



# Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива

К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко<sup>✉</sup>, В.С. Сукачев, А.В. Саулевич, С.С. Карякин, А.Д. Дубровин, Р.Н. Смирнов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность противовирусного препарата прямого действия риамиловир (торговое наименование – «Триазавирин®») для профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе коронавирусной инфекции (COVID-19), у молодых лиц из организованных коллективов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 386 лиц в возрасте 18–22 лет, которые разделены на 2 группы: группа 1 – 199 пациентов, которые получали риамиловир в суточной дозе 250 мг/сут (по 1 капсуле) на протяжении 15 дней, группа 2 – 187 человек, не принимавших профилактических препаратов. В течение 30 дней с момента включения в исследование отслеживали факт заболевания среди добровольцев. В случае развития заболевания оценивали длительность болезни, длительность и выраженность клинических проявлений каждого случая ОРВИ, частоту развития осложнений, динамику элиминации возбудителей по результатам мазков из носо- и ротоглотки, проведенных методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** В период профилактического приема риамиловира в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и других ОРВИ у добровольцев наблюдали статистически значимо меньшее число случаев заболевания ОРВИ некоронавирусной этиологии при полном отсутствии регистрации случаев COVID-19, что подтверждается отсутствием выявления РНК SARS-CoV-2 за период наблюдения в указанной группе. Наименьшая длительность симптомов зарегистрированных ОРВИ за период наблюдения отмечена в группе пациентов, принимавших профилактический препарат.

**Заключение.** Противовирусный препарат риамиловир (торговое наименование – «Триазавирин®») продемонстрировал статистически значимую профилактическую эффективность в период его приема в условиях организованного коллектива в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ некоронавирусной этиологии. Применение риамиловира приводило к снижению частоты выявления патогенов вирусной этиологии у заболевших и более легкому течению острых респираторных заболеваний, вероятнее всего, за счет снижения вирусной нагрузки в организме лиц, находящихся в очаге эпидемической заболеваемости.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, риамиловир, нуклеозидные аналоги, профилактика

**Для цитирования:** Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Карякин С.С., Дубровин А.Д., Смирнов Р.Н. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамиловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива. Терапевтический архив. 2024;96(11):1035–1041. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) остается ведущей причиной заболеваемости и временной утраты трудоспособности, поражает миллионы людей ежегодно во всем мире и оказывает, соответственно, значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения, включая затраты на медицинское обслуживание и связанные с заболеванием осложнения [1–4].

Химиопрепараты для профилактики и лечения острого респираторного вирусного заболевания (ОРВЗ) представляют собой важный объект научных исследований. Одним из наиболее исследованных классов противовирусных средств являются интерфероны, которые активируют не-

специфический иммунный ответ на вирусную инфекцию. Однако использование интерферонов может быть связано с выраженными побочными эффектами, такими как гриппоподобный синдром, депрессия и нейротоксичность, что ограничивает их длительное применение [5–7].

Ингибиторы нейраминидазы широко применяются для профилактики и лечения вируса гриппа, однако их эффективность в отношении профилактики других ОРВЗ не подтверждена. Некоторые из препаратов прямого противовирусного действия, применявшихся в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), продемонстрировали определенную активность против коронавирусов, однако их использование для профилактики ОРВЗ

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Касьяненко Кристина Валерьевна – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

<sup>✉</sup>Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Vitalii S. Sukachev. ORCID: 0000-0003-0468-0165

## Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives

Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko<sup>✉</sup>, Vitalii S. Sukachev, Andrei V. Saulevich, Sergey S. Karyakin, Alexey D. Dubrovin, Roman N. Smirnov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of the antiviral drug riamilovir (trade name – «Triazavirin®») for the prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and other acute respiratory viral infections in young people from organized groups.

**Materials and methods.** The study involved 386 individuals aged 18–22 years: 199 received riamilovir at a daily dose of 250 mg for 15 days, while 187 did not receive prophylactic drugs. For 30 days, disease occurrence was monitored among volunteers. In case of illness, the duration, severity of clinical manifestations, complications, and pathogen elimination dynamics were assessed via PCR from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs.

**Results.** During riamilovir administration, a statistically significant reduction in cases of acute respiratory viral infections of non-coronavirus etiology was observed, with no COVID-19 cases reported, confirmed by the absence of SARS-CoV-2 RNA in this group. The shortest duration of acute respiratory viral infections was noted in patients taking the prophylactic drug.

**Conclusion.** Riamilovir (trade name – «Triazavirin®») showed statistically significant prophylactic efficacy during its administration in an organized group. Its use decreased the frequency of detection of viral pathogens and resulted in milder acute respiratory disease, likely due to reduced viral load in individuals.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, acute respiratory diseases, riamilovir, nucleoside analogues, prevention

**For citation:** Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Saulevich AV, Karyakin SS, Dubrovin AD, Smirnov RN. Effectiveness of riamilovir in preventing respiratory viral infection among young people from organized collectives. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(11):1035–1041. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024

также остается неисследованным [8–11]. Среди других групп препаратов, применяемых для профилактики ОРВЗ, можно выделить ингибиторы гемагглютинаина, которые способны влиять на клатрин-опосредованный эндоцитоз, подавляя возможность вирусов инфицировать восприимчивые клетки [12, 13].

Несмотря на приведенные достижения, проблема разработки эффективных противовирусных препаратов для профилактики ОРВЗ остается нерешенной. Высокая изменчивость вирусов, возможность повторного инфицирования, риск развития устойчивости вирусов к существующим препаратам показывают остроту и актуальность данной проблемы, требующей поиска новых терапевтических стратегий. При этом задача поиска противовирусных препаратов широкого спектра действия, способных предотвращать репликацию серии патогенов, вызывающих ОРВЗ, становится приоритетной [14–16].

**Цель исследования** – оценить эффективность препарата риамиловир, показавшего высокую противовирусную эффективность в отношении вирусов, наиболее часто вызывающих ОРВЗ у взрослых [17–20]. В отличие от других противовирусных препаратов прямого действия нуклеозидный аналог риамиловир обладает потенциальной способностью предотвращать инфицирование несколькими вирусами одновременно (путем вмешательства в процесс

репликации вирусной РНК или ДНК, подавляя размножение вирусов на раннем этапе инфицирования и, соответственно, ограничивая их распространение в организме), что делает его перспективным кандидатом для широкого применения в сезонные периоды вспышек ОРВЗ. В ходе исследования проведен сравнительный анализ эффективности препарата для профилактики ОРВЗ, а также оценена его безопасность.

### Материалы и методы

В исследование вошли 386 лиц мужского и женского пола из организованного коллектива в возрасте 18–22 лет.

Перед включением в исследование участниками подписано добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» от 25 июня 2024 г., протокол №292. Всем лицам, вошедшим в исследование, в день 1 выданы дневник самонаблюдения, анкета участника, анкета, предназначенная для заполнения в случае развития признаков острого респираторного заболевания (ОРЗ). Указанные документы собраны исследователями по окончании исследования (день 30).

Добровольцы разделены на 2 группы. Рандомизацию осуществляли согласно таблице случайных чисел, сгенерированных до начала исследования.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Саулевич Андрей Валерьевич** – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

**Andrei V. Saulevich.** ORCID: 0000-0001-6756-3105

**Карякин Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

**Sergey S. Karyakin.** ORCID: 0000-0001-6851-3046

**Дубровин Алексей Денисович** – слушатель фак-та подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов

**Alexey D. Dubrovin.** ORCID: 0009-0008-7677-6581

**Смирнов Роман Николаевич** – зам. нач. лечебно-диагностического центра (клинического, многопрофильного, высоких технологий) по медицинской части

**Roman N. Smirnov.** ORCID: 0009-0002-6436-7904

Группу 1 составили 199 человек, которые получали с целью профилактики ОРВЗ препарат риамилловир в суточной дозе 250 мг перорально (1 капсула 1 раз в день) в течение 15 дней. В течение периода приема исследуемого препарата участники исследования из группы 1 ежедневно регистрировали отсутствие или появление возможных нежелательных явлений (НЯ), которые могли бы быть связаны с приемом препарата, в дневниках самонаблюдения.

В группу 2 вошли 187 человек, которые не получали профилактических препаратов. Лица из сравниваемых групп пребывали в одинаковых социально-бытовых условиях и имели единый распорядок дня.

Добровольцы включены в исследование и состояли под наблюдением в период с июля по август 2024 г.

С момента подписания информированного согласия и до завершения исследования (день 30) проводили отслеживание факта заболевания согласно данным о госпитализации пациента в стационар. При развитии явлений ОРЗ у участника исследования забран биоматериал для лабораторной идентификации возбудителя методом полимеразной цепной реакции, после чего пациента направляли на госпитализацию в клинику инфекционных болезней.

Оценку профилактической эффективности исследуемого препарата осуществляли путем подсчета частоты случаев ОРЗ в исследуемых группах в течение 30 дней с момента подписания информированного согласия. Дополнительно оценивали длительность течения каждого зарегистрированного случая ОРЗ, выраженность клинических проявлений каждого случая ОРЗ, частоту регистрации случаев осложненного течения заболевания за весь период наблюдения (30 дней).

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании частоты развития НЯ различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией СТСАЕ, о которых пациенты сообщали посредством дневника самонаблюдения, который они сдавали по окончании исследования (день 30).

Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей (*Q1*; *Q3*). Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде среднего значения (*M*), в таблицах –  $M \pm SD$ , где *SD* – стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, в независимых группах выбран *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали точный тест Фишера. Уровнем статистической значимости выбран  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

## Результаты

Сравниваемые группы по половозрастной структуре не отличались. Доля женщин составила 7,3% выборки (табл. 1).

В ходе исследования оценена частота развития случаев ОРВЗ в различные периоды наблюдения: в первые 15 сут от момента включения добровольца в исследование, что соответствовало периоду приема исследуемого препарата, в период с 16-го по 30-й дни наблюдения. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2 ОРВЗ развивались у добровольцев на протяжении всего периода наблюдения в при-

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу**  
**Table 1. Distribution of patients by age and sex**

Признак	Всего (n=386)	Группа 1 (n=199)	Группа 2 (n=187)	<i>p</i>
Возраст, лет	18 [17; 18]	18 [17; 18]	18 [17; 18]	1,0
Мужчины, абс. (%)	358 (92,7)	185 (93)	173 (92,5)	1,0
Женщины, абс. (%)	28 (7,3)	14 (7)	14 (7,5)	1,0

близительно равном соотношении (51,4% – в первой половине периода наблюдения, 48,6% – во второй). Следует отметить, что в группе пациентов, получавших риамилловир с профилактической целью, наименьшее число случаев заболевания (35,7%) приходится на первые 15 сут наблюдения в отличие от группы сравнения (71,8%), где наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировали в первой половине периода наблюдения ( $p=0,003$ ). При этом разница в процентном соотношении между группами была более чем двукратной, что указывает на профилактическую эффективность риамилловира в отношении ОРВЗ в качестве прямого противовирусного препарата, проявляющаяся в период его приема.

Несмотря на то что количество случаев ОРВЗ в группе лиц, получавших профилактический препарат, было суммарно больше, чем в группе сравнения, необходимо отметить, что все случаи повторных заболеваний в группе получавших риамилловир приходились на период с 16-го по 30-й день наблюдения. В то же время в группе лиц, не получавших профилактических препаратов, все случаи повторных заболеваний приходились на период с 1-го по 15-й дни наблюдения (табл. 3).

В ходе исследования получены образцы биоматериала из носо- и ротоглотки в количестве 74 проб от участников исследований при развитии признаков ОРВЗ.

Результаты, полученные при оценке частоты встречаемости возбудителей ОРВЗ в первые сутки болезни в группах сравнения, представлены в табл. 4.

Возбудители ОРВЗ в случае возникновения заболевания идентифицированы в 47 пробах в первый день болезни. В исследованном материале обнаружили РНК риновируса (74,5% случаев), а также идентифицирована ДНК и РНК вирусов SARS-CoV-2 (8,5%), аденовирусов (10,6%), парагриппа (4,3%), респираторно-синцитиального вируса (2,1%).

Необходимо отметить, что в период профилактического приема риамилловира случаев выявления РНК инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не выявлено. Долю вирусных патогенов другой этиологии на фоне профилактического приема лекарственного препарата также выявляли существенно реже (7,1%), чем в группе сравнения в аналогичный период времени (28,1%).

У всех лиц, перенесших ОРВЗ в периоде наблюдения, оценивали клиническую картину болезни.

По данным историй болезни установлено, что средняя продолжительность заболевания составила  $6,47 \pm 2,2$  дня. Наименьшая длительность заболевания зарегистрирована в группе пациентов, получавших в качестве профилактического препарат риамилловир ( $p < 0,05$ ). Длительность болезни пациентов из сравниваемых групп представлена в табл. 5.

Результаты анализа длительности основных клинических синдромов у пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 6.

**Таблица 2. Частота регистрации случаев ОРВЗ в отдельные периоды наблюдения, абс. (%)****Table 2. Incidence of ARVI in selected observation periods, n (%)**

ОРВЗ, всего случаев		Группа 1		Группа 2		$P_{1-2}$
≤15 сут	16–30 сут	≤15 сут	16–30 сут	≤15 сут	16–30 сут	
38 (51,4)	36 (48,6)	15 (35,7)	27 (64,3)	23 (71,8)	9 (28,2)	<b>0,003</b>

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7: всего (n=74), группа 1 (n=42), группа 2 (n=32).

**Таблица 3. Количество случаев ОРВЗ в сравниваемых группах за период наблюдения, абс. (%)****Table 3. Number of ARVI cases in the compared groups during the observation period, n (%)**

Количество случаев ОРВЗ	Группа 1		Группа 2		$P_{1-2}$	$P_{3-4}$
	≤15 сут <sub>1</sub>	16–30 сут <sub>3</sub>	≤15 сут <sub>2</sub>	16–30 сут <sub>4</sub>		
Однократные случаи	15 (35,7)	17 (40,5)	7 (21,9)	9 (28,1)	0,21	0,32
Двукратные случаи*	0 (0,0)	10 (23,8)	16 (50)	0 (0,0)	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,004</b>

\*Один и тот же человек дважды перенес ОРВЗ за период наблюдения.

**Таблица 4. Частота выявления возбудителей ОРВЗ в сравниваемых группах, абс. (%)****Table 4. Frequency of ARVI pathogen detection in the compared groups, n (%)**

Возбудитель	Всего		Группа 1		Группа 2	
	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки
РНК Iv – Influenza virus A (вирус гриппа А)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК Iv – Influenza virus A/H1N1pdm2009 (вирус «свиной»)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК Iv – Influenza virus B (вирус гриппа В)	0 (0)	0 (0)	0/42 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hRSv – Respiratory Syncytial virus (респираторно-синцитиальный вирус человека)	0 (0)	1 (0,26)	0/42 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (3,1)</b>
РНК hMpv – Metapneumovirus (метапневмовирус человека)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hCv – Coronavirus (коронавирус человека) HKU-1, OC 43	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hRv – Rhinovirus (риновирус человека)	9 (2,33)	26 (6,73)	<b>2 (4,8)</b>	<b>12 (28,6)</b>	<b>7 (21,9)</b>	<b>14 (43,8)</b>
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E (аденовирус человека групп В, С и Е)	0 (0)	5 (6,8)	0 (0)	<b>1 (2,4)</b>	0 (0)	<b>4 (12,5)</b>
ДНК hBv – Bocavirus (бокавирус человека)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
РНК hPiv – Parainfluenza virus (вирус парагриппа человека 1, 2, 3 и 4-го типов)	1 (1,4)	1 (1,4)	<b>1 (2,4)</b>	<b>1 (2,4)</b>	0 (0)	0 (0)
РНК SARS-CoV-2 (коронавирус человека)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)	<b>2 (4,8)</b>	<b>2 (6,3)</b>	0 (0)
Всего	12 (16,2)	35 (47,3)	3 (7,1)	16 (38,1)	9 (28,1)	19 (55,9)

Длительность общеинфекционных проявлений ОРВЗ у пациентов, принимавших для профилактики противовирусный препарат риамиловир, была статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначали ( $p=0,02$ ).

Лихорадка длилась статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших риамиловир ( $p=0,004$ ). Фебрильную лихорадку в указанной группе не регистрировали.

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВЗ у пациентов из сравниваемых групп представлены в **табл. 7**.

Выраженность ринита, синдрома общей инфекционной интоксикации, а также температуры тела вечером была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших противовирусный препарат риамиловир, чем у пациентов из группы сравнения ( $p<0,05$ ).

Кроме того, у части добровольцев, переносивших ОРВЗ, зарегистрированы осложнения (**табл. 8**).

Осложнения в виде острого катарального верхнечелюстного синусита развивались у 14,06% пациентов, острый тубоотит зарегистрирован у одного пациента. Статистически значимых различий в частоте встречаемости осложнений между сравниваемыми группами не

**Таблица 5. Длительность случаев заболевания в сравниваемых группах****Table 5. Duration of disease cases in the compared groups**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Длительность болезни, дни	6,47±2,2	5,71±1,18	6,84±2,42	<b>0,022</b>

**Таблица 6. Длительность клинических проявлений ОРВЗ в сравниваемых группах, сут****Table 6. Duration of ARVI clinical manifestations in the compared groups, day**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Ринит	4,26±2,13	3,82±1,85	4,83±2,31	0,07
Боль в горле	3,77±1,99	3,63±1,79	3,96±2,22	0,51
Кашель	4,08±1,19	4,05±1,92	4,12±2,52	0,91
СОИИ*	3,08±2,12	2,51±1,74	3,81±2,33	<b>0,02</b>
Головная боль	1,95±1,49	1,48±0,49	2,2±1,72	0,46
Лихорадка	2,13±1,42	1,61±1,02	2,63±1,57	<b>0,004</b>
Фебрильная лихорадка	0,27±0,62	0,00±0,00	1,33±0,62	<b>&lt;0,05</b>

\*Здесь и далее в табл. 7: общинфекционные проявления заболевания (слабость, недомогание, утомляемость, ломота в мышцах и суставах) объединены в синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ).

**Таблица 7. Выраженность клинических проявлений ОРВЗ в сравниваемых группах за период наблюдения****Table 7. Severity of ARVI clinical manifestations in the compared groups during the observation period**

Признак	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Ринит, баллов	1,31±0,51	1,23±0,42	1,39±0,56	<b>0,003</b>
Боль в горле, баллов	1,42±0,59	1,37±0,57	1,47±0,63	0,09
Кашель, баллов	1,33±0,7	1,25±0,44	1,37±0,84	0,21
СОИИ*, баллов	1,41±0,56	1,27±0,49	1,53±0,65	<b>0,0002</b>
Головная боль, баллов	1,3±0,51	1,36±0,51	1,25±0,51	0,059
Температура тела (утро), °С	36,95±0,62	36,88±0,59	36,99±0,59	0,62
Температура тела (вечер), °С	36,94±0,59	36,93±0,61	36,98±0,63	<b>0,048</b>

выявлено ( $p>0,05$ ). В то же время необходимо отметить то, что несмотря на отсутствие статистической разницы в частоте развития острых верхнечелюстных синуситов частота развития данного осложнения на фоне приема риамилонвира была ниже (10,8%), чем в группе пациентов, не получавших профилактически противовирусный препарат (18,5%).

**Таблица 8. Осложнения, зарегистрированные у добровольцев, переносивших ОРВЗ в период наблюдения, абс. (%)****Table 8. Complications reported in volunteers with ARVI during the observation period, *n* (%)**

Осложнение	Всего	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Острый катаральный верхнечелюстной синусит	9/64 (14,06)	4/37 (10,81)	5/27 (18,52)	0,12
Острый тубоотит	1/64 (1,56)	1/37 (2,7)	0/27 (0,0)	0,46

Ня за период профилактического приема риамилонвира, а также в последующие 15 дней наблюдения за добровольцами не выявлено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

### Обсуждение

Результаты, полученные нами в наблюдательном исследовании, свидетельствуют о наличии профилактического потенциала нуклеозидного аналога риамилонвира при применении в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ различной этиологии. Важно отметить, что данный профилактический эффект (статистически значимое меньшее число случаев заболевания ОРВИ некоронавирусной этиологии при полном отсутствии регистрации случаев COVID-19) сохранялся только в период приема препарата, что объясняется именно механизмом прямого противовирусного действия (без накопительного или влияющего на иммунитет действия). Кроме того, среди зафиксированных случаев ОРВЗ при дальнейшем наблюдении наименьшая длительность заболевания отмечена именно у добровольцев, получавших профилактический препарат. Мы связываем это с вероятным снижением вирусной нагрузки в результате вирусоподавления на фоне профилактического приема противовирусного препарата и, как следствие, более легким течением заболевания у добровольцев в виде статистически значимого уменьшения длительности и выраженности общинфекционных проявлений и катарального синдрома. Это находит подтверждение и в существенно меньшем числе случаев выявления генетического материала вирусных патогенов некоронавирусной этиологии и отсутствия случаев выявления РНК инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на фоне приема препарата. При этом наше исследование имеет некоторые ограничения, в частности необходимо: увеличить исследуемую популяцию и уравновесить ее по половым признакам для получения более убедительных результатов при сравнении частоты встречаемости возбудителей ОРВЗ; рассмотреть возможность проведения исследований с более длительным профилактическим приемом препарата, а также с двухкратным увеличением суточной дозы, что гипотетически должно привести к более выраженному профилактическому эффекту с учетом фармакокинетических особенностей препарата; провести молекулярно-генетические исследования с целью не только выявления патогенов, но и определения степени вирусной нагрузки; рассчитать возможные риски и определить возможность проведения исследования по профилактике ОРВЗ в других группах риска, в частности у пожилых лиц, а также у пациентов с коморбидными состояниями.

## Заключение

Противовирусный препарат риамилловир продемонстрировал профилактический эффект при его применении в условиях организованного коллектива, находящегося в очаге эпидемической заболеваемости COVID-19 и ОРВИ некоронавирусной этиологии. Использование препарата риамилловир способствовало снижению частоты обнаружения вирусных патогенов у заболевших, а также более легкому течению ОРВИ, вероятно, благодаря уменьшению вирусной нагрузки у людей, находящихся в эпидемическом очаге.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**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 con-

ception 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.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» (протокол №292 от 25 июня 2024 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy (protocol №292 dated from 25.06.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

НЯ – нежелательное явление

ОРВЗ – острое респираторное вирусное заболевание

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yuan G, Wang H, Zhao Y, et al. Early identification and severity prediction of acute respiratory infection (ESAR): a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):632. DOI:10.1186/s12879-022-07552-7
- Ilyicheva TN, Netesov SV, Gureyev VN. COVID-19, Influenza, and Other Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Part I. COVID-19 and Influenza. *Mol Gen Microbiol Virol.* 2022;37(1):1-9. DOI:10.3103/S0891416822010025
- Cilloniz C, Luna CM, Hurtado JC, et al. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166). DOI:10.1183/16000617.0051-2022
- Nazareth J, Fahad M, Pareek M, et al. East Midlands Respiratory Virus Research Group. Mitigating the return of acute respiratory virus infections. *BMJ.* 2023;380:352. DOI:10.1136/bmj.p352
- Ryoo S, Koh DH, Yu SY, et al. Clinical efficacy and safety of interferon (Type I and Type III) therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2023;18(3):e0272826. DOI:10.1371/journal.pone.0272826
- Wittling MC, Cahalan SR, Levenson EA, Rabin RL. Shared and Unique Features of Human Interferon-Beta and Interferon-Alpha Subtypes. *Front Immunol.* 2020;11:605673. DOI:10.3389/fimmu.2020.605673
- Mesic A, Jackson EK, Lalika M, et al. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(4):e0000231. DOI:10.1371/journal.pgph.0000231
- Mawatari M, Saito R, Hibino A, et al. Effectiveness of four types of neuraminidase inhibitors approved in Japan for the treatment of influenza. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224683. DOI:10.1371/journal.pone.0224683
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326(7401):1235. DOI:10.1136/bmj.326.7401.1235
- Laborda P, Wang SY, Voglmeir J. Influenza Neuraminidase Inhibitors: Synthetic Approaches, Derivatives and Biological Activity. *Molecules.* 2016;21(11). DOI:10.3390/molecules21111513
- Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1688-68. DOI:10.1093/infdis/jiz656
- Li YY, Liang GD, Chen ZX, et al. A small molecule compound targeting hemagglutinin inhibits influenza A virus and exhibits broad-spectrum antiviral activity. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(11):2380-33. DOI:10.1038/s41401-024-01331-7
- Sriwilajaroen N, Suzuki Y. Hemagglutinin Inhibitors are Potential Future Anti-Influenza Drugs for Mono- and Combination Therapies. *Methods Mol Biol.* 2020;2132:547-65. DOI:10.1007/978-1-0716-0430-4\_48
- Czuppon P, Débarre F, Gonçalves A, et al. Success of prophylactic antiviral therapy for SARS-CoV-2: Predicted critical efficacies and impact of different drug-specific mechanisms of action. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):e1008752. DOI:10.1371/journal.pcbi.1008752
- Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl. 1):47-60. DOI:10.1007/s40121-020-00383-6
- Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамилловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив.* 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(11):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202471

17. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
18. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Новые подходы к этиотропной терапии пациентов с ОРВИ препаратом риамиловир. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2023;68(9-10):63-71 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. New Approaches to Etiotropic Therapy of ARVI Patients with Riamilovir. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(9-10):63-71 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-63-71
19. Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., и др. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамиловир для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):280-5 [Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, et al. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):280-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202652
20. Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., и др. Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):797-803 [Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, et al. Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):797-803 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202911

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU