

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

К СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА

Каждый год в мире до 646 тыс. человек умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом. ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. ожидается доминирование трех штаммов вируса гриппа: два гриппа А – это H1N1 и H3N2, а также грипп В. В этой связи особую актуальность приобретает проблема назначения рациональной этиотропной противовирусной терапии. Ингибиторы нейраминидазы в настоящее время являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир, резистентность.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями, 646 тыс. человек умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом. Об этом свидетельствуют новые данные, полученные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (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. человек в зависимости от тяжести штамма циркулирующего вируса гриппа (4,0–8,8 случаев на 100 000 человек). До сих пор считалось, что этот показатель варьирует от 250 до 500 тыс. человек. 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 100 000 человек в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5 на 1 000 человек в возрасте старше 75 лет. Максимальные показатели летальности от гриппа наблюдаются в Южно-Африканском регионе (2,8–16,5 случаев на 100 000 человек) и странах Юго-Восточной Азии (3,5–9,2 случаев на 100 000 человек). Также особенно важно отметить, что ежегодно в мире регистрируется 9 243–105 690 летальных исходов от гриппа у детей в возрасте до 5 лет. Органы здравоохранения США предсказывают сложный сезон гриппа 2017/2018, который

только начинается в Северном полушарии [1]. В настоящее время внедряются в практику глобальная и региональные программы по гриппу, в рамках которых осуществляется мониторинг и диагностирование гриппа, принимаются ответные меры на вспышки заболевания, проводятся профилактические мероприятия, в том числе вакцинация, мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам.

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Вирусы гриппа А содержат два типа нейраминидазы и три типа гемагглютинина, вирус В – 1 тип нейраминидазы и 1 тип гемагглютинина, 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. 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 А(H1N1)/California/04/2009. Она возникла в условиях достаточно продолжительной одномоментной циркуля-

ции вирусов гриппа разных серотипов – А(Н3N2), А(Н1N1), В 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 [2].

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.

ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. ожидается доминирование трех штаммов вируса гриппа: два гриппа А – это Н1N1 «Мичиган, А/Michigan/45/2015 (Н1N1) pdm09», который близок по структуре к свиному гриппу 2009 г., и Н3N2 «Гонконг, А/Hong Kong/4801/2014 (Н3N2)», а также грипп В «Брисбен, В/Brisbane/60/2008-подобный вирус» [3, 10].

В этой связи Росздравнадзор проверил все регионы РФ на предмет готовности к сезонной эпидемии гриппа. Во всех регионах создан двухнедельный неснижаемый запас противовирусных препаратов и средств индивидуальной защиты. Развернуто более 100 тыс. инфекционных коек специально для больных с вирусными заболеваниями, а также сформированы реанимационные коечные резервы из расчета 200 коек на 1 млн населения. Все реанимационные отделения оснащены необходимым оборудованием, включая аппараты для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

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. Получены данные о способности вируса гриппа инфицировать лимфоциты и лейкоциты крови человека [4].

Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями, 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 возраста, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникает бессонница, иногда – бред.

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 Т имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа нехарактерно (он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекцией и при бактериальных осложнениях).

Заболевание, вызванное различными подтипами вируса гриппа, имеет свои особенности течения и симптоматики, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Вирусы эпидемического сезона 2017/2018 гг. – «Гонконгский», «Мичиган», «Брисбен» также будут вызывать заболевание с особенностями клинической картины.

Гонконгский вирус (подтип птичьего гриппа – N3N2) 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. На тот момент иммунитета у людей к данному подтипу вируса еще не было. Возможно, отлучение 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.

В отличие от Гонконгского вируса, вирус «Брисбен» является менее опасным и протекает в более легкой форме, осложнения развиваются редко у пациентов с сопутствующими заболеваниями, стариков и детей. Симптомы, типичные для гриппа, такие как головная боль, лихорадка, боли в мышцах, насморк, кашель, менее выражены, чем при других подтипах гриппа. Через 2–3 дня после начала заболевания температура нормализуется и самочувствие начинает улучшаться.

Подтип гриппа «Мичиган» относительно мало изучен. Заболевание, вызванное этим вирусом, протекает тяжело с развитием различных осложнений. Вирус относится к «свиному» гриппу, поэтому протекает со схожими симптомами. После 2–3 дней инкубационного периода остро развиваются симптомы интоксикации и подъем температуры до 39–40 °С и выше. Начиная со 2-го дня заболевания возможно развитие вирусной пневмонии, что может повлечь летальный исход [5].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В структуре мероприятий, направленных на улучшение ситуации по ОРВИ и гриппу, одна из важнейших составляющих – рациональная фармакотерапия и профилактика, которая подразумевает комплексный и системный подход с учетом периода эпидемии [10]. На первом, предэпидемическом, этапе особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий, средства специфической профилактики (вакцинация) и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (адаптогены, поливитамины). Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают 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, доступ-

ность, 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, предназначенные наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты).

Согласно договоренностям со Всемирной организацией здравоохранения в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам

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 [11]. 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. Всемирная организация здравоохранения признает следующие препараты прямого противовирусного действия, применяемые для лечения гриппа: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир (Номидес), занамивир) и ингибитор фузии (умифеновир). Римантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность (до 100% штаммов). Поэтому эта группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа.

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) активны в отношении вируса 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.

Ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении сезонных гриппозных инфекций, показали высокую эффективность в лечении свиного гриппа H1N1 пандемии 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 ИЛ-1, фактора некроза опухоли альфа, тем самым уменьшая выраженность воспаления и 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.

Осельтамивир является одним из наиболее безопасных противовирусных препаратов, достаточно редко его прием сопровождается тошнотой, рвотой, нечасто отмечаются головные боли, головокружение, слабость и бессонница, как правило, не требующие отмены терапии. 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 гг. эксперты подразделения ВОЗ предупредили о развившейся резистентности к осельтамивиру и занамивиру в различных странах мира. В 2011 г. Международное общество по инфекционным заболеваниям (Бостон, Массачусетс, США) сделало доклад о 25 пациентах в Восточной Австралии, зараженных вирусом «свиного» гриппа (штамм А (H1N1)), устойчивым к широко распространенному препарату осельтамивиру. На данный момент это самый значительный случай распространения вирусов, устойчивых к осельтамивиру [6]. 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) [8]. Согласно договоренностям со Всемирной организацией здравоохранения в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам. Штаммы вируса гриппа сезона 2014–2015 гг. оказались в 100% случаев резистентными к римантадину, но в 100% случаев чувствительными к осельтамивиру. В течение эпидсезона 2016–2017 гг. также не было обнаружено штаммов вируса гриппа (А(H1N1)pdm09, А(H3N2), вирусы гриппа В), резистентных к осельтамивиру. В этой связи рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) и ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) в отношении применения противовирусных препаратов во время эпидемического сезона 2017–2018 гг. не претерпели изменений по сравнению с предыдущими годами: основными препаратами для лечения гриппа остаются осельтамивир и занамивир [7, 11].

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, Российские рекомендации по лечению гриппа (Минздрав РФ, 2017 г., подготовлены Международной ассоциацией специалистов в области

инфекций содержат более широкий спектр противовирусных лекарственных препаратов, обладающих разной степенью доказательности в отношении эффективности применения при гриппе (табл. 1, 2) [9].

Таблица 1. Лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм гриппа в амбулаторных условиях

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). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа
Метилтионитро-оксидигидротриазолотриазинид 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
Имидазолил-этанамид 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 альфа 2b или интерферон гамма	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Интерферон альфа 2b: разовая доза 3000 МЕ, суточная 15000–18000 МЕ (интраназально) в течение 5 дней; интерферон гамма: разовая доза 4000 МЕ, суточная 20000 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/сут через день (курсовая доза 750 мг) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Меглюмина акридонацетат	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 4 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6 и 8 сутки (всего 20 таблеток)
Оксидигидроакридинилацетат 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

* 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.

** Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Таблица 2. Лечение осложненных среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых форм гриппа в стационарных условиях

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

Существенное влияние на ограниченное использование осельтамивира в России связано с высокой стоимостью оригинального препарата. В 2016 г. был разрешен к медицинскому применению отечественный препарат осельтамивира (торговое название Номидес, МНН осельтамивира фосфат, производитель «Фармасинтез», Россия), подтвердивший в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату. Цена отечественного препарата существенно ниже оригинального, что открывает более широкие возможности применять препарат как для лечения, так и с профилактической целью.

Занамивир выпускается в форме порошкового ингалятора, что несколько ограничивает его использование. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также невозможность применения у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их раннего назначения.

В 2016 г. был разрешен к медицинскому применению отечественный препарат осельтамивира (торговое название Номидес, МНН осельтамивира фосфат, производитель «Фармасинтез»), подтвердивший в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гриппе единственными препаратами, применение которых является оправданным с точки зрения влияния на тяжесть заболевания и риска развития осложнений, являются этиотропные противовирусные препараты. В этой связи противовирусная терапия при гриппе должна назначаться в первые 48 ч, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики, и проводиться с применением этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, так как именно такая стратегия позволит снизить риск развития осложнений у пациента с гриппом.



ЛИТЕРАТУРА

- Iuliano D, Roguski K, Chang Y et al. for the Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study www.thelancet.com Published online December 13, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
- Цветков В.В., Голобоков Г.С. Ингибиторы нейраминидазы – золотой стандарт противовирусной терапии типа А. *Медицинский совет*, 2017, 4: 25-30.
- Орлова Н.В. Грипп. Диагностика, стратегия выбора противовирусных препаратов. *Медицинский совет*, 2017, 20: 80-86.
- Исаева Е.И., Ровнова З.И., Полякова Т.Г., Вязов С.О. Частота выявления антигенов вирусов гриппа в лимфоцитах периферической крови доноров в зависимости от эпидемической активности вирусов гриппа А и В. *Вопр. Вурс.*, 1993, 4: 146-9.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza -recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60: 1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- Hayden FG, de Jong MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis*, 2011, 203: 6.
- Dolin R. Resistance to neuraminidase inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 438.
- Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. МЗ РФ, 2017, 86 с.
- 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, 4(89): 4-12.
- Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 2015, 385(9979): 1729-1737.

НОМИДЕС