

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-*0

Возможности профилактики обострений хронических заболеваний дыхательных путей

Г.Г. Прозорова¹, А.А. Зайцев^{2,3}, В.А. Петров⁴¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия²РОСБИОТЕХ, Москва, Россия³ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия⁴ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Обнинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Контроль вирус-индуцированного воспаления дыхательных путей у пациентов с хронической бронхолегочной патологией остается актуальной медицинской задачей. Управление иммунным ответом в случае острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у таких больных представляется одним из перспективных направлений. В данном обзоре обобщены результаты наблюдательных программ и инициативных исследований, демонстрирующих опыт применения препарата на основе технологически обработанных антител, обладающего иммуноопосредованным противовирусным и антибактериальным действием, у пациентов в пульмонологической практике. Механизм действия препарата связан с активацией процессинга и презентации антигена при участии молекул главного комплекса гистосовместимости, что в свою очередь способствует формированию адекватного иммунного ответа при инфекционном процессе, что обуславливает возможности его применения при лечении ОРВИ у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Представлены данные, свидетельствующие о том, что применение исследуемого препарата позволило предотвратить обострение хронических бронхолегочных заболеваний у пациентов с ОРВИ, а включение в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией с повышенным риском наличия резистентной флоры обеспечило завершение курса терапии без смены антибактериального препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая бронхолегочная патология, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, внебольничная пневмония, антибиотикорезистентность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Прозорова Г.Г., Зайцев А.А., Петров В.А. Возможности профилактики обострений хронических заболеваний дыхательных путей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(*):1–5. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-*0.

Prevention of exacerbations of chronic respiratory diseases

G.G. Prozorova¹, A.A. Zaytsev^{2,3}, V.A. Petrov⁴¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation²ROSBIOTECH, Moscow, Russian Federation³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation⁴Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russian Federation

ABSTRACT

Control of virus-induced airway inflammation in patients with chronic bronchopulmonary disorders remains an urgent medical task. Managing the immune response in acute respiratory viral infections (ARVIs) in these patients is a promising area. This review summarizes the results of observational programs and initiative studies on the experience with a drug based on technologically processed antibodies in pulmonary practice. This drug is characterized by immune-mediated antiviral and antibacterial effects. The mechanism of its action implies the activation of antigen processing and presentation involving major histocompatibility complex molecules, which in turn contributes to an adequate immune response in the infectious process. Therefore, this drug can be used for treating ARVIs in patients with a high risk of unfavorable course of respiratory infections. Our findings demonstrate that this drug prevents the exacerbation of chronic bronchopulmonary disorders in ARVIs. Its inclusion in complex therapy for community-acquired pneumonia in patients with a higher risk of having resistant flora provided the completion of the treatment course without changing the antibiotic.

KEYWORDS: chronic bronchopulmonary disorders, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, antibiotic resistance.

FOR CITATION: Prozorova G.G., Zaytsev A.A., Petrov V.A. Prevention of exacerbations of chronic respiratory diseases. Russian Medical Inquiry. 2023;7(*):1–5 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-*0.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность совершенствования комплекса мер по профилактике, лечению и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания не вызы-

вает сомнений. Занимая третье место среди причин смерти во всем мире, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приводит к значительным экономическим потерям за счет утраты трудоспособного населения¹ [1].

¹ Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – основные факты. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (дата обращения: 06.07.2023).

Отмечается рост числа больных бронхиальной астмой (БА), в том числе тяжелых форм, среди молодого населения, которая является причиной сокращения продолжительности жизни мужчин на 6,6 года, женщин — на 13,5 года [2].

При ведении таких пациентов особое внимание уделяется контролю над обострениями, частота которых коррелирует со скоростью прогрессирования заболевания и снижением качества жизни. Одной из ведущих причин обострения хронических бронхолегочных заболеваний служит именно острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [3–5]. Известно, что практически каждый случай ОРВИ у детей, страдающих БА, сопровождается обострением [4]. По данным различных авторов, от 25 до 38,4% случаев обострений ХОБЛ и 75–80% обострений БА у взрослых возникают на фоне ОРВИ, при этом у пациентов с ХОБЛ средней или тяжелой степени в секрете верхних дыхательных путей респираторные вирусы идентифицируются в 11 раз чаще по сравнению с пациентами со стабильной ХОБЛ [3–6]. Повреждение эпителия дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса, подавление иммунитета при ОРВИ благоприятствуют росту патогенных и условно-патогенных бактерий и возрастанию рисков потери контроля над заболеванием [7]. Отмечено, что бактериальные патогены определяются у 47% госпитализированных пациентов с ХОБЛ, и чаще всего речь идет о гемофильной палочке и пневмококке [6, 8].

Пациенты с хронической бронхолегочной патологией, наряду с людьми пожилого возраста и имеющими отягощенный коморбидный фон, входят в группу риска неблагоприятного течения гриппа и пневмонии. Это связано в том числе с инфицированием и колонизацией дыхательных путей таких пациентов резистентными штаммами микроорганизмов, и, вне всякого сомнения, каждое последующее обострение, требующее проведения antimicrobial химиотерапии, вносит свой вклад в эту составляющую. Напротив, рациональное лечение ОРВИ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией будет сопровождаться меньшим числом обострений, требующих применения антибиотиков [9].

Реализация нового подхода к ведению пациентов пульмонологического профиля с респираторными инфекциями

Вполне закономерно, что в последние годы растет интерес к препаратам, реализующим терапевтические эффекты посредством воздействия на различные звенья иммунитета². Нарушения иммунного ответа, сопровождающие инфекционное воспаление, рассматриваются как перспективные мишени патогенетической терапии при инфекциях органов дыхания [10]. Арсенал иммуномодуляторов, используемых для лечения ОРВИ, из года в год пополняется, а требования к ним возрастают [9]. Идеальный лекарственный препарат не должен грубо вмешиваться в иммунные процессы организма, истощать запас иммунокомпетентных клеток, повышать риск «цитокинового шторма», а должен, наряду со средствами этиотропного и симптоматического действия, эффективно приводить к полной элиминации

возбудителя, значительно облегчать симптомы заболевания и сокращать их продолжительность, а также обладать хорошим профилем безопасности и возможностью применения у пожилых и коморбидных пациентов [9].

В этой связи заслуживает внимания инновационное лекарственное средство Рафамин, которое относится к классу биологических лекарственных препаратов, полученных на основе градуальной технологии³. Активные компоненты препарата⁴, получаемые из субстанции биологического происхождения — антител, оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, изменяя их пространственную структуру, свойства и характер взаимодействия с комплементарными молекулами [11]. В качестве мишеней, на которые воздействует препарат, выступают домены главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса, с участием которого осуществляется презентация чужеродных антигенов иммунокомпетентными клетками; CD4-рецептор, вовлеченный в процесс распознавания патогенов, и интерферон γ (ИФН γ) — один из ключевых факторов противовирусного иммунного ответа, отвечающий в том числе за остановку размножения вирусов и защиту клеток от инфицирования. Препарат оказывает иммуноопосредованное противовоспалительное действие. В частности, показано, что компоненты препарата обладают выраженным противовирусным действием, сопоставимым с действием осельтамивира [12]. Представляют интерес результаты исследования лаборатории «Вибиосфен» (г. Лабеж, Франция), где при моделировании лабораторных мышей нелетальной SARS-CoV-2-инфекции, сопровождающейся нарушениями иммунного ответа, Рафамин восстанавливал количество клеток крови до нормальных значений и снижал по сравнению с плацебо уровень С-реактивного белка и ИЛ-6 — основных воспалительных маркеров инфекции⁵. Наличие антибактериального действия препарата было показано на модели нелетальной пневмококковой инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*: препарат обеспечил значимое снижение бактериальной нагрузки в легких инфицированных мышей по сравнению с плацебо, по выраженности сопоставимое с действием амоксицилина (АМС) [13]. На другой модели, при заражении мышей резистентным к АМС штаммом *Klebsiella pneumoniae* BAA-1705, применение компонентов препарата совместно с АМС вдвое увеличивало антибактериальное действие антибиотика, что свидетельствует о возможности преодоления антибиотикорезистентности и повышении эффективности антибактериальной терапии (АБТ) [14]. В условиях экспериментального исследования влияния Рафамина на микробиом ЖКТ (фрагмент слепой кишки животных) с помощью NGS-секвенирования и количественной ПЦР установлено, что: 1) препарат способствовал поддержанию численности нормофлоры, что, в свою очередь, может обуславливать дополнительную защиту путем препятствия размножению патогенных видов бактерий; 2) под действием препарата не наблюдалось развития мультирезистентности: качественный и количественный набор генов микробиома кишечника сохранялся неизменным [15].

² Immunomodulators Market Analysis, By Product (Immunosuppressants, Immunostimulants, Antibodies), By Application (Oncology, Respiratory, HIV, Others), Forecast To 2027. Accessed February 14, 2022. (Electronic resource.) URL: <https://www.reportsanddata.com/report-detail/immunomodulators-market> (access date: 07.06.2023).

³ Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания ОФС. 1.7.0001 Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Дата введения 01.09.2023. (Электронный ресурс.) URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennyye-preparaty-poluchennyye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/> (дата обращения: 06.07.2023).

⁴ Действующие вещества: модифицированные аффинно очищенные антитела к интерферону γ человека, к CD4, к $\beta 2$ -микроглобулину МНС класса I и к $\beta 1$ -домену МНС класса II.

⁵ Development of the COVID-19 infection model: a preclinical study of a new drug Rafamin. (Electronic resource.) URL: <https://www.vibiosphen.com/development-covid-19-infection-model-preclinical-study-new-drug-rafamin> (access date: 06.07.2023).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата при лечении взрослых с ОРВИ изучались в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), где было отмечено сокращение сроков ОРВИ (практически на сутки) и снижение частоты бактериальных осложнений [16], что особенно важно для пациентов с хронической бронхолегочной патологией.

В данной статье обобщены результаты наблюдательных программ, инициативных исследований и примеры из личного клинического опыта применения препарата Рафамин у пациентов пульмонологического профиля.

В масштабной наблюдательной программе с участием 14 033 человек, проведенной под эгидой «Альянса химиотерапевтов и микробиологов», изучался опыт применения препарата Рафамин у пациентов с ОРВИ в рутинной амбулаторной клинической практике [17]. Отсутствие жестких по сравнению с РКИ критериев включения позволило оценить эффективность и безопасность стандартной терапии ОРВИ, дополненной препаратом на основе технологически обработанных антител, на большой выборке пациентов, представленной обычным контингентом поликлиник. Так, включались пациенты старше 18 лет, без ограничения верхней границы возраста, с характерными проявлениями ОРВИ, в том числе имеющие различные сопутствующие заболевания, включая обратившихся к врачу в поздние сроки от начала заболевания (спустя 3 дня и более от появления первых симптомов). Было отмечено, что назначенное лечение способствовало устранению симптомов заболевания в среднем за 4 дня, в том числе у пациентов с поздним стартом терапии, и позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений и последующего назначения антибактериальных препаратов (АБП) у 99,4% пациентов.

Среди участников программы у 160 пациентов, по данным медицинской документации, были зарегистрированы хронические бронхолегочные заболевания. Эта когорта участников была выделена для проведения дополнительного анализа с целью оценки частоты осложненного течения ОРВИ и количества обострений на фоне терапии [18]. Хронические бронхолегочные заболевания были представлены в виде БА у 103 (64,4%), хронического бронхита (ХБ) — у 34 (21,2%), ХОБЛ — у 23 (14,4%) пациентов соответственно. Пациенты обращались к врачу в основном на 2–3-й день заболевания с жалобами на проявления ОРВИ, которые преимущественно соответствовали средней степени тяжести течения заболевания. На момент включения в программу у пациентов отсутствовали признаки обострения хронической бронхолегочной патологии. При проведении ПЦР-диагностики на SARS-CoV-2 у 9 человек впоследствии были получены положительные результаты. Все пациенты получали препарат по схеме, соответствующей инструкции по медицинскому применению, 48% пациентов принимали препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, 13% участников получали АБП одновременно с началом приема Рафамина (среди них 11 пациентов с БА, 7 — с ХБ и 3 — с ХОБЛ).

Отмечено, что назначенная терапия способствовала купированию симптомов респираторной инфекции у пациентов с БА в среднем на $3,6 \pm 1,6$ сут, с ХОБЛ — на $4,0 \pm 1,3$ сут, с ХБ — на $3,5 \pm 1,6$ сут. У большинства пациентов ($n=156$, 97,5%) эпизод ОРВИ закончился полным выздоровлени-

ем и не привел к обострению хронического бронхолегочного заболевания. Лишь у четырех участников были зарегистрированы обострения: у двух пациентов — обострение БА (один из них — с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2), еще у двух — обострение ХБ, которые были купированы с помощью бронхолитиков и глюкокортикостероидов. В случае появления признаков бактериальной инфекции в виде гнойной мокроты, повышения количества лейкоцитов периферической крови, увеличения уровня С-реактивного белка назначалась АБТ, которая потребовалась четырем пациентам: одному с БА, одному с ХБ и двум с ХОБЛ (которые не получали АБТ изначально). Ни одного случая госпитализаций или летальных исходов среди обследуемых пациентов не было зарегистрировано. Врачи отметили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препарата. Полученные результаты, свидетельствующие в том числе о возможности контроля вирус-индуцированного воспаления у пациентов с хронической бронхолегочной патологией с применением препарата Рафамин, тем не менее требуют подтверждения в виде дальнейших РКИ с плацебо-контролем.

В инициативном открытом наблюдательном сравнительном исследовании, проведенном в 2023 г. в условиях амбулаторной клинической практики на базе ИПДО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, продемонстрирована возможность применения препарата Рафамин в комплексной терапии пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). В соответствии с критериями включения были обследованы 30 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ВП, у которых, согласно программе SKAT⁶, был повышен риск наличия резистентной флоры (госпитализация в течение предшествующих 3 мес., прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 мес., пребывание в учреждениях длительного ухода и др.). Не включали пациентов с симптомами тяжелого течения заболевания, требующих госпитализации. Пациенты были рандомизированы в группу 1 ($n=17$; стандартная терапия ВП + препарат Рафамин), или группу 2 ($n=13$; стандартная терапия ВП), получали АБТ в виде защищенного амоксициллина в соответствии с клинической картиной и клиническими рекомендациями⁷. Препарат Рафамин назначали в первые 24 ч от старта АБТ по схеме: 8 таблеток в 1-й день лечения, по 3 таблетки в последующие дни, продолжительность курса 5 дней. Ведение пациентов, обследование и оценка эффективности стартового режима АБТ проводились согласно принятой практике⁷. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 90 дней.

В течение 72 ч от начала АБТ замена АБП в группе 2 была проведена у 5 (38,5%) из 13 пациентов (в 2 случаях замена АБП связана с развитием аллергии). В группе 1 100% пациентов завершили терапию без замены антибиотика.

Продолжительность приема АБП в группе 1 в среднем была на 3 дня меньше и составила $5,5 \pm 0,9$ сут, а в группе 2 — $8,6 \pm 1,6$ сут ($p < 0,0001$). По мнению врачей-исследователей, в группе Рафамина аускультативные и рентгенологические признаки пневмонии разрешались на несколько дней быстрее. Так, в группе 1 хрипы не выслушивались при аускультации после 10-го дня, а жесткое дыхание — спустя 14 дней от начала лечения. В группе 2 продолжительность выслушивания хрипов составила 14–16 дней, а жесткого дыхания — 16–20 дней. При анали-

⁶ Стратегия контроля антимикробной терапии. (Электронный ресурс.) URL: <http://nasci.ru/?id=2880> (дата обращения: 06.07.2023).

⁷ Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.; 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1 (дата обращения: 06.07.2023).

зе безопасности терапии, нежелательных явлений, связанных с приемом Рафамина, зарегистрировано не было.

В открытом наблюдательном сравнительном исследовании показана возможность применения препарата Рафамин с целью долечивания в амбулаторных условиях пациентов, перенесших поражение легких в рамках COVID-19 и закончивших первый этап лечения в условиях стационара [19]. Отмечено, что включение данного препарата в схему лечения пациентов, рекомендованную при выписке (антикоагулянты, антиоксиданты, метаболические препараты), позволило добиться снижения риска повторных госпитализаций в течение 30 дней наблюдения в 1,44 раза (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал 0,91–2,28), сокращения сроков одышки с 24,5 до 15,3 дня ($p=0,0108$) и продолжительности усталости с 23,6 до 16,8 дня ($p=0,0452$). При оценке результатов лабораторных методов исследования показано, что доля пациентов с нормализацией абсолютного числа лимфоцитов и уровня С-реактивного белка к 14-му дню наблюдения в группе пациентов, получавших дополнительно препарат на основе технологически обработанных антител, была в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

Продемонстрированные результаты клинических наблюдений применения Рафамина в пульмонологической практике обусловлены его способностью улучшать распознавание вирусов и бактерий иммунной системой и регулировать запуск Т-клеточных иммунных реакций, направленных на уничтожение и элиминацию как внеклеточных патогенов, так и инфицированных клеток. Известно, что важнейшую роль в иммунной защите как против вирусов, так и против бактерий играют молекулы и рецепторы, формирующие так называемый иммунный синапс, под которым понимают контакт клеток, участвующих в обнаружении антигена и запуске последующей цепочки реакций по его уничтожению [20]. Молекулы МНС непосредственно задействованы в работе иммунного синапса и в настоящее время могут рассматриваться как перспективная мишень для разработки средств для лечения различных инфекционных заболеваний [9]. Рафамин, в том числе за счет влияния на молекулы МНС, помогает иммунной системе сформировать полноценный ответ на инфекцию за счет активации как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Следует отметить, что применение препарата не рекомендуется у детей до 18 лет, беременных и кормящих грудью в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности у данных категорий пациентов; а также у людей с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией ввиду содержания лактозы моногидрата. При необходимости его можно сочетать с другими противовирусными, симптоматическими и антибактериальными средствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С клинической точки зрения важно, что Рафамин, реализующий противовирусный и антибактериальный эффект через регуляцию иммунных процессов в организме, может найти широкое применение при лечении ОРВИ, особенно у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Однако для получения более убедительных данных требуется проведение

дополнительных РКИ в соответствии с критериями доказательной медицины. Следует отметить, что ряд таких исследований уже проводится, еще несколько РКИ готовятся к запуску⁸. Наиболее перспективным направлением будущих исследований может служить изучение возможности преупреждения формирования антибиотикорезистентности как одной из самых актуальных проблем современной медицины.

Литература / References

1. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. Пульмонология. 2019;29(2):159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166. [Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A. et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. Pulmonologiya. 2019;29(2):159–166 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
2. Садриева Е.В., Зуевская Т.В., Мартемьянова Е.А. и др. Экономическая эффективность усовершенствованной программы диспансеризации пациентов с бронхиальной астмой с коморбидными состояниями. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(1):34–38. [Sadrieva E.V., Zuevskaya T.V., Martem'yanova E.A. et al. Cost-effectiveness of an improved clinical examination program for patients with bronchial asthma with comorbid conditions. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2020;21(1):34–38 (in Russ.)].
3. Jartti T., Bønnelykke K., Elenius, V. et al. Role of viruses in asthma. Semin Immunopathol. 2020;42(1):61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5.
4. Djamin R.S., Uzun S., Snelders E. et al. Occurrence of virus-induced COPD exacerbations during four seasons. Infect Dis (Lond). 2015;47(2):96–100. DOI: 10.1093/00365548.2014.968866.
5. Stolz D., Papakonstantinou E., Grize L. et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation. Eur Respir J. 2019;54(4):1900407. DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.
6. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач. 2009;10:45–49. [Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A. Modern view on pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Lechashchij vrach. 2009;10:45–49 (in Russ.)].
7. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. и др. Факторы риска и особенности клеточно-фагоцитарного звена иммунной системы при легкой бронхиальной астме. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023;88:8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16. [Barabash E.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. et al. Risk factors and features of the cell-phagocytic link of immune system in mild bronchial asthma. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2023;(88):8–16 (in Russ.)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16.
8. Du X.B., Ma X., Gao Y. et al. Prevalence and risk factors of respiratory viral infection in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2017;40(4):263–266 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.004.
9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В. и др. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Медицинский алфавит. 2019;2(27):6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Orlova N.V. et al. Algorithms for providing medical care to patients with acute respiratory viral infections. Medical alphabet. 2019;2(27):6–13 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13.
10. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. Терапевтический архив. 2019;91(11):105–109. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454. [Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. Therapeutic Archive. 2019;91(11):105–109 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454.
11. Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S. et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. J Immunol. 2020;205(5):1345–1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.

⁸ Клинические исследования по препарату Рафамин, зарегистрированные на международном портале клинических исследований ClinicalTrials.gov (Электронный ресурс.) URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=raphamin&cntry=&state=&city=&dist=> (дата обращения: 06.07.2023).

12. 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. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.
[Petrova N.V., Emelianova A.G., Tarasov S.A. 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 Russ.). DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.]
13. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Эффективность препарата Рафамин в отношении пневмококковой инфекции (доклиническое исследование). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(5):586–590. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590.
[Petrova N.V., Emelyanova A.G., Tarasov S.A. et al. Efficacy of the drug Raphamin against pneumococcal infection: a preclinical study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;175(5):586–590 (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-586-590.]
14. Петрова Н.В. Влияние на иммунный ответ хозяина как альтернативный подход в терапии бактериальных и вирусных инфекций. В кн.: *Материал VI Междисциплинарной конференции с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций»*. М.: 2022:425.
[Petrova N.V. Host-directed immunotherapy as an alternative approach to the treatment of bacterial and viral infections. In: *Sixth International Interdisciplinary Conference "Modern problems in systemic regulation of physiological functions"*. M.; 2022:425 (in Russ.).]
15. Ганина К.К., Петрова Н.В., Тарасов С.А., Эпштейн О.И. Комбинированный препарат с антибактериальным эффектом способствует поддержанию нормофлоры кишечника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(1):45–49. DOI:10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49.
[Ganina K.K., Petrova N.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. The combined drug with antibacterial effect supports the intestinal normoflora. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;175(1):45–49 (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-1-45-49.]
16. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных ОРВИ. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.
[Khamitov R.F., Nikiforov V.V., Zaytsev A.A., Tragira I.N. 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. *Ter Arkh*. 2022;94(1):83–93 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.]
17. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Петров В.А. Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (результаты наблюдательной программы РАПОРТ). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166.
[Yakovlev S.V., Dvoretckiy L.I., Petrov V.A. Therapy of acute respiratory viral infections in adults in outpatient clinical practice: new opportunities for the prevention of bacterial complications (Results of the observational program RAPORT). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166.]
18. Зайцев А.А., Дворецкий Л.И., Петров В.А. Фармакотерапия ОРВИ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Амбулаторный врач*. Вып. № 79 от 16.06.2023. (Электронный ресурс.) URL: <https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/ne-dumay-o-lekarstvakh-svysoka-79/> (дата обращения: 06.07.2023).
[Zajcev A.A., Dvoretckiy L.I., Petrov V.A. Pharmacotherapy of ARVI in patients with chronic bronchopulmonary pathology. *Ambulatornyy vrach*. Issue № 79 from 16.06.2023. (Electronic resource.) URL: <https://ambdoc.ru/learning/electronic-bulletin/ne-dumay-o-lekarstvakh-svysoka-79/> (access date: 06.07.2023) (in Russ.).]
19. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Антипова Е.П., Вербанов А.В. Клинический опыт применения препарата Рафамин у амбулаторных пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;3(11):81–87. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-81-87.
[Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Antipova E.P., Verbanov A.V. Clinical experience of Raphamin therapy in outpatients after hospital treatment of COVID-19 pneumonia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):81–87 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-81-87.]
20. Хайтов Р.М. *Иммунология: учебник*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
[Khaitov R.M. *Immunology: textbook*. 4th ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Прозорова Галина Гаральдовна — д.м.н., профессор кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-8675-1590.

Зайцев Андрей Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования РОСБИОТЕХа; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11; главный пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

Петров Владимир Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ; 249040, Россия, г. Обнинск, кв. Студенческий городок, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8580-933X.

Контактная информация: Петров Владимир Александрович, e-mail: vapetrov1959@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: препарат Рафамин — коммерческий препарат, который производит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Рафамин, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы не сообщили о другом конфликте интересов.

Статья поступила: 14.07.2023.

Поступила после рецензирования: 08.08.2023.

Принята в печать: 31.08.2023.

About the authors:

Galina G. Prozorova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Institute of Continuing Professional Education, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8675-1590.

Andrey A. Zaytsev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology with the Course of Allergy of the Medical Institute of Continuing Education of the ROSBIOTECH; 11, Volokolamskoe road, Moscow, 125080, Russian Federation; chief pulmonologist, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0934-7313.

Vladimir A. Petrov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Public Health, and Healthcare, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI; 1, Studencheskiy gorodok, Obninsk, 249040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8580-933X.

Contact information: Vladimir A. Petrov, e-mail: vapetrov1959@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Conflict of interest: *Rafamin* is a commercial drug produced by Scientific Production Firm MATERIA MEDICA HOLDING LLC. Patents for the technology belong to the founder of Scientific Production Firm MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The authors reported no other conflicts of interest.

Received 14.07.2023.

Revised 08.08.2023.

Accepted 31.08.2023.