

# Актуальные вопросы использования осельтамивира при гриппе

Д.м.н. О.В. Фесенко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Быстрое распространение COVID-19 и увеличение числа тяжелых случаев заболевания отвлекло врачебное внимание от проблемы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Грипп вызывает ежегодные эпидемии и периодические пандемии с крайне высокой заболеваемостью, что обусловлено высокой восприимчивостью населения к этой инфекции. Каждая вспышка гриппа характеризуется серьезными медико-социальными и экономическими последствиями. Наиболее значимым из группы вирусов гриппа является вирус гриппа А. Негативной тенденцией эпидемического процесса последних десятилетий стало учащение вспышек гриппа В. С конца 1970-х годов начали проводиться интенсивные исследования по разработке препаратов этиотропной терапии гриппа. Представители класса ингибиторов нейраминидазы рассматриваются ВОЗ в качестве эффективных средств лечения гриппа А и В. «Золотым стандартом» этиотропной терапии и профилактики на протяжении последних лет является осельтамивир. Препарат обладает системным действием, предупреждает высвобождение вирусных частиц. Эффективность и безопасность препарата для лечения и профилактики гриппа подтверждены большим числом исследований, объединенных в несколько метаанализов. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии гриппа, особенности его современного течения, анализируются результаты исследований оценки эффективности и безопасности осельтамивира.

**Ключевые слова:** ОРВИ, грипп, вирус гриппа, нейраминидаза, профилактика, эпидемия.

**Для цитирования:** Фесенко О.В. Актуальные вопросы использования осельтамивира при гриппе. РМЖ. 2021;4:63–66.

## ABSTRACT

Topical issues concerning oseltamivir use in influenza

O.V. Fesenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The rapid spread of COVID-19 and the increasing number of severe cases have diverted medical attention from the problem of influenza and other acute respiratory viral infections. Influenza causes annual epidemics and periodic pandemics with high morbidity rate, due to the high population susceptibility to this infection. Every flu outbreak has serious health, social, and economic consequences. The most significant of the influenza virus group is the influenza A virus. In recent decades, a negative trend in the epidemic process is the increasing incidence of influenza B outbreaks. Since the late 1970s, intensive research has been conducted on the development of etiotropic drugs for influenza therapy. Representatives of the neuraminidase inhibitors class are considered by the WHO as effective treatments for influenza A and B. In recent years, the gold standard of etiotropic therapy and prevention is oseltamivir. The drug has a systemic effect, prevents the release of viral particles. Drug efficacy and safety for the treatment and prevention of influenza are confirmed by a large number of studies combined in several meta-analyses. The article deals with the issues of influenza epidemiology and characteristics of the current course, and analyzes the study results evaluating oseltamivir efficacy and safety.

**Keywords:** ARVI, influenza, influenza virus, neuraminidase, prevention, epidemic.

**For citation:** Fesenko O.V. Topical issues concerning oseltamivir use in influenza. RMJ. 2021;4:63–66.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГРИППА

Весь мир продолжает борьбу с пандемией новой коронавирусной инфекции, которая началась в нашей стране в конце февраля 2020 г. Медицинское сообщество принимает беспрецедентные усилия, направленные на изучение новой вирусной инфекции, разработку методов лечения и профилактики. Быстрое распространение COVID-19 и увеличение числа тяжелых случаев заболевания отвлекло врачебное внимание от не менее важной проблемы прочих острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Хотя согласно данным ВОЗ именно на ОРВИ приходится около 90% всей инфекционной патологии [1].

Наиболее динамичная инфекция из данной группы — это грипп. Он вызывает ежегодные эпидемии и периодиче-

ские пандемии, что обусловлено высокими показателями восприимчивости как среди детей, так и среди взрослых. Ежегодно в разных регионах земного шара грипп поражает в целом до 5 млн человек. Заболевание характеризуется высокими, достигающими 5–10% показателями летальности. Ежегодно от гриппа погибают до 500 тыс. человек [2]. Безусловно, прогноз при этой вирусной инфекции зависит от сопутствующей патологии [3]. Наиболее уязвимы пациенты, страдающие патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ожирением, иммунодефицитными состояниями. Риск летального исхода у этих больных повышается в 50–100 раз по сравнению со здоровыми людьми. Последняя пандемия 2009–2010 гг. показала высокую заболеваемость гриппом тяжелого течения среди беременных женщин [4]. Но грипп представляет серьезную

опасность и для лиц, неотягощенных сопутствующей патологией, независимо от возраста. Таким образом, каждая вспышка гриппа характеризуется серьезными медико-социальными и экономическими последствиями.

Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*). Это РНК-содержащие вирусы со сложной организацией. РНК вирусов гриппа обладает высокой способностью к генетическим рекомбинациям и, как следствие, к изменению антигенной структуры. Липопротеиновая оболочка имеет на своей поверхности выросты-шипики, которые образованы двумя сложными белками гликопротеинами: нейраминидазой (N) и гемагглютинином (H). Количество гемагглютинина приблизительно в 5 раз превосходит количество нейраминидазы. Тип вируса определяется постоянным по своей структуре нуклеопротеидным и матриксным белком. На этом основании выделяют 3 антигенно самостоятельных типа А, В и С. Вирус гриппа С обладает наиболее стабильной антигенной структурой. Выделение подтипов вируса гриппа А и В определяется по вариантам поверхностных антигенов (N и H) [5].

Наиболее значимым из группы вирусов гриппа является вирус гриппа А. В настоящее время описано 18 подтипов H (H1–H18) и 11 подтипов N (N1–N11) вирусов гриппа А, поэтому теоретически возможны 198 различных комбинаций этих белков [6]. Необычайная изменчивость вируса гриппа А объясняется процессами, получившими название «антигенный сдвиг» и «антигенный дрейф». Важно подчеркнуть, что начиная с открытия в 1901 г. и по сей день продолжается обнаружение новых вариантов вируса гриппа А. Именно они играют главную роль в развитии не только ежегодных эпидемий в масштабах стран, но и пандемий, которые молниеносно охватывают целые континенты. Так, пандемия 1918–1919 гг., получившая название «испанский грипп» или «испанка», быстро распространилась по всему миру, поразив около 500 млн человек и унеся до 50 млн жизней [7]. Многие исследователи справедливо называют эту пандемию медико-социальной катастрофой XX в. Согласно некоторым статистическим данным смертность от «испанки» составила около 3,5% от населения земного шара, превысив более чем в 2 раза людские потери в Первой мировой войне [8]. Возбудителем пандемии 1957–1959 гг. стал подтип H2N2 гриппа А, выделенный в Сингапуре. Он получил название «азиатский грипп». Во время этой пандемии заболело во всем мире до 2 млрд человек, погибло около 2 млн. На смену «азиатскому вирусу», циркулировавшему в мире до 1968 г., пришел «гонконгский грипп» типа А (подтип H3N2) — А/Гонконг/1/68, получивший свое название в соответствии с местом первичного выделения вируса. Пандемия «гонконгского гриппа» длилась полтора года. Заболело более 1 млрд человек, умерло около 1 млн человек, из них 34 тыс. — в России [9]. О следующей вспышке гриппа в 1977 г. первыми сообщили советские врачи, поэтому она получила название «русский» или «красный» грипп. Новый вирус А/USSR/90/77 соответствовал подтипу H3N2 и поражал преимущественно лиц молодого возраста [10]. Большинство ученых не рассматривают глобальное распространение этого вируса как пандемию вследствие преобладания легких форм течения заболевания, невысокого количества осложнений и низких показателей летальности. Но именно с 1977 г. в человеческой популяции отмечается одновременная циркуляция двух типов вируса гриппа А — H3N2 и H1N1 [11]. Пандемия гриппа XXI в. началась в Мек-

сике, а затем в США в 2009 г. Возбудитель, получивший название А/H1N1/California/04/2009, явился тройным реассортантом вирусов гриппа человека, свиней и птиц. Течение заболевания характеризовалось частым развитием дыхательной недостаточности и тяжелых пневмоний [12]. За период пандемии 2009–2010 гг. грипп был лабораторно подтвержден более чем у 622 тыс. больных, количество смертельных исходов составило около 20 тыс.

До последнего времени было распространено мнение о том, что в отличие от вируса гриппа А вирус гриппа В не обладает способностью к изменению антигенной структуры, заболевание характеризуется относительно легким течением, и вирус может распространяться только от человека к человеку. Однако накопленные в последнее десятилетие данные опровергли эту точку зрения. Доказано, что по аналогии с гриппом А вирус гриппа В тоже способен менять свою антигенную структуру. Также ученые обнаружили антитела к вирусу гриппа В у животных, в частности у обыкновенного тюленя. Выделенный штамм возбудителя был близкородственен тому, что циркулировал среди людей несколько лет назад [13]. Эти открытия расширили представления о резервуарах вируса гриппа В и не исключили возможности появления реассортантов, которые в будущем могут представить серьезную угрозу для человечества.

Два подтипа вируса гриппа В, представляющие разные антигенные варианты (В/Victoria и В/Yamagata), циркулируют в течение последнего времени в человеческой популяции. С 2000 г. вирусы гриппа В двух этих линий одновременно регистрируются практически по всему миру [14].

Негативной тенденцией эпидемического процесса последних десятилетий стало учащение вспышек гриппа В. Так, до 1988 г. сезонные подъемы заболеваемости отмечались каждые 3–4 года, а эпидемический рост — каждые 5–7 лет [14]. С начала 1990-х вследствие усиления активности вируса гриппа В эпидемии в нашей стране стали регистрироваться значительно чаще (через каждые 1–2 года). А с 1993 г. эпидемии, вызванные вирусом гриппа В, возникают практически ежегодно. Как правило, они начинаются после эпидемических вспышек гриппа А и приходятся на середину — конец весны [15].

В целом показатели заболеваемости гриппом А и В варьируют в зависимости от сезона и региона. Также показана четкая возрастная предрасположенность к отдельным типам гриппа А и В. Например, вирус гриппа В чаще поражает детей и подростков. Непандемический вариант вируса гриппа А (H1N1) преобладает среди маленьких детей. Пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1) pdm09 вызывает тяжелую патологию у пациентов 18–64 лет, а вирус гриппа А (H3N2) — у лиц пожилого возраста (старше 65 лет).

Распространенное до недавнего времени мнение о более легком течении и отсутствии фатальных осложнений гриппа В было опровергнуто многочисленными работами. Проведенные сравнительные исследования показали, что тяжесть основных симптомов вирусной инфекции, риск развития серьезных осложнений и неблагоприятного исхода при этих двух типах гриппа практически неотличимы как среди детей, так и среди взрослых [16, 17]. А некоторые проявления, такие как рвота, диарея, головная боль, выраженная общая слабость, ринит, фарингит и отит, чаще встречаются при гриппе В [18].

## ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

В связи с высокой медико-социальной значимостью гриппа с конца 1970-х годов начали проводиться интенсивные исследования по разработке препаратов этиотропной терапии этой инфекции. В 1974 г. были описаны свойства 2-дезоксиде-2,3-дегидро-N-ацетилнейраминной кислоты, которая стала первым соединением, способным подавлять нейраминидазу вирусов гриппа [19]. Большую роль в улучшении молекулы сыграло уточнение кристаллической структуры нейраминидазы вирусов гриппа А и В и их комплексов с сиаловой кислотой. К 1980 г. был определен характер взаимодействия между активными функциональными группами лекарственного средства и участком вируса [20]. Это привело к созданию гораздо более мощных ингибиторов вируса путем замены гидроксильной группы по позиции кольца С-4 на более основные группы, такие как амино- или гуанидинокислоты. Как следствие, были получены два препарата, представители класса ингибиторов нейраминидазы — осельтамивир и занамивир. Именно эти препараты ВОЗ рассматривает в качестве эффективных средств лечения гриппа А и В.

Блокада нейраминидазы нарушает способность вируса к проникновению внутрь клетки, а также ингибирует выход вирионов из инфицированной клетки. Это существенно приостанавливает распространение инфекции в организме [21]. В отличие от осельтамивира занамивир обладает низкой (менее 5%) биодоступностью, поэтому он эффективно может использоваться лишь в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея [22], что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. Но это обстоятельство осложняет его назначение отдельным категориям больных, например детям и людям пожилого возраста [23]. Ограничивает использование препарата и его потенциал провокации бронхоспазма, что необходимо учитывать при назначении пациентам с бронхообструктивной патологией [24]. Предпринимались попытки к разработке парентеральных (внутривенных) форм занамивира, но они не нашли применения в клинической практике [25]. В Японии были разработаны еще два ингибитора нейраминидазы — перамивир и ланинамивир. Перамивир используется для внутривенного введения, а ланинамивир — для ингаляций [26]. Широкого применения эти препараты также не получили.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ОСЕЛЬТАМИВИРА

«Золотым стандартом» этиотропной терапии гриппа на протяжении последних лет является осельтамивир, разработанный компанией Gilead Sciences и запатентованный в 1995 г. [27]. По завершении действия патента появились генерические препараты, в т. ч. и российского производства. Одним из отечественных осельтамивиров, который получил широкое распространение, стал Инфлюцеин (компания «Канонфарма продакшн»). Препарат в виде соли фосфорной кислоты начал активно использоваться в клинической практике с 1999 г. Осельтамивир разрабатывался с учетом слабых мест занамивира. Исследователи стремились создать эффективный таблетированный препарат. Для этого требовалось найти более полярную молекулу [28]. Она была обнаружена в экстракте шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян китайского бадьяна [21].

Это вещество широко применяется в фармацевтическом производстве как промежуточное средство для изготовления многих лекарств. Активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) способен селективно дезактивировать нейраминидазу вирусов гриппа А и В, в т. ч. и гриппа А (H1N1) pdm09. При пероральном применении осельтамивира фосфат легко всасывается в ЖКТ и при участии печеночных эстераз превращается в активный метаболит, определяясь в плазме крови в течение 30 мин. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается спустя 2–3 ч с момента приема. Она более чем в 20 раз превышает концентрацию пролекарства. Препарат обладает системным действием, проникает во все органы и ткани организма, предупреждает высвобождение новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки дыхательных путей и дальнейшее распространение вируса в организме.

## ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ОСЕЛЬТАМИВИРА

Эффективность и безопасность осельтамивира при лечении и профилактике гриппа подтверждена большим числом исследований, объединенных в несколько метаанализов.

Один из них продемонстрировал существенное сокращение продолжительности симптоматики гриппа на фоне приема препарата. Использование осельтамивира уменьшало продолжительность симптомов заболевания почти на 17 ч у взрослых (на 16,8 ч; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,4–25,1) и на 29 ч у детей (95% ДИ 12–47) [29]. Результаты другого метаанализа показали сокращение сроков проявления симптомов гриппа при использовании осельтамивира примерно на сутки (на 25,2 ч; 95% ДИ 16,0–36,2). В этом исследовании осельтамивир назначали взрослым пациентам с лабораторно подтвержденным гриппом в течение 36 ч после дебюта болезни [30]. Метаанализ, объединивший рандомизированные исследования, выполненные у детей до 18 лет, также продемонстрировал сокращение сроков заболевания более чем на 17 ч при назначении осельтамивира в течение 48 ч с момента появления первых симптомов [31]. Аналогичные результаты были получены в нескольких системных обзорах [32, 33]. В клинических исследованиях, проведенных во время сезонной инфекции гриппа в России, пациенты начинали прием осельтамивира в срок не позднее 40 ч с момента появления начальных проявлений гриппозной инфекции. Удалось установить, что вирусом гриппа А были инфицированы 97% пациентов, вирусом гриппа В — 3%. Осельтамивир значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 ч). В этих клинических исследованиях III фазы были получены четкие доказательства эффективности препарата, а именно вторичных критериев эффективности, относящихся к противовирусной активности: осельтамивир приводил к сокращению времени выделения вируса из организма и уменьшению площади под кривой «вирусные титры — время» [34].

В отличие от новой коронавирусной инфекции грипп часто приводит к тяжелым бактериальным осложнениям со стороны верхних и нижних дыхательных путей, которые могут быть причиной неблагоприятного исхода. Использование осельтамивира снижает риск бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков,



на 44% (отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% ДИ 0,42–0,75) и сокращает на 63% (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17–0,81) число госпитализаций по поводу вторичных бактериальных пневмоний [30]. Также показано снижение риска бактериального среднего отита у детей на 34% при назначении осельтамивира в течение 48 ч с момента появления симптомов (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,47–0,95) по сравнению с пациентами, не получавшими препарат [31].

Анализ отдельных наблюдательных исследований также демонстрирует преимущества ингибиторов нейраминидазы. В частности, при лабораторно подтвержденном пандемическом гриппе (А (H1N1) pdm09) в 2009–2010 гг. было выявлено снижение на 19% риска летального исхода (скорректированное ОШ 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93) при назначении ингибиторов нейраминидазы. Ранее начало лечения (в течение 2 суток после появления симптомов) характеризовалось лучшими показателями благоприятного прогноза (снижением риска летального исхода на 50%) (скорректированное ОШ 0,50; 95% ДИ 0,37–0,67) по сравнению с больными, не получавшими лечения. Лучшие показатели выживаемости отмечались у взрослых (старше 16 лет) больных (снижение на 25%; ОШ 0,75; 95% ДИ 0,64–0,87). У детей моложе 16 лет снижение риска составило 18% (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–1,17) [35]. Другой скорректированный анализ риска госпитализации во время пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 в 2009–2010 гг. продемонстрировал снижение на 76% (скорректированное ОШ 0,24; 95% ДИ 0,20–0,30) при лечении осельтамивиром [36].

Аналогичные результаты были получены в метаанализе, выполненном Hsu et al. [32]. При лечении осельтамивиром отмечалось снижение на 77% риска летального исхода среди госпитализированных пациентов (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,13–0,43). В целом на 25% сокращалась необходимость госпитализации амбулаторных пациентов, принимавших осельтамивир (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,66–0,89) [32].

Впечатляющие результаты продемонстрировал осельтамивир в качестве средства профилактики гриппа. Показатели заболеваемости на фоне его приема были ниже на 55% по сравнению с плацебо (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,30–0,67) [29]. Метаанализ, выполненный Okoli et al. и оценивающий персональный уровень защиты при лабораторно подтвержденном гриппе, показал эффективность осельтамивира по предотвращению заболевания, равную 89% (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,06–0,20) [37]. Аналогичные результаты эффективной профилактики гриппа при использовании осельтамивира были получены в метаанализе, проведенном Doll et al. [33]. Использование препарата неизменно ассоциировалось с уменьшением риска заражения на 50–90% (диапазон ОШ/ДИ от 0,1 до 0,5) [33]. Исследования, проведенные в нашей стране, показали, что на фоне приема осельтамивира гриппом заболело около 1% пациентов. Осельтамивир также значительно уменьшал частоту выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи к другому. Взрослые и подростки, которые были в контакте с больным членом семьи, начинали прием осельтамивира в течение 2 дней после возникновения симптомов гриппа у заболевшего и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактировавших лиц на 92%.

У непривитых и в целом здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет прием осельтамивира во время эпидемии гриппа существенно снижал заболеваемость гриппом (на 76%) [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования засвидетельствовали хорошую переносимость осельтамивира и низкую частоту побочных реакций у детей и взрослых [29–36]. Осельтамивир не вызывает нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, системы органов дыхания. Обычно побочные эффекты осельтамивира не требуют отмены терапии и проходят самостоятельно. Появление в России качественных дженериков осельтамивира (например, Инфлюцеина) делает профилактику и лечение гриппа более доступными для пациентов.

В целом следует признать, что осельтамивир является эффективным и безопасным средством для лечения гриппа у детей старше 1 года. В России осельтамивир зарегистрирован для лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года, а также для профилактики гриппа у взрослых и подростков старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных), и профилактики гриппа у детей старше 1 года [34].

## Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «Канонфарма продакшн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

- Nichols W.G. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:274–290.
- Грипп у детей в современных условиях (методические рекомендации для врачей всех специальностей). СПб.: СпецЛит; 2017. [Influenza in children in the modern environment (methodical recommendations for doctors of all specialties). SPb.: SpecLit; 2017 (in Russ.).]
- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство; 2018. [Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for rendering medical care to patients. Methodical recommendations. Moscow: Federal Medical Biological Agency; 2018 (in Russ.).]
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАМН О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: МИА, 2012. [Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Under the editorship of Acad. of RAMS O.I. Kiseleva, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. M.: MIA, 2012 (in Russ.).]
- Hilleman M.R. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine.* 2002;20(25–26):3068–3087. DOI:10.1016/s0264-410x(02)00254-2.
- Tong S. New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003657. DOI:10.1371/journal.ppat.1003657.
- Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: предположения и факты. Журнал микробиологии. 2008;5:109–118. [Gendon Yu.Z. Influenza Pandemic: Assumptions and Facts. *Journal of Microbiology.* 2008;5:109–118 (in Russ.).]
- Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп А (H1N1) swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Материалы научной конференции. Москва, РАМН; 24 февраля 2011 г. [Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V. Influenza A (H1N1) swl: clinical aspects, diagnostic algorithm and treatment strategy. Study of the evolution of viruses in the framework of biosafety problems and socially significant infections. Materials of the scientific conference. Moscow, RAMS; February 24, 2011 (in Russ.).]
- Сологуб Т.В., Цыбалова Л.М., Токин И.И., Цветков В.В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога М.: Медицинское информационное агентство; 2017. [Sologub T.V., Tsybalova L.M., Tokin I.I., Tsvetkov V.V. Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist M.: Medical Information Agency; 2017 (in Russ.).]
- Кендал А.П. Анализ антигенной структуры гемагглютинина вируса гриппа А/СССР/090/77. Вопросы вирусологии. 1984;3:282–286. [Kendal A.P. Analysis of the antigenic structure of the hemagglutinin of the influenza virus A/USSR/090/77. *Problems of Virology.* 1984;3:282–286 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>