

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.921.5-085.281.035

Ситников И.Г.¹, Фазылов В.Х.², Силина Е.В.³, Шевченко С.Б.³, Малышев Н.А.⁴,
Еганян Г.А.⁵, Гроппа Л.Г.⁶, Корсантия Б.М.⁷

ВЛИЯНИЕ СРОКОВ НАЧАЛА ТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГРИППА НА ДИНАМИКУ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE)

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

⁵Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения;

⁶Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану, Кишинев, Республика Молдова;

⁷Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташивили Тбилисского государственного медицинского университета, Тбилиси, Грузия.

Цель. Оценка влияния сроков начала противовирусной терапии при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппе на динамику клинических симптомов и исход заболевания.

Материал и методы. В международное открытое проспективное наблюдательное исследование включено 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет с клинически установленным диагнозом ОРВИ или гриппа. Часть пациентов (группа сравнения) получала симптоматическое лечение без использования противовирусных средств, другая группа (основная) в составе комплексного лечения получала в качестве этиотропной терапии противовирусный препарат кагоцел. В динамике осуществляли подробную оценку клинических симптомов, наличия бактериальных осложнений, частоты и эффективности назначенной лекарственной, в том числе антибактериальной, терапии, а также безопасности проводимого лечения.

Результаты. За медицинской помощью практически четверть (23,2%) пациентов с ОРВИ и гриппом обращаются не в первые 24–48 ч, а на 3-и сутки заболевания и позже. В клинической картине ОРВИ один из наиболее часто встречающихся симптомов в первые 24–48 ч от начала заболевания — гипертермия, которая при отсутствии адекватного лечения через 72 ч и позже сменяется нарастанием других симптомов: интоксикации кашля, тяжесть которого коррелирует с развитием бактериальных осложнений, чаще всего диагностируемых на 5-е сутки.

Назначение индуктора интерферонов кагоцела приводит к более быстрому, чем в группе сравнения, восстановлению нормальной температуры тела вне зависимости от сроков назначения препарата (как при раннем, так и при позднем назначении). Терапия, включающая кагоцел, сопровождается более значимым регрессом клинических симптомов заболевания уже на 2–3-и сутки лечения, сокращением частоты бактериальных осложнений с 13 до 7,9%. Частота случаев полного выздоровления к визиту 3 в группе сравнения составила 70,8%, в основной группе — 77,9%. Показана нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии при ОРВИ и гриппе (частота полного выздоровления снизилась на 6%), а также неоднозначность роли антибиотиков (при наличии осложнений и их применении полное восстановление было в 57,7% случаев, а при отказе от них — в 77,4%).

Заключение. Отсутствие противовирусного лечения при различных ОРВИ является ошибочной тактикой и способствует затяжному течению заболевания, развитию осложнений. Чем раньше начата противовирусная терапия, тем легче протекает заболевание, реже возникают осложнения, раньше наступает выздоровление. На когортной выборке показана эффективность назначения индуктора интерферонов как при раннем (24–72 ч от начала заболевания), так и при позднем (через 72 ч и позже) начале лечения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острая респираторная вирусная инфекция; грипп; гипертермия; противовирусная терапия; индуктор интерферонов; кагоцел; осложнения; антибиотики.

Для цитирования: Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Малышев Н.А., Еганян 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). *Клин. мед.* 2017; 95 (7): 634–641. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-7-634-641>

Для корреспонденции: Силина Екатерина Владимировна — д-р мед. наук, проф. кафедры патологии человека; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Sitnikov I.G.¹, Fazylov V.H.², Silina E.V.³, Shevchenko S.B.³, Malyshev N.A.⁴,
Yeganyan G.A.⁵, Groppa L.G.⁶, Korsantia B.M.⁷

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)

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵M. Heratsi Yerevan State Medical University, Armenia;

⁶Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Moldova;

⁷Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University, Georgia

Objective — assessment of the influence of the start time of antiviral therapy of acute respiratory viral infection (ARVI) and influenza on dynamics of clinical symptoms and outcome of the disease.

Material and methods. The data on 18,946 patients aged 18 to 93 years with previously established clinical diagnosis of ARVI or influenza were obtained and analyzed in the framework of an international multicenter open prospective observational study. The patients were divided into 2 groups: those in the control group received symptomatic treatment without the use of antiviral drugs and patients of group 1 (main group) were given the antiviral drug Kagocel as a component of combined therapy. The clinical symptoms, bacterial complications, efficacy and safety of prescribed therapy (including antibiotics) were assessed.

Results. About a quarter of patients (23.2%) with ARVI and influenza did not seek professional medical help within the first 24–48 hours after onset of the disease and started treatment on the 3rd day or later. The most common symptom of ARVI or influenza in the first 24–48 hours was hyperthermia that was followed during the next 72 hours or more (in the absence of adequate treatment) by other symptoms, such as coughing the severity of which correlated with the development of bacterial complications most often diagnosed on day 5. Administration of interferon inducer Kagocel resulted in faster normalization of body temperature than in the control group regardless of the time of onset of drug administration (both at early and late treatment start time). Therapy with Kagocel led to significant regression of the clinical symptoms of the disease as early as days 2 and 3 with the reduction of the frequency of bacterial complications from 13% to 7.9%. The frequency of complete recovery by the 3rd visit was 70.8% in the control group and 77.9% in the main group. The study demonstrated the inexpediency of prophylactic antibiotic treatment for ARVI and influenza (complete recovery rate decreased by 6%) as well as the ambiguity of positive antibiotic effects on the outcome of complications (complete recovery only in 57.7% cases vs 77, 4% in the absence of antibiotics).

Conclusion. The absence of antiviral treatment for ARVI and influenza is a wrong strategy leading to prolongation of the disease and increased frequency of complications. The earlier the antiviral treatment starts, the milder the symptom, the lower aggravation rate, and the earlier complete recovery. It was shown on a large cohort of patients that administration of antiviral drug Kagocel is effective in case of both the early (24–72 hours after the onset of the disease) and late (72 hours and later) beginning of the treatment.

Key words: acute respiratory viral infection; acute respiratory viral infection; influenza; hyperthermia; antiviral therapy; Kagocel; antibiotics; complications.

For citation: Sitnikov I.G., Fazylov V.H., Silina E.V., Shevchenko S.B., Malyshev N.A., Yeganyan G.A., Groppa L.G., Korsantia B.M. 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): 634–641. DOI <http://dx.doi.org/10.18821k0023-2149-2017-95-7-634-641>

For correspondence: Ekaterina V. Silina – MD, PhD, DSc, prof., Dpt. Human Pathology; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received 27.02.17

Accepted 28.03.17

Актуальность проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) обусловлена повсеместной их распространенностью, полиэтиологичностью, высокой контагиозностью и как следствие чрезвычайно высокими показателями заболеваемости. На долю гриппа и других ОРВИ приходится до 70% всех инфекционных заболеваний [1]. Заболеваемость ОРВИ и гриппом наиболее часто отмечается у детей, тем не менее у людей старше 18 лет симптомы ОРВИ могут возникать до 5 раз в год [2]. Осложнения ОРВИ могут послужить причиной летального исхода. Наибольшую опасность из более чем 200 различных возбудителей ОРВИ представляет вирус гриппа, смертность от которого в мире ежегодно составляет до 250 000 случаев [3–5].

Тактика лечения ОРВИ зависит от тяжести инфекционного процесса, формы заболевания, наличия осложнений и анамнеза больного. Основу терапии ОРВИ составляет патогенетическое и симптоматическое лечение. Этиотропная противовирусная терапия в настоящее время разработана исключительно против вирусов гриппа. Это ингибиторы активности ионных каналов вируса, формируемых белком М2 (производные адамантана — амантадин и ремантадин), и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [6].

Среди универсальных противовирусных средств выделяют препараты интерферона (природные интерфероны — человеческий лейкоцитарный интерферон, рекомбинантные препараты интерферонов — виферон, генферон, роферон, реаферон, липоферон), а также индукторы интерферонов (кагоцел, циклоферон, тилонон).

Интерфероны являются первой линией защиты клеток от вирусов, начиная функционировать раньше других факторов иммунитета. Их противовирусная активность связана с блокированием синтеза РНК/ДНК вирусов, а также белков их оболочки. В основе иммуномодулирующего эффекта интерферонов лежит их способность регулировать взаимодействие иммунных клеток путем регуляции экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости типа I на клеточных мембранах. Также обнаружена возможность прямой активации иммунокомпетентных клеток интерферонами. Интерфероны способствуют изменению топографии мембран клеток, препятствуя фиксации вируса и проникновению его в клетку [7, 8].

Более современными, чем препараты интерферонов, являются индукторы интерферонов, которые имеют близкие механизмы действия и спектр активности, однако отличаются некоторыми преимуще-

ствами. Они реже вызывают аллергические реакции, не способствуют образованию антител к интерферонам и вызывают пролонгированную продукцию интерферонов в организме, достаточную для развития адекватного иммунного ответа [9]. Образование эндогенных интерферонов при применении индукторов интерферонов более физиологично, чем введение экзогенных интерферонов, подавляющее выработку интерферонов организмом по механизму обратной связи [9—12]. Кроме того, индукторы интерферонов стимулируют противовоспалительную активность нейтрофилов и генерацию активных форм кислорода, повышая бактерицидные свойства крови и эффективность антибиотикотерапии.

Одним из таких индукторов интерферонов является лекарственный препарат кагоцел. Показано, что кагоцел повышает продукцию интерферонов в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, участвующих в ответе организма на внедрение вируса. В клинических исследованиях продемонстрированы безопасность кагоцела, отсутствие побочных реакций, токсического действия, подавления клеточного или гуморального иммунитета при применении препарата [11]. Показано, что профилактическое применение кагоцела снижает частоту развития симптомов ОРВИ, а при приеме в первые 3 суток заболевания препарат уменьшает тяжесть симптомов, частоту развития бронхообструкции и продолжительность инфекции. Уменьшается продолжительность курса антибиотикотерапии в случае развития бактериальных осложнений ОРВИ [13, 14].

С целью изучения течения клинической картины ОРВИ и гриппа в рутинной амбулаторной практике с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии проведено международное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» [14, 15]. Указанная работа является одним из этапов этого когортного исследования, цель которого — оценка эффективности применения индуктора интерферонов при лечении ОРВИ и гриппа в обычной клинической практике в зависимости от разных сроков начала терапии после появления первых симптомов заболевания.

Задачи настоящего исследования: 1) провести анализ клинической картины ОРВИ и гриппа у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки заболевания; 2) по данным визита 2, происходящего в разные сроки от дебюта заболевания, подробно изучить ежесуточную динамику клинической картины гриппа и ОРВИ; 3) установить частоту бактериальных осложнений ОРВИ и гриппа, а также частоту назначения системных антибиотиков, в том числе при разных сроках начала лечения; 4) оценить влияние индуктора интерферонов на динамику клинических симптомов ОРВИ и гриппа, а также на развитие бактериальных осложнений и частоту назначения системных антибиотиков, в том числе при раннем и позднем обращении

за медицинской помощью; 5) провести сравнительный анализ исхода заболевания к визиту 3 в зависимости от наличия осложнений, антибиотикотерапии и противовирусного лечения.

Материал и методы

В открытое наблюдательное когортное исследование включено 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет (средний возраст $42,7 \pm 15,1$ года, медиана 40 лет) с установленным клинически диагнозом ОРВИ и гриппа. В число пациентов вошли 10 861 (57,3%) женщина и 8085 (42,7%) мужчин, проходивших амбулаторное лечение в рамках рутинной практики в 262 лечебно-профилактических учреждениях России, Молдовы, Армении и Грузии.

При первом обращении (визит 1) повышение температуры тела регистрировали у 98,0% пациентов, слабость — у 95,4%, головную боль — у 79,9%, раздражение задней стенки глотки (зуд в горле) — у 79,6%, ринит — у 77,5%, боль в мышцах и/или суставах — у 76,9%, озноб — у 70,9%, кашель — у 58,6%. Склерит и/или конъюнктивит при включении в исследование регистрировали у 29,1% пациентов. Средняя температура тела популяции пациентов при визите 1 составила $37,85 \pm 0,50^\circ\text{C}$ (медиана $37,8^\circ\text{C}$ при межквартильном интервале $37,5/38,1^\circ\text{C}$, максимум $40,1^\circ\text{C}$).

В 1—2-е сутки с момента появления симптомов гриппа и ОРВИ обратились (раннее обращение, согласно протоколу исследования) за квалифицированной медицинской помощью 14 555 (76,8%) пациентов, в том числе зарегистрировано 7437 (39,3%) случаев обращения в 1-е сутки. На 3—7-е сутки (позднее обращение) обратился 4391 (23,2%) пациент.

В ходе исследования больные были разделены на группы в зависимости от назначенной противовирусной терапии. Одна группа пациентов получала только симптоматическую терапию (группа сравнения, $n = 1680$), другая группа в составе комплексного лечения получала препарат кагоцел ($n = 17266$) в соответствии с инструкцией (основная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и срокам обращения за медицинской помощью.

Заболевшие выполнили 3 визита к врачу, в среднем визит 2 происходил через 3 сут после визита 1 (межквартильный интервал 3/4), визит 3 — через 6 сут (межквартильный интервал 5/8). В настоящей работе подробно проанализирована динамика клинической картины гриппа и ОРВИ при визите 2, приходящем на 3—11-е сутки от дебюта заболевания. При каждом посещении осуществлялась оценка состояния пациентов с регистрацией клинических симптомов в трех качественных вариантах (1 — отсутствие симптомов, 2 — выраженность симптомов средней степени, 3 — выраженность симптомов тяжелой степени), выполнялась оценка назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценка осложнений, требующих назначения системных антибиотиков.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот, количественных — медиана (Me), среднее±стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартили в случае, когда параметр имел далекую от нормального функцию распределения. Нормальным считалось распределение, при котором критерий Колмогорова—Смирнова превышал 0,05. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения — критерий Краскела—Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения — критерий Фридмана. Количественные данные с нормальным распределением оценивали с помощью теста Стьюдента, а также теста Ньюмана—Кейлса для множественных сравнений. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона (анализ таблиц сопряженности).

Результаты

Анализ клинической картины ОРВИ и гриппа у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки, установил, что раньше всех за медицинской помощью обращались больные с высокой температурой тела (рис. 1). Пациентов с температурой тела 39°C и выше в 1-е сутки от начала заболевания было в 2,2 раза больше, чем на 2-е сутки, и в 4 раза больше, чем при позднем обращении — на 3—7-е сутки (4,9% против 2,2% на 2-е сутки, 1,2% на 3-и сутки, 1,4% позже 3-х суток; $p < 0,001$; критерий Краскела—Уоллиса). Высокой ($38\text{—}38,9^\circ\text{C}$) температура тела была у 28,0% пациентов в 1-е сутки заболевания, доля пациентов с гипертермией постепенно снижалась до 25,5% к 4—7-м суткам болезни. Пропорционально срокам заболевания повышалась и доля пациентов с фебрильной температурой тела (от 64,7 до 70,5%).

В то же время тяжесть проявления других регистрируемых и анализируемых клинических симптомов была более выраженной при позднем обращении (рис. 2). Так, при обращении к врачу на 3—7-е сутки заболевания тяжелая степень такого симптома, как слабость, регистрировалась в 1,12 раза чаще, чем при раннем обращении ($p < 0,01$), тяжелая степень озноба — в 1,12 раза чаще ($p < 0,05$), тяжелая степень головной боли — в 1,10 раза чаще ($p < 0,001$) тяжелая степень зуда в горле — в 1,21 раза чаще ($p < 0,01$). Максимальное

различие достигнуто по такому симптому, как кашель, который был тяжелым у 7,2% пациентов, обратившихся к врачу в 1—2-е сутки от момента возникновения клинической картины ОРВИ и гриппа, а при позднем обращении — у 11,1%, что в 1,54 раза больше ($p < 0,001$).

Иное разделение показало, что у больных, обратившихся к врачу в 1-е сутки заболевания, в большей степени выражена гипертермия, на 2—3-и сутки — озноб, слабость, боль в мышцах/суставах, головная боль, зуд в горле, склерит/конъюнктивит, ринит, на 4—7-е сутки — кашель.

Анализ основных симптомов ОРВИ и гриппа при визите 2 в зависимости от сроков после начала заболевания показал повышение частоты симптомов респираторной инфекции на 5-е сутки заболевания, что может быть связано с присоединением бактериальных осложнений именно в эти сроки на фоне ослабленного иммунитета и декомпенсации адаптационных механизмов. В группе сравнения частота выявляемости кашля возросла с 46% (на 4-е сутки) до 57,6% (на 5-е сутки; $p < 0,05$), гипертермии — с 76,8 до 81,1% на фоне отчетливой тенденции к росту таких симптомов интоксикации, как озноб (с 20,4 до 22,4%) и боль в мышцах и/или суставах (с 30,4 до 35,4%). Полученные данные могут служить основанием для повышенного внимания к пациентам, особенно из групп высокого риска, с проведением расширенного лабораторного анализа крови с целью своевременного выявления иммунодефицитных состояний и принятия соответствующих мер профилактики.

В ходе исследования установлено, что назначение гагоцела сопровождалось значительным регрессом всех изучаемых симптомов уже на 4-е сутки после их появления, т. е. через 2—3 сут приема препарата. По некоторым симптомам (гипертермия, головная боль и слабость) разница между группами отмечалась начиная с 3-х суток. Головная боль на 3, 4, 5, 6—7-е сутки

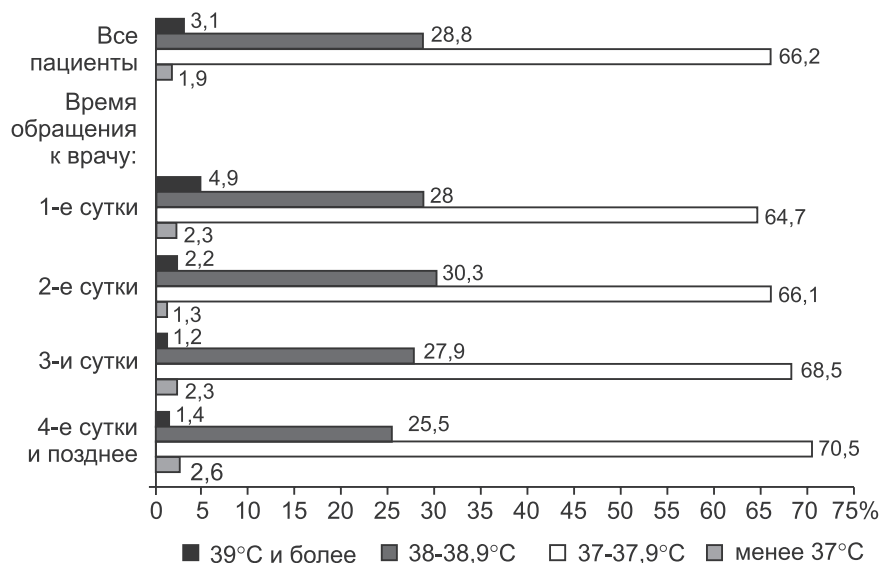


Рис. 1. Температура тела при 1-м визите у пациентов на 1, 2, 3 и 4—7-е сутки заболевания ($p < 0,001$; χ^2).

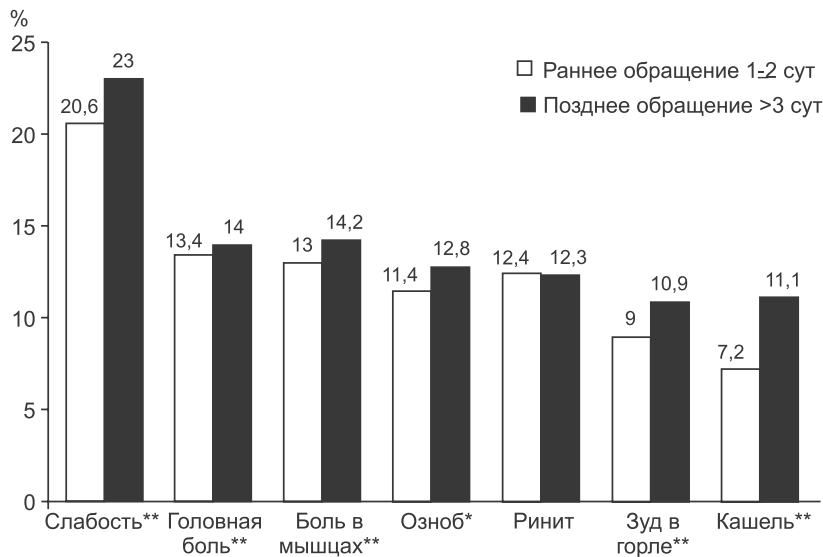


Рис. 2. Частота выявления клинических симптомов тяжелой степени и их отсутствие у пациентов с ОРВИ и гриппом при раннем (в 1—2-е сутки) и позднем (на 3-и сутки и позже) обращении к врачу после появления первых симптомов заболевания.

в группе сравнения выявлялась чаще в 1,29, 1,41, 1,53 и 1,58 раза соответственно ($p < 0,001$). Частота жалоб на озноб была сопоставимой на 3-и сутки, но в дальнейшем пациенты из группы сравнения чаще предъявляли жалобы на озноб: в 2,58 раза — на 4 сутки, в 1,56 раза — на 5-е сутки, в 3,01 раза на 6—7-е сутки ($p < 0,001$). Боль в мышцах в группе сравнения на 4, 5 и 6—7-е сутки регистрировалась чаще в 1,34, 1,43 и 2,11 раза соответственно ($p < 0,001$), слабость — в 1,20, 1,19 и 1,34 раза соответственно ($p < 0,001$), а склерит и/или конъюнктивит — в 1,53, 1,42 и 2,37 раза соответственно ($p < 0,01$). Кашель как наиболее яркий симптом бронхолегочного бактериального осложнения в группе сравнения встречался значительно чаще, чем в основной группе: на 3-и сутки — в 1,33 раза ($p < 0,001$), на 5-е сутки — в 1,20 раза ($p < 0,01$), на 6—7-е сутки — в 1,28 раза ($p < 0,001$).

Основной симптом гриппа и ОРВИ — гипертермия — в группе сравнения выявлялся достоверно чаще на 3—7-е сутки медицинского осмотра при визите 2 ($p < 0,001$): в 1,45 раза — на 3-и сутки, в 1,49 раза — на 4-е сутки, в 1,57 раза — на 5-е сутки, в 1,91 раза — на 6 и 7-е сутки (табл. 1).

Включение кагоцела в состав терапии ОРВИ и гриппа приводило к более быстрому, чем в группе сравнения, восстановлению нормальной температуры тела как при раннем, так и при позднем обращении за медицинской помощью (рис. 3, 4).

При раннем начале лечения средняя (медиана) температура тела в группе кагоцела на 3-и сутки регрессировала до $37,0^{\circ}\text{C}$ и не изменилась на 4-й день заболевания; на 5-е сутки она составила $36,9^{\circ}\text{C}$, а на 6—7-е сутки — $36,7^{\circ}\text{C}$. В группе сравнения тем-

пература тела в среднем (медиана) составила $37,2^{\circ}\text{C}$ на 3—5-е сутки, что в среднем на $0,2^{\circ}\text{C}$ выше, чем в основной группе. Нормализация температуры тела у большинства больных из группы сравнения даже при раннем начале лечения наступила лишь на 7-е сутки заболевания и позже. Следовательно, раннее применение индуктора интерферонов позволило в среднем на 2—3 сут уменьшить сроки гипертермии и другие клинические симптомы ОРВИ и гриппа.

При позднем начале лечения на 4-е сутки заболевания в группе сравнения средний показатель температуры тела составил $37,6^{\circ}\text{C}$, а в основной группе — $37,3^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$). В дальнейшем разница в $0,3^{\circ}\text{C}$ сохранялась на 5-е сутки и позже ($p < 0,05$), средняя температура тела ниже 37°C регистрировалась в основной группе на 6—7-е сутки (на 1—2 сут позже, чем при раннем начале лечения), однако в группе сравнения данные визита 2 не показали нормотермию даже на 8-е сутки

и позже. Это свидетельствует в пользу использования индукторов интерферонов даже при позднем обращении к врачу: применение интерферонов предотвращает осложнения и ускоряет выздоровление при осложненном течении.

Врачи-исследователи зарегистрировали требующие назначения антибиотиков осложнения в 7,9% случаев в основной группе ($n = 1361$) и в 13,0% случаев в группе сравнения ($n = 219$), что достоверно ($p < 0,001$) в 1,65 раза больше. Системные антибиотики были назначены в 1,51 раза чаще в группе сравнения (13,4%; $n = 225$), чем в основной группе (8,9%; $n = 1539$; $p < 0,001$), в преобладающем большинстве случаев указанные назначения были выполнены при визите 2.

Результаты исследования подтвердили, что позднее обращение за квалифицированной медицинской помощью и соответственно позднее начало адекватного лечения существенно повышает риск присоединения бактериальных респираторных осложнений. При раннем начале терапии (в 1—2-е сутки заболевания) частота назначения антибиотиков для системного использования составила 6,6% в группе пациентов, получавших кагоцел (873/13237), и 11,4% (150/1318) в группе сравнения, что достоверно ($p < 0,001$) в 1,73 раза больше. При

Таблица 1

Показатели гипертермии ($\geq 37^{\circ}\text{C}$), выявляемые при визите 2, в зависимости от терапии и сроков от начала заболевания

Пациенты	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки
Группа сравнения, n (%)	312 (81,7)	477 (76,8)	393 (81,1)	114 (71,4)	36 (63,2)
Основная группа, n (%)	2021 (55,6)	2833 (51,6)	2287 (51,5)	795 (37,3)	298 (33,1)
p (χ^2)	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Оригинальные исследования

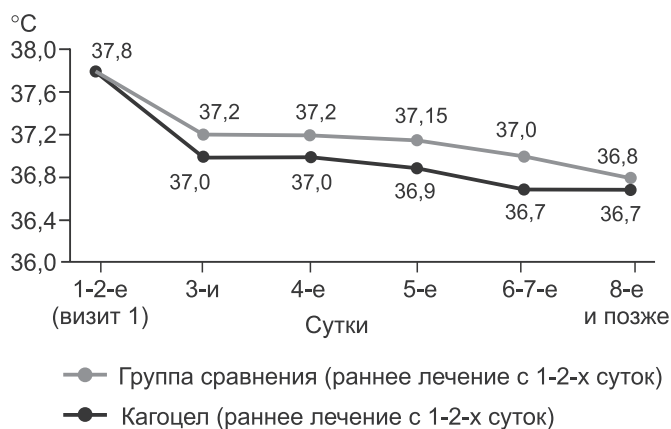


Рис. 3. Динамика температуры тела в исследуемых группах при раннем обращении за медицинской помощью.

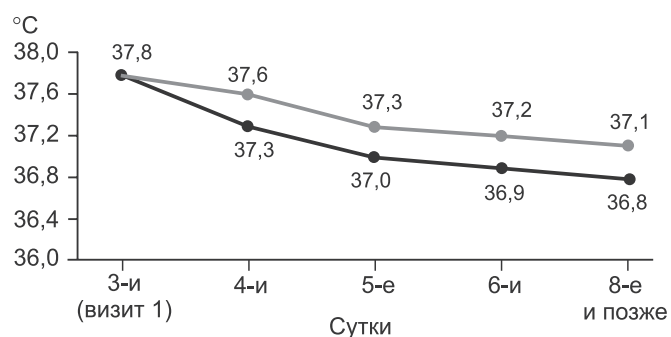


Рис. 4. Динамика температуры тела в исследуемых группах при позднем обращении за медицинской помощью.

позднем начале лечения (на 3—7-е сутки) в основной группе частота назначения антибактериальных препаратов повысилась до 16,5% (666/4029), а в группе сравнения — до 20,7% (75/362), т. е. была в 1,26 раза выше ($p < 0,05$; рис. 5). В итоге частота случаев полного выздоровления к конечной точке исследования (3-му визиту) в группе сравнения составила 70,8% ($n = 1190$), а в основной группе — 77,9% ($n = 13445$), что достоверно ($p < 0,001$), т. е. была в 1,10 раза выше.

Частота случаев полного выздоровления на фоне приема кагоцела достоверно повысилась не только среди пациентов, не имеющих осложнения гриппа и ОРВИ и не получавших системные антибиотики (с 76,2 до 79,2%; $p < 0,01$), но и среди пациентов, имеющих бак-

териальные осложнения и не получавших системные антибиотики (с 50 до 80,6%; в 1,61 раза; $p < 0,05$). Наиболее значительно повысилась частота случаев полного восстановления среди пациентов, у которых были выявлены бактериальные осложнения ОРВИ и гриппа и которым были назначены соответствующие антибиотики (с 34,8 до 61,5%, в 1,77 раза; $p < 0,001$).

Обращает на себя внимание снижение частоты случаев восстановления при назначении антибиотиков больным, не имеющим клинических признаков бактериальных осложнений, причем это наблюдалось в обеих группах, т. е. вне зависимости от характера и объема проводимой терапии. Это лишний раз подтверждает нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии пациентам с разными формами ОРВИ и гриппа (табл. 2).

Кроме того, среди 115 пациентов обеих групп, не получавших системные антибиотики, но имеющих осложнения (показания для их применения), полностью выздоровели к конечной точке исследования 77,4%, т. е. достоверно ($p < 0,05$) в 1,34 раза больше, чем среди 1465 (57,7%) пациентов, получавших антибиотики в связи с развитием бактериальных осложнений гриппа и ОРВИ.

Обсуждение

Таким образом, в ходе анализа полученных данных установлено, что наиболее часто встречающимся симптомом ОРВИ и гриппа, регистрируемым при визите 1 пациента к амбулаторному врачу, является гипертермия (частота проявления 98,0%) — средняя температура тела составила $37,85 \pm 0,50^\circ\text{C}$. Частыми симптомами также являются слабость — 95,4%, головная боль — 79,9%, зуд в горле — 79,6%, ринит — 77,5%, боль в мышцах и/или суставах — 76,9%, озноб — 70,9%, кашель — 58,6%, склерит и/или конъюнктивит — 29,1%. Выраженная гипертермия, являющаяся лидирующим симптомом различных форм ОРВИ и гриппа в первые 24—48 ч, при отсутствии лечения или при самолечении через 72 ч и позже сменяется нарастанием частоты проявления и тяжести других признаков, включая симптомы интоксикации (головная боль, озноб, боль в мышцах и/или суставах и др.), астению (слабость), а также кашель, который коррелирует с развитием бак-

Таблица 2

Исход ОРВИ и гриппа к моменту проведения визита 3 ($n = 18\ 946$)

Показатель	Выздоровление	Группа сравнения	Основная группа	Всего
Без осложнений и антибиотикотерапии ($n = 17\ 067$; $p = 0,003^*$), n (%)	Да	1099 (76,2)	12 382 (79,2)	13 481 (79,0)
	Нет	344 (23,8)	3242 (20,8)	3586 (21,0)
Без осложнений, но с антибиотикотерапией ($n = 299$; $p = 0,554$), n (%)	Да	13% (72,2)	206 (73,3)	219 (73,2)
	Нет	5 (27,8)	75 (26,7)	80 (26,8)
Осложнения и антибиотикотерапия ($n = 1465$; $p < 0,001^*$), n (%)	Да	72 (34,8)	774 (61,5)	846 (57,7)
	Нет	135 (65,2)	484 (38,5)	619 (42,3)
Осложнения без антибиотикотерапии ($n = 115$; $p = 0,027^*$), n (%)	Да	6 (50,0)	83 (80,6)	89 (77,4)
	Нет	6 (50,0)	20 (19,4)	26 (22,6)

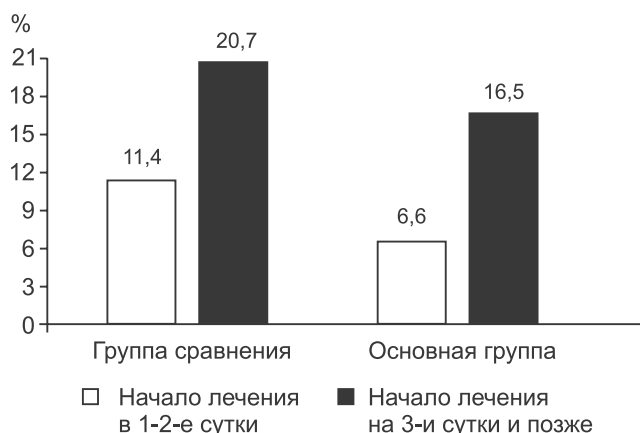


Рис. 5. Частота назначения системных антибиотиков в исследуемых группах в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью ($p < 0,05$).

териальных осложнений, чаще всего диагностируемых на 5-е сутки, что требует назначения системных антибактериальных препаратов. Следовательно, отсутствие этиотропного противовирусного лечения при ОРВИ является ошибочной тактикой и способствует развитию осложнений.

Проведенное исследование с участием большого числа пациентов показало, что позднее обращение за квалифицированной медицинской помощью и начало адекватного лечения более чем на 80% повышает риск бактериальных респираторных осложнений. Это лишний раз подчеркивает необходимость принятия адекватных медицинских мер в максимально короткие сроки, а также пагубную роль самолечения при гриппе и ОРВИ.

Применение индуктора интерферонов кагоцела сопровождается значительным регрессом всех изучаемых симптомов заболевания уже через 2—3 сут лечения. Назначение кагоцела в составе комплексного лечения гриппа и ОРВИ приводило к более быстрому восстановлению нормальной температуры тела как при раннем, так и при позднем обращении за медицинской помощью, причем в обоих случаях отмечалась нормотермия в среднем на 2—3 сут раньше, в том числе за счет сокращения частоты бактериальных осложнений в 1,65 раза (с 13 до 7,9%). В результате этого в 1,5 раза снижается потребность в назначении системных антибиотиков. Полученные данные позволяют говорить об эффективности препарата при различных ОРВИ, включая грипп, независимо от сроков заболевания.

Итоговый анализ исхода респираторных инфекций в зависимости от наличия осложнений, антибиотикотерапии и противовирусного лечения подтвердил, с одной стороны, эффективность назначения кагоцела, с другой — нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии при ОРВИ и гриппе (частота полного выздоровления к конечной точке исследования понизилась на 6%). Анализ случаев полного восстановления у пациентов, имеющих осложнения, поставил под сомнение однозначность положительной

роли антибиотиков, поскольку при их применении полное восстановление наступило в 57,7% случаях, а при отказе от них — в 77,4%. Последнее свидетельствует в пользу неоднозначности проблемы назначения антибактериальных лекарственных средств при вирусных респираторных заболеваниях, а также о целесообразности проведения исследований, направленных на объективизацию терапии при гриппе и ОРВИ с учетом результатов анализа «затраты—эффективность».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы статьи благодарят всех исследователей, принявших участие в наблюдательной 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., 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., 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., Гейисова Е.В., Герр И.Е., Гилмуллина Ф.С., Гогаладзе 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., Грядяева Л.Л., Гришина Е.В., Громацкий Е., Грушко В., Гукасян Н., Гульбина Е.Г., Гурьева Т.Н., Гусева И.Е., Давлетшина М.М., Давоян Т.З., Дарбинян С.В., Дашкевич О.В., Дгебуадзе Н., Девицына О.В., Дзадзамия Н., Добрынинский Д.А., Дюкова В.В., Егизарян 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., Залялов М.А., Замятина Л.Л., Захарова И.Г., Захарова О.С., Зограбян Д.А., Зонина 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., 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., Кулиметова Л.А., Кутян Т.А., Кушникова А.Р., Ларина В.К., Легова О.Н., Левченко Г.И., Ломжева Л.М., Лукина Н.Ф., Лунгу Л., Львова С.М., Малыгина В.А., Малышева А., Маннанова 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., Мындриян Ю., Назарова Т.А., Накудашвили Е., Насртдинов Р.Р., Настас И., Нахатян М.М., Никулина И.В., Новак В., Новак Л., Нургалеева Л.А., Оганисян Н.Р., Одицова 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., Папо-ян Ж., Парахина В.В., Печерская М.Н., Пирцхелаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О.Ю., Полторацкая Е.В., Полякова Л.Г., Попова О.А., Прокудина И.А., Прыгунова Т.С., Пустынская М.С., Раменская Т.Е., Распопов А.С., Рубенкова А.А., Руснак А., Руснак О., Рыбицкая Т.С., Рязанова Н.В., Саакян Л.Б., Савельева О.В., Савинкина Н.В., Семовских Н.А., Серикова С.П., Серо-бян С.С., Серякова И.В., Сикорская Л., Симонова А.В., Ситников И.Г., Слесарева Д.С., Смирнова В.В., Смоль Д., Соколова Е.И., Сокурова Г.А., Сорокина Э.А., Сосе-лия И., Софин А.Б., Стефанко О.М., Стульникова О.В., Сырбу В., Таболина Е.Е., Тадевосян Л.К., Татаренко Е.М., Ташник Л., Тернавский С.Н., Тетерина И.А., Тимофее-ва 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., Федотова Н.В., Федотова О.П., Филипен-ко С.С., Хартукова С.Ю., Харченко О.А., Хачатрян С.Ю., Хведынич А.С., Хотеевкова Н.В., Храброва С.Л., Царе-ва Т.В., Черневская Т., Чернышева М.В., Шакирова В.Г., Шмидько С.В., Шуликина О.В., Яким Л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышева О.Е. Применение рекомбинантного α -2b-интерферона в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. *Здоровье ребенка*. 2016; 6 (74): 69—73.
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect. Dis*. 2005; 5 (11): 718—25.
3. Крамарев С.А. Лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Рациональная фармакотерапия*. 2008; (3/2): 24—8.
4. ESWI (2013). The Third European Influenza Summit. Summit report s. May 2, 2013, Brussels. <http://www.flusummit.org/>
5. Богданова А.В., Самодова О.В., Рогущина Н.Л., Щепина И.В. Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор). *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (2): 5—9.
6. Сидорович О.И. Современные подходы к лечению и профилактике гриппа и ОРВИ у детей. *Медицинский совет, аллергология и иммунология*. 2014; 14: 14—7.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. М.; 2005.
8. Колобухина Л.В. Виферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ*. 2003; (5): 306.
9. Ершова И.Б., Косенко В.С., Осычнюк Л.М., Осипова Т.Ф., Моча-лова А.А. Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей. *Здоровье ребенка*. 2009; 2 (17): 20—3.
10. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010; (10): 66—9.
11. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium medicum*. 2005; 7 (10): 831—5.
12. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей* / Под ред. А.Г. Чучалина. М.; 2005.
13. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (1): 81—9.
14. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Мозина 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; (11): 61—8.
15. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев 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): 21—9.

REFERENCES

1. Chernysheva O.E. Application of a recombinant α -2b-interferon in treatment of sharp respiratory viral diseases at children. *Zdorov'e rebenka*. 2016; 6 (74): 69—73. (in Russian)
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect. Dis*. 2005; 5 (11): 718—25.
3. Kramarev S.A. Treatment of flu and acute respiratory viral infections at children. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2008; 3 (2): 24—8. (in Russian)
4. ESWI (2013). The Third European Influenza Summit. Summit report s. May 2, 2013, Brussels. <http://www.flusummit.org/> (accessed 15 February 2017)
5. Bogdanova A.V., Samodova O.V., Rogushina N.L., Shchepina I.V. Etiology of respiratory viral lower respiratory tract infections at children: current state of a problem (review). *Zhurnal infektologii*. 2016; 2 (8): 5—9. (in Russian)
6. Sidorovich O.I. Modern approaches to treatment and prevention of flu and SARS at children. *Meditsinskiy sovet, allergologiya i immunologiya*. 2014; (14): 14—7. (in Russian)
7. Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and their inductors (from molecules to drugs)*. Moscow: Geotar Meditsina; 2005. (in Russian)
8. Kolobukhina L.V. Viferon in treatment of acute respiratory viral infections. *RMZh*. 2003; (5): 306. (in Russian)
9. Ershova I.B., Kosenko V.S., Osychnyuk L.M., Osipova T.F., Mochalova A.A. Liposomnye of a form of interferon in pediatric practice at treatment of a SARS at children. *Zdorov'e rebenka*. 2009; 2 (17): 20—3. (in Russian)
10. Lytkina I.N., Malyshev N.A. Prevention and treatment of flu and acute respiratory viral infections among epidemiologically significant groups of the population. *Lechashchiy vrach*. 2010; (10): 66—9. (in Russian)
11. Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Modern approaches to increase in efficiency of therapy and prevention of flu and other acute respiratory viral infections. *Consilium medicum*. 2005; 10 (7): 831—5. (in Russian)
12. Chuchalin A.G. *Rational pharmacotherapy of diseases of respiratory organs: the management for the practicing doctors*. Moscow: Geotar-Media; 2013. (in Russian)
13. Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kladova O.V., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G. Clinical and preventive efficiency of the inductor of interferon at a SARS at children of younger preschool age. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 1 (9): 81—9. (in Russian)
14. Fazylov V.Kh., Sitnikov I.G., Malyshev N.A., Silina E.V., Shevchenko S.B., Eganyan G.A., Korsantiya B.M., Groppa L.G. The effect of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and the use of antibiotics for systemic use in patients with influenza and SARS (results international cohort observational studies). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61 (11—12): 21—9. (in Russian)
15. Fazylov V.Kh., Sitnikov I.G., Silina E.V., Shevchenko S.B., Mzhina L.N., Zamyatina L.L., Eganyan G.A., Groppa L.G., Korsantiya B.M. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; (11): 61—8. (in Russian)

кагоцел®
противовирусное средство

Работает

даже при запоздалом лечении!



Кагоцел® – выбор специалистов!¹

- **Кагоцел®** эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа.
- По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии противовирусный препарат **Кагоцел®** показал высокую эффективность вне зависимости от времени назначения терапии и тяжести течения ОРВИ и гриппа при высоком профиле безопасности².
- **Кагоцел®** быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- **Кагоцел®** входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести³.
- Профилактический 4-недельный курс приема **Кагоцела** способствует снижению частоты возникновения ОРВИ и гриппа в 3 раза, а также достоверно снижает число осложнений в 5 раз⁴.
- **Кагоцел®** имеет высокий профиль безопасности.

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2016 Кагоцел® – самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел® – лучший безрецептурный препарат. ² Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 68–75. ³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н. ⁴ Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66–69.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

