen J.H., Huitema A.D., de Lange D.W. Pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients: each patient is unique. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):977–978. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2851-x>.
 36. Lemaitre F., Luyt C.E., Rouillet-Renoleau F., Nieszowska A., Zahr N., Corvol E. et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Ther Drug Monit.* 2012;34(2):171–175. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318248672c>.
 37. Mulla H., Peek G.J., Harvey C., Westrope C., Kidy Z., Ramaiah R. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(1):66–73. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100112>.
 38. Hahn J., Choi J.H., Chang M.J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(6):661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
 39. To K.K., Hung I.F., Li I.W., Lee K.L., Koo C.K., Yan W.W. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):850–859. <https://doi.org/10.1086/650581>.
 40. Lee N., Chan P.K., Wong C.K., Wong K.T., Choi K.W., Joynt G.M. et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. *Antivir Ther.* 2011;16(2):237–247. <https://doi.org/10.3851/IMP1722>.
 41. Ison M.G., de Jong M.D., Gilligan K.J., Higgs E.S., Pavia A.T., Pierson J. et al. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1654–1662. <https://doi.org/10.1086/652498>.
 42. 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):e1–e47. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>.
 43. Lee N., Hurt A.C. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza: a clinical perspective. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):520–526. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000498>.
 44. Greer L.G., Leff R.D., Rogers V.L., Roberts S.W., McCracken G.H. Jr., Wendel G.D. Jr., Sheffield J.S. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.005>.
 45. Tanaka T., Nakajima K., Murashima A., Garcia-Bournissen F., Koren G., Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ.* 2009;181(1–2):55–58. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090866>.
 46. Dickey R.P., Xiong X., Xie Y., Gee R.E., Pridjian G. Effect of maternal height and weight on risk for preterm singleton and twin births resulting from IVF in the United States, 2008–2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):349.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.052>.
 47. Saito S., Minakami H., Nakai A., Unno N., Kubo T., Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):130.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.007>.
 48. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M. et al. Respiratory virus induction of alpha- and beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009;64(3):375–386. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x>.
 49. Kuo S.C., Shih S.M., Chien L.H., Hsiung C.A. Collateral Benefit of COVID-19 Control Measures on Influenza Activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1928–1930. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201192>.
 50. Soo R.J.J., Chiew C.J., Ma S., Pung R., Lee V. Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1933–1935. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201229>.
 51. Suntronwong N., Thongpan I., Chuchaona W., Budi Lestari F., Vichaiwattana P., Yorsaeng R. et al. Impact of COVID-19 public health interventions on influenza incidence in Thailand. *Pathog Glob Health.* 2020;114(5):225–227. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1777803>.

52. Lei H., Xu M., Wang X., Xie Y., Du X., Chen T. et al. Nonpharmaceutical Interventions Used to Control COVID-19 Reduced Seasonal Influenza Transmission in China. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1780–1783. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa570>.
53. Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Budd A.P., Brammer L., Sullivan S., Pineda R.F. et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305–1309. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>.
54. Rogers K.C., Wallace J.P., Foster S.L., Finks S.W. Annual influenza vaccination: offering protection beyond infection. *South Med J.* 2012;105(7):379–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22766667>.
55. Lang P.O., Mendes A., Socquet J., Assir N., Govind S., Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging.* 2012;7:55–64. <https://doi.org/10.2147/CIA.S25215>.
56. Kaiser L., Henry D., Flack N.P., Keene O., Hayden F.G. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):587–589. <https://doi.org/10.1086/313696>.
57. Hayden F.G., Gubareva L.V., Monto A.S., Klein T.C., Elliot M.J., Hammond J.M. et al. Zanamivir Family Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1282–1289. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011023431801>.
58. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O., Schatteman E., Hassman M., Hedrick J. et al. Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(6):748–754. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748>.
59. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J., Ruuskanen O., Cooper C., Fleming D.M., Kerr C. et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1582–1588. <https://doi.org/10.1086/345722>.
60. Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C., Lanno R., Hughes C., Small I. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189(3):440–449. <https://doi.org/10.1086/381128>.
61. LaForce C., Man C.Y., Henderson F.W., McElhaney J.E., Hampel F.C. Jr., Bettis R. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2007;29(8):1579–1590. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.023>.
62. Okoli G.N., Otete H.E., Beck C.R., Nguyen-Van-Tam J.S. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e113633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113633>.
63. Yu Y., Garg S., Yu P.A., Kim H.J., Patel A., Merlin T. et al. Peramivir use for treatment of hospitalized patients with influenza A(H1N1) pdm09 under emergency use authorization, October 2009–June 2010. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):8–15. <https://doi.org/10.1093/cid/cis352>.
64. Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M., Johnson C., Poretz D., Paar D. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1336–1343. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411802>.
65. Jackson R.J., Cooper K.L., Tappenden P., Rees A., Simpson E.L., Read R.C., Nicholson K.G. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect.* 2011;62(1):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.10.003>.
66. Ye M., Jacobs A., Khan M.N., Jaipaul J., Oda J., Johnson M., Doroshenko A. Evaluation of the use of oseltamivir prophylaxis in the control of influenza outbreaks in long-term care facilities in Alberta, Canada: a retrospective provincial database analysis. *BMJ Open.* 2016;6(7):e011686. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011686>.
67. Tsagris V., Nika A., Kyriakou D., Kapetanakis I., Harahousou E., Stripeli F. et al. Influenza A/H1N1/2009 outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2012;81(1):36–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.009>.
68. Pannaraj P.S., Tam B., Akan D. Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak. *J Perinatol.* 2011;31(7):487–493. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.159>.
69. Shinjoh M., Takano Y., Takahashi T., Hasegawa N., Iwata S., Sugaya N. Postexposure prophylaxis for influenza in pediatric wards oseltamivir or zanamivir after rapid antigen detection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1119–1123. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318260265a>.
70. Higa F., Tateyama M., Tomishima M., Mukatake S., Yamashiro T., Owan T. et al. Role of neuraminidase inhibitor chemoprophylaxis in controlling nosocomial influenza: an observational study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(4):299–303. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00311.x>.
71. Flannery A.H., Thompson Bastin M.L. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1011–1018. <https://doi.org/10.1177/1060028014535362>.

Информация об авторах:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vrach315@yandex.ru

Ломайчиков Валерий Валерьевич, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lomaychikov@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru

Valeriy V. Lomaychikov, Assistant Professor of Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lomaychikov@yandex.ru