



Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых

Р.Ф. Хамитов¹, В.В. Никифоров^{2,6}, А.А. Зайцев^{3,5}, И.Н. Трагира⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

⁶Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность нового противовирусного препарата Рафамин, содержащего технологически обработанные аффинно очищенные антитела к интерферону γ , CD4, β_1 -домену молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и β_2 -микроглобулину главного комплекса гистосовместимости класса I, в лечении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), включая грипп, у взрослых.

Материалы и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование III фазы (2019–2020 гг.) включены 240 пациентов 18–70 лет с ОРВИ. Не включались беременные, пациенты, требующие госпитализации, с подозрением на бактериальную инфекцию. Рафамин/плацебо назначались с 1-х суток заболевания в течение 5 дней. Первичная конечная точка – время до разрешения симптомов ОРВИ (подтвержденной полимеразной цепной реакцией – ПЦР). Дополнительно оценивали тяжесть течения ОРВИ, доли пациентов с разрешением ОРВИ, с ухудшениями, частоту приема антипиретиков, время до разрешения симптомов ОРВИ (клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной).

Результаты. Среднее время до разрешения всех симптомов у пациентов с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) в группах Рафамина и плацебо составило $4,1 \pm 1,9$ [$4,0 \pm 1,9$] сут против $5,0 \pm 2,5$ [$5,0 \pm 2,5$] сут (данные ИТТ и [PP]-анализов соответственно; $p=0,0155$ [$p=0,0114$]). Длительность течения ОРВИ сокращалась на $0,89 \pm 2,23$ [$0,93 \pm 2,25$] сут. Показано преимущество Рафамина над плацебо на всем протяжении терапии по критерию «доли пациентов с разрешением ОРВИ» ($p=0,0014$ [$p=0,0005$]). По тяжести течения и частоте приема антипиретиков статистически значимых различий не достигнуто. Среди пациентов с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) частота осложнений составила 0 [0]% и 2,5 [2,8]% для групп Рафамина и плацебо, соответственно. Отмечены благоприятный профиль безопасности препарата (включая оценку частоты и тяжести нежелательных явлений) и высокая приверженность лечению.

Заключение. Рафамин способствует значительному, практически на сутки, уменьшению длительности течения ОРВИ, включая грипп.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, лечение, Рафамин, сокращение сроков заболевания

Для цитирования: Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. Терапевтический архив. 2022;94(1):. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection

Rustem F. Khamitov¹, Vladimir V. Nikiforov^{2,6}, Andrei A. Zaitsev^{3,5}, Irina N. Tragira⁴

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

⁵Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

⁶Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Хамитов Рустэм Фидлагиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»; гл. специалист эксперт-пульмонолог Управления здравоохранения по г. Казани. Тел.: +7(843)224-51-31; e-mail: rhamitov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8821-0421

Никифоров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП», гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Трагира Ирина Николаевна – рук. Центра общей инфектологии ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0001-6370-779X

✉ **Rustem F. Khamitov.** E-mail: rhamitov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8821-0421

Vladimir V. Nikiforov. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Andrei A. Zaitsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Irina N. Tragira. ORCID: 0000-0001-6370-779X

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Raphamin, containing technologically processed affinity-purified antibodies to interferon γ , CD4 receptor, β_1 domain of the major histocompatibility complex class II and β_2 microglobulin major histocompatibility complex class I in the treatment of acute respiratory viral infection (ARVI), including influenza, in adults.

Materials and methods. 240 patients 18–70 years old with ARVI were included in a phase III (2019–2020), randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pregnant women, patients with suspected bacterial infections were excluded from the study. Raphamin/placebo was prescribed for 5 days within 24 hours of the illness onset. Primary endpoint was a time to resolution of ARVI (Polymerase chain reaction – PCR-confirmed). Additionally, the severity of ARVI, proportion of patients with ARVI resolution/worsening/complications, frequency of antipyretics prescription, and time to resolution of symptoms of ARVI (including PCR non confirmed) were assessed.

Results. The average time to resolution of ARVI (PCR-confirmed) was 4.1 ± 1.9 [4.0 ± 1.9] and 5.0 ± 2.5 [5.0 ± 2.5] days in the Raphamin/placebo groups (ITT and [PP] analysis, $p=0.0155$ and [$p=0.0114$], respectively). The duration of ARVI decreased by 0.89 ± 2.23 [0.93 ± 2.25] days. Superiority of Raphamin was shown during therapy period according to the ARVI resolution criterion ($p=0.0014$ [$p=0.0005$]). There were no statistically significant difference in the severity of ARVI and frequency of antipyretics prescription. The proportion of patients with worsening/complications was 0 [0]% and 2.5 [2.8]% in the Raphamin and placebo groups, respectively. Favorable safety profile of Raphamin (including the incidence and severity of AEs) and high compliance were shown.

Conclusion. Raphamin promotes significant decrease, practically by a day, the duration of ARVI, including influenza.

Keywords: ARVI, influenza, treatment, Raphamin, decreasing duration of illness

For citation: Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaitsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1): DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345

Введение

Для лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) существует ограниченное число препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. В приоритете – разработка средств, обладающих широким спектром противовирусного действия, для которых отсутствует возможность развития резистентности со стороны возбудителя [1]. Этим требованиям отвечают препараты, обладающие иммуноопосредованным противовирусным действием, направленные на формирование полноценного иммунного ответа и обеспечивающие сокращение продолжительности и тяжести симптомов ОРВИ [2, 3]. К новым препаратам данного класса относится Рафамин, содержащий антитела, подвергнутые технологической обработке (заявка на изобретение RU2019127186 от 29.08.2019). Компоненты препарата прицельно воздействуют на функциональные молекулы-активаторы иммунного ответа (интерферон γ – ИФН- γ , CD4, β_1 -домен молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и β_2 -микроглобулин главного комплекса гистосовместимости класса I). Лекарственные средства, произведенные по данной технологии, обладают способностью не блокировать, а модулировать активность своих молекул-мишеней [4]. Сочетанное действие компонентов препарата Рафамин активирует ИФН, задействованные в синтезе специфических противовирусных белков, ускоряет и оптимизирует процесс распознавания инфекционного антигена (вирусного и антибактериального) и его элиминацию* [4–6], за счет чего реализуется иммуноопосредованное противовирусное и антибактериальное действие [5, 6].

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности Рафамина в лечении ОРВИ различной этиологии у взрослых.

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах, III фаза, проводилось в 2019–2020 гг. на базах 39 исследовательских центров Российской Федерации. Включенные пациенты 18–70 лет с клиническими проявлениями ОРВИ случайным образом рандомизированы (1:1) в группы Рафамина (ООО «НПФ «Материя Медика Хол-

динг» – ООО «НПФ ММХ», Россия), или плацебо. Пациенты начинали прием Рафамина/плацебо в течение 24 ч от появления первых симптомов заболевания по идентичной схеме, соответствующей инструкции по медицинскому применению*, в течение 5 дней.

По внешнему виду и органолептическим свойствам препарат Рафамин и плацебо не отличались. Раскрытие группы терапии и персонального кода пациента проводилось только после окончания участия в исследовании всех пациентов и закрытия клинической базы данных.

Критерии соответствия пациентов. Включали пациентов в течение 1-х суток от начала ОРВИ с наличием аксиллярной температуры $\geq 38,0^\circ\text{C}$, общих симптомов ≥ 4 баллов и симптомов со стороны носа/горла и грудной клетки ≥ 2 баллов по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ». До приема 1-й дозы исследуемого препарата проводили забор мазков из носа и ротоглотки для подтверждения вирусной этиологии ОРВИ с помощью метода real-time RT-PCR (детекция антигена вируса не являлась критерием включения в исследование)**. Не включали беременных женщин, а также пациентов с признаками тяжелого гриппа/ОРВИ, требующих госпитализации; пациентов с подозрением на пневмонию или другую бактериальную инфекцию, требующую назначения антибактериальных препаратов, с подозрением на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте сходную с ОРВИ симптоматику. Для симптоматической терапии ОРВИ разрешалось принимать парацетамол, ибупрофен, оксиметазолин, нафазолин, бутамират, амброксол, бромгексин, гвайфенезин, ацетилцистеин. Противовирусные, противомикробные и иммуномодулирующие средства относились к группе запрещенной терапии.

Клинический и лабораторный мониторинг. В исследовании использовался электронный дневник пациента, в котором отмечались значения аксиллярной температуры тела и симптомы заболевания 2 раза в день; случаи ухудшения состояния и прием антипиретиков. На визитах в 1, 5 и 7-й дни врач проводил осмотр, контролировал прием сопутствующей терапии и заполнение дневника. Лабораторные анализы безопасности выполняли (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи, женщинам – тест на беременность на 1-й день) на 1 и 7-й дни. Для получения информации о нежелательных явлениях (НЯ) и вторичных

*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=. Ссылка активна на 22.11.2021.

**Детекция вирусов возбудителей SARS-CoV-2 не проводилась.

бактериальных/вирусных осложнениях проводился «Телефонный визит» на 14-й день.

Конечные точки эффективности и безопасности. Первичной конечной точкой эффективности было время до разрешения симптомов ОРВИ (подтвержденной полимеразной цепной реакцией – ПЦР), а именно: достижение температуры $\leq 37,3^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч без последующего повышения, суммарная выраженность общих симптомов ОРВИ ≤ 2 баллов. Дополнительно оценивали тяжесть течения ОРВИ, частоту приема антипиретиков, доли пациентов с разрешением симптомов ОРВИ и с ухудшениями, приведшими к применению антибиотиков с 4-го по 14-й день исследования.

Тяжесть течения ОРВИ определялась в условных единицах (у.е., баллы \times дни) по результатам «площади под кривой» (Area Under Curve – AUC) для суммарного индекса тяжести заболевания с учетом всех симптомов. При этом значения температуры тела переводились в баллы: $\leq 37,3^{\circ}\text{C}=0$ баллов; $37,4-38,0^{\circ}\text{C}=1$ балл; $38,1-39,0^{\circ}\text{C}=2$ балла; $\geq 39,1^{\circ}\text{C}=3$ балла. Шкала «Тяжесть симптомов ОРВИ» включала 3 группы симптомов: общие (головная боль, озноб, потливость, слабость, мышечная боль, сонливость), связанные с носом (выделения из носа, заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, чихание), горлом и грудной клеткой (боль в горле, хрипота/охриплость голоса, кашель, боль/тяжесть в груди). Симптомы оценивались в баллах от 0 до 3, где 0 – симптом отсутствовал, а 3 балла – тяжелая степень выраженности.

Безопасность терапии оценивалась с учетом динамики показателей жизненно важных функций, наличия и характера НЯ, клинически значимых отклонений лабораторных показателей.

Статистический анализ. С учетом мощности исследования 90% и при уровне ошибок $\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ рассчитан достаточный размер выборки в количестве 240 пациентов. Предполагаемая разница в среднем значении времени до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) между группами Рафамина и плацебо – не менее 0,71 сут при стандартном отклонении $SD=1,38$.

Первичный критерий эффективности рассчитывался на основе выборки Intention-to-treat (ITT population), в которую вошли все рандомизированные пациенты с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной), получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

Остальные критерии рассчитывались с учетом данных всех пациентов, как с клинически диагностированной ОРВИ, так и ПЦР-подтвержденной, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (ITT population, Safety population). Все пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом, включены в выборку для Per Protocol (PP) анализа эффективности (результаты представлены в квадратных скобках после ITT-анализа).

В зависимости от характера переменных применяли двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерии Вилкоксона, Краскела–Уоллиса, Шапиро–Уилка, Фишера, Кохрана–Мантеля–Хензеля, дисперсионный анализ (Mixed Procedure в SAS), а также тест Бреслоу–Дей. Пропущенные данные обрабатывались по методу LOCF (Last Observation Carried Forward).

Результаты

Движение пациентов в ходе исследования и характеристика пациентов. В ITT-анализ включены данные всех 240 пациентов, прошедших рандомизацию ($n=118$, группа Рафамина, $n=122$, группа плацебо), из них у 151 пациента

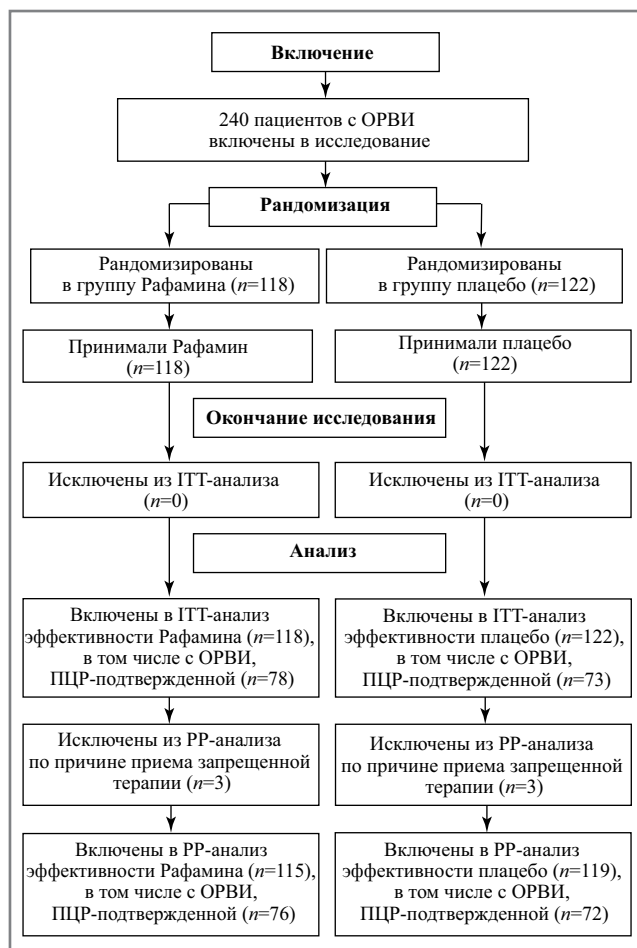


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 1. Study design flow diagram

подтверждена этиология ОРВИ ($n=78$, группа Рафамина; $n=73$, группа плацебо). Движение пациентов в ходе исследования представлено на **рис. 1**.

Не выявлено статистически значимых различий в демографических характеристиках пациентов между группами (**табл. 1**).

Все участники исследования имели типичные проявления респираторной инфекции: лихорадку в сочетании с общими и респираторными симптомами, выраженность которых не имела различий между двумя группами (**Прил. 1**).

Антигены вирусов выявлены у 151 пациента (у 78 группы Рафамина и 73 группы плацебо), в том числе вирусы гриппа А, В (*Influenza virus – Iv – A, IvA/H1N1pdm2009, IvB*) – у 28,0 [27,8]% и 29,5 [30,3]%, риновирус (*Human Rhinovirus*) – 18,6 [19,1]% и 18,0 [18,5]%, коронавирус (*Human coronavirus – HCoV – OC43, HCoV 229E, HCoV HKU1, HCoV NL63*) – 9,3 [9,6]% и 9,8 [9,2]%, аденовирусы человека групп В, С и Е (*Human Adenovirus В, С, Е*) – 4,2 [4,4]% и 1,6 [1,7]%, вирусы парагриппа человека 1, 2, 3 и 4-го типов (*Human Parainfluenza virus*) – 3,4 [3,5]% и 0,8 [0,8]%, респираторно-синцитиальный вирус человека (*Human Respiratory Syncytial virus*) – 3,4 [2,6]% и 0,8 [0,8]%, метапневмовирус человека (*Human Metapneumovirus*) – 2,5 [2,6]% и 0,0 [0,0]%, бокавирус человека (*Human Bocavirus*) – 1,7 [1,7]% и 1,6 [1,7]% пациентов двух групп, соответственно. Частота детекции различных респираторных вирусов в назофарингеальных образцах пациентов не имела различий в группах Рафамина и плацебо.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной)

Показатель	Группа Рафамина	Группа плацебо	Всего	Статистические показатели
ИТТ-анализ	n=118	n=122	n=240	
Возраст, лет:				
Mean±SD	38,5±12,6	38,5±11,6	38,5±12,1	
Медиана	36,5	37	37	
Минимум	18	19	18	Z=0,22;
Максимум	69	66	69	p=0,83*
Q1–Q3	30–47	29–46	29,5–46,5	
Пол, абс. (%):				
Мужчины	39 (33,1)	54 (44,3)	93 (38,8)	
Женщины	79 (66,9)	68 (55,7)	147 (61,2)	p=0,09#
PP-анализ	n=115	n=119	n=234	Статистические показатели
Возраст, лет:				
Mean±SD	38,3±12,4	38,7±11,6	38,5±12,0	
Медиана	36	37	37	
Минимум	18	19	18	Z=0,41
Максимум	68	66	68	p=0,68*
Q1–Q3	30–47	30–47	30–47	
Пол, абс. (%):				
Мужчины	38 (33,0)	53 (44,5)	91 (38,9)	
Женщины	77 (67,0)	66 (55,5)	143 (61,1)	p=0,08#

Примечание. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение. Q1–Q3 – 1 и 3-й квартили.

*Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона. #Анализ проведен с помощью точного критерия Фишера.

Сопутствующие заболевания со стороны системы кровообращения, органов дыхания, костно-мышечной, эндокринной, мочеполовой системы, а также расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезни крови, кровеносных органов и другое выявлены у 36,4% участников группы Рафамина и 35,2% группы плацебо ($p=0,89$). Пациенты обеих групп принимали препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, антигистаминные средства.

С целью симптоматической терапии ОРВИ пациенты групп Рафамина и плацебо соответственно применяли назальные препараты (50,0 и 48,4%), жаропонижающие пре-

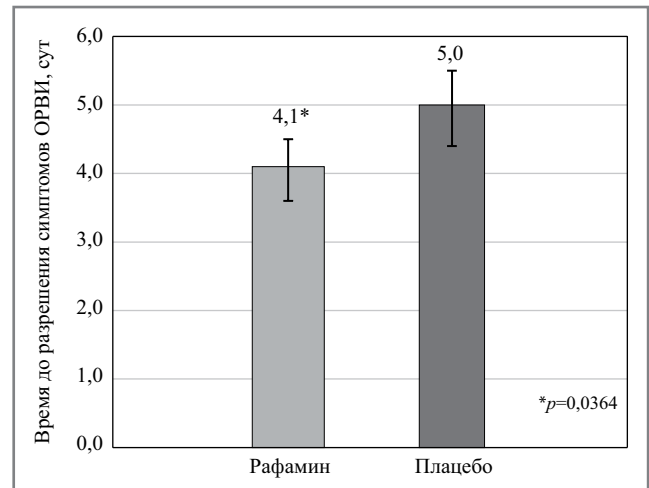


Рис. 2. Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной). Данные ИТТ-анализа.

Fig. 2. Time to resolution of all ARVI symptoms (PCR-confirmed). ITT analysis data

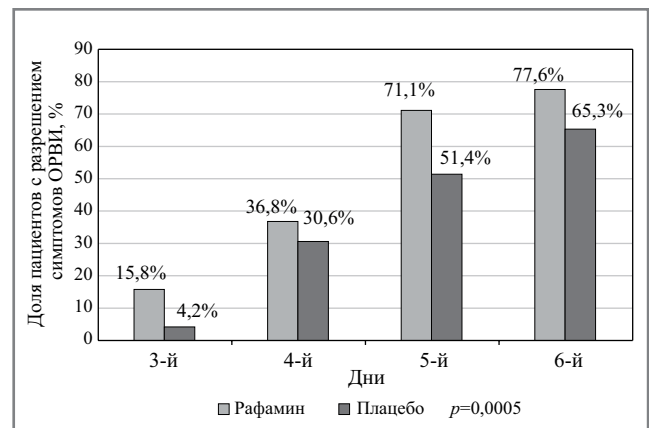


Рис. 3. Доля пациентов с разрешением симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной). Данные РР-анализа.

Примечание. Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Кохрана–Мантлеля–Хензеля.

Fig. 3. Proportion of patients with resolution of all ARVI symptoms (PCR-confirmed). PP resolution data.

параты (26,3 и 36,9%), противокашлевые и отхаркивающие препараты (26,3 и 27,9%).

Клиническая эффективность. Среднее время до разрешения всех симптомов заболевания у пациентов с ОРВИ, подтвержденной методом ПЦР, было меньшим в группе Рафамина, чем в группе плацебо, и составило $4,1 \pm 1,9$ [4,0±1,9] сут против $5,0 \pm 2,5$ [5,0±2,5] сут соответственно ($p=0,0155$ [$p=0,0114$]); **рис. 2 (Прил. 2)**.

Длительность течения ОРВИ на фоне приема Рафамина была на $0,89 \pm 2,23$ [0,93±2,25] сут короче, чем в группе плацебо.

Среднее время до разрешения симптомов клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной, ОРВИ (дополнительная конечная точка) составило $4,4 \pm 2,2$ [4,3±2,3] сут в группе Рафамина против $4,8 \pm 2,4$ [4,8±2,5] сут в группе плацебо, $p=0,1927$ [$p=0,1101$].

Тяжесть течения заболевания по данным АУС в группе Рафамина составила $48,5 \pm 21,7$ [48,5±21,9] у.е. про-

тив $52,6 \pm 24,0$ [$53,1 \pm 24,1$] у.е. в группе плацебо, $p=0,1839$ [$p=0,1258$]. При оценке данного показателя среди популяций с ПЦР-верифицированной ОРВИ разница между значениями в группах Рафамина и плацебо достигла $6,7 \pm 22,9$ [$6,9 \pm 23,1$] у.е. при значениях AUC $48,3 \pm 21,2$ [$48,2 \pm 21,5$] у.е. против $55,0 \pm 24,6$ [$55,1 \pm 24,7$] у.е. для группы Рафамина и плацебо соответственно, $p=0,0983$ [$p=0,0846$].

Доля пациентов с разрешением симптомов заболевания прогрессивно увеличивалась начиная с 3-го дня лечения, при этом более выраженная динамика отмечена среди пациентов с ПЦР-подтвержденной ОРВИ (рис. 3).

На 3-й день лечения доля пациентов с отсутствием/минимальными проявлениями симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ в группе Рафамина составила $15,4$ [$15,8$] % против $4,1$ [$4,2$] % пациентов группы плацебо. По окончании 5-дневного курса терапии симптомы разрешились у $76,9$ [$77,6$] % пациентов группы Рафамина против $65,8$ [$65,3$] % в группе плацебо. Статистический анализ Кохрана–Мантеля–Хензеля показал преимущества терапии Рафамином над плацебо на всем протяжении терапии, $p=0,0014$ [$p=0,0005$].

При анализе приемов жаропонижающих препаратов отмечено, что ибупрофен/парацетамол назначался по показаниям преимущественно в 1–3-й дни терапии, статистический анализ с применением критерия Вилкоксона не показал значимых различий между группами по числу приемов антипиретиков (Прил. 3).

Среди пациентов групп Рафамина и плацебо с клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ осложнения/ухудшения, потребовавшие назначения антибактериальной терапии или госпитализации с 4-го по 14-й дни от начала наблюдения, выявлены в $0,8$ [$0,9$] % и $2,5$ [$2,5$] % случаев соответственно, $p=0,62$ [$p=0,62$]. Частота осложнений/ухудшений среди пациентов с ПЦР-подтвержденной ОРВИ составила 0 [0] % и $2,5$ [$2,8$] % для групп Рафамина и плацебо, соответственно, $p=0,23$ [$p=0,24$]. Все случаи осложнений были связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции и потребовали приема антибактериальной терапии. В группе Рафамина зарегистрирован 1 случай острого бронхита, а в группе плацебо – 3 случая бактериальных осложнений: внебольничная пневмония ($n=1$), острый гнойный бронхит ($n=1$) и двусторонний гайморит ($n=1$); все случаи завершили выздоровлением.

Оценка безопасности. НЯ среди всех включенных пациентов ($n=240$) зарегистрированы у 9 (7,6%) пациентов группы Рафамина (всего 9 НЯ) и у 9 (7,4%) участников группы плацебо (всего 11 НЯ). Значимых различий по числу пациентов с НЯ и частоте НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду по системе классификации органов MedDRA, между группами не выявлено, $p>0,05$. Среди пациентов, принимавших Рафамин, выявлены боль в эпигастрии ($n=2$), сухость в ротовой полости ($n=1$), гнойный бронхит ($n=1$), острый назофарингит ($n=1$), острый тубоотит ($n=1$), простой герпес ($n=1$), межреберная невралгия ($n=1$), мигрень ($n=1$). У пациентов из группы плацебо отмечены жидкий стул ($n=1$), тошнота ($n=1$), гайморит ($n=1$), гнойный бронхит ($n=1$), простой герпес ($n=1$), лейкоцитоз ($n=2$), обострение астмы ($n=1$), отек губ и лица ($n=1$), ухудшение заболевания ($n=1$) и внебольничная пневмония ($n=1$). Пациенту с внебольничной пневмонией потребовалась госпитализация, НЯ было отнесено к категории

серьезного. Все НЯ в группе исследуемого препарата были легкой степени тяжести, причинно-следственная связь НЯ с приемом Рафамина либо отсутствовала ($n=8$), либо была вероятной ($n=1$).

Терапия Рафамином не сопровождалась клинически значимыми изменениями лабораторных параметров в общеклинических и биохимических анализах крови и мочи, не оказывала влияния на показатели жизненно важных функций участников исследования. Лечение хорошо переносилось пациентами и имело высокий процент комплаентности ($99,4 \pm 2,1$ % и $99,1 \pm 2,7$ % для групп Рафамина и плацебо, соответственно), $p=0,43$.

Обсуждение

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность препарата Рафамин в лечении ОРВИ, включая грипп, у пациентов 18–70 лет при начале терапии в первые 24 ч от появления симптомов заболевания. У пациентов с верифицированной ПЦР-методом вирусной инфекцией выявлено сокращение времени до разрешения всех симптомов заболевания на $0,93 \pm 2,25$ сут по сравнению с плацебо. Средняя продолжительность заболевания в группе Рафамина составила $4,1 \pm 1,9$ [$4,0 \pm 1,9$] сут против $5,0 \pm 2,5$ [$5,0 \pm 2,5$] сут в группе плацебо, $p=0,0155$ [$p=0,0114$].

Выраженность терапевтического эффекта исследуемого препарата соотносится с эффектом препаратов прямого противовирусного действия. Известно, что балоксавир сокращает продолжительность симптомов гриппа на $23,4$ – $28,2$ ч по сравнению с плацебо ($p<0,05$) [7]. Осельтамивир сокращает время до облегчения симптомов у взрослых на $16,8$ ч (95% доверительный интервал – ДИ – от $8,4$ до $25,1$ ч, $p<0,0001$), а занамивир – на $0,6$ дня (95% ДИ от $0,39$ до $0,81$ дня, $p<0,00001$) [8]. Умифеновир сокращает продолжительность интоксикации при гриппе по сравнению с плацебо-терапией с $88,91$ до $77,76$ ч, $p=0,013$ [9].

В данном исследовании максимальный эффект отмечен у пациентов с ОРВИ, подтвержденной ПЦР-методом (вызванной вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусной, риновирусной, бокавирусной, метапневмовирусной, репликационно-синцитиальной, сезонной коронавирусной инфекцией). Вместе с тем у 1/3 участников вирусный агент не детектирован. При оценке эффективности среди общей популяции пациентов, включая пациентов как с клинически диагностированной, так и ПЦР-подтвержденной ОРВИ, статистически значимых различий между группами по продолжительности симптомов ОРВИ не выявлено. Такая разница эффектов в описанных выборках, возможно, связана с включением пациентов, имеющих сходные с ОРВИ/гриппом симптомы, но с другой этиологией (бактериальной, аллергической и др.).

Примененный в данном исследовании набор реагентов для выявления и дифференциации специфических фрагментов возбудителей ОРВИ «АмплиСенс» позволил выявить наиболее распространенных возбудителей ОРВИ и гриппа, включая сезонные коронавирусы (Human coronavirus OC43, 229E; HKU1 и NL63). С учетом того, что исследование закончилось весной 2020 г. (дата завершения участия последнего пациента – 09.04.2020), т.е. до момента масштабного распространения в РФ новой коронавирусной инфекции (первые случаи заболевания среди вернувшихся

***Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр правительства РФ, 25 марта 2020 г. Режим доступа: https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/ai/doc/72/attach/2020-03-25_coronavirus_government_report.pdf. Ссылка активна на 22.11.2021.

из зарубежных поездок россиян отмечены лишь в марте 2020 г.)*** детекция вирусов возбудителей SARS-CoV-2 не проводилась.

Вирусная нагрузка в ходе исследования не изучалась в связи с колебаниями в широких пределах сроков элиминации различных вирусов-возбудителей ОРВИ [10–12]. Данный критерий эффективности не запланирован в протоколе исследования из-за высокого разброса значений и возможной потребности дополнительного формирования подгрупп в зависимости от возбудителя для достижения статистически значимого эффекта терапии.

Антибактериальное действие препарата оценивалось по количеству пациентов с бактериальными осложнениями ОРВИ. Несмотря на то, что в группе исследуемого препарата количество случаев ухудшений, потребовавших применения системных антибактериальных препаратов, было меньше, чем в группе плацебо (0 пациентов против 2 пациентов среди участников с ПЦР-подтвержденной ОРВИ, соответственно), не достигнуто статистически значимых различий между группами, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов. Для изучения влияния Рафамин на профилактику бактериальных осложнений ОРВИ и антибактериального эффекта препарата требуется проведение дополнительных клинических исследований, в том числе у пациентов со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями.

Клинический эффект препарата обусловлен влиянием на молекулы и рецепторы, участвующие в реализации противовирусного иммунного ответа. Как было показано, входящие в состав препарата компоненты способствуют повышению эффективности неспецифических иммунных реакций за счет увеличения количества ИФН- γ , связавшегося с рецептором, а также способствуют активации процессинга и презентации антигена и формированию адекватного иммунного ответа при инфекционном процессе (более эффективного Т-клеточного иммунного ответа) [5, 6].

Заключение

Данное исследование является первым клиническим испытанием III фазы препарата Рафамин, в настоящее время продолжается изучение клинической эффективности препарата Рафамин у пациентов с гриппом, а также у детей с ОРВИ 12–17 лет [13, 14].

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют об эффективности препарата Рафамин в лечении ОРВИ у взрослых. Клинический эффект выражался в значительном, практически на сутки, сокращении продолжительности заболевания, вызванного различными вирусами – основными возбудителями гриппа и сезонных ОРВИ.

Раскрытие интересов. Рафамин – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ ММХ». Р.Ф. Хамитов, А.А. Зайцев получали гранты исследователя от ООО «НПФ ММХ» на проведение клинических исследований. ООО «НПФ ММХ» не принимало участия в написании статьи. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Disclosure of interests. Rafamin is a commercial medication manufactured by ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”. R.F. Khamitov, A.A. Zaitsev received an investigator grants from ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING” to conduct clinical trials. ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING” did not take part in writing the article. The authors report no other conflicts of interest in this work.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальными этическими комитетами исследовательских центров, Национальным советом по этике Минздрава России, проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, рекомендациями по GCP и в соответствии с законодательством РФ. Разрешение Минздрава России №414 от 01.08.2019; зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov, Id: NCT04244084. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committees of the research centers, the National Ethics Council of the Ministry of Health of Russia, and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, GCP recommendations, and in accordance with the legislation of the Russian Federation. Permission of the Ministry of Health of Russia No. 414 of 08/01/2019; registered with ClinicalTrials.gov, Id: NCT04244084. All patients signed a written informed consent to participate in the study.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors’ contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ИФН – интерферон

НЯ – нежелательные явления

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Area Under Curve (AUC) – площадь под кривой

HCoV – Human coronavirus

Iv – Influenza virus

PP – Per Protocol

Приложение 1

Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT n=118	PP n=115	ITT n=122	PP n=119		
Температура тела, °C:						
Mean±SD	38,4±0,4	38,4±0,4	38,4±0,4	38,4±0,4		
Медиана	38,3	38,3	38,3	38,3		
Минимум	38	38	37,8	37,8	Z=0,31; p=0,76	Z=0,24; p=0,81
Максимум	39,9	39,9	39,8	39,8		
Q1–Q3	38,2–38,5	38,2–38,5	38,1–38,5	38,1–38,5		
Температура тела, баллы:						
Mean±SD	2±0,4	2±0,4	2±0,4	2±0,4		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	1	1	1	1	Z=0,30; p=0,77	Z=0,31; p=0,76
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	2–2	2–2	2–2	2–2		
Головная боль, баллы:						
Mean±SD	1,8±0,7	1,7±0,7	1,7±0,8	1,7±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,17; p=0,87	Z=0,06; p=0,95
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Озноб, баллы:						
Mean±SD	1,7±0,7	1,7±0,7	1,7±0,8	1,7±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,45; p=0,65	Z=0,27; p=0,79
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Потливость, баллы:						
Mean±SD	1,1±1	1,1±1	1,1±0,9	1,1±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,69; p=0,49	Z=0,70; p=0,49
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	0–2	0–2		
Слабость, баллы:						
Mean±SD	2±0,6	2±0,6	2±0,6	2±0,6		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,28; p=0,78	Z=0,06; p=0,95
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	2–2	2–2	2–2	2–2		
Мышечная боль, баллы:						
Mean±SD	1,3±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,28; p=0,78	Z=0,13; p=0,90
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		

Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование (Продолжение)

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT n=118	PP n=115	ITT n=122	PP n=119		
Сонливость, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,87; p=0,39	Z=0,89; p=0,37
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	1–2	1–2		
Выделения из носа, баллы:						
Mean±SD	1,6±0,9	1,6±0,9	1,5±0,9	1,6±0,9		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,58; p=0,57	Z=0,59; p=0,56
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Заложенность носа/ затрудненное носовое дыхание, баллы:						
Mean±SD	1,6±0,8	1,6±0,8	1,6±0,8	1,6±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,04; p=0,97	Z=0,04; p=0,97
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Чихание, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,0±0,9	1,0±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,65; p=0,10	Z=1,76; p=0,08
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	0–2	0–2		
Боль в горле, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,66; p=0,51	Z=0,74; p=0,46
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	0–2	0–2		
Хрипота/охриплость голоса, баллы:						
Mean±SD	0,9±0,8	0,9±0,8	1±0,9	1±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,04; p=0,30	Z=1,14; p=0,25
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–1	0–1	0–2	0–2		
Кашель, баллы:						
Mean±SD	1,1±0,9	1,1±0,9	1,2±0,9	1,2±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,27; p=0,21	Z=1,19; p=0,23
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	0,5–2	1–2		

Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование (Окончание)

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT n=118	PP n=115	ITT n=122	PP n=119		
Боль/тяжесть в груди, баллы:						
Mean±SD	0,6±0,8	0,6±0,8	0,7±0,9	0,8±0,9		
Медиана	0	0	0	0	Z=1,46;	Z=1,57;
Минимум	0	0	0	0	p=0,15	p=0,12
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–1	0–1	0–1	0–1		
Суммарный балл по общим симптомам:						
Mean±SD	9,1±3,1	9,1±3,2	9,1±3,2	9,2±3,2		
Медиана	9	9	9	9	Z=0,25;	Z=0,44;
Минимум	4	4	2	2	p=0,80	p=0,66
Максимум	18	18	18	18		
Q1–Q3	7–11	7–11	7–11	7–11		
Суммарный балл по симптомам со стороны носа/горла/грудной клетки:						
Mean±SD	8,2±3,4	8,3±3,4	8,5±3,9	8,6±3,9		
Медиана	8	8	8	8	Z=0,41;	Z=0,41;
Минимум	1	1	0	0	p=0,68	p=0,68
Максимум	17	17	18	18		
Q1–Q3	6–10	6–10	6–11	6–11		
Суммарный балл всех симптомов:						
Mean±SD	18,6±5,9	18,7±5,9	18,9±6,5	18,9±6,5		
Медиана	18	18	19	19	Z=0,30;	Z=0,39;
Минимум	9	9	3	3	p=0,76	p=0,69
Максимум	34	34	34	34		
Q1–Q3	14–22	14–22	13–23	13–24		

Примечание. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение; Q1–Q3 – 1 и 3-й квартили. Анализ данных проводился с помощью критерия Вилкоксона.

Приложение 2**Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной)**

	ITT-анализ		PP-анализ	
	Рафамин (n=78)	Плацебо (n=73)	Рафамин (n=76)	Плацебо (n=72)
Длительность ОРВИ, сут:				
Среднее ± Стд. откл	4,1±1,9	5,0±2,5	4,0±1,9	5,0±2,5
Медиана	3,5	4,5	3,5	4,5
Нижний и верхний квартили	3,0–5,0	3,0–6,0	2,8–5,0	3,0–6,3
95% ДИ	3,6–4,5	4,4–5,5	3,6–4,5	4,4–5,6
Δ (между группами Рафамина и плацебо):				
Среднее ± Стд. откл.		-0,89±2,23		-0,93±2,25
95% ДИ		-1,61–0,17		-1,66–0,20

Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) (Окончание)

	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Рафамин (n=78)	Плацебо (n=73)	Рафамин (n=76)	Плацебо (n=72)
Статистические показатели	Фактор «Группа» $F_{1/148}=6,00; p=0,0155$		Фактор «Группа» $F_{1/145}=6,56; p=0,0114$	
	Ковариата «Центр» $F_{1/148}=4,46; p=0,0364$		Ковариата «Центр» $F_{1/145}=4,55; p=0,0346$	

Примечание. Использован ковариационный анализ для фактора «Группа» и ковариаты «Центр» с применением Q-Q Plot'ов. Данные нормализованы путем логарифмирования. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ-анализ: Рафамин – $p=0,0001$, плацебо – $p=0,0001$; РР-анализ: Рафамин – $p=0,0001$, плацебо – $p=0,0001$.

Приложение 3

Число приемов жаропонижающих препаратов по показаниям на 1–3-й дни лечения

Дни лечения/статистика	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Рафамин (n=118)	Плацебо (n=122)	Рафамин (n=115)	Плацебо (n=119)
<i>День 1</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,30±0,68	0,38±0,67	0,28±0,67	0,36±0,64
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–1	0–0	0–1
95% ДИ	0,17–0,42	0,26–0,50	0,15–0,40	0,24–0,47
Статистика	$Z=1,28; p=0,2009$		$Z=1,30; p=0,1952$	
<i>День 2</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,19±0,48	0,24±0,53	0,20±0,48	0,23±0,53
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–0	0–0	0–0
95% ДИ	0,11–0,28	0,15–0,34	0,11–0,29	0,14–0,33
Статистика	$Z=0,72; p=0,4717$		$Z=0,41; p=0,6835$	
<i>День 3</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,03±0,22	0,04±0,20	0,02±0,13	0,04±0,20
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–0	0–0	0–0
95% ДИ	-0,01–0,07	0,01–0,08	-0,01–0,04	0,01–0,08
Статистика	$Z=0,65; p=0,5144$		$Z=1,10; p=0,2714$	

Примечание. Анализ проведен с использованием критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ-анализ: Рафамин – $p=0,0001$, плацебо – $p=0,0001$; РР-анализ: Рафамин – $p=0,0001$, плацебо – $p=0,0001$. Данные приведены без поправки на множественность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>. Accessed: 22.11.2021.
- Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(11-12):27-34 [Isakov VA, Isakov DV. Immunomodulators in Therapy of Respiratory Infections. *Antibiotiki i himioterapija*. 2014;59(11-12):27-34 (in Russian)].
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор). *Фундаментальные исследования*. 2010;9:76-87 [Romantsov MG, Ershov FI, Kovalenko AL. Antiviral drugs for the treatment of ARVI and influenza in children (clinical review). *Fundamental'nye issledovaniia*. 2010;9:76-87 (in Russian)].
- Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
- Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., и др. Доклиническое изучение эффективности нового иммуотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):95-101 [Teymurazov MG, Petrova NV, Karelina EA, et al. Nonclinical study of the new

- immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):95-101 (in Russian). DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-95-101
6. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., и др. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез*. 2020;18(4):55-63 [Petrova NV, Emelianova AG, Tarasov SA, et al. Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study. *Pathogenesis*. 2020;18(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.25557/2310-0435.2020.04.55-63
 7. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al; Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379(10):913-23. DOI:10.1056/NEJMoa1716197
 8. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. DOI:10.1002/14651858.CD008965
 9. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
 10. Granados A, Goodall EC, Luinstra K, et al. Comparison of asymptomatic and symptomatic rhinovirus infections in university students: incidence, species diversity, and viral load. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(4):292-6. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.001
 11. Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, et al; RESPIRE study group. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):21-32. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30320-9
 12. Lehtoranta L, Söderlund-Venermo M, Nokso-Koivisto J, et al. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):206-11. DOI:10.1016/j.ijporl.2011.10.025
 13. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Рафамин в лечении ОРВИ у детей 12–18 лет. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918771?term=rafamin&draw=2&rank=1>. Ссылка активна на 22.11.2021 [Clinical study of the efficacy and safety of Rafamin in the treatment of acute respiratory viral infections in children aged 12–18 years old. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918771?term=rafamin&draw=2&rank=1>. Accessed: 22.11.2021 (in Russian)].
 14. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Рафамин в лечении гриппа у взрослых. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CISstatementGUID=2bf1bc1a-179e-4e80-ad0b-205fe409ac11&CIPermGUID=D6F985E4-46CF-4273-BFE5-2B8373734BF6>. Ссылка активна на 22.11.2021 [Clinical study of the efficacy and safety of Rafamin in the treatment of influenza in adults. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CISstatementGUID=2bf1bc1a-179e-4e80-ad0b-205fe409ac11&CIPermGUID=D6F985E4-46CF-4273-BFE5-2B8373734BF6>. Accessed: 22.11.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.21

