

ГРИПП У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ И ТАКТИКА ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Малахов А.Б.^{1,2}, Сулайманов Ш.А.³, Ртищев А.Ю.^{2,4}, Анджель А.Е.²,
Колосова Н.Г.¹, Дронов И.А.¹**

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
кафедра детских болезней¹, ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница ДЗМ»², Международный медицинский
университет³, Бишкек, Кыргызстан, ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И.
Пирогова Минздрава России, кафедра инфекционных болезней у детей⁴**

Резюме. Инновационный противовирусный препарат Ингавирин является эффективным средством при лечении вирусных инфекций, компенсируя иммуносупрессорное действие патогена на систему зависимых от интерферона генов и белков клетки, изменяя иммунологический ответ на вирусную инфекцию. Отличительным лечебным свойством препарата является его потенцирующее действие на эффекторные внутриклеточные противовирусные белки с обеспечением противоинфекционной защиты. Универсальная активность в отношении различных вирусных патогенов, избирательно работает в инфицированных клетках, что предопределяет его высокую безопасность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: педиатрия, острые респираторные инфекции, грипп, противовирусная терапия, ингавирин.

БАЛДАРДЫН ТУМООСУ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ, КЛИНИКАЛЫК-ДАРТАНЫКТОО БАГЫТТАРЫ ЖАНА РЕЦИДИВГЕ КАРШЫ ДАРЫЛОО ЫКМАЛАРЫ

**Малахов А.Б.^{1,2}, Сулайманов Ш.А.³, Ртищев А.Ю.^{2,4}, Анджель А.Е.²,
Колосова Н.Г.¹, Дронов И.А.¹**

**И.М. Сеченов атындагы биринчи Москва мамлекеттик медициналык
университети, балдар оорулары кафедрасы¹, «Морозовдук балдардын
шаардык клиникалык ооруканасы»², Эл аралык медициналык
университети³, Бишкек, Кыргызстан, Н.И. Пирогов атындагы
Россиялык улуттук изилдөө медициналык университети, балдардын
инфекциялык оорулар кафедрасы⁴**

Корутунду. Инновациялык вируска каршы ингавирин дарысы, патогендин иммуносупрессивдик аракетин толуктоочу, интерферондон көз каранды гендерге жана клетканын белокторуна, вирустук инфекцияга иммунологиялык жоопту өзгөртүп жиберүүчү, натыйжалуу каражат катары эсептелинет. Бул дары каражатынын жогорку коопсуздугу жана оңой көтөрүмдүүлүгү, анын вирустук патогендерге карата көп кырдуу активдүүлүгүнө, инфекция жуккан клеткаларды тандап иштөөсүнө шарт түзөт.

Түйүндүү сөздөр: педиатрия, курч респиратордук инфекциялар, тумоо, вирустарга каршы дарылоо, ингавирин.

INFLUENZA IN CHILDREN: PECULIARITIES OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL DIAGNOSTIC TRENDS AND TACTICS OF ANTI-CORRUPTION THERAPY

Malakhov A.B.^{1,2}, Sulaimanov Sh.A.³, Rtishchev A.Yu.^{2,4}, Angel A.E.², Kolosova N.G.¹, Dronov I.A.¹

First MSMU named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia, Department of Children's Diseases¹, "Morozov Children's City Clinical Hospital"², International medical university³, Bishkek, Kyrgyzstan, RSRMU named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia, Department of Infectious Diseases in Children⁴

Resume. Innovative antiviral drug Ingavirin is an effective tool in the treatment of viral infections, compensating for the pathogen immunosuppressive effect on the system of interferon-dependent genes and cell proteins, changing the immunological response to viral infection. A distinctive therapeutic property of the drug is its potentiating effect on effector intracellular antiviral proteins with the provision of anti-infective protection. Universal activity against various viral pathogens, works selectively in infected cells, which determines its high safety and good tolerability.

Key words: pediatrics, acute respiratory infections, influenza, antiviral therapy, ingavirin.

Сезонный грипп – широко распространенная и высококонтагиозная острая респираторная инфекция. Недавние оценки показали, что в глобальном масштабе

ежегодные сезонные эпидемии гриппа приводят к 3-5 миллионам случаев тяжелой болезни и к 290 000 – 650 000 случаев смерти [1, 2]. В то время как в промышленно развитых

странах большинство случаев смерти, связанных с гриппом, происходят среди людей в возрасте 65 лет и старше, то последствия гриппа в развивающихся странах недостаточно известны. По результатам исследований, большинство летальных исходов в этих странах приходится наоборот, на детей в возрасте до 5 лет [3, 4]. В США в течение 2010–2018 годов сезонные эпидемии гриппа были связаны с примерно 4,3 – 23 миллионами посещений врачей, 140 000–960 000 госпитализаций и 12 000 – 79 000 случаев смерти от респираторных и болезней органов кровообращения каждый год [5].

Особенности эпидемического процесса при гриппе обусловлены особенностями возбудителя и его естественными изменениями. Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*. В настоящее время выделяют 4 типа вирусов сезонного гриппа – типы А, В, С и D [6]. Принадлежность вируса гриппа определяется антигенными свойствами внутренних белков вириона (M1 и NP). Вирусы гриппа А и В

широко циркулируют в мире и вызывают сезонные эпидемии болезни. Вирусы гриппа С не склонны к изменчивости и вызывают легкие спорадические случаи заболевания у людей всех возрастов. Вирусы гриппа типа D в основном инфицируют крупный рогатый скот и свиней. Они не вызывают симптомы заболевания у человека [7-9]. В силу этого, предметом озабоченности являются лишь заболевания человека, вызываемые вирусами А и В.

Вирусы гриппа А в зависимости от особенностей поверхностных белков гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (NA) подразделяют на 18 подтипов по НА и 11 подтипов по NA. С 1977 года заболевания у людей вызывают преимущественно вирусы гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) [6]. Именно изменения нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих НА и NA, и являются основной причиной возникновения эпидемий и пандемий гриппа. Значительные изменения в антигене («антигенный шифт») вызываются, в основном, рекомбинацией (реассортацией)

генетического материала различных подтипов вируса А. Так, вызвавший пандемию в 2009 году и широко циркулирующий до сих пор вирус гриппа А(H1N1)pdm2009, был охарактеризован как тройной реассортант, несущий сегменты вирусов гриппа птиц, вирусов гриппа свиней и эпидемических штаммов человека [10]. Важной отличительной особенностью вируса гриппа А(H1N1)pdm2009 является смена рецепторной специфичности с $\alpha 2'-6'$ - на $\alpha 2'-3'$ -сиалозиды. Это обуславливает повышенную тропность вируса к нижним отделам дыхательных путей и, следовательно, - высокую частоту развития первичных вирусных пневмоний и острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, вирус гриппа А (H1N1) pdm09 с повышенной $\alpha 2'-3'$ -рецепторной специфичностью является сильным индуктором чрезмерного синтеза цитокинов и хемокинов в дендритных клетках, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи и бронхов с нарушением их баланса и усилением действия отдельных, что приводит к

развитию «цитокинового шторма» и тем самым к генерализации провоспалительного синдрома, поражению органов и инфекционно-токсическому шоку [11, 12].

Вирусы гриппа В в последние годы представлены одновременной социркуляцией 2-х различных антигенных линий – Victoria и Yamagata. Это затрудняет прогнозирование эпидемиологической ситуации и послужило поводом к тому, что с 2012 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует переход на четырехвалентные гриппозные вакцины, включающие штаммы обеих линий вируса типа В [13, 14].

Сегодня интенсивность и особенности ежегодной эпидемиологической ситуации в мире и в отдельных регионах определяются преимущественной циркуляцией того или иного штамма вирусов гриппа. Так, сезон 2017-2018 гг. в Европейском регионе ВОЗ характеризовался преобладанием в циркуляции вирусов гриппа типа В. При этом число обнаруженных вирусов линии В/Yamagata значительно выше, чем В/Victoria.

Это отразилось на особенностях заболеваемости в регионе. Большинство тяжелых случаев были вызваны вирусами гриппа типа В и возникали преимущественно у лиц старше 15 лет. Избыточная смертность в возрастной группе от 15 до 64 лет была значительно возросшей с декабря 2017 года по март 2018 года, наряду с самой уязвимой возрастной группой старше 65 лет. В странах региона отмечались различные соотношения доминирующих вирусов гриппа по типам и подтипам А. По сводным региональным данным, интенсивная циркуляция вирусов гриппа отмечалась в период между неделями 52/2017 и 12/2018. Это дольше, чем в предшествующие годы, что возможно повлияло на уровень бремени гриппа в сезоне 2017-2018 гг. Учитывая отличия в антигенном отношении циркулирующих вирусов линии В/Victoria от компонента трехвалентной вакцины, эффективность вакцин в отношении профилактики лабораторно подтвержденных случаев инфекции, вызванной любыми

вирусами гриппа, составила 25–52%. Сезон 2018-2019 гг. в Европейском регионе ВОЗ (по данным на неделю 8/2019) характеризуется широкой циркуляцией обоих подтипов вируса гриппа А: в одних странах - параллельно, в других - преобладают вирусы А(Н1N1) pdm 09 или А(Н3N2). При этом доля вирусов гриппа типа В составила лишь 0,9%. Активность заболеваемости гриппом пришлась на период с недели 3/2019 по 7/2019, достигнув пика в неделю 5/2019. С начала сезона из лабораторий сети поступили сообщения о генетических характеристиках 1793 вирусов. Из них 1041 были определены как вирусы А(Н1)pdm09, принадлежащие к ветви А/Michigan/45/2015 (6В.1) (вакцинный штамм), 716 были отнесены к подтипу А(Н3), из которых 469 – были отнесены к подгруппе А/Alsace/1746/2018 (3С.2a1b). Тем самым противогриппозные вакцины для настоящего сезона, как правило, лучше защищали от вирусов гриппа

A(H1N1)pdm09, чем от вирусов A(H3N2) [15].

Инкубационный период при гриппе колеблется от 1-ого до 4-х дней, в среднем составляя 2 дня. Дети, посещающие дошкольные учреждения и школы, являются важным источником распространения гриппа среди населения [16, 14]. Заболевание начинается остро, часто внезапно, характеризуется резким повышением температуры тела до 38°C и выше и наличием выраженных симптомов интоксикации (озноб, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок). Дети старшего возраста нередко жалуются на головную боль, часто локализирующуюся в лобной области. Интоксикационный синдром в первые дни преобладает над катаральным синдромом. В типичных случаях респираторные симптомы выражены умеренно и представлены сухостью слизистых оболочек верхних дыхательных путей, першением в горле, саднением или болью за грудиной, сухим кашлем. В ротоглотке выявляется умеренная гиперемия

дужек. Геморрагический синдром может проявляться носовыми кровотечениями, мелкоточечной или петехиальной сыпью на коже лица, шеи, груди и верхних конечностей и др. Повышение температуры и мышечные боли могут продолжаться 3-5 дней, а кашель в течение 2-х или более недель. В гемограмме характерны лейкопения, тромбоцитопения, а также лимфоцитоз. При этом в первые часы болезни в гемограмме могут выявляться высокий лейкоцитоз и гранулоцитоз. У части больных могут отмечаться диспептические явления. Это может стать причиной диагностических ошибок [17-19].

Осложнения при гриппе могут развиваться на любом этапе инфекции. При этом наиболее частыми и характерными осложнениями у детей являются осложнения со стороны ЛОР-органов (острый средний отит) и дыхательных путей (острый стенозирующий ларинготрахеит, бронхит, пневмония). К более редким тяжелым осложнениям относятся инфекционно-токси-

ческая энцефалопатия, миокардит, острая почечная недостаточность, рабдомиолиз, синдром Рея. Ведущее место среди осложнений гриппа принадлежит острой пневмонии, которая может развиваться как в начале заболевания, так и в периоде реконвалесценции примерно с одинаковой частотой. Ранние «вирусные» пневмонии нередко сопровождаются острым респираторным дистресс-синдромом и геморрагическим отеком легких, отличаются быстрым прогрессированием и высокой летальностью. Пневмонии, развивающиеся на поздних сроках от начала заболевания, в основном имеют вирусно-бактериальную этиологию [20-22].

Повышенному риску развития тяжелой болезни или осложнений в результате инфицирования подвергаются беременные женщины, дети в возрасте до 59 месяцев, пожилые люди, люди с хроническими нарушениями здоровья (такими как хронические болезни сердца, легких и почек, нарушения метаболизма, нарушения неврологического развития,

болезни печени и крови) и люди с ослабленным иммунитетом (в результате ВИЧ/СПИДа, химиотерапии или лечения стероидами, а также в связи со злокачественными новообразованиями) [1, 14]. Работники здравоохранения подвергаются высокому риску инфицирования вирусом гриппа во время контактов с пациентами и могут способствовать дальнейшей передаче инфекции, особенно людям из групп риска [23].

Лабораторное подтверждение вирусов гриппа в выделениях (соскобах) из верхних дыхательных путей, в аспиратах или смывах из трахеи осуществляется путем прямого выявления антигенов, изоляции вирусов или выявления специфичной для гриппа РНК методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР). Важное значение при этом имеет надлежащий сбор, хранение и транспортировка респираторных образцов [24]. Из лабораторных методов в настоящее время наиболее рациональным является использование метода экспресс-диагностики гриппа –

иммунохроматографического теста. Данный метод является не инвазивным, удобен для врача и пациента, не требует дополнительного оборудования и лаборатории, позволяет поставить диагноз «грипп» уже в первые часы заболевания, и тем самым – назначить по показаниям противовирусную терапию. Доступные иммунохроматографические тесты могут выявлять вирусы гриппа А и В, а также А(Н1N1)рdm09 в пределах 15 минут. Специфичность этих тестов составляет приблизительно 90-95%, а их чувствительность – приблизительно 50-70%. [25].

Наиболее эффективным методом защиты от инфекции является вакцинация. В арсенале иммунопрофилактики имеются вакцины против ряда возбудителей ОИДП (Хиб, пневмококковая, коклюшная, дифтерийная, гриппозные вакцины), однако против основных возбудителей ОРВИ специфических вакцин пока нет.

Лечение детей с гриппом проводится в соответствии со стандартами первичной и специ-

ализированной медицинской помощи больным с гриппом, утвержденными Министерствами здравоохранения, и клиническими рекомендациями, одготовленными профессиональными сообществами врачей специалистов (26).

Важное место в лечении больных отводится режиму и диете. Как правило, назначается постельный режим на 3-5 дней (на острый период болезни). Диета соответствует возрасту ребенка, преимущественно молочно-растительная, механически и химически щадящая, должна подаваться в теплом виде, с обогащением витаминами.

Назначаются противовирусные средства, рекомендованные ВОЗ в качестве препаратов этиотропного действия, направленного на определенную вирусспецифическую мишень в цикле репродукции вируса. В России для лечения острых респираторных вирусных инфекций используют несколько групп лекарственных средств: препараты, воздействующие непосредственно на респираторные вирусы и/или на

их ферменты и др., а также рилиз-активные противовирусные средства, интерфероны и их индукторы, средства клинической гомеопатии [27,28]. Участковому педиатру / врачу общей практики в амбулаторных условиях при дефиците времени и зачастую отсутствии экспресс-диагностики ОИДП довольно сложно при первичном осмотре на основании клинических симптомов опреде-

лить этиологию инфекции, риск развития тяжелых форм течения и осложнений заболевания у ребенка. На современном этапе в педиатрической практике при выборе медикаментозной тактики предпочтение следует отдавать наиболее эффективным препаратам, имеющим наименьшее количество побочных эффектов, избегая при этом полипрагмазии.

Таблица 1

Характеристика противовирусных препаратов прямого действия

МНН (торговое наименова- ние)	Механизм действия	Спектр активности	Примечания
Озельтами- вир (Тамифлю)	Ингибирование нейраминидазы	Вирус гриппа А и В	С осторожностью у детей до 1 года
Занамивир (Реленза)			Противопоказан детям до 5 лет
Умифенавир (Арбидол)	Препятствие слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны	Вирусы гриппа А и В, коронавирус, риновирус, аденовирус, РС- вирус, вирус парагриппа	Оказывает также иммуномодули- рующее действие Противопоказан детям до 2 лет
Имидазолил- этанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)	Увеличение количества и активности интерфероновых рецепторов зараженной клетки, нейтрализация	Вирус гриппа А и В, аденовирус, вируса парагриппа, РС- вирус, коронавирус, метапневмовиру	Оказывает также противовоспалите льное действие Противопоказан детям до 7 лет

	иммуносупрессивной активности вирусов, остановка созревания и репликации вирусов	с, энтеровирусы, риновирус.	
Инозин пранобекс (Изопринозин, Гроприносин, Нормомед)	Подавление репликации ДНК и РНК вирусов	Вирус гриппа, герпес-вирусы, энтеровирусы, вирус кори и другие	Оказывает также иммуномодулирующее действие Противопоказан детям до 3 лет

К противовирусным средствам прямого действия относят ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), ингибитор гемагглютинаина (умифеновир) и др. (табл.1). На данном этапе стало известно, что осельтамивир и ремантадин способны провоцировать селекцию вирусных серотипов, резистентных к их действию. В рекомендациях ВОЗ по лечению вирусных инфекций дыхательных путей, резистентные к осельтамивиру штаммы выделены в отдельный раздел (29,30). Так, например, исследованиями было установлено, что при повторном применении осельтамивира для лечения гриппа снижается активность факторов врожденного и приобретенного иммунитета (снижается уровень IgG, секреторного Ig A, Т-лимфоцитов). Эпидемио-

логические исследования подтверждают, что частота повторного инфицирования гриппом детей, получавших противовирусную терапию ингибиторами нейраминидазы в предшествующем эпидемическом сезоне, возрастает в последующем сезоне (31). Поиск и разработка новых противовирусных средств ведется во всем мире. Так, в РФ был создан принципиально новый инновационный препарат - имида-золил-этанамид-пентандионовой кислоты (ИПК, торговое название Ингавирин).

Противовирусный препарат Ингавирин обладает дополнительным патогенетическим противовоспалительным действием (код АТХ: J05AX).[32] С позиций медицинских доказательств эффективность его высокая: уровень убедительности рекомендаций В,

уровень достоверности доказательств 2A. Препарат эффективен не только против вирусов гриппа А и В, но и вирусов негриппозной этиологии (парагриппа, аденовирусов, РСВ). Противовирусный эффект действия препарата заключается в нейтрализации действия NS1-белка вируса гриппа и активации клеточных факторов противовирусной защиты:

- ранний фактор противовирусного ответа (MxA –mxA virus resistance protein), который блокирует транспорт вирусных компонентов; связывается с вирусными нуклеокапсидами, способствуя их иммобилизации и деградации, препятствуя их внутриклеточному транспорту; ингибирует активность РНК-хеликазы UAP56-фермента, расплетающими спирали РНК-вируса; способствует апоптозу инфицированных клеток;

- вызывает деградацию мРНК-вируса (2'-5'-OAS - 2'-5'-oligoadenylate synthetase);

- ингибирует активность РНК-хеликазы фермента UAP56

(PKR –protein kinase RNA- activated, протеинкиназа R).

Имидазолилэтанамид пентандионовой кислоты увеличивает синтез и повышает чувствительность интерфероновых рецепторов к эндогенному интерферону. Противовоспалительное действие ИПК обусловлено подавлением продукции ключевых противовоспалительных цитокинов, снижением активности миелопероксидазы (33).

В клинических плацебо контролируемых исследованиях была продемонстрирована хорошая терапевтическая эффективность при гриппе: при назначении препарата в первые сутки болезни сокращался период лихорадки, уменьшалась интоксикация (слабость, головная боль, головокружение), нивелировались катаральные явления. Авторами было зафиксировано уменьшение числа случаев осложнения и сокращения продолжительности течения заболевания. Результаты токсикологического исследования установили низкий уровень неблагоприятного воздействия, препарат

не оказывал мутагенного и канцерогенного действия, не обладал аллергизирующими свойствами и не оказывал местного раздражающего действия (34, 35).

Опыт применения ИПК в амбулаторной практике детских поликлиник города Москвы в эпидемических сезонах 2017-2019 гг подтвердил его высокую эффективность: регресс признаков интоксикации, с явной тенденцией к нормализации температуры с первых суток лечения и нивелирование катаральных симптомов на 2-3 сутки от начала терапии. Препарат хорошо переносился, не было зафиксировано неблагоприятных реакций, а однократный прием детерминировал высокий уровень приверженности к лечению.

Следовательно, инновационный противовирусный препарат Ингавирин является эффективным средством при лечении вирусных инфекций, компенсируя иммуносупрессорное действие патогена на систему зависимых от интерферона генов и белков клетки, изменяя иммунологический ответ на

вирусную инфекцию. Отличительным лечебным свойством препарата является его потенцирующее действие на эффекторные внутриклеточные противовирусные белки с обеспечением противоинфекционной защиты. Универсальная активность в отношении различных вирусных патогенов, избирательно работает в инфицированных клетках, что предопределяет его высокую безопасность и хорошую переносимость. Считаем целесообразным рекомендовать его к более активному внедрению в амбулаторную клиническую практику .

Литература

1. World Health Organization. Fact sheets – Influenza (Seasonal), 6 November 2018. [cited 2019 Mar 3] Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang NH, et al. Global Seasonal Influenza-Associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory

- mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391:1285–300.
3. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng OY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009; 3:37-49.
4. Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1917–3.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Influenza [cited 2019 Mar 3] Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>
6. World Health Organization. Influenza vaccine viruses and reagents. 2016. [cited 2019 Mar 3] Available from: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
7. Matsuzaki Y, Sugawara K, Furuse Y, et al. Genetic Lineage and Reassortment of Influenza C Viruses Circulating between 1947 and 2014. *J Virol* 2016;90:8251-65.
8. Ferguson L, Eckard L, Epperson WB, et al. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology* 2015;486:28-34.
9. Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio* 2014;5:e00031-14.
10. Баранов А.А., Маянский Н.А. Страсти по гриппу. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009; 1(6):5-7.
11. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина. *Вопросы вирусологии*. 2010; 4: 4–9.
12. Cao B., Li X.W., Mao Y., Wang J., Lu H.Z., Chen Y.S. et al. National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(26): 2507–17.

13. Belshe RB et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010; 28:2149–2156.
14. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper. *Weekly epidemiological record (WER)*. 2012 Nov [cited 2017 Jan 13];47:461-476. Available from: <http://who.int/wer/2012/wer8747.pdf>
15. ECDC – ЕРБ ВОЗ. Еженедельный информационный бюллетень «Последние новости о гриппе в Европе» [доступ 3 марта 2019] Адрес: <https://flunewseurope.org/Archives>
16. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
17. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7.
18. Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010;201:1509-16.
19. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J* 2015;12:215.
20. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008;198: 962–70.
21. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect* 2014;68:363-71.
22. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1427–36.
23. Kuster SP et al. Incidence of influenza in healthy adults and

- healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2011;6:e26239.
24. World Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization; 2011.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Centers for disease control and prevention; 2010 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>
26. Министерство здравоохранения РФ. МКБ 10: J10- J11. Грипп у детей Клинические рекомендации, 2017. Доступно по :// [http:// cr.rosminzdrav.ru/rubricator.htm1](http://cr.rosminzdrav.ru/rubricator.htm1)
27. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство/ Геппе Н.А. и соавт.-М.:МедКом – Про,2018-200с.
28. Simonsen L., Spreeuwenberg P. etc GLaMOR Collaborating Teams. Global mortality estimates for the 2009 influenza pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. PLOS Medicine 2013 Nov; 10(11):e1001558.
29. Samson M., Pizzorno A., etc Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. Antiviral Research 2013 May; 98(2) 174-85
30. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses.Revised 2010 Feb. Geneva: World Health Organization; 2010.
31. Shinahara W, Takahashi E, etc. Immunomodulator clarithromycin enhances mucosal and systemic immune responses and reduces re-infection rate in pediatric patients with influenza treated with antiviral neuraminidase inhibitors: a retrospective analyses. PLoS One 2013 Jul; 8(7):e 70060.
32. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ингавирин. Доступно http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_Vien_v2.aspx?routingGuid=1e50f614-f417-451d-ba74-5c8574a26af&t=
33. Ашахер Т, Крохин А., Кузнецова И, и др. Влияние препарата Ингавирин (имидазолил-этанамид пентадионовой кислоты) на