

Лечение гриппа и других ОРВИ у больных сахарным диабетом

И.Г. Ситников¹, В.Х. Фазылов², Е.В. Силина³¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение течения клинической картины гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у больных сахарным диабетом (СД) с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии, проводимой в рамках рутинной клинической практики.

Материалы и методы. Включено 126 пациентов в возрасте 22–83 лет (27,8% мужчин) с ОРВИ или гриппом, обратившихся за медицинской помощью в первые 5 дней заболевания (60,3% – в первые 48 ч). У всех пациентов был ранее диагностирован СД, для лечения которого они постоянно принимали пероральные гипогликемические средства либо инсулины. Пациенты были разделены на две группы: первая получала стандартную симптоматическую терапию ОРВИ; вторая в составе комплексного лечения получала противовирусный препарат Кагоцел.

Результаты и заключение. СД ухудшает течение и исход гриппа и других ОРВИ. У больных СД наблюдалось повышение частоты бактериальных осложнений по сравнению с общей популяцией – в 2,2 раза, увеличение частоты применения системных антибиотиков – в 2,3 раза. Назначение препарата Кагоцела привело к более быстрому регрессу всех симптомов гриппа и ОРВИ, но наиболее яркая позитивная динамика зарегистрирована по таким симптомам, как общая слабость (частота выявления которой при отсутствии противовирусной терапии отмечалась участниками в 1,24 раза чаще на 2-м визите и в 2,21 – на 3-м визите) и головная боль (участники исследования в группе сравнения предъявляли жалобы на данный симптом чаще в 1,53 раза на 2-м визите и в 3,66 раза на 3-м визите). Назначение Кагоцела сопровождалось сокращением числа бактериальных осложнений на 58% и частоты применения антибиотиков на 53%, что в результате способствовало сокращению сроков выздоровления и улучшению исхода заболевания с повышением в 1,8 раза случаев полного выздоровления в среднем к 7-м суткам. Наиболее значимый эффект достигнут при раннем обращении и раннем начале противовирусной терапии (в первые 48 ч заболевания).

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), грипп, сахарный диабет, антибиотики, осложнения, противовирусная терапия, Кагоцел.

Для цитирования: Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В. Опыт лечения гриппа и ОРВИ у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 39–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000333

Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus

I.G. Sitnikov¹, V.Kh. Fazylov², E.V. Silina³¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Purpose of the study. The study of the influenza and ARVI clinical performance, the development of patients with diabetes mellitus, evaluation of the effectiveness and safety application of antiviral therapy, carried out in the framework of routine clinical practice.

Materials and methods. 126 patients aged from 22 to 83 years (27.8% of men) with ARVI or influenza that occurred with medical care during the first 5 days of the disease (60.3% in the first 48 hours) are included. All patients suffer from diabetes, for the treatment of which oral hypoglycemic agents or insulins were constantly taken. The patients were divided into two groups: the first group received standard symptomatic treatment of ARVI; antiviral drug Kagocel.

Results and conclusion. Diabetes and other acute respiratory viral infections. There is an increase in the incidence of bacterial complications – 2.2 times, an increase in the frequency of systemic antibiotics – 2.3 times. The purpose of the drug prescription led to a more rapid regression of all the symptoms of influenza and ARVI, but the most striking positive dynamics was observed in the symptoms of general weakness and headache. The prescription of Kagocel was accompanied by a 58% reduction in the number of bacterial complications and a 53% reduction in the use of antibiotics, which led to a reduction in the number of cases of the disease and an improvement in initial diseases, with an frequency increase in 1.8 times. The most significant effect achieved with early treatment and early initiation of antiviral therapy (in the first 48 hours of the disease).

Keywords: acute respiratory viral infection (ARVI), influenza, diabetes, antibiotics, complications, antiviral therapy, Kagocel.

For citation: Sitnikov I.G., Fazylov V.Kh., Silina E.V. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 39–47. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000333

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

СД – сахарный диабет

Введение

Актуальность проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) не вызывает сомнений в связи с их высокой распространенностью, заболеваемостью и даже смертностью, особенно в развивающихся странах. В чело-

веческой популяции наиболее распространены вирусы гриппа А и В, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 1–4-го типа, энтеровирус, аденовирус, метапневмовирус, коронавирус [1–7]. Наиболее опасным заболеванием является грипп, который выявляется в 6–21% всех случаев возбудителей ОРВИ в разных странах

[8–14]. При этом тяжелое осложненное течение, необходимость госпитализаций и неблагоприятный прогноз ОРВИ характерны для ко-инфекций, больше распространенных среди пожилых и детей младшего возраста, а также для пациентов, зараженных вирусом иммунодефицита человека либо имеющих соматические факторы риска [13, 15–17]. К последним можно отнести не только хронические заболевания дыхательных путей, включая бронхиальную астму, но и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, а также сахарный диабет (СД), распространенность которого в мире постоянно увеличивается. В научной литературе имеются сведения о повышении риска неблагоприятного исхода ОРВИ у пациентов с СД, особенно пожилого возраста, однако их число невелико, а сделанные авторами выводы рекомендуют проведение дальнейших исследований в данной области [18, 19].

В связи с этим выполнено исследование, **цель** которого состояла в изучении течения клинической картины гриппа и ОРВИ, развившихся у больных с СД, с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии, проводимой в рамках рутинной клинической практики.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели использована выборка пациентов из крупномасштабного когортного многоцентрового международного проспективного исследования FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике», в которое вошли 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет, проходивших лечение в 262 лечебно-профилактических учреждениях (центрах) России, Армении, Молдовы и Грузии с назначенной врачом терапией в течение первой недели заболевания [20–23]. Исследование зарегистрировано в международной базе (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02983019) и одобрено на территории России Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, на территории Армении, Грузии и Молдовы – Международным Фрайбургским этическим комитетом, комитетом по этике Ереванского государственного медицинского университета в Армении и Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья в Грузии.

В настоящее исследование вошли 126 пациентов с гриппом и ОРВИ в возрасте от 22 до 83 лет (средний возраст составил $59,6 \pm 12,4$ года; Ме – 60 лет), включая 91 (72,2%) женщину в возрасте 23–83 лет (Ме – 61 год) и 35 (27,8%) мужчин в возрасте 22–78 лет (Ме – 59 лет). У всех пациентов ранее был диагностирован СД, для лечения которого проводилась постоянная длительная терапия. Инсулины регулярно получали 3 (2,4%) пациента с СД 1-го типа. Остальные 123 человека (97,6%) получали гипогликемические препараты для приема внутрь, а именно: бигуаниды (метформин, фенформин) принимали 56,3% ($n=71$) пациентов, производные сульфонилмочевины (гликлазид) – 29,4%

($n=37$), 15 (11,9%) больных получали комбинированную гипогликемическую пероральную терапию. Она осуществлялась посредством комбинации метформина с сульфонамидом (препарат Глюкофаст), а также сочетанным приемом двух гипогликемических лекарственных средств – либо метформина и гликлазида, либо метформина с глибенкламидом.

По поводу гриппа и ОРВИ пациенты обратились за профессиональной помощью в лечебно-профилактические учреждения в период первых 5 сут от момента появления клинической симптоматики. В первые 24 ч от дебюта ОРВИ за медицинской помощью обратились 26 (20,6%) человек, в период 24–48 ч – 50 (39,7%), на 3-и сутки – 39 (31,0%), на 4-е сутки – 8 (6,3%), на 5-е сутки – 3 (2,4%). Следовательно, раннее обращение и раннее начало адекватной назначенной врачами терапии (1–2-е сутки) зарегистрировано в большинстве случаев ($n=76$; 60,3%), позднее обращение и запоздалое лечение – в 50 случаях (39,7%).

Пациенты были разделены на две группы. Первая группа пациентов получала только симптоматическую терапию гриппа и ОРВИ, соответствующую стандартам оказания медицинской помощи, без использования противовирусных средств и/или иммуномодуляторов (группа сравнения, $n=31$); вторая группа в составе комплексного лечения получала противовирусный препарат Кагоцел в соответствии с инструкцией (основная группа; $n=95$). При включении в исследование обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, срокам начала лечения ОРВИ, по тяжести клинической симптоматики гриппа и ОРВИ, а также по лечению СД (**табл. 1**).

Для лечения ОРВИ и гриппа каждому пациенту было назначено от 1 до 6 препаратов (1–5 в группе сравнения и 2–6 в основной группе). Без учета назначения Кагоцела 1–2 препарата для терапии ОРВИ получали 17 (54,8%) больных группы сравнения и 63 (66,3%) пациентов основной группы ($p>0,05$); 3 и более препаратов – 14 (45,2%) и 32 (33,7%), соответственно ($p>0,05$). Для коррекции гипертермии использовались нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, кетопрофен и др.) или анилины (чаще парацетамол), что потребовалось в 51 случае (40,5%): 32,2% пациентам группы сравнения и 43,2% пациентам из группы Кагоцела ($p=0,284$). Коррекцию першения/болей в горле и осиплости 11,9% ($n=15$) больных (9,7% группы сравнения и 12,6% в основной группе; $p>0,05$) проводили с помощью противомикробных препаратов для местного лечения заболеваний полости рта (хлоргексидин, гекзэтидин) и зева (амбазон, грамицидин, фузафунгин и др.). Чаще всего ($n=54$; 42,9%) врачи назначали противокашлевые и отхаркивающие средства (в 46,3% случаях основной и в 32,2% случаях группы сравнения; $p>0,05$). Проводимая терапия гриппа и ОРВИ представлена в **табл. 2**.

Таким образом, по назначению лекарств для коррекции симптомов гриппа и ОРВИ обе группы также были однородны.

Помимо этого больные на постоянной основе принимали и другие лекарственные средства в связи с коморбидной для СД патологией. Чаще всего пациенты страдали артериальной гипертензией, для лечения которой принимали препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (в основном применяли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) – 47 (37,3%); реже использовались

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

Контактная информация:

Силина Екатерина Владимировна – д.м.н., проф. каф. патологии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(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=31)	Кагоцел (n=95)	p	Всего (n=126)
Пол:				
мужчины	11 (35,5)	24 (25,3)	0,272	35 (27,8)
женщины	20 (64,5)	71 (74,7)		91 (72,2)
Возраст, годы:				
<30	2 (6,5)	3 (3,2)	0,324	5 (4,0)
30–40	3 (9,7)	1 (1,1)		4 (3,2)
41–50	2 (6,5)	8 (8,4)		10 (7,9)
51–60	9 (29,0)	30 (31,6)		39 (31,0)
61–70	9 (29,0)	37 (38,9)		46 (36,5)
>70	6 (19,4)	16 (16,8)		22 (17,5)
Лечение ОРВИ:				
с 1–2-х суток	18 (58,1)	58 (61,1)	0,464	76 (60,3)
с 3-х суток и позже	13 (41,9)	37 (38,9)		50 (39,7)
<i>Клиническая картина при включении в исследование, на 1-е сутки обращения</i>				
Озноб:				
нет	6 (19,4)	38 (40,0)	0,106	44 (34,9)
средней степени	19 (61,3)	45 (47,4)		64 (50,8)
тяжелой степени	6 (19,4)	12 (12,6)		18 (14,3)
Слабость:				
нет	0	2 (2,1)	0,315	2 (1,6)
средней степени	16 (51,6)	60 (63,2)		76 (60,3)
тяжелой степени	15 (48,4)	33 (34,7)		48 (38,1)
Боли в мышцах/суставах:				
нет	5 (16,1)	24 (25,3)	0,248	29 (23,0)
средней степени	16 (51,6)	53 (55,8)		69 (54,8)
тяжелой степени	10 (32,3)	18 (18,9)		28 (22,2)
Ринит:				
нет	13 (41,9)	30 (31,6)	0,447	43 (34,1)
средней степени	16 (51,6)	53 (55,8)		69 (54,8)
тяжелой степени	2 (6,5)	12 (12,6)		14 (11,1)
Першение/зуд в горле:				
нет	8 (25,8)	27 (28,4)	0,883	35 (27,8)
средней степени	21 (67,7)	60 (63,2)		81 (64,3)
тяжелой степени	2 (6,5)	8 (8,4)		10 (7,9)
Кашель:				
нет	11 (35,5)	34 (35,8)	0,983	45 (35,7)
средней степени	13 (41,9)	41 (43,2)		54 (42,9)
тяжелой степени	7 (22,6)	20 (21,1)		27 (21,4)
Склерит/конъюнктивит:				
нет	20 (64,5)	77 (81,0)	0,121	97 (77,0)
средней степени	8 (25,8)	15 (15,8)		23 (18,2)
тяжелой степени	3 (9,7)	3 (3,2)		6 (4,8)
Головная боль:				
нет	3 (9,7)	6 (6,3)	0,373	9 (7,1)
средней степени	18 (58,1)	68 (71,6)		86 (68,3)
тяжелой степени	10 (32,3)	21 (22,1)		31 (24,6)
Температура тела, °C:				
<37	0	1 (1,1)	0,105	1 (0,8)
37–38	15 (48,4)	65 (68,4)		80 (63,5)
38–39	16 (51,6)	27 (28,4)		43 (34,1)
>39	0	2 (2,1)		2 (1,6)
Лечение СД:				
инсулины	1 (3,2)	2 (2,1)	0,331	3 (2,4)
бигуаниды	14 (45,2)	57 (60,0)		71 (56,3)
производные сульфонилмочевины	13 (41,9)	24 (25,3)		37 (29,4)
комбинированная терапия	3 (9,7)	12 (12,6)		15 (11,9)

Таблица 2. Терапия гриппа и ОРВИ, *n* (%)

Код АТХ	Группа препаратов	Группа сравнения (<i>n</i> =31)	Кагоцел (<i>n</i> =95)	<i>P</i>	Всего (<i>n</i> =126)
A01AB	Противомикробные препараты для местного лечения заболеваний полости рта (хлоргексидин, гексэтидин)	1 (3,2)	2 (2,1)	0,575	3 (2,4)
M01A	Нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, кетопрофен и др.)	7 (22,6)	12 (12,6)	0,179	19 (15,1)
N02BE	Анилины (парацетамол)	3 (9,7)	29 (30,5)	0,021	32 (25,4)
R01A	Назальные препараты для местного применения	4 (12,9)	23 (24,2)	0,183	27 (21,4)
R02A	Препараты для лечения заболеваний горла (амбазон, грамицидин, фузафунгин)	2 (6,5)	10 (10,5)	0,503	12 (9,5)
R03	Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	3 (9,7)	5 (5,3)	0,382	8 (6,3)
R05	Отхаркивающие и противокашлевые препараты	10 (32,2)	44 (46,3)	0,170	54 (42,9)
S01	Препараты для лечения заболеваний глаз	0	1 (1,1)	0,566	1 (0,8)

Таблица 3. Динамика клинической картины ОРВИ и гриппа во время 2-го и 3-го визитов, *n* (%)

Симптомы	Группа	Отсутствие симптомов	Тяжесть симптомов	
			средней степени	тяжелой степени
Визит 2				
Гипертермия	Сравнение	7 (22,6)	22 (71,0)	2 (6,5)
	Кагоцел	32 (33,7)	62 (65,3)	1 (1,1)
Головная боль*	Сравнение	9 (29,0)	20 (64,5)	2 (6,5)
	Кагоцел	51 (53,7)	42 (44,2)	2 (2,1)
Озноб	Сравнение	26 (83,9)	5 (16,1)	0
	Кагоцел	87 (91,6)	7 (7,7)	1 (1,1)
Слабость*	Сравнение	1 (3,2)	28 (90,3)	2 (6,5)
	Кагоцел	21 (22,1)	67 (70,5)	7 (7,4)
Боль в мышцах/ суставах	Сравнение	15 (48,4)	14 (45,2)	2 (6,5)
	Кагоцел	60 (63,2)	33 (34,7)	2 (2,1)
Ринит	Сравнение	17 (54,8)	13 (3,2)	1 (3,2)
	Кагоцел	39 (41,1)	55 (57,9)	1 (1,1)
Першение в горле	Сравнение	22 (71,0)	9 (29,0)	0
	Кагоцел	69 (72,6)	24 (25,3)	2 (2,1)
Кашель	Сравнение	8 (25,8)	20 (64,5)	3 (9,7)
	Кагоцел	32 (33,7)	54 (56,8)	9 (9,5)
Склерит, конъюнктивит*	Сравнение	24 (77,4)	7 (22,6)	0
	Кагоцел	87 (91,6)	8 (8,4)	0
Визит 3				
Гипертермия	Сравнение	28 (90,3)	3 (9,7)	0
	Кагоцел	92 (96,8)	3 (3,2)	0
Головная боль*	Сравнение	25 (80,6)	6 (19,4)	0
	Кагоцел	90 (94,7)	5 (5,3)	0
Озноб	Сравнение	31 (100)	0	0
	Кагоцел	95 (100)	0	0
Слабость*	Сравнение	13 (41,9)	18 (58,1)	0
	Кагоцел	70 (73,7)	25 (26,3)	0
Боль в мышцах/ суставах	Сравнение	29 (93,5)	2 (6,5)	0
	Кагоцел	95 (96,8)	3 (3,2)	0
Ринит	Сравнение	28 (90,3)	3 (9,7)	0
	Кагоцел	90 (94,7)	5 (5,3)	0
Першение в горле	Сравнение	31 (100)	0	0
	Кагоцел	95 (100)	0	0
Кашель	Сравнение	23 (74,2)	8 (25,8)	0
	Кагоцел	73 (76,8)	22 (23,2)	0
Склерит, конъюнктивит	Сравнение	31 (100)	0	0
	Кагоцел	95 (100)	0	0

Примечания. * – различие между группами при $p < 0,05$. Температура тела abs – до 37 °С, средней степени тяжести – 37–37,9 °С, тяжелой – ≥ 38 °С.

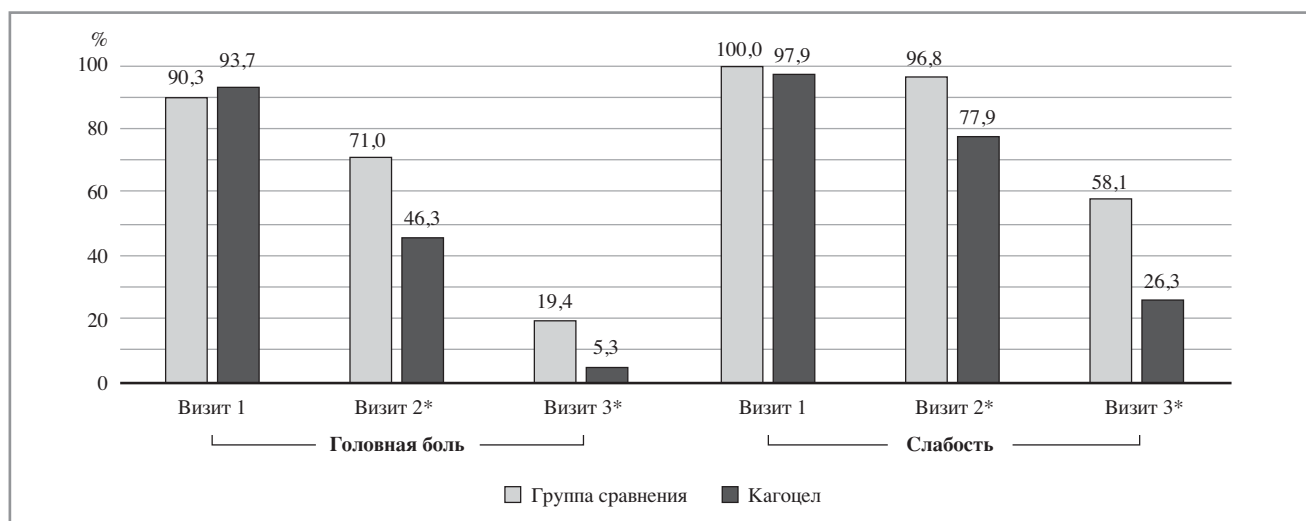


Рис. 1. Динамика частоты выявления головной боли и слабости у пациентов обеих групп.

* – различие между группами при $p < 0,05$; критерий χ^2 .

бета-адреноблокаторы ($n=14$; 11,1%), блокаторы медленных кальциевых каналов ($n=14$; 11,1%) и диуретики ($n=10$; 7,9%).

Согласно протоколу исследования осуществлялось три визита пациентов к врачу, в среднем (медиана) 2-й визит проводился через 4 [3; 5] сут после 1-го, 3-й визит – через 7 [6; 8] дней. При осмотре пациентов во время каждого визита оценивались синдром интоксикации (лихорадка, озноб, головная боль, общая слабость, миалгии/артралгии) и симптомы катарально-респираторного синдрома (ринит, кашель, першение/зуд в горле, склерит/конъюнктивит), качественно кодируемые в трех вариантах: 1 – отсутствие симптомов, 2 – выраженность легкой или средней степени тяжести, 3 – выраженность тяжелой степени тяжести. Также оценивалась общая тяжесть заболевания. Тяжелым считалось заболевание при наличии двух и более выраженных симптомов. Отсутствие всех симптомов означало полное выздоровление. Проводилась оценка назначенной 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 представлена в виде частот (абс., %), количественных – медианы (Me), среднее \pm стандартное отклонение, а также нижнего и верхнего квартилей (межквартильный интервал – [25-й; 75-й перцентили]) в случае, когда параметр имел далекую от нормального функцию распределения. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат, анализ таблиц сопряженности).

Результаты

Зарегистрирован положительный эффект от назначения противовирусной терапии на динамику клинической картины гриппа и других ОРВИ, что выражалось в более быстром регрессе и интоксикационного, и катарально-респираторного синдромов. Уже к моменту 2-го визита головную боль выявляли в 46,3% случаев в основной группе и в 71,0% случаев

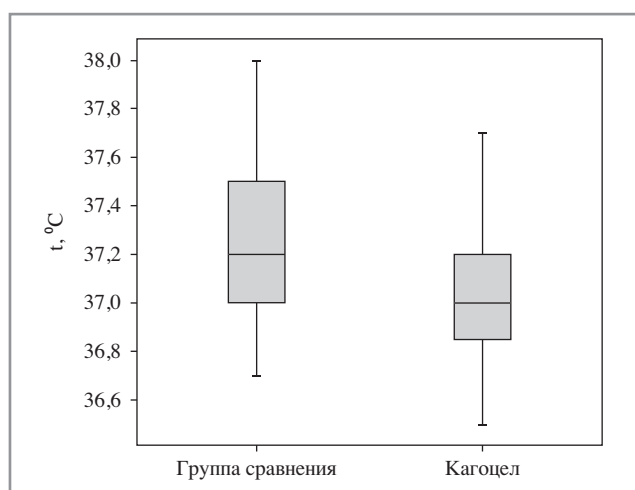


Рис. 2. Температура тела на 2-м визите у пациентов обеих групп.

$p < 0,05$; критерий Манна–Уитни.

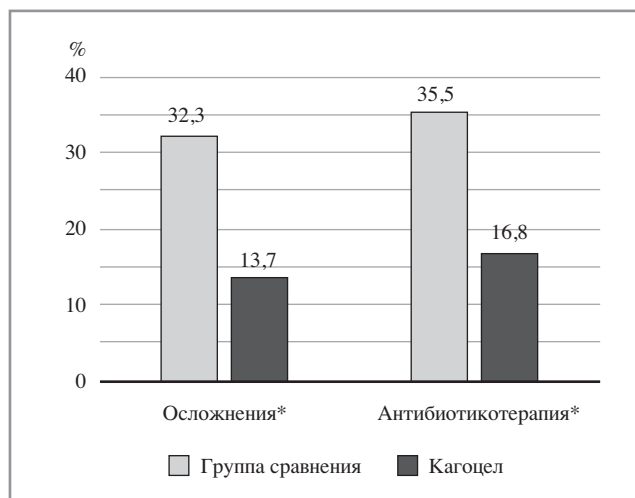


Рис. 3. Частота выявления бактериальных осложнений и назначения системных антибиотиков при лечении ОРВИ пациентам с СД в обеих группах.

* – различие между группами при $p < 0,05$; критерий χ^2 .

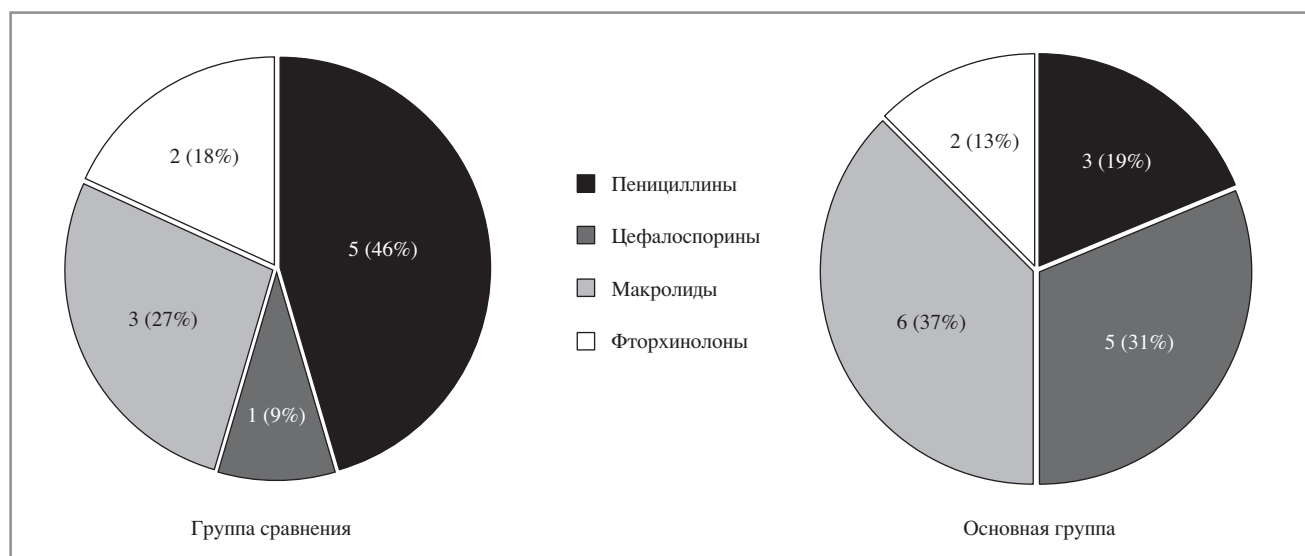


Рис. 4. Спектр применяемой антибиотикотерапии у пациентов обеих групп, n (%). $p > 0,05$.

в группе сравнения (в 1,53 раза больше; $p < 0,05$), слабость – в 77,9 и 96,8% случаев (в 1,53 раза больше; $p < 0,05$), соответственно, склерит и/или конъюнктивит – у 8,4% пациентов, получавших Кагоцел, и у 22,6% больных группы сравнения (в 2,69 раза больше; $p < 0,05$). Кроме того, зарегистрирован позитивный эффект Кагоцела на регресс таких симптомов, как гипертермия, озноб, боли в мышцах и/или суставах и кашель. Так, озноб на этапе второго визита продолжал беспокоить 8,4% пациентов основной группы и 16,1% (в 1,92 раза больше) пациентов группы сравнения, гипертермия выше 37°C – 66,3 и 77,4%, соответственно, миалгии или артралгии – 36,8 и 51,6% (в 1,40 раза больше), кашель – 66,3% в группе Кагоцела и 74,2% (в 1,19 раза выше) в группе сравнения (табл. 3).

Таким образом, назначение Кагоцела сопровождалось уменьшением всех симптомов гриппа и ОРВИ, при этом наиболее яркая позитивная динамика, отражающая пользу назначения Кагоцела больным СД, зарегистрирована при таких симптомах гриппа и ОРВИ, как общая слабость и головная боль, которые при 1-м визите к врачу диагностированы у 90–100% пациентов. Доля пациентов группы сравнения, жалующихся на головную боль, регрессировала относительно 1-го визита на 19,3% на этапе «Визит 2» и на 70,9% на этапе «Визит 3»; в основной группе – соответственно на 47,4% (в 2,5 раза больше; $p < 0,05$) и на 88,4% (в 1,3 раза больше; $p < 0,05$). Частота выявления слабости в группе сравнения уменьшилась по сравнению с исходными данными ко 2-му визиту на 3,2%, к 3-му визиту – на 41,9%, в группе Кагоцела – на 20,0% (в 6,3 раза больше, чем в группе сравнения; $p < 0,05$) на этапе «Визит 2» и на 71,6% (в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения; $p < 0,05$) на этапе «Визит 3» (рис. 1).

Температура тела во время 2-го визита в группе пациентов, получавших Кагоцел, в среднем составила $37,08 \pm 0,37^\circ\text{C}$ (Me – $37,0^\circ\text{C}$), в группе сравнения – $37,29 \pm 0,49^\circ\text{C}$ (Me – $37,2^\circ\text{C}$); установленное различие является статистически достоверным (рис. 2). Во время 3-го визита различий по показателю температуры тела не зарегистрировано, однако гипертермия в группе сравнения встречалась в три раза чаще, чем в группе Кагоцела.

У 23 (18,3%) больных развились осложнения, требующие назначения системных антибиотиков, а в 27 случаях (21,4%) данные назначения были зарегистрированы (пени-

циллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны). Подчеркнем, что частота бактериальных осложнений и частота назначения антибиотикотерапии пациентам с СД оказалась в 2,20 и в 2,30 раза больше, соответственно, чем в общей когорте пациентов исследования FLU-EE, включавшей 18 946 человек, у которых частота назначения системных антибиотиков составила 9,3%, а частота развития бактериальных осложнений – 8,3% [20, 21]. Это свидетельствует о том, что у пациентов с СД течение ОРВИ проходит тяжелее, чем у пациентов без данной патологии, что делает необходимым внимательное изучение анамнеза и лечения таких пациентов.

Назначение противовирусного препарата Кагоцел заболевшим ОРВИ пациентам с СД отразилось на сокращении бактериальных осложнений на 58%, общее число которых составило 23 (18,3%), в том числе 13 (13,7%) – в основной группе и 10 (32,3%) – в группе сравнения, что в 2,36 раза больше ($p < 0,05$). Параллельно с этим установлено уменьшение частоты назначения антибактериальных препаратов для системного использования. Всего 27 пациентам (21,4%) врачи назначали системные антибиотики, это в 1,17 раза больше частоты зарегистрированных бактериальных осложнений. Антибиотики были применены у 16 (16,8%) больных, получавших Кагоцел, и у 11 (35,5%) больных группы сравнения, что в 2,11 раза больше ($p < 0,05$; рис. 3).

Анализ антибактериальных препаратов, применяемых для лечения в обеих группах, не выявил межгрупповых различий (рис. 4), при этом увеличение частоты антибиотикотерапии в группе сравнения произошло в основном за счет более частого назначения пенициллинов широкого спектра действия. Чаще всего применяли макролиды (J01F по коду АТХ, $n=9$; 7,1%, в том числе 3 (9,7%) в группе сравнения и 6 (6,3%) в основной группе; $p > 0,05$). Пенициллины (J01CA по коду АТХ) назначены 8 пациентам (6,4%): 5 (16,1%) в группе сравнения и 3 (3,2%) в основной группе ($p < 0,05$). Цефалоспорины (J01DD) назначали 6 пациентам (4,8%) (1 (3,2%) в группе сравнения и 5 (5,3%) в основной группе; $p > 0,05$). Реже всего применяли фторхинолоны (J01MA по коду АТХ; $n=4$; 3,2%; в том числе 2 пациентам (6,5%) группы сравнения и 2 пациентам (2,1%), получавшим Кагоцел; $p > 0,05$).

Важность максимально раннего обращения пациентов за медицинской помощью и, соответственно, раннее начало

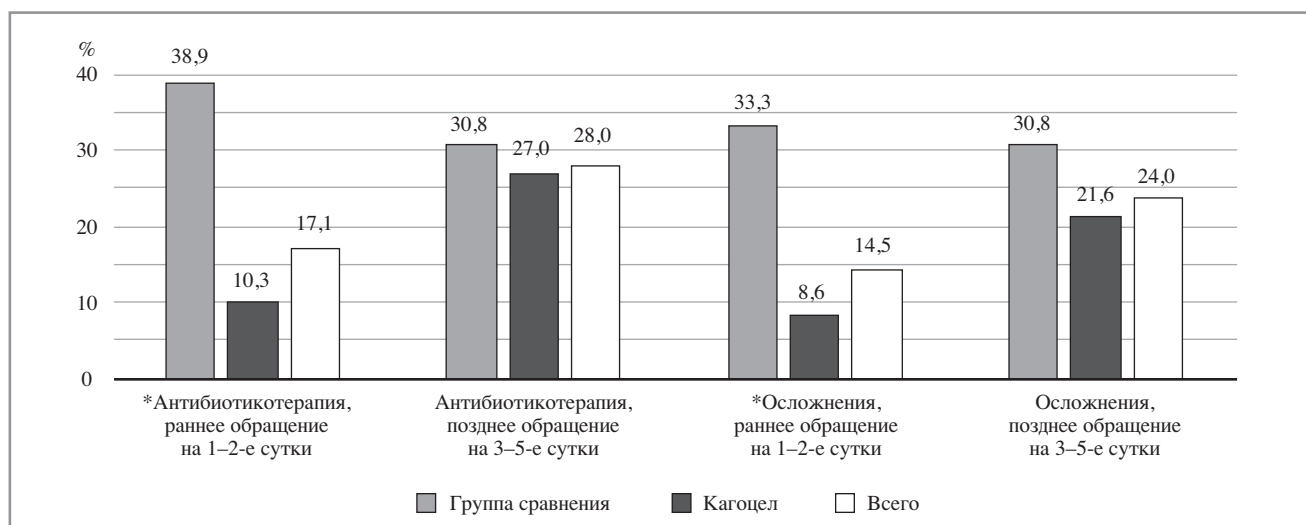


Рис. 5. Частота (%) бактериальных осложнений ОРВИ и частота назначения системных антибиотиков в группах пациентов, принимавших и не принимавших Кагоцел, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки.

* – различие между группами при $p < 0,05$; критерий χ^2 .

патогенетически обоснованной терапии ОРВИ подтверждается увеличением частоты развития бактериальных осложнений и ростом применения системных антибиотиков по мере увеличения сроков терапии от начала возникновения клинических признаков ОРВИ. При раннем обращении, в течение первых 48 ч заболевания, зарегистрировано 14,5% (11 из 76) случаев осложнений, требующих назначения антибиотиков, в то время как при позднем обращении за квалифицированной медицинской помощью, частота осложнений увеличилась в 1,66 раза – до 24,0% (12 из 50). Аналогичным образом возросла частота применения антибиотиков с 17,1% ($n=13$) при раннем начале лечения до 28,0% ($n=14$) – при запоздалом.

Применение противовирусной терапии позитивно отразилось на сокращении осложнений ОРВИ, требующих назначения антибиотиков, главным образом, при раннем обращении пациентов за медицинской помощью (8,6% в основной группе, 33,3% в группе сравнения, что в 3,87 раза больше; $p < 0,05$). Это сопровождалось уменьшением на 74% частоты назначения системной антибиотикотерапии в группе пациентов, получавших Кагоцел (10,3% против 38,9%, что в 3,78 раза больше; $p < 0,05$). При позднем обращении в основной группе установлена тенденция к снижению частоты осложнений с 30,8 до 21,6%, а также к снижению назначения антибиотикотерапии с 30,8 до 27,0% (рис. 5).

Ко времени третьего визита выздоровели 51,6% ($n=65$) заболевших, у 48,4% пациентов ($n=61$) к концу исследования оставалась симптоматика ОРВИ разной степени выраженности. В группе сравнения частота выздоровлений составила 32,3% ($n=10$), в группе пациентов, получавших Кагоцел, – 57,9% ($n=55$). Таким образом, назначение противовирусной терапии сопровождалось увеличением частоты случаев полного выздоровления в среднем к 7-м суткам

в 1,79 раза ($p=0,014$). К концу исследования три и более клинических симптомов ОРВИ зарегистрированы в 13,7% случаев в основной и в 35,5% случаев в группе сравнения, что в 2,58 раза больше ($p < 0,05$). Таким образом, применение Кагоцела способствовало улучшению исхода заболевания и сокращению сроков выздоровления (табл. 4).

Подчеркнем, что каких-либо нежелательных явлений и/или осложнений, связанных с применением препарата Кагоцел, зарегистрировано не было, что указывает на высокую безопасность его применения.

Обсуждение

Выполненное исследование показало, что течение гриппа и других ОРВИ на фоне СД проходит тяжелее по сравнению с пациентами, у которых отсутствует данная патология. У больных СД по сравнению с общей популяцией наблюдалось повышение частоты развития бактериальных осложнений в 2,2 раза, увеличение частоты применения системных антибиотиков в 2,3 раза. Утяжеление процесса выздоровления связано с депрессией иммунитета, одной из причин которой является нарушение кровоснабжения иммунокомпетентных органов вследствие наличия эндотелиальной дисфункции и поражения микро- и макрососудистого русла у больных СД, с развитием коморбидных сосудистых патологий, в частности, стойкой артериальной гипертензии, которая присутствовала у 65% включенных в работу пациентов. В связи с этим назначение индукторов интерферонов, обладающих иммунокорректирующим эффектом и стимулирующих образование эндогенных интерферонов в физиологических, достаточных для достижения терапевтического эффекта дозах, что приводит к синтезу цитокинов и сигнальных молекул, работающих по каскадному механизму

Таблица 4. Исход гриппа и других ОРВИ у пациентов обеих групп, n (%)

Исход	Группа сравнения	Кагоцел	Всего
Выздоровление ко 2-му визиту	0	1 (1,1)	1 (0,8)
Выздоровление ко 2–3-му визиту	10 (32,3)	54 (56,8)	64 (50,8)
Один-два симптома легкой и средней степени выраженности	10 (32,3)	27 (28,4)	37 (29,4)
Не выздоровели	11 (35,5)	13 (13,7)	24 (19,0)

$p < 0,05$; χ^2

и в результате элиминирующих из организма вирус, является обособленным.

Именно к таким препаратам относится противовирусное средство Кагоцел. Подтверждением его эффективности для лечения гриппа и других ОРВИ у пациентов с СД стало улучшение течения и исхода ОРВИ. Так, установлен положительный эффект от назначения Кагоцела на динамику клинической картины ОРВИ, заметный уже ко 2-му визиту. Назначение Кагоцела сопровождалось улучшением всех симптомов гриппа и ОРВИ (гипертермия, озноб, склерит/конъюнктивит, боли в мышцах/суставах, кашель), но наиболее яркая позитивная динамика, отражающая пользу назначения Кагоцела больным с СД, зарегистрирована по таким симптомам, как общая слабость (частота выявления которой при отсутствии противовирусной терапии отмечалась участниками в 1,24 раза чаще на 2-м визите и в 2,21 – на 3-м визите) и головная боль (участники исследования в группе сравнения предъявляли жалобы на данный симптом чаще в 1,53 раза на 2-м визите и в 3,66 раза на 3-м визите). Назначение Кагоцела привело к уменьшению числа осложнений, требующих назначения системных антибиотиков, на 58%, а также к сокращению частоты применения антибиотиков на 53%. Наиболее значимый эффект достигнут при раннем обращении (в первые 48 ч от начала заболевания). Однако и при запоздалом лечении также отмечена позитивная тенденция к сокращению частоты развития бактериальных осложнений. В итоге, применение противовирусного препарата Кагоцел способствовало сокращению сроков выздоровления и улучшению исхода заболевания, к увеличению в 1,79 раза случаев полного выздоровления – с 32,3 до 57,9%.

Заключение

Полученные данные об эффективности наряду с высоким уровнем безопасности позволяют рекомендовать использовать препарат Кагоцел в составе комплексного лечения гриппа и ОРВИ пациентам с СД.

Благодарности

Авторы статьи благодарят всех исследователей, принявших участие в программе «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной практике (FLU-EE)»: Айрумян С.А., Аюбян 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., Басков В.Л., Бахиян К.А., Беглиц 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., Вакула И.В., Васильева Т.В., Васина Е.М., Вахитова З.Р., Веденеева О.И., Векшина В.А., Виноградова Г.Н., Вишняков А.С., Воронюк Е., Вострухина М.Н., Вульфвич И.В., Вязанкина Ю.В., Гарибян А., Гаспарян Р.Г., Геворгян Ж.К., Гейсова Е.В., Герр И.Е., Гилмуллина Ф.С., Гоголадзе Н., Голованова Е.Е., Голованова Н.В., Горелова М.С.,

Горкавцева О.Ю., Гребельская Т.П., Грекова Л.И., Григорьева И.Г., Григорян М.Н., Григорян Н.А., Григорян Н.С., Грядева Л.Л., Гришина Е.В., Громацкий Е., Гроппа 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., Дгебуадзе Н., Девичина О.В., Дзадзамия Н., Добрынинский Д.А., Дюкова В.В., Еганян Г.А., Егиазарян Р.С., Егорова С.В., Ежова Г.Ю., Елисеенко Л.Ф., Жезлова Г.А., Жмуровская Т.Д., Завидей К., Завозина Л.А., Загребнева Н.И., Заерова Л.М., Закарян С.С., Закирова А.М., Залалов М.А., Замятина Л.Л., Захарова И.Г., Захарова О.С., Зограбян Д.А., Зоннова С.В., Игнатьева А.Л., Идрисов И.Р., Идрисова З.Д., Илуридзе Н., Ильин А.А., Ишимбаев 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., Колосовская А.А., Копысова Г.Н., Коробицына О.А., Корсантия Б.М., Костарев О.В., Котикова Г.А., Круглова Н.В., Крячко Е.Г., Кспоян С.Т., Кудрякова Н.А., Кудряшова Н.О., Кузнецова С.М., Кузьмина Н.И., Кулиббетова Л.А., Кутян Т.А., Кушникова А.Р., Ларина В.К., Левова О.Н., Левченко Г.И., Ломжева Л.М., Лукина Н.Ф., Лунзул, Львова С.М., Мальхина В.А., Мальшова А., Мананова А.Н., Манукян А.К., Маринюк 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., Накуодивили Е., Насртдинов Р.Р., Насстас И., Нахпетян М.М., Никулина И.В., Новак В., Новак Л., Нургалева Л.А., Оганисян Н.Р., Одинцова 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., Паракшина В.В., Печерская М.Н., Пирицхелаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О.Ю., Полторацкая Е.В., Полякова Л.Г., Попова О.А., Прокудина И.А., Пригунова Т.С., Пустынская М.С., Раменская Т.Е., Распов А.С., Рубенкова А.А., Руснак А., Руснак О., Рыбичкая 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., Сикорская 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., Софин А.Б., Стефанко О.М., Стульникова О.В., Сырбу В., Таболина Е.Е., Тадевосян Л.К., Татаренко Е.М., Ташикин Л., Тернавский 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., Ушатый А.А., Фазылов В.Х., Федотова Н.В., Федотова О.П., Филипенко С.С., Хартукова С.Ю., Харченко О.А., Хачатрян С.Ю., Хведьнич А.С., Хотеенкова Н.В., Храброва С.Л., Царева Т.В., Черневская Т., Чернышева М.В., Шакирова В.Г., Шевченко С.Б., Шмидько С.В., Шуликина О.В., Яким Л.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of worldwide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:25-32. doi: 10.1016/S1473-3099(01)00170-0
- Beck ET, Henrickson KJ. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Future Microbiol*. 2010;5:901-16. doi: 10.2217/fmb.10.48
- Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2010;8:1273-92. doi: 10.1586/eri.10.121
- Niederman MS, Krilov LR. Acute lower respiratory infections in developing countries. *Lancet*. 2013;381:1341-2. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62178-3
- Cui B, Zhang D, Pan H, Zhang F, et al. Viral etiology of acute respiratory infections among children and associated meteorological factors in southern China. *BMC Infect Dis*. 2015;15:124. doi: 10.1186/s12879-015-0863-6
- Liu T, Li Z, Zhang S, Song S, et al. Viral etiology of acute respiratory tract infections in hospitalized children and adults in Shandong Province, China. *Viral J*. 2015;12:168. doi: 10.1186/s12985-015-0388-z
- Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, et al. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Viral J*. 2016;13:39. doi: 10.1186/s12985-016-0493-7

8. Verani JR, McCracken J, Arvelo W, et al. Surveillance for hospitalized acute respiratory infection in Guatemala. *PLoS One*. 2013;8:e83600. doi: 10.1371/journal.pone.0083600
9. Tarnagda Z, Yougbare I, Ilboudo AK, et al. Sentinel surveillance of influenza in Burkina Faso: identification of circulating strains during 2010–2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:524-9. doi: 10.1111/irv.12259
10. Emukule GO, Khagayi S, McMorro ML, et al. The burden of influenza and RSV among inpatients and outpatients in rural western Kenya, 2009–2012. *PLoS One*. 2014;9:e105543. doi: 10.1371/journal.pone.0105543
11. Arango AE, Jaramillo S, Perez J, et al. Influenza-like illness sentinel surveillance in one hospital in Medellin, Colombia. 2007–2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9:1–13. doi: 10.1111/irv.12271
12. Polansky LS, Outin-Blenman S, Moen AC. Improved global capacity for influenza surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:993–1001. doi: 10.3201/eid2206.151521
13. Tempia S, Walaza S, Moyes J, Cohen AL, et al. Risk Factors for Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in South Africa, 2012–2015. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Feb 10;4(1):ofw262. doi: 10.1093/ofid/ofw262
14. Chittaganpitch M, Waicharoen S, Yingyong T, Praphasiri P, Sangkitporn S, Olsen SJ, Lindblade KA. Viral etiologies of influenza-like illness and severe acute respiratory infections in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jul;12(4):482-9. doi: 10.1111/irv.12554
15. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061. doi: 10.1136/bmj.f5061
16. Cohen AL, McMorro M, Walaza S, et al. Potential impact of co-infections and co-morbidities prevalent in Africa on influenza severity and frequency: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0128580. doi: 10.1371/journal.pone.0128580
17. Wen X, Huang Q, Tao H, Zou W, et al. Clinical characteristics and viral etiologies of outpatients with acute respiratory infections in Huzhou of China: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 8;19(1):32. doi: 10.1186/s12879-018-3668-6
18. Aburawi E, Liuba P, Pesonen E, Ylä-Herttuala S, Sjöblad S. Acute respiratory viral infections aggravate arterial endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2733-5. doi: 10.2337/diacare.27.11.2733
19. Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, Skakni L, et al. A Comparative Study of Clinical Presentation and Risk Factors for Adverse Outcome in Patients Hospitalised with Acute Respiratory Disease Due to MERS Coronavirus or Other Causes. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0165978. doi: 10.1371/journal.pone.0165978. eCollection 2016.
20. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Мальшев Н.А., Силина Е.В. и др. 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, et al. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2016;61(11-12):39-47 (In Russ.)].
21. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б. и др. 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, et al. 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
22. Силина Е.В., Шевченко С.Б., Мальшев Н.А., Егянян Г.А. и др. 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, et al. 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.)].
23. Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б. и др. 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, et al. 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). *Klinicheskaya Meditsina*. 2017;95(7):634-41 (In Russ.)]. doi: 10.18821k0023-2149-2017-95-7-634-641

Поступила 05.04.2019