

Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у пациентов с артериальной гипертензией

Е.В. Силина¹, И.Г. Ситников², В.Х. Фазылов³, Г.А. Еганян⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

Резюме

Цель исследования – определить особенности течения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с эффективностью противовирусной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проанализированы данные, собранные при проведении международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике», в которое включено 18 946 пациентов с установленным диагнозом гриппа или ОРВИ разной степени тяжести. Из этой когорты отобраны 577 пациентов в возрасте 50–70 лет (70% женщин), имеющие в анамнезе артериальную гипертензию и регулярно получающие для ее лечения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в монотерапии либо в комбинации с другими препаратами, используемыми для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. По медикаментозному лечению пациентов разделили на две группы. Первая группа получала симптоматическое лечение гриппа и ОРВИ (группа сравнения, $n=86$); вторая группа в составе комплексного лечения получала противовирусный препарат Кагоцел ($n=491$).

Результаты. Лица с артериальной гипертензией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы относятся к группе риска по тяжелому течению гриппа. Назначение противовирусного препарата Кагоцел в составе комплексной терапии гриппа и ОРВИ позволяет ускорить регресс интоксикационного синдрома, снизить частоту бактериальных осложнений на 36% и потребность в антибиотикотерапии на 38%. Причем положительный эффект зарегистрирован как при раннем обращении пациентов за медицинской помощью (на 45%), так и при запоздалом лечении, на 3-и сутки и позднее (на 35%).

Заключение. Применение противовирусного препарата Кагоцел в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ показало свою эффективность для разных групп пациентов, в том числе с артериальной гипертензией, несмотря на то, что кардиоваскулярная патология, нередко сочетавшаяся с коморбидными заболеваниями, значительно ухудшает течение и исход ОРВИ.

Ключевые слова: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, артериальная гипертензия, патология сердечно-сосудистой системы, противовирусная терапия, Кагоцел.

Для цитирования: Силина Е.В., Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Еганян Г.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у пациентов с артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2019; 91 (9): 53–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000332

Treatment of ARVI and influenza in patients with arterial hypertension

E.V. Silina¹, I.G. Sitnikov², V.C. Fazylov³, G.A. Yeganyan⁴

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁴Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

Aim: to study the flow phenomena of influenza and ARVI in patients with arterial hypertension, as well as the effectiveness of antiviral therapy.

Materials and methods. Analyzed data was collected during the international multicenter prospective observational FLU-EE study "Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice". The study included 18946 patients with established diagnosis of influenza or ARVI of varying severity. 577 patients 51–70 years old who have a history of arterial hypertension (70% of women) were selected from this cohort. These patients regularly received angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment in monotherapy or in combination with other drugs, used to heal diseases of the cardiovascular system. Patients were divided into two groups depending on the therapy. The first group received symptomatic treatment of influenza and ARVI (comparison group, $n=86$); the second group received the antiviral drug Kagocel in the complex treatment ($n=491$).

Results. Persons with arterial hypertension and other diseases of the cardiovascular system are at risk for severe flu. The administration of the antiviral drug Kagocel as part of the complex therapy of influenza and ARVI makes it possible to speed up the regression of the intoxication syndrome, reduce the incidence of bacterial complications by 36% and the need for antibiotic therapy by 38%. Moreover, a positive effect was registered both with the early treatment of patients for medical help (by 45%) and with delayed treatment, on the 3rd day and later (by 35%).

Conclusion. The use of the antiviral drug Kagocel as part of complex therapy for influenza and other acute respiratory viral infections has shown its effectiveness for different groups of patients, including hypertension, despite the fact that cardiovascular pathology, often combined with comorbid diseases, significantly worsens the course and outcome of ARVI.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infection, arterial hypertension, pathology of the cardiovascular system, antiviral therapy, Kagocel.

For citation: Silina E.V., Sitnikov I.G., Fazylov V.C., Yeganyan G.A. Treatment of ARVI and influenza in patients with arterial hypertension. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 53–61. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000332

АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ЧСС – частота сердечных сокращений

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно являются причиной глобальной заболеваемости населения. В наибольшей степени уязвимы при встрече с вирусной инфекцией дети до 5 лет, беременные женщины, а также люди пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями по причине несовершенства или ослабленного иммунитета [1–8]. Именно у этого контингента лиц сезонный грипп и другие ОРВИ часто протекают тяжело, обуславливая необходимость госпитализации. Увеличение продолжительности жизни населения привело к актуализации медико-социальных проблем геронтологии. Наиболее частыми хроническими заболеваниями у лиц старше 50 лет являются патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальная гипертензия, которая отмечается почти у 40% взрослого населения планеты [9–12]. Поражение органов-мишеней наряду с депрессией иммунных реакций является причиной высокого риска развития серьезных осложнений ОРВИ, что в итоге отражается на увеличении числа неблагоприятных исходов заболевания. Сообщалось, что пожилые люди в возрасте старше 65 лет в 14 раз чаще умирают от гриппа, чем люди в возрасте от 40 до 60 лет [13, 14].

В данной связи проведено исследование, целью которого стало изучение в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией особенностей течения гриппа и ОРВИ, эффективности и безопасности проводимой противовирусной терапии, а также лекарственного взаимодействия противовирусного препарата Кагоцел с гипотензивной терапией.

Материалы и методы

В период с 2013 по 2016 г. проводилось крупномасштабное когортное многоцентровое международное проспективное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике», в которое вошли 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет, получавшие амбулаторное лечение в 262 лечебно-профилактических учреждениях (центрах) России, Армении, Молдовы и Грузии [15–18].

Проведение исследования FLU-EE одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (Россия), комитетом по этике Ереванского государственного медицинского университета (Армения), Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья (Грузия), Международным Фрайбургским этическим комитетом (Молдова). Исследование FLU-EE зарегистрировано в международной базе клинических исследований (идентификационный номер NCT02983019). С дизайном исследования можно ознакомиться на сайте ClinicalTrials.gov.

Сведения об авторах:

Ситников Иван Германович – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-2821-433X

Фазылов Вильдан Хайруллаевич – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-4344-6316

Еганян Гагик Азатович – д.м.н., проф. медицины Республики Армения, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци

Для проведения настоящего анализа из базы данных исследования FLU-EE отобраны сведения о 577 пациентах в возрасте от 50 до 70 лет с установленным диагнозом ОРВИ или гриппа и имеющих в качестве сопутствующего заболевания артериальную гипертензию. Одним из критериев включения в анализ данных было условие, что участник в течение не менее 1 года до момента включения в исследование FLU-EE должен был постоянно принимать антигипертензивную терапию – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ; каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.) в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, используемыми для лечения артериальной гипертензии (диуретики, блокаторы кальциевых каналов). Данные критерии позволили отобрать пациентов, соответствующих наиболее распространенной популяции людей с артериальной гипертензией. С целью получения однородной выборки и исключения множества этиопатогенетических факторов развития и течения артериальной гипертензии из исследования исключены пациенты моложе 50 или старше 70 лет; с артериальной гипертензией, не получавшие ИАПФ для ее коррекции (C09A–C09B по коду АТХ); не принимающие на постоянной основе гипотензивную терапию; больные с мерцательной аритмией, получавшие сердечные гликозиды и/или антиаритмические препараты (C01A–C01B по коду АТХ); пациенты, систолическое артериальное давление (АД) которых превышало 165 мм рт. ст., а диастолическое АД – 100 мм рт. ст.

В зависимости от назначенной врачом до включения пациента в исследование терапии ОРВИ и гриппа больных разделили на две группы. Пациенты I группы получали только симптоматическую терапию гриппа и ОРВИ, соответствующую стандартам оказания медицинской помощи (группа сравнения, $n=86$); во II группе в составе комплексного лечения больные дополнительно получали противовирусный препарат Кагоцел ($n=491$) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (основная группа). Исходно при включении в исследование обе группы были однородны по полу, возрасту, срокам начала лечения ОРВИ, а также по тяжести клинической симптоматики гриппа и ОРВИ (табл. 1; $p>0,05$). Уровень АД на 1-е сутки исследования у пациентов обеих групп также был сопоставим: систолическое АД в среднем составило $146,3\pm 12,4$ мм рт. ст. в группе сравнения и $143,1\pm 12,1$ мм рт. ст. в основной группе ($p>0,05$), а диастолическое – $88,3\pm 8,1$ и $87,1\pm 7,9$ мм рт. ст. соответственно ($p>0,05$).

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) посредством органических нитратов, кардиотоников и других препаратов для лечения заболеваний сердца, исключая сердечные гликозиды и антиаритмики (C01C, C01DA, C01E), получали 30 (5,2%) пациентов. Помимо ИАПФ для коррекции артериальной гипертензии на постоянной основе 106 (18,4%) пациентам назначены бета-адреноблокаторы, а 72 (12,5%) – блокаторы кальциевых каналов. Диуретики (C03) получал 71 (12,3%) человек, в том числе тиазидные диуретики (C01A) – 8 (1,4%), тиазидоподобные (C01B) – 59 (10,2%), петлевые – 1 (0,2%), калийсберегающие диуретики – 3 (0,5%) пациента. Гипотензивные лекарственные средства (C02), периферические вазодилаторы (C04), антагонисты ангиотензина II (C03C–C03D) и другие лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую

Контактная информация:

Силина Екатерина Владимировна – д.м.н., проф. каф. патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), тел.: 8(916)710-12-65; e-mail: silinaekaterina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0246-5149

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп при включении в исследование [n (%)]

Показатель	Группа сравнения (n=86)	Группа Кагоцела (n=491)	Всего (n=577)	p
Пол:				
Мужчины	23 (26,7)	150 (30,5)	173 (30)	0,478
Женщины	63 (73,3)	341 (69,5)	404 (70)	
Возраст:				
50–60 лет	44 (51,2)	226 (46,0)	270 (46,8)	0,379
60–70 лет	42 (48,8)	265 (54,0)	307 (53,2)	
Лечение ОРВИ:				
1–2-е сутки	58 (67,4)	318 (64,8)	376 (65,2)	0,631
≥3 сут	28 (32,6)	173 (35,2)	201 (34,8)	
Тяжесть ОРВИ:				
Средняя степень	67 (77,9)	414 (84,3)	481 (83,4)	0,141
Тяжелая степень	19 (22,1)	77 (15,7)	96 (16,6)	

Таблица 2. Терапия препаратами для лечения патологии сердечно-сосудистой системы в обеих группах [n (%)]

Препараты	Группа сравнения (n=86)	Группа Кагоцела (n=491)	p	Итого (n=577)
C01 Препараты для лечения заболеваний сердца (C01C, C01DA, C01E)	4 (0,5)	26 (5,3)	0,804	30 (5,2)
C03 Диуретики (C03A, C03B, C03C, C03D)	11 (12,8)	60 (12,2)	0,882	71 (12,3)
C05 Ангиопротекторы	1 (1,2)	7 (1,4)	0,848	8 (1,4)
C07 Бета-адреноблокаторы	10 (11,6)	96 (19,6)	0,080	106 (18,4)
C08 Блокаторы кальциевых каналов	4 (4,7)	68 (13,8)	0,017	72 (12,5)
C09 Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	86 (100)	491 (100)	1,0	577 (100)
• C09A – ИАПФ	72 (83,7)	421 (85,7)	0,363	493 (85,4)
• C09B – ИАПФ в комбинации с другими препаратами	14 (16,3)	70 (14,3)	0,702	84 (14,6)
C10 Гиполипидемические препараты	4 (4,7)	118 (24,0)	0,001	122 (21,1)

Таблица 3. Количество принимаемых препаратов для лечения патологии сердечно-сосудистой системы (p=0,003) [n (%)]

Число препаратов из группы С	Группа сравнения (n=86)	Группа Кагоцела (n=491)	Итого (n=577)
1	54 (62,7)	234 (47,7)	280 (49,3)
2	30 (34,9)	158 (32,2)	187 (32,9)
3	2 (2,6)	79 (16,1)	81 (14,3)
4	0	18 (3,7)	18 (3,2)
5	0	2 (0,4)	2 (0,4)

систему (C09X), не получал ни один больной. По применяемым вышеперечисленным лекарственным средствам для лечения патологии сердечно-сосудистой системы обе группы пациентов были однородными ($p>0,05$), за исключением тех, кто принимал блокаторы кальциевых каналов ($p=0,017$) и гиполипидемические препараты ($p=0,001$), которые пациенты основной группы получали в 2,9 и в 5,1 раза соответственно чаще по сравнению с группой сравнения, что свидетельствует о более тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы в группе больных, получавших для лечения гриппа и других ОРВИ индуктор интерферонов Кагоцел (табл. 2).

Подтверждением последнего является количество принимаемых препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы (от 1 до 5), которое в группе сравнения в среднем составило 1 (1 препарат, ИАПФ, получали 62,7% пациентов), а в основной – 2 (2 средства; только 1 препарат, ИАПФ, получали 47,7% пациентов). Максимальное число лекарствен-

ных средств для лечения кардиоваскулярной патологии в группе сравнения составило 3 препарата, в группе Кагоцела – 5 (табл. 3).

Больные обеих групп выполнили 3 визита к врачу: (медиана) 2-й визит проводился через 4 сут после 1-го ($Q_1=3$; $Q_3=4$), а 3-й – через 7 дней ($Q_1=6$; $Q_3=8$). На каждом визите оценивали 9 клинических симптомов (температура тела, головная боль, озноб, слабость, боль в мышцах и/или суставах, ринит, першение или зуд в горле, кашель, склерит или конъюнктивит) в трех качественных вариантах: 1 – отсутствие симптомов, 2 – выраженность легкой или средней степени тяжести, 3 – выраженность тяжелой степени тяжести. Также оценивалась общая тяжесть заболевания. Наличие до двух симптомов средней степени выраженности свидетельствовало о легкой тяжести заболевания; тяжелым кодировалось заболевание у пациентов, имеющих два и более симптома тяжелой степени выраженности или один тяжелый симптом и несколько симптомов средней степени выраженности. Отсутствие всех симптомов означало полное выздоровление. На каждом визите проводилось числовое измерение температуры тела ($^{\circ}\text{C}$), систолического и диастолического АД (мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС; уд/мин). Осуществлялась оценка назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценка осложнений, требующих назначения антибактериальных препаратов для системного использования.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 23.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Описательная статистика качественных параметров

Таблица 4. Клиническая картина ОРВИ и гриппа на 2-м визите [n (%)]

Симптомы	Группа	Отсутствие симптомов	Тяжесть симптомов	
			средней степени	тяжелой степени
Повышенная температура **	Сравнения	22 (25,6)	57 (66,3)	7 (8,1)
	Кагоцела	223 (45,4)	264 (53,8)	4 (0,8)
Головная боль *	Сравнения	37 (43,0)	47 (54,7)	2 (2,3)
	Кагоцела	263 (53,6)	226 (46,0)	2 (0,4)
Озноб **	Сравнения	70 (81,4)	15 (17,4)	1 (1,2)
	Кагоцела	452 (92,1)	39 (7,9)	0
Слабость **	Сравнения	6 (7,0)	73 (84,9)	7 (8,1)
	Кагоцела	90 (18,3)	383 (78,0)	18 (3,7)
Боль в мышцах/суставах	Сравнения	56 (65,1)	29 (33,7)	1 (1,2)
	Кагоцела	339 (69,0)	148 (30,1)	4 (0,8)
Ринит	Сравнения	45 (52,3)	39 (45,3)	2 (2,3)
	Кагоцела	587 (41,9)	805 (57,5)	9 (0,6)
Першение/зуд в горле **	Сравнения	63 (73,3)	23 (26,7)	0
	Кагоцела	227 (56,4)	213 (43,4)	1 (0,2)
Кашель **	Сравнения	32 (37,2)	45 (52,3)	9 (10,5)
	Кагоцела	154 (31,4)	322 (65,6)	15 (3,1)
Склерит, конъюнктивит	Сравнения	81 (94,2)	5 (5,8)	0
	Кагоцела	429 (87,4)	62 (12,6)	0

Примечание. Здесь и в табл. 5: *различие между группами при $p < 0,05$; **различие между группами при $p < 0,001$.
Температура тела при отсутствии симптомов – до 37°C , при средней степени тяжести – $37\text{--}37,9^{\circ}\text{C}$, при тяжелой – $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Таблица 5. Клиническая картина ОРВИ и гриппа на 3-м визите [n (%)]

Симптомы	Группа	Отсутствие симптомов	Тяжесть симптомов	
			средней степени	тяжелой степени
Повышенная температура **	Сравнения	81 (94,2)	5 (5,8)	0
	Кагоцела	484 (99,0)	5 (1,0)	0
Головная боль *	Сравнения	73 (84,9)	13 (15,1)	0
	Кагоцела	452 (92,1)	39 (7,9)	0
Озноб	Сравнения	83 (96,5)	2 (2,3)	1 (1,2)
	Кагоцела	486 (99,0)	4 (0,8)	1 (0,1)
Слабость	Сравнения	65 (75,6)	20 (23,3)	1 (1,2)
	Кагоцела	367 (74,7)	123 (25,1)	1 (0,1)
Боль в мышцах/суставах	Сравнения	83 (96,5)	3 (3,5)	0
	Кагоцела	486 (99,0)	5 (1,0)	0
Ринит	Сравнения	84 (97,7)	2 (2,3)	0
	Кагоцела	470 (95,7)	21 (4,3)	0
Першение/зуд в горле	Сравнения	84 (97,7)	2 (2,3)	0
	Кагоцела	487 (99,2)	4 (0,8)	0
Кашель	Сравнения	71 (82,6)	14 (16,3)	1 (1,2)
	Кагоцела	411 (83,7)	79 (16,1)	1 (0,1)
Склерит, конъюнктивит	Сравнения	86 (100)	0	0
	Кагоцела	490 (99,8)	1 (0,2)	0

представлена в виде частот (абс., %), количественных – медиана (Me), среднее±стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартиль (Q_1 – Q_3 ; межквартильный интервал); 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывался в случае, когда параметр имел далекую от нормального функцию распределения. Для сравнения двух независимых непараметри-

ческих выборок использовали критерий Манна–Уитни, двух зависимых непараметрических выборок – критерий Уилкоксона. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (анализ таблиц сопряженности). С целью определения взаимосвязи показателей проведен корреляционный анализ по методу Пирсона и Спирмана.

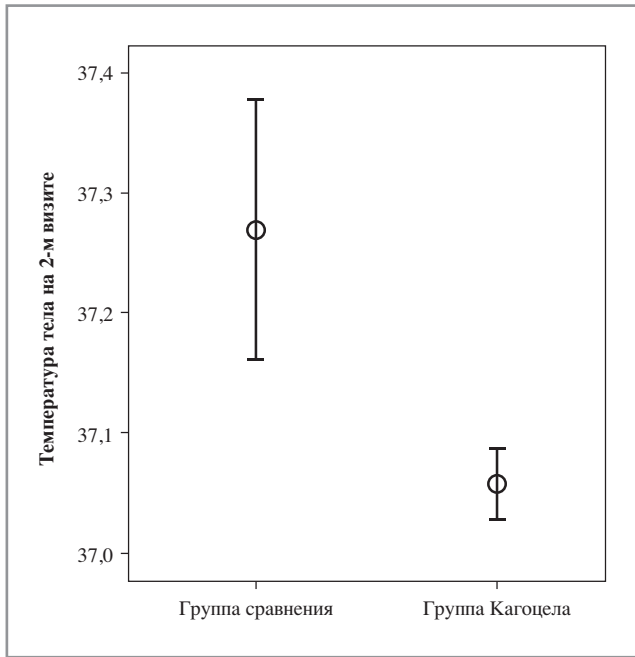


Рис. 1. Температура тела на 2-м визите у пациентов обеих групп [представлен 95% ДИ для среднего ($p < 0,01$; критерий Манна–Уитни)].

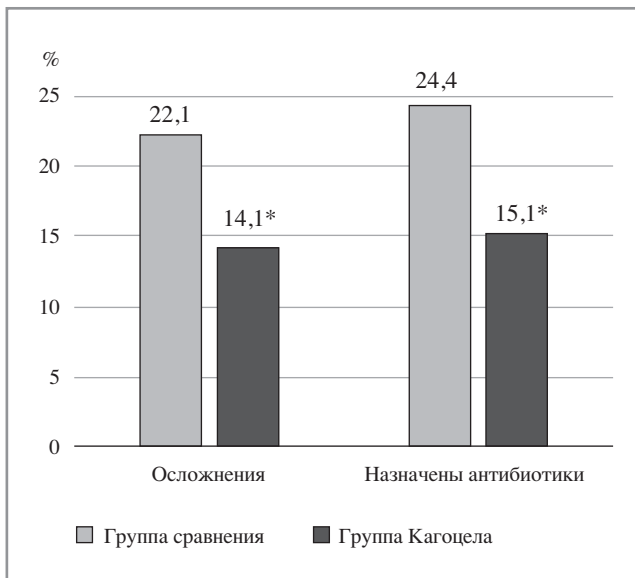


Рис. 2. Частота зарегистрированных осложнений, требующих антибиотикотерапии, и частота назначения системных антибиотиков у пациентов обеих групп (*различие между группами при $p < 0,05$; критерий χ^2).

Результаты

В ходе исследования установлено, что назначение противовирусной терапии позитивно отразилось на динамике клинической картины гриппа и других ОРВИ. Уже к моменту 2-го визита интоксикационный синдром в основной группе существенно регрессировал, а в группе сравнения чаще регистрировали головную боль (в 1,23 раза; 57,0% против 46,4%; $p = 0,037$), озноб (в 2,35 раза; 18,6% против 7,9%; $p = 0,009$), слабость (в 1,14 раза; 93% против 81,7%; $p = 0,009$), гипертермию (в 1,36 раза; 74,4% против 54,6%; $p = 0,001$). При этом все вышеперечисленные симптомы тя-

желой степени выраженности значимо чаще выявлялись в группе сравнения. Несмотря на то, что в группе пациентов, получавших Кагоцел, першение в горле регистрировали чаще, чем в группе сравнения, кашель тяжелой степени выраженности в 3,39 раза чаще отмечался в группе сравнения (10,5% против 3,1%; табл. 4).

Кроме того, на 2-м визите температура тела в среднем в основной группе составила $37,01 \pm 0,33^\circ\text{C}$ ($Me = 37,0^\circ\text{C}$), а в группе сравнения – $37,23 \pm 0,48^\circ\text{C}$ ($Me = 37,2^\circ\text{C}$), установленное различие является статистически достоверным (рис. 1). Нормотермия (до 37°C) установлена в 25,6% ($n = 22$) случаев в группе сравнения, а в основной группе – в 45,4% ($n = 223$), что оказалось в 1,77 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

На 3-м визите температура тела выше 37°C зарегистрирована в 1% случаев в группе пациентов, принимавших Кагоцел, и в 5,8% случаев в группе сравнения (что в 5,8 раза больше, чем в группе сравнения; $p = 0,002$). Головная боль продолжала беспокоить 7,9% пациентов основной группы и 15,1% пациентов группы сравнения (в 1,91 раза больше; $p = 0,033$). По остальным симптомам значимых различий не выявлено, однако, слабость, озноб и кашель в тяжелой степени выраженности регистрировали у 0,1% пациентов основной группы и у 1,2% пациентов группы сравнения (табл. 5).

Системные антибактериальные препараты назначены 95 (16,5%) пациентам с кураторской артериальной гипертензией в возрасте 50–70 лет. Это было в 1,77 раза больше, чем в общей когорте пациентов исследования FLU-EE, включавшем 18 946 человек разного возраста, у которых частота назначения системных антибиотиков составила 9,3% [15–18]. А если сравнить с когортой пациентов трудоспособного возраста, у которых частота назначения системных антибиотиков составила 8,2% (7,8% в основной группе и 12% в группе сравнения), то осложнения ОРВИ и антибиотикотерапия среди 50–70-летних пациентов с артериальной гипертензией встречались в 2,01 раза чаще ($p < 0,05$) [15]. Следовательно, на фоне кардиоваскулярной патологии течение ОРВИ проходит тяжелее, ухудшая исход заболевания.

Антибиотики назначены 74 (15,1%) пациентам, получавшим Кагоцел, и 21 (24,4%) пациенту группы сравнения, что было в 1,62 раза больше относительно основной группы. Осложнения ОРВИ, требующие назначения системных антибиотиков, были зарегистрированы в 88 (15,3%) случаях, в том числе в 69 (14,1%) случаях в основной группе и в 19 (22,1%) – в группе сравнения, что в 1,57 раза больше, чем в группе пациентов, получавших Кагоцел ($p < 0,05$). Таким образом, назначение Кагоцела привело к сокращению числа осложнений, требующих назначения системных антибиотиков, на 36%, а также к сокращению частоты применения антибиотиков на 38% (рис. 2).

Частота развития бактериальных осложнений увеличивалась с возрастом. Среди больных 50–60 лет осложнения установлены в 13,7% ($n = 37$) случаев, 60–70 лет – 16,6% ($n = 51$). Системные антибиотики назначены 15,2% ($n = 41$) пациентам в возрасте 50–60 лет и 17,6% ($n = 54$) пациентам в возрасте 60–70 лет. Назначение Кагоцела сопровождалось снижением частоты применения системных антибактериальных препаратов у больных 50–60 лет с 20,5 до 14,2% ($p = 0,199$), в подгруппе 60–70 лет – с 28,6 до 15,8% ($p = 0,041$).

Анализ частоты осложнений ОРВИ, требующих антибиотикотерапии, в зависимости от времени обращения за медицинской помощью показал нарастание их числа по мере увеличения сроков начала терапии от момента дебюта ОРВИ. Так, при обращении на 1-е сутки зарегистрировано 9,5% (13/137) осложнений, на 2-е – 10,9% (26/239), на 3-и –

Таблица 6. Частота зарегистрированных осложнений, требующих антибиотикотерапии, и частота назначения системных антибиотиков у пациентов обеих групп, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки от начала появления симптомов ОРВИ и гриппа [n (%)]

Осложнения/антибиотикотерапия	Сроки	Группа сравнения (n=86)	Группа Кагоцела (n=491)	p
Осложнения, требующие антибиотикотерапии	1–2-е сутки			
	Да	8 (13,8)	31 (9,7)	0,353
	Нет	50 (86,2)	287 (90,3)	
	≥3 сут			
Да	11 (39,3)	38 (22,0)	0,048	
Нет	17 (60,7)	135 (78,0)		
Назначение антибиотиков	1–2-е сутки			
	Да	10 (17,2)	30 (9,4)	0,076
	Нет	48 (82,8)	288 (90,6)	
	≥3 сут			
	Да	11 (39,3)	44 (25,4)	0,128
	Нет	17 (60,7)	129 (74,6)	

22,0% (37/168), после 3 сут – 36,4% (12/33); т.е. при раннем обращении на 1–2-е сутки от начала появления первых симптомов ОРВИ – 10,4% (n=39), при позднем обращении, на 3-и сутки и позже – 24,4% (n=49), что в 2,35 раза больше, чем при раннем обращении (p<0,05). Установлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь сроков начала терапии и развития бактериальных осложнений ОРВИ (r=0,191; p<0,001), что свидетельствует о необходимости раннего начала патогенетически обоснованной терапии ОРВИ и гриппа.

Применение противовирусной терапии позитивно отразилось на сокращении числа осложнений ОРВИ, требующих назначения антибиотиков, особенно при позднем обращении за медицинской помощью и запоздалом начале лечения (22,0% в основной группе и 39,3% в группе сравнения, что в 1,79 раза больше; p<0,05). Это сопровождалось уменьшением на 45% частоты назначения системной антибиотикотерапии как при раннем (9,4% против 17,2% в группе сравнения, что в 1,83 раза больше), так и при позднем обращении (25,4% против 39,3% соответственно, что в 1,55 раза больше; табл. 6).

Тяжесть клинической картины, установленная на 1-м визите, предопределяла исход заболевания и развитие бактериальных осложнений. При средней степени тяжести гриппа и ОРВИ осложнения, требующие назначения антибиотиков, зарегистрированы в 12,9% (62/481) случаев, при тяжелой – в 27,1% (26/96), что в 2,1 раза больше, чем среди нетяжелых больных (p<0,01). Назначение Кагоцела в основном позитивно повлияло на течение нетяжелого ОРВИ и гриппа, когда удалось сократить частоту осложнений на 40% (с 19,7 до 11,8%; p<0,05), а частоту назначения системных антибиотиков – на 43% (с 22,7 до 13,0%; p<0,05). При исходно тяжелом ОРВИ зарегистрировано незначительное сокращение числа осложнений и назначения системных антибиотиков с 30 до 26,3% (рис. 3).

К 3-му визиту выздоровели 58,4% (n=337) пациентов, у 41,6% пациентов (n=240) сохранялась симптоматика ОРВИ разной степени выраженности. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия между группами, установлена тенденция к увеличению частоты быстрого выздоровления на фоне приема Кагоцела, одновременно с этим отмечено уменьшение частоты неблагоприятного исхода

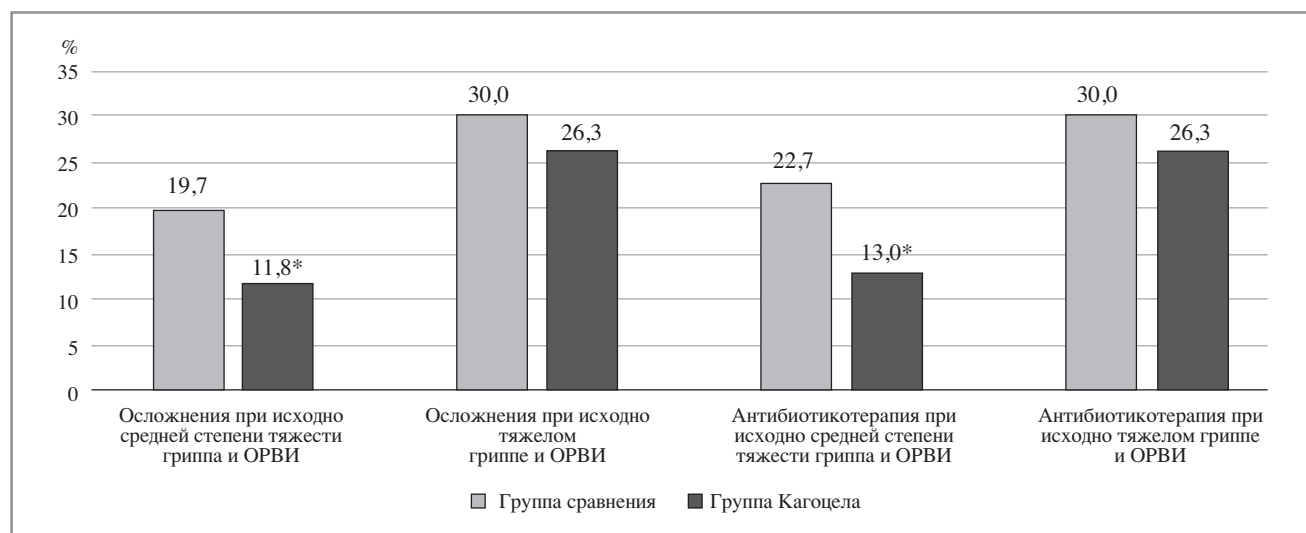


Рис. 3. Частота (в %) бактериальных осложнений ОРВИ и частота назначения антибактериальных препаратов для системного применения в группах пациентов, принимавших и не принимавших Кагоцел, при различной степени тяжести, установленной на первом визите (*различие между группами при p<0,05; χ^2).

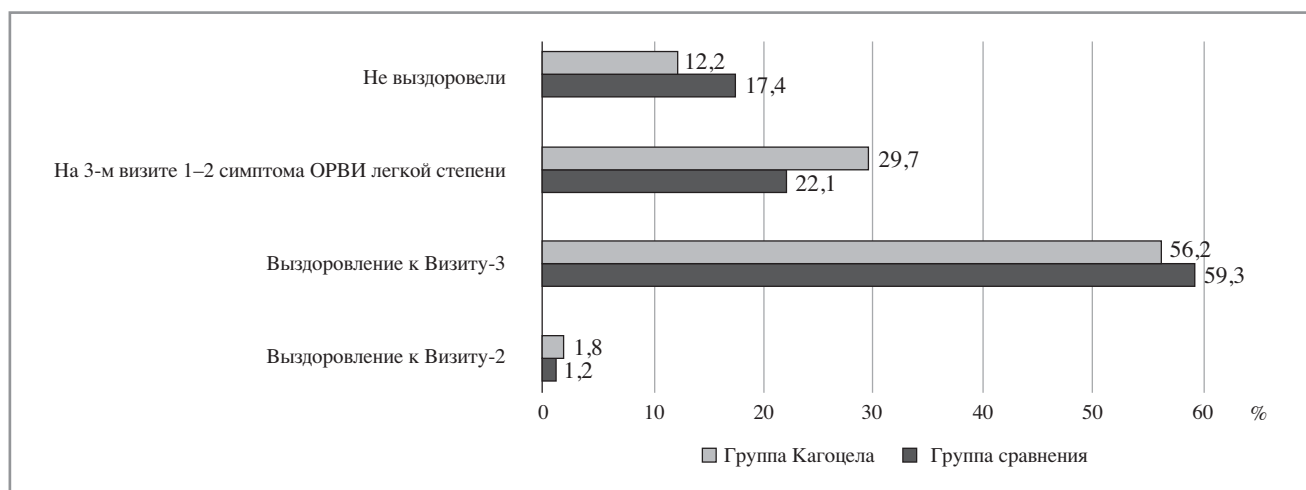


Рис. 4. Исход гриппа и других ОРВИ у пациентов обеих групп (%).

(к 3-му визиту не выздоровели 12,2% пациентов, получавших Кагоцел, и 17,4% больных группы сравнения, что в 1,43 раза больше, чем в основной группе; рис. 4).

Корреляционный анализ установил взаимосвязь развития осложнений, требующих назначения системных антибиотиков, с тяжестью клинической картины гриппа и других ОРВИ на всех трех визитах, но наиболее патогномичным оказался 2-й визит ($r=0,417$; $p<0,01$). Выявлена слабая корреляционная связь развития осложнений со следующими симптомами, определяемыми на 1-м визите: кашель, слабость, склерит/конъюнктивит. На 2-м визите все симптомы ОРВИ коррелировали с осложнениями, но в наибольшей степени развитие бактериальных осложнений определяли кашель ($r=0,384$; $p<0,01$), гипертермия ($r=0,268$; $p<0,01$), склерит/конъюнктивит ($r=0,252$; $p<0,01$), слабость ($r=0,217$; $p<0,01$). Выявляемые на 3-м визите слабость ($r=0,299$; $p<0,01$), кашель ($r=0,217$; $p<0,01$), гипертермия ($r=0,174$; $p<0,01$) и озноб ($r=0,121$; $p<0,01$) коррелировали с развитием бактериальных осложнений, которые в свою очередь связаны с увеличением сроков выздоровления ($r=0,307$; $p<0,01$).

Корреляционный анализ осложнений с лекарственной терапией показал, что чем больше пациент принимал лекарственных средств, тем выше риск развития осложнений ОРВИ. Это касалось не только количества препаратов для лечения ОРВИ ($r=0,459$; $p<0,01$), но и других лекарственных средств, которые принимали пациенты для лечения других (не ОРВИ) хронических заболеваний ($r=0,406$; $p<0,01$), включая патологию сердечно-сосудистой системы. Это еще раз показывает эффективность применения индуктора интерферонов Кагоцела для лечения различных ОРВИ, так как исходно в этой группе была более обширная фармакотерапия патологии сердечно-сосудистой системы. Установлена корреляция средней силы развития осложнений ОРВИ с приемом пациентами вазодилаторов для лечения заболеваний сердца (в основном органические нитраты, применяемые для лечения стенокардии; $r=0,325$; $p<0,01$), что свидетельствует о более тяжелом сочетанном заболевании сердечно-сосудистой системы и предопределяет более тяжелое течение ОРВИ с развитием осложнений, требующих назначения системных антибиотиков. Применение бета-адреноблокаторов также связано с осложнениями ($r=0,122$; $p<0,01$). Отрицательная корреляция назначенного с 1-го визита Кагоцела с осложнениями ($r=-0,182$; $p<0,05$) свидетельствует о пользе этого противовирусного средства при гриппе и других ОРВИ

у пациентов с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 7).

Нежелательное явление, предположительно связанное с приемом Кагоцела, зарегистрировано только у одного (0,2%) пациента (нетяжелая аллергическая реакция), что говорит о высоком уровне безопасности препарата.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило подтвердить, что сердечно-сосудистая патология значительно ухудшает течение и исход ОРВИ. Так, у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 50–70 лет, для лечения которой используются ИАПФ как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, частота развития бактериальных осложнений и необходимость применения системных антибиотиков существенно выше, чем в общей популяции.

Назначение противовирусной терапии в составе комплексного лечения гриппа и ОРВИ позитивно отразилось на динамике клинической картины и исхода респираторных инфекций, что позволяет рекомендовать препарат Кагоцел для лечения ОРВИ пациентам с артериальной гипертензией. Положительное влияние Кагоцела выразилось в значимом регрессе интоксикационного синдрома уже ко 2-му визиту, что в итоге отразилось на снижении частоты бактериальных осложнений на 36%, назначения антибиотикотерапии на 38% и привело к улучшению исхода болезни.

При этом частота развития осложнений ОРВИ росла по мере увеличения сроков заболевания. Назначение Кагоцела способствовало сокращению числа бактериальных осложнений не только при раннем (в первые двое суток), но и при позднем (на 3-и сутки и позднее) обращении пациентов за медицинской помощью. В итоге назначение Кагоцела сопровождалось уменьшением частоты назначения системной антибиотикотерапии при раннем обращении на 45% и при позднем – на 35%.

Заключение

Важно отметить, что назначение Кагоцела в основном позитивно повлияло на течение нетяжелого ОРВИ и гриппа, когда удалось сократить как частоту бактериальных осложнений на 40%, так и частоту назначения системных антибиотиков на 43%. При исходно тяжелом гриппе и ОРВИ, при котором частота осложнений в 2 раза выше, чем при нетяжелом, несмотря на позитивную тенденцию при назначении

Таблица 7. Корреляции с осложнениями, требующими назначения системных антибиотиков

Фактор	r	p
Сутки начала лечения/обращения	0,191	*
Тяжесть Визит-1	0,158	**
Слабость Визит-1	0,124	**
Кашель Визит-1	0,142	**
Склерит/конъюнктивит Визит-1	0,169	*
Тяжесть Визит-2	0,417	**
Температура Визит-2	0,268	**
Озноб Визит-2	0,137	**
Слабость Визит-2	0,217	**
Боль в мышцах/суставах Визит-2	0,193	**
Ринит Визит-2	0,142	**
Зуд/першение в горле Визит-2	0,182	**
Кашель Визит-2	0,384	**
Склерит/конъюнктивит Визит-2	0,252	**
Головная боль Визит-2	0,189	**
Тяжесть Визит-3	0,172	**
Температура Визит-3	0,174	**
Озноб Визит-3	0,121	**
Слабость Визит-3	0,299	**
Кашель Визит-3	0,217	**
ЧСС Визит-3	0,233	**
Сутки выздоровления	0,307	**
Число препаратов (всего)	0,378	**
Число препаратов для лечения симптомов ОРВИ	0,459	**
Число других препаратов (в том числе для лечения хронической кардиоваскулярной патологии)	0,406	**
Назначение системных антибиотиков	0,917	**
Препараты для лечения заболеваний горла (R02A)	0,103	*
Отхаркивающие средства (R05C)	0,278	**
Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца (C01D)	0,325	**
Бета-адреноблокаторы (C07)	0,122	**

*p <0,05; **p <0,01.

Кагоцела (снижение частоты антибиотикотерапии на 12%), достоверного улучшения исхода не определено, что может быть связано с сосудистой коморбидностью и дополнительными де- и субкомпенсационными механизмами дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обуславливая целесообразность более настороженного и пристального наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией и исходно тяжелым ОРВИ.

Кроме того, установлено, что к группе риска по развитию бактериальных осложнений гриппа и ОРВИ относятся пациенты, получающие несколько лекарственных средств (чем больше лекарственных средств пациент принимал, тем выше отмечался риск развития осложнений ОРВИ), в том числе препараты для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. В особой степени это касается больных ИБС, принимающих на постоянной основе органические нитраты и другие вазодилататоры.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы статьи благодарят всех исследователей, принявших участие в наблюдательной программе «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной практике (FLU-EE)»: Айрумян С.А., Акопян С.Ш., Амбарцумян Л.С., Анисимова Н.В., Арвеладзе Ц., Архипова Н.М., Атоян Р.К., Афанасьева С.А., Бабуренкова Т.Д., Бадиул А., Бакалу В., Барбакадзе М., Баскова В.Л., Бахтияр К.А., Беглиця Л., Бойко И.Н., Большакова Т.В., Борисевич Г.Г., Борисенко Ю.В., Бородин Т.К., Боярко Г.А., Брежнева С.В., Бушева С.Н., Ваккула И.В., Васильева Т.В., Васина Е.М., Вахитова З.Р., Веденева О.И., Векшина В.А., Виноградова Г.Н., Вишнякова А.С., Воронюк Е., Вострухина М.Н., Вульфович И.В., Вязанкина Ю.В., Гарибян А., Гаспарян Р.Г., Геворгян Ж.К., Гейсова Е.В., Герр И.Е., Гилмуллина Ф.С., Гогаладзе Н., Голованова Е.Е., Голованова Н.В., Горелова М.С., Горкавцева О.Ю., Гребельскую Т.П., Грекова Л.И., Григорьева И.Г., Григорян М.Н., Григорян Н.А., Григорян Н.С., Гриднева Л.Л., Гришина Е.В., Громацкого Е., Гропа Л.Г., Грушко В., Гукасян Н., Гульбина Е.Г., Гурьева Т.Н., Гусева И.Е., Давлетшина М.М., Давоян Т.З., Дарбинян С.В., Дашикевич О.В., Дгебурадзе Н., Девицына О.В., Дзадзамия Н., Добрынинского Д.А., Дюкова В.В., Еганян Г.А., Егиазарян Р.С., Егорова С.В., Ежова Г.Ю., Елисеев Л.Ф., Жезлова Г.А., Жмуровскую Т.Д., Завидей К., Завозина Л.А., Загребнева Н.И., Заерова Л.М., Закарян С.С., Закирова А.М., Залялова М.А., Замятина Л.Л., Захарова И.Г., Захарова О.С., Зограбян Д.А., Зонина С.В., Игнатьева А.Л., Идрисова И.Р., Идрисова З.Д., Илуридзе Н., Ильина А.А., Ишимбаева И.Р., Ишимбаева А.Х., Карагезян Л.В., Карапетян А.В., Карапетян Л.С., Карапетян М.Г., Квернадзе М., Кейдер Е.В., Киприянова Е.В., Кириллова М.Н., Киронда О., Киселева Е.В., Клокова Т.А., Ковалева Л.Н., Кожухова Е., Козарь Е., Колосовскую А.А., Копысова Г.Н., Коробицына О.А., Корсантия Б.М., Костарева О.В., Котикова Г.А., Круглова Н.В., Крячко Е.Г., Кстоян С.Т., Кудрякова Н.А., Кудряшова Н.О., Кузнецова С.М., Кузьмина Н.И., Кулимбетова Л.А., Кутян Т.А., Кушикова А.Р., Ларина В.К., Левова О.Н., Левченко Г.И., Ломжева Л.М., Лукина Н.Ф., Лунгу Л., Львова С.М., Малькина В.А., Мальшева А., Маннанова А.Н., Манукян А.К., Маринок И., Марченко Е.А., Махсудян Н.А., Меликян В.С., Меньшикова Г.Н., Михайленко А.В., Мкртчян Н.Ю., Можина Л.Н., Мозина Л.В., Мусатова Л.А., Мындрияну Ю., Назарова Т.А., Накудилина Е., Насртдинова Р.Р., Настас И., Нахапетян М.М., Никулина И.В., Новак В., Новак Л., Нургалева Л.А., Оганисян Н.Р., Одинова Т.А., Озерчук А.А., Озерчук Г.Ф., Орехова Е.Э., Орлова В.Ф., Осинцева О.В., Осипова Е.В., Панфилова И.Ю., Панфилова Л.А., Папоян Ж., Парахина В.В., Печерскую М.Н., Пирихеллаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О.Ю., Полторацкую Е.В., Полякова Л.Г., Попова О.А., Прокудина И.А., Прыгунова Т.С., Пустыньскую М.С., Раменскую Т.Е., Распопова А.С., Рубенкова А.А., Руснак А., Руснак О., Рыбницкую Т.С., Рязанова Н.В., Саакян Л.Б., Савельева О.В., Савинкина Н.В., Семовских Н.А., Серикова С.П., Серобян С.С., Серякова И.В., Сикорскую Л., Силина Е.В., Симонова А.В., Ситников И.Г., Слесарева Д.С., Смирнова В.В., Смоль Д., Соколова Е.И., Сокорова Г.А., Сорокина Э.А., Соселия И., Софина А.Б., Стефанко О.М., Стульникова О.В., Сырбу В., Таболина Е.Е., Тадевосян Л.К., Татаренко Е.М., Ташик Л., Тернавского С.Н., Тетерина И.А., Тимофеева Л.Н., Тимошенко А.И., Тимошенко Е.В., Тищенко Е., Токарева К.А., Топчий Е.Е., Тороян Г.А., Тростина С., Угарова Е.А., Урвант О.В., Уткина О.В., Уткина И.И., Ушатого А.А., Фазылова В.Х., Федотова Н.В., Федотова О.П., Филипенко С.С., Хартукова С.Ю., Харченко О.А., Хачатрян С.Ю., Хведьнич А.С., Хотеевкова Н.В., Храброва С.Л., Царева Т.В., Черневскую Т., Чернышева М.В., Шакирова В.Г., Шевченко С.Б., Шмидько С.В., Шуликана О.В., Яким Л.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):22-6 [Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Therapeutic Archive*. 2018;90(1):22-6 (In Russ.)]. doi:10.26442/terarkh201890122-26
2. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Еропкин М.Ю., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Киселев О.И. Эпидемиологическая ситуация по гриппу в мире и России в сезон 2014–2015 годов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;83(4):8-17 [Karpova LS, Pelih MYu, Eroпкин MYU, Popovceva NM, Stolyarova TP, Stolyarov KA, Somnina AA, Kiselev OI. Epidemiological situation of influenza in the world and Russia in the season 2014–2015. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015;83(4):8-17 (In Russ.)].
3. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917–130. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9
4. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. *Int J Infect Dis*. 2017;62:86-93. doi: 10.1016/j.ijid.2017.07.011
5. Cohen C, Walaza S, Treurnicht FK, McMorro M, Madhi SA, McAnerney JM, Tempia S. In- and out-of-hospital mortality associated with seasonal and pandemic influenza and respiratory syncytial virus in South Africa, 2009–2013. *Clin Infect Dis*. 2017;66:95–103. doi: 10.1093/cid/cix740
6. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis. *PLoS Med*. 2016;13:e1001977. doi: 10.1371/journal.pmed.1001977
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946–58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8
8. Rabarison JH, Tempia S, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo NH, Ratsitorahina M, Heraud JM. Burden and epidemiology of influenza- and respiratory syncytial virus-associated severe acute respiratory illness hospitalization in Madagascar, 2011–2016. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;13(2):138-47. doi: 10.1111/irv.12557
9. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet*. 2008;371:1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
10. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;1:30(8):733-55. doi: 10.1093/ajh/hpx013
11. Gaşowski J, Piotrowicz K, Messerli FH. Arterial hypertension after age 65: from epidemiology and pathophysiology to therapy. Do we know where we stand? *Kardiol Pol*. 2018;76(4):723-30. doi: 10.5603/KP.2018.0075
12. Hering D, Szymański FM. Comparison of hypertension epidemiology and treatment in Poland and Australia. *Kardiol Pol*. 2018;76(3):520-8. doi: 10.5603/KP.a2018.0002
13. Wong CM, Chan KP, Hedley AJ, Peiris JSM. Influenza-associated mortality in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1611-7. doi: 10.1086/425315
14. Zhang CQ, Zhang R, Chung PK, Duan Y, Lau JTF, Chan DKC, Hagger MS. Promoting influenza prevention for elderly people in Hong Kong using health action process approach: study protocol. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1230. doi: 10.1186/s12889-018-6146-6
15. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Мальшев Н.А., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Еганын Г.А., Корсантия Б.М., Гроппа Л.Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(11-12):39-47 [Fazylov VH, Sitnikov IG, Malyshev NA, Silina EV, Shevchenko SB, Eganyan GA, Groppla LG, Korsantiya BM. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Antibiot Khimioter*. 2016;61(11-12):39-47 (In Russ.)].
16. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л., Еганын Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016;88(11):68-75 [Fazylov VH, Sitnikov IG, Silina EV, Shevchenko SB, Mozhina LN, Zamyatina LL, Eganyan GA, Groppla LG, Korsantiya BM. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881168-75
17. Силина Е.В., Шевченко С.Б., Мальшев Н.А., Еганын Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE. *Лечащий врач*. 2017;7:1-8 [Silina EV, Shevchenko SB, Malyshev NA, Eganyan GA, Groppla LG, Korsantiya BM. Analysis of drug therapy for ARVI and influenza and patient satisfaction with it: the results of the international cohort study FLU-EE. *Lechashchij vrach*. 2017;7:1-8 (In Russ.)].
18. Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Мальшев Н.А., Еганын Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Клиническая медицина*. 2017;95(7):634-41 [Sitnikov IG, Fazylov VH, Silina EV, Shevchenko SB, Malyshev NA, Yeganyan GA, Groppla LG, Korsantiya BM. The influence of ARVI and influenza treatment start time on the dynamics of clinical symptoms and outcomes of the diseases (the results of the international cohort observational study FLU-EE). *Klin med*. 2017;95(7):634-41 (In Russ.)]. doi: 10.18821/k0023-2149-2017-95-7-634-641

Поступила 05.04.2019