

Коморбидный пациент с острыми респираторными вирусными инфекциями. Особенности терапии и профилактики

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии
Д. Д. Каминер, ассистент кафедры

Педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Comorbid patient with acute respiratory viral infections. Features of therapy and prevention

N. V. Orlova, D. D. Kaminer

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлено определение коморбидной патологии, рассматриваются вопросы распространенности, особенности ведения, оценка прогноза. Даны характеристика осложнений ОРВИ, групп риска осложнений, влияние сопутствующей патологии на течение ОРВИ, риск осложнений и летального исхода, признаки прогрессирования заболевания, определены показания к госпитализации. Рассмотрены вопросы лечения ОРВИ, этиотропная терапия, интерфероны, индукторы интерферонов. Представлены методы профилактики гриппа и других ОРВИ: специфическая и неспецифическая профилактика.

Ключевые слова: коморбидная патология, прогноз, грипп, ОРВИ, осложнения, лечение, профилактика.

Summary

The article presents the definition of comorbid pathology, discusses issues of prevalence, features of management, assessment of the forecast. The characteristic of complications of acute respiratory viral infections, risk groups of complications, the effect of comorbidity on the course of acute respiratory viral infections, the risk of complications and death, signs of disease progression are given, indications for hospitalization are defined. The treatment of ARVI, etiotropic therapy, interferons, interferon inducers are considered. The methods of prevention of influenza and other acute respiratory viral infections are presented: specific and nonspecific prevention.

Key words: comorbid pathology, prognosis, influenza, ARVI, complications, treatment, prevention.

Определение коморбидной патологии впервые было дано в 80-х годах XX века, однако особую значимость эта проблема приобрела в последнее десятилетие. Это обусловлено многими факторами. В первую очередь социально-экономической значимостью, которая связана с экономическими затратами здравоохранения на ведение этой группы пациентов, с высокой инвалидизацией и смертностью коморбидных пациентов, сложностями диагностики и лечения. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения, а также ухудшающейся экологией количество коморбидных пациентов с каждым годом увеличивается. Термин «коморбидный» обозначает наличие двух и более хронических заболеваний у пациента, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. В структуре коморбидности могут присутствовать различные заболевания. В клинике внутренних болезней лидируют артериальная гипертензия — 80,0%, ИБС — 78,8%, болезни органов дыхания — 80,0%, болезни мочевыделительной системы — 78,0%, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — 69,0% и др. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Если до 19 лет коморбидные заболевания встречаются у 10% пациентов, то в возрасте старше 80 лет коморбидные заболевания отмечаются у 80% из них (АИHW, 2006).

Коморбидная патология имеет особенности, которые влияют на ведение больных: трудности диагностики,

полипрагмазия и возрастание риска побочного действия препаратов за счет увеличения их количества и взаимодействия между собой, снижение приверженности к лечению, ухудшение прогноза заболеваний [4]. При присоединении заболеваний, обусловленных инфекционным агентом, коморбидные пациенты являются уязвимыми в развитии тяжелых осложнений. Среди инфекционных заболеваний наиболее распространенными являются ОРВИ, сезонный подъем заболеваемости которых сопровождается ростом обострений и декомпенсации хронической патологии у коморбидных пациентов. ОРВИ могут приводить к осложнениям со стороны различных органов и систем. Наибольшее число осложнений обусловлено гриппом. В первые дни заболевания тяжелыми осложнениями гриппа являются инфекционно-токсический шок, рабдомиолиз, геморрагический шок. Пациентам с сопутствующей коморбидной патологией более часто при заболевании гриппом требуются госпитализация и оказание медицинской помощи в условиях реанимационного отделения. Тяжелое течение гриппа чаще наблюдается у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническими заболеваниями легких, сахарным диабетом и ожирением, патологией почек. У данного контингента больных, как правило, имеет место нарушение иммунитета и функции органов, обусловленной основным заболеванием, что с одной стороны предрасполагает к инфицированию вирусом гриппа и в дальнейшем присоединению бактериальной инфекции, а с другой

стороны — декомпенсации основного заболевания, обусловленного вирусной интоксикацией. У пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями часто развиваются инфекции дыхательных путей, патология почек, осложнения со стороны ЖКТ, нервной системы, обострения сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем. Среди бактериальных осложнений ОРВИ самым частым осложнением является пневмония. В 30–50% случаев внебольничные пневмонии развиваются вследствие присоединения бактериальной инфекции у больных с ОРВИ. Одной из важных задач медицины на современном этапе является изучение патогенеза воздействия смешанной микрофлоры, определение критериев ранней диагностики присоединения бактериального возбудителя, профилактики и лечение бактериальных осложнений. По характеру возбудителя выделяют вирусную пневмонию, вирусно-бактериальную, бактериальную и более редкие формы — микоплазменную, риккетсиозную, грибковую, гельминтозную и др. Возбудитель обуславливает сроки развития пневмонии, особенности клинического течения, рентгенологическую картину и требует назначения терапии с учетом патогенной флоры: противовирусной, антибактериальной или сочетанной терапии [10, 13]. Между развитием вирусных инфекций респираторного тракта и бактериальной флорой существует тесная взаимосвязь. Вирусы гриппа подавляют иммунную систему, снижают защитный барьер в верхних дыхательных путях, способствуя бактериальному инфицированию, а также распространению бактерий, колонизирующих ротоглотку, и их внедрению в нижние отделы дыхательных путей. В зоне риска развития осложненного течения гриппа, безусловно, находятся пациенты с хроническими заболеваниями, с коморбидной патологией и пожилые больные. Среди пациентов с тяжелым течением гриппа и развитием осложнений наиболее часто встречаются больные с ожирением (50,0%), сочетанием ожирения и сахарного диабета (15,4%), алкоголизмом (11,5%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (11,5%), болезнями почек (7,7%) и др. ОРВИ, включая грипп, также являются причиной обострения хронических бронхо-легочных заболеваний: у 80% больных с бронхиальной астмой, у 20–60% больных с ХОБЛ. У больных с сахарным диабетом на фоне присоединения вирусной инфекции, опосредованно подавляющей синтез инсулина, имеет место высокий риск развития кетоацидоза или гиперосмолярной комы, что требует более частого контроля уровня глюкозы крови. Число госпитализаций при гриппе у пациентов с сахарным диабетом возрастает в три раза. У пациентов с ожирением II–III степени течение ОРВИ характеризуется стертым началом, длительным течением, более частыми бактериальными осложнениями, что связано с изменением иммунного статуса и выраженностью воспалительного ответа у больных ОЖ [5]. У пациентов с ИБС на фоне гриппа в пять раз чаще развивается острый инфаркт миокарда, в три раза увеличивается число ОНМК. Негативное влияние на риски развития жизнеугрожающих состояний у больных с ССЗ, перенесших грипп,

сохраняется в течение длительного времени. Высокие показатели смертности от ОИМ и ОНМК отмечаются в течение нескольких месяцев после перенесенного заболевания (Dr. Julia, 2014, Рига). По данным изучения развития ОИМ и ОНМК у больных, перенесших ОРВИ, включившим ретроспективный анализ 11 155 случаев инфаркта миокарда и 9208 случаев ОНМК, была выявлена положительная взаимосвязь средней силы: с ОИМ — отношение шансов 2,10; с ОНМК — отношение шансов 1,92 [11]. Риск развития инфаркта миокарда у пациентов на фоне гриппа связывают с гиперкоагуляцией, нарушением целостности атеросклеротической бляшки под действием цитокинов в условиях запуска воспалительного каскада, повышением проницаемости сосудов, а также развитием эндотелиальной дисфункции.

Наибольшие риски осложнений и летальности определяют вирусы гриппа, в то же время и другие ОРВИ также могут протекать с осложненным течением и в ряде случаев приводить к летальному исходу.

На всех этапах ведения пациентов с коморбидной патологией важное значение имеет оценка прогноза, что обуславливает тактику лечения хронических заболеваний. В настоящее время предложены индексы и системы оценки прогноза больных с коморбидной патологией: система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индекс Kaplan-Feinstein и др. Одним из методов, позволяющих оценить прогноз у коморбидного пациента, предложен расчет индекса Чарлсона. Индекс Чарлсона позволяет определить прогноз летального исхода в течение года. К заболеваниям, значимо ухудшающим прогноз, относят лейкозы, злокачественные опухоли, цирроз печени, ХПН, сахарный диабет, перенесенное ОНМК, СПИД (табл. 1). Индекс Чарлсона учитывает ухудшение прогноза с каждым десятилетием после 40 лет — добавление по одному баллу за каждое десятилетие (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д.). Индекс Чарлсона свыше 3 расценивают как высокий риск летального исхода.

Основными причинами летального исхода у коморбидного пациента являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения: ОНМК — 30,0%, ОИМ — 23,0%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 19,0%, цереброваскулярные болезни (ЦВБ) — 14,5%. При сочетании хронических заболеваний легких и патологии сердечно-сосудистой системы в условиях инфицирования вирусом гриппа возрастающая нагрузка на дыхательную систему и развивающийся дефицит кислорода обуславливают дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему.

В период эпидемии гриппа летальность больных с сопутствующей соматической патологией и в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно возрастает. Так, смертность от гриппа у больных с сопутствующей ХОБЛ составляет 30,0% в сравнении с 0,1% у пациентов без сопутствующей хронической патологии. Изучение наличия хронической патологии у умерших больных от гриппа выявило, что у 20,0% имели место хронические заболевания дыхательной системы, у 14,4% — сахарный диабет, у 12,1% — сер-

Таблица 1
Расчет индекса Чарлсона

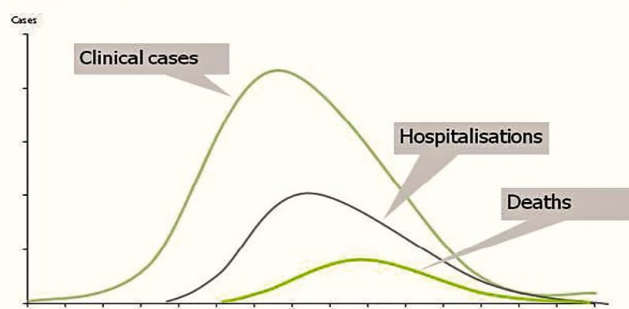
Сопутствующее заболевание	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параличом	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

дечно-сосудистые заболевания, у 15,8% — ожирение. В группу риска неблагоприятного исхода гриппа также входят иммуносупрессивные состояния, обусловленные наличием СПИДа, химиотерапии и др. [9].

По статистическим данным ОРВИ, включая грипп, являются непосредственной или опосредованной причиной смерти у 3,9 млн человек в мире. Смертность от ОРВИ включает острую токсическую смертность в первые дни заболевания, смертность, обусловленную бактериальными осложнениями (2–3-я неделя заболевания), в первую очередь пневмониями, и отсроченную смертность, связанную с обострениями и осложнениями сопутствующей патологии. Изучение летальности и обострений хронических заболеваний на примере европейских стран демонстрирует отсроченный подъем через 1–3 месяца после эпидемического сезона гриппа (рис. 1).

Анализ смертности от ОРВИ в России за аналогичный период 2015 года показывает идентичную картину со странами Европы. За первые 3 месяца от гриппа и его последствий скончались 4269 пациентов, что привело к повышению общей смертности почти на 5% [1]. Наряду с подъемом смертности в эпидемическом сезоне гриппа, связанной непосредственно с интоксикацион-

Three curves — more hospitalisations and deaths after the peak



1. Molbak K et al. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 20

Рисунок 1. Число госпитализаций и летальных исходов в Европе после пика заболеваемости гриппом в эпидемическом сезоне 2014–2015 годов.

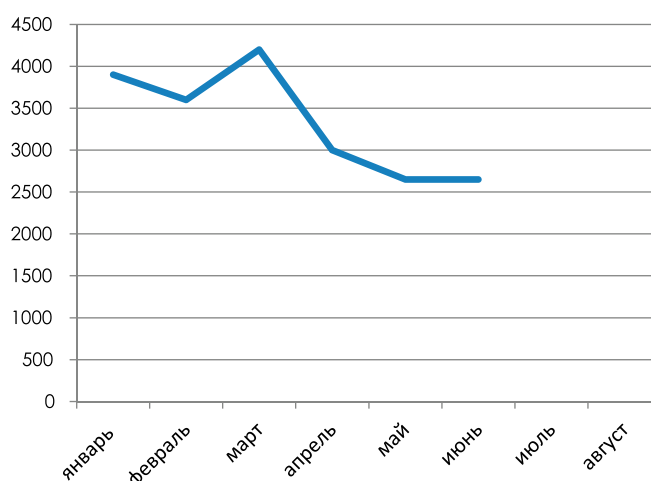


Рисунок 2. Смертность в России после эпидемического сезона 2015 года (данные: Росстат, Минздрав РФ. Межведомственная комиссия по анализу причин смертности в РФ. Аналитическая справка, 2015 год).

ным синдромом и осложнениями, пролонгированная смертность от декомпенсации хронических заболеваний на фоне ОРВИ сохраняется в течение нескольких месяцев (рис. 2).

К группе риска осложненного течения и неблагоприятного исхода гриппа, кроме больных с сопутствующей патологией, также относятся дети до двух лет, беременные и пожилые люди. Смертность от гриппа после 65 лет возрастает более чем в 10 раз.

В связи с тяжелым прогнозом у пациентов с сопутствующей хронической соматической патологией в случае заболеваемости гриппом требуется госпитализация. В список патологий из группы риска входят заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения обмена веществ, хронические заболевания почек и печени, неврологические заболевания (нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия), гемоглобинопатии или иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, прием препаратов, наличие злокачественных образований), а также беременные и пациенты старше 65 лет.

Признаками прогрессирования гриппа и развития осложнений, требующими госпитализации, являются следующие симптомы: нарастание температуры тела или

сохранение высокой лихорадки более 3 дней, появление одышки в покое или при физической нагрузке, цианоз, кровянистая или окрашенная кровью мокрота, боли в груди при дыхании и кашле, артериальная гипотония, изменение психического статуса. Экстренная госпитализация в стационар требуется при тахипноэ более 24 дыханий в минуту, гипоксемия ($SpO_2 < 95\%$), наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки. У пациентов с коморбидной патологией симптомы ОРВИ могут быть неявно выражены, может отсутствовать гипертермия, а симптомы интоксикации ошибочно приниматься за проявления сопутствующих хронических заболеваний. Эти факторы затрудняют своевременную диагностику, приводят к несвоевременному назначению противовирусной терапии и увеличивают риск осложненного течения гриппа.

Существующие подходы к лечению гриппа базируются на следующих правилах: противовирусная терапия (ПВТ) должна назначаться как можно раньше с момента первых симптомов, в первые 48 часов. ПВТ должна начинаться без ожидания лабораторной верификации диагноза. Преимущества ПВТ: снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов. К противовирусным препаратам прямого действия относятся осельтамивир, занамивир, умифеновир, рибавирин, пиремивир [3]. В лечении ОРВИ, возбудителями которых являются более 200 видов респираторных вирусов, в настоящее время существует ряд проблем. При наличии этиотропной терапии для лечения гриппа, для других вирусов ОРВИ этиотропная терапия в виде препаратов прямого противовирусного действия отсутствует. При лечении больных ОРВИ с сопутствующей патологией ограничением к назначению противовирусных препаратов является их воздействие на органы и системы, в то время как тяжелое течение заболевания часто требует назначения высоких доз препарата. Так, препараты, блокирующие нейраминидазу, рекомендовано с осторожностью применять у больных с ХСН, хроническими заболеваниями легких, почечной и печеночной недостаточностью. Препараты могут вызывать обострение бронхиальной астмы и оказывать влияние на гликемический профиль. Также с этиотропными противовирусными препаратами не проводились специальные исследования по изучению взаимодействия препаратов с другими группами лекарств, в то время как у больных с коморбидной патологией часто в схемах лечения присутствуют несколько лекарственных препаратов.

Существуют проблемы со специфической профилактикой: наряду с активной разработкой вакцин против гриппа, отсутствуют вакцины от других возбудителей ОРВИ. В 2013 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), учитывая высокую заболеваемость ОРВИ среди населения, а также их последствия, включая опосредованную смертность, выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ BRaVe (Battle against Respiratory Viruses initiative). В инициативе большое внимание уделено как проблеме гриппа, так и другим возбудителям ОРВИ, определена актуальность разработки противовирусных препаратов и вакцин.

Кроме этиотропной противовирусной терапии, применяемой при гриппе, для лечения ОРВИ, обусловленных другими возбудителями, применяются противовирусные препараты широкого спектра действия: интерфероны, индукторы интерферонов, препараты на основе релиз-активных антител.

В рекомендации Минздрава России по лечению ОРВИ входит индуктор интерферонов Кагоцел®. Препарат разработан учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАН. Эффективность препарата Кагоцел в лечении ОРВИ, а также его безопасность подтверждены в проведенных многочисленных клинических исследованиях. Кагоцел стимулирует выработку альфа- и бета-интерферонов в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, повышает противовирусную защиту организма и может применяться как в лечебных, так и профилактических целях. Противовирусные эффекты Кагоцела также сохраняются и при отсроченном назначении препарата — на 2–3-и сутки заболевания и позже, что обусловлено способностью Кагоцела подавлять вирусную репродукцию.

В проведенных доклинических исследованиях на лабораторных животных было показано, что Кагоцел как и в эквитерапевтических дозах, так и в дозах, превышающих таковую в десятки раз, не оказывает общетоксического действия [7]. Результаты исследований показали отсутствие сенсibilизирующего, генотоксического, иммунотоксического и канцерогенного действий Кагоцела. Не выявлено негативного влияния Кагоцела на репродуктивную систему лабораторных животных: препарат не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не влияет на генеративные свойства и фертильность животных, не оказывает негативного влияния на развитие плодов в постнатальном периоде развития. В экспериментах *in vivo* на экспериментальных животных была подтверждена противовирусная эффективность препарата в отношении вирусов гриппа A/California/07/09 (H1N1), штаммов вируса гриппа типа А — A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Belgium/145/09 (H1N1), A/X47 (H3N2), A/Aichi 1/68 (H3N2), A/Aichi 1/86 (H3N2) и высокопатогенного штамма птичьего вируса гриппа А (H5N1), так и в отношении штаммов вируса гриппа типа В — В/Memphis/12/97 (Yamagata-подобный штамм) и В/Brisbane/60/08. Таким образом, препарат Кагоцел характеризуется высоким профилем безопасности и эффективности.

Одно из наиболее масштабных наблюдательных проспективных пострегистрационных исследований эффективности и безопасности Кагоцела при лечении ОРВИ у взрослых было проведено в 2016 году с участием 18946 пациентов, в том числе 3154 пациентов старше 60 лет. Исследование FLU-EE проводилось в 262 центрах России, Армении, Молдовы, Грузии, включало пациентов с гриппом и другими ОРВИ. В группе пациентов, получавших в качестве противовирусного препарата Кагоцел, в сравнении с ведением пациентов без противовирусной терапии, которые получали комплексное лечение ОРВИ и гриппа по стандартным схемам лечения (без Кагоцела), было выявлено более быстрое купирование гипертермии, респи-

ракторных симптомов, сокращение сроков выздоровления, регистрировалось меньшее количество осложненного течения ОРВИ, в том числе требовавших назначения антибактериальной терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности препарата Кагоцел. Зарегистрировано всего 14 случаев нежелательных реакций (НР) (0,08% от 17266 пациентов, принимавших Кагоцел; 0,07% от всех 18946 пациентов). Все случаи НР были несерьезными [8]. Таким образом, Кагоцел является эффективным и безопасным противовирусным препаратом. Препарат внесен в перечень ЖНВЛП с 2011 года (распоряжение Правительства РФ от 11.11.2010 № 1938-р). Перечень ЖНВЛП ежегодно пересматривается и утверждается Правительством РФ. Начиная с 2011 года и по настоящее время Кагоцел присутствует в перечне ЖНВЛП.

Важным фактором снижения осложнений и летальности от ОРВИ является профилактика. Больные с коморбидной патологией входят в группу риска и подлежат обязательной вакцинации. Согласно приказу Минздрава России от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» вакцинации против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым в том числе относятся лица старше 60 лет и пациенты с хроническими заболеваниями из группы риска тяжелого течения гриппа: заболеваниями эндокринной системы (диабет), нарушениями обмена веществ (ожирение), болезнями системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), хроническими заболеваниями дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма), хроническими заболеваниями печени и почек [2, 6]. Наряду с необходимостью проведения вакцинации от гриппа, данные проведенных исследований свидетельствуют о снижении эффективности вакцинации при ряде патологий [12]. Так, по данным канадских ученых, у вакцинированных взрослых пациентов, страдающих ожирением, грипп и гриппоподобные заболевания развивались в два раза чаще (Melinda Beck, Scott Neidich, 2015). С профилактической целью возможно использование неспецифической медикаментозной профилактики с применением индукторов интерферонов, препаратов интерферона и релиз-активных антител. Профилактика ингибиторами нейраминидазы ограничена исключительными случаями в связи с высоким риском развития резистентных штаммов вирусов гриппа. Исследования показывают наибольшую эффективность использования двойной защиты: специфической иммунопрофилактики с добавлением неспецифической медикаментозной профилактики в период риска инфицирования. В качестве профилактического препарата возможно использование Кагоцела по схеме семидневными циклами: 2 дня подряд — по две таблетки (взрослым) один раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторяется.

Длительность профилактического курса — от одной недели до нескольких месяцев. Изучение профилактической эффективности Кагоцела, проведенное в НИИ гриппа РАН (г. Санкт-Петербург) выявило снижение заболеваемости ОРВИ в 3,4 раза в группе из 208 человек, получавших Кагоцел с профилактической целью по стандартной схеме, в сравнении с 123 пациентами контрольной группы. В основной группе зарегистрировано снижение в два раза числа случаев осложненного течения ОРВИ. Опыт применения препарата медицинским персоналом инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы с целью профилактики гриппа, проведенного в период эпидемии 2009 года, показал, что из 580 сотрудников, получавших с профилактической целью Кагоцел, ОРВИ заболел только один человек.

Коморбидная патология в условиях заболеваемости ОРВИ является состоянием, значимо отягощающим прогноз заболевания. Основными мерами, снижающими смертность и риски развития осложнений, являются проведение профилактических мероприятий, включающих специфическую и неспецифическую защиту, раннюю диагностику, госпитализацию пациентов и своевременное назначение противовирусной терапии.

Список литературы

1. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.— 2017.— № 4.— С. 4–13.
2. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа. Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2017.— № 1 (92).— С. 55–61.
3. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Суранова Т.Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига.— 2018.— 24 с.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
5. Петров И.М. Взаимосвязь гормонально-иммунологического статуса и особенностей течения ОРВИ у пациентов с ожирением.— Автореферат диссертации, 2006.— 24 с.
6. Селькова Е.П., Алешкин В.А., Гренкова Т.А. и др. Итоги иммунопрофилактики гриппа в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.— 2017.— № 1.— С. 20–28.
7. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В. и др. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию крыс-самцов пубертатного возраста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2017, Т. 163, С. 176–179.
8. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований. Терапевтический архив.— 2017.— № 8.— С. 113–120.
9. Суранова Т.Г., Полежаева Н.А. Итоги мониторинга эпидемиологической обстановки в России по гриппу в сезон 2015–2016 гг. Медицина катастроф.— 2016.— № 4 (96).— С. 48–51.
10. Brundage JF. Lancet Infect Dis 2006 Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell G, Bennett JE;
11. Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. Eur Heart J. 2008 Jan; 29 (1): 96–103.
12. Dolin R editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New-York, USA: Churchill Livingstone, Inc; 1995: 1811–1826.
13. Grabowska K et al. BMC Infect Dis 2006; 6: 58.

