

Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений

(Результаты наблюдательной программы РАПОРТ)



Дворецкий Л. И.¹, Петров В. А.², Яковлев С. В.³, Зайцев А. А.⁴

¹ Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, 119435, г. Москва, улица Рассолимо, дом 11, строение 2.

² Петров Владимир Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУВО «Национальный исследовательский ядерный университет

«МИФИ», 249039, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д. 1.

³ Яковлев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), врач – клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗ Москвы.

⁴ Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко», главный пульмонолог МО РФ.

Аннотация

Современные тенденции в лечении ОРВИ направлены на отказ применения антибиотикотерапии с профилактической целью, однако до сих пор частота рутинного назначения антибактериальных препаратов (АБП) системного действия в амбулаторной практике является неоправданно высокой.

Под эгидой Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов была проведена наблюдательная программа РАПОРТ с целью оценки терапевтического потенциала (включая возможность профилактики бактериальных осложнений) препарата Рафамин в рутинной клинической практике у взрослых с ОРВИ.

В программу включены 14 033 пациента 18–97 лет с характерными проявлениями острой респираторной инфекции, которые получали исследуемый препарат (ИП) в виде монотерапии (93%) или совместно с препаратами базовой терапии ОРВИ (7%). Частота назначений АБП с профилактической целью составила 0,6%. Показано, что среднее время от начала лечения ИП до окончания лихорадки составило $2,31 \pm 1,38$ сут, а основных симптомов заболевания – $3,6 \pm 1,52$ суток, при этом у 99,4% пациентов применение ИП позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений и последующего назначения АБП. ИП проявлял стабильный терапевтический эффект – у пациентов, поздно начавших лечение, а также при среднетяжелом течении ОРВИ не отмечалось затягивания сроков выздоровления.

Полученные результаты открывают широкую перспективу применения ИП с целью минимизации количества бактериальных осложнений и частоты применения АБП при ОРВИ, что может повлиять на снижение темпов роста резистентности актуальных возбудителей в будущем.

Ключевые слова:

ОРВИ, профилактика бактериальных осложнений ОРВИ, антибактериальное действие, Рафамин, наблюдательная программа РАПОРТ.

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)



Dvoretzkiy L. I.
Petrov V. A.

Abstract:

The frequency of routine prescription of systemic antibacterial drugs in outpatient practice is still unreasonably high despite the desire to reduce them.

Under the auspices of the Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the observational program RAPORT was conducted to assess the therapeutic potential (including bacterial complications preventing) of Raphamin in routine clinical practice in adults with acute respiratory viral infection (ARVI).

The program included 14,033 patients aged 18–97 years with ARVI who received an investigational drug (ID) as monotherapy (93%) or in combination with basic therapy (7%). The frequency of prophylactic prescribing antibacterial drugs was 0.6%. It was shown that fever duration was 2.31 ± 1.38 days, and the duration of the disease – 3.6 ± 1.52 days. In 99.4% of patients, ID allowed to avoid the development of bacterial complications and prescription of antibacterial drugs. ID showed a stable therapeutic effect – in patients who started treatment late, as well as in patients with a moderate course of ARVI, there was no delay in recovery.

The results obtained a broad prospect for the use of ID in order to minimize the number of bacterial complications and the frequency of use of antibiotics in ARVI, which may reduce rate of resistance of topical pathogens in the future.

Keywords:

ARVI, bacterial complications of ARVI, antibacterial effect, Raphamin, observational program RAPORT.

ORCID:

Dvoretzkiy L. I. 0000-0003-3186-0102;
Petrov V. A. 0000-0002-8580-933X.

Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) вне зависимости от возбудителя проявляется сходными симптомами продолжительностью от нескольких дней до 2 недель и более. Чаще всего ОРВИ разрешается благополучно, тем не менее, доля осложнений, связанных с присоединением вторичной бактериальной инфекции в амбулаторной практике может составлять около 10%, а при наличии факторов риска осложненного течения заболевания, несвоевременном начале терапии может возрастать до 24% случаев [1]. Вместе с тем частота рутинного назначения антибиотиков, в том числе с профилактической целью, в амбулаторной практике является неоправданно высокой – антибактериальные препараты (АБП) зачастую применяются при неосложненных острых инфекциях верхних дыхательных путей, что способствует росту резистентных микроорганизмов [2]. В этой связи, своевременная диагностика и оптимальный выбор лечебных подходов, направленных, в том числе на профилактику бактериальных осложнений без увеличения количества необоснованных назначений АБП, являются важной задачей для врачей амбулаторного звена.

Респираторные вирусы способны преодолевать мукоцилиарный клиренс, вызывать многочисленные изменения эпителия дыхательных путей и ослабление иммунных реакций, включая нарушение распознавания патогена и снижение фагоцитарной активности [3]. Эти изменения облегчают адгезию и способствуют проникновению бактерий, что сопровождается развитием вторичных бактериальных осложнений, которые могут иметь тяжелые последствия, особенно для пациентов с ослабленным иммунитетом.

В этом отношении представляет интерес препарат Рафамин, сочетающий противовирусный и антибактериальный эффекты за счет влияния на распознавание инфекционных патогенов с участием системы главного комплекса гистосовместимости (МНС) и CD4-рецептора Т-лимфоцитов, входящих в состав иммунного синапса, а также активацию иммунного ответа за счет регуляции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [4]. Компоненты препарата оказывают модифицирующее воздействие на свои молекулы-мишени: ИФН- γ , CD4 рецептор, а также МНС класса I и II, что проявляется в изменении конформации молекулы-мишени и приводит к терапевтическому эффекту в организме. Подход, использованный при разработке препарата – новое направление, связанное с изучением водных растворов, – находится в центре внимания как международных, так и отечественных ученых [5]. Показано, что высокие разведения антител сохраняют специфичность действия, характерную для антител в их исходной форме, при этом не блокируют, а модифицируют мишень, что позволяет оказывать влияние на реакции, протекающие с участием этой мишени [6]. Ранее опубликованные результаты плацебо-контролируемого исследования показали, что Рафамин сокращал продолжительность ОРВИ практически на сутки и способствовал профилактике бактериальных осложнений [7].

С целью получения дополнительных данных по эффективности и безопасности применения препарата Рафамин в рутинной клинической практике для терапии ОРВИ и профилактики бактериальных осложнений у взрослых, под эгидой Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов была проведена наблюдательная программа с участием семейных врачей, терапевтов, пульмонологов и оториноларингологов амбулаторного звена.

Материалы и методы

Включены пациенты с ОРВИ, проходившие лечение в амбулаторных условиях с апреля по июнь 2022 г. в 55 субъектах Российской Федерации. Врачи назначали

терапию с учетом клинической картины заболевания, согласно современным подходам и рекомендациям. Рафамин, далее исследуемый препарат (ИП), применялся по схеме в соответствии с официальной инструкцией в течение 5 дней [4]. Включались также пациенты, начавшие принимать Рафамин для лечения ОРВИ, у которых впоследствии был получен положительный результат ПЦР-диагностики на COVID-19. В этом случае прием ИП продолжался по стандартной схеме, а лечение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными временными рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В соответствии с протоколом программы проводились 3 визита на 1-й, 5-й $\pm$ 2 и 14-й $\pm$ 5 дни (визиты 1, 2, 3) с целью осмотра пациента, сбора жалоб и анамнеза, контроля и коррекции проводимой терапии, регистрации нежелательных явлений (НЯ), включая случаи осложнений/ухудшений течения заболевания, требующих назначения АБП. Проявления заболевания регистрировались по опроснику «Тяжесть симптомов ОРВИ» с оценкой симптомов (общих, связанных с носом, горлом и грудной клеткой), выраженных в баллах от 0 до 3.

В качестве критериев эффективности оценивали продолжительность отдельных симптомов и заболевания в целом; эффективность ИП при начале терапии в разные сроки; количество бактериальных осложнений, количество НЯ и их связь с исследуемой терапией. Продолжительность заболевания рассчитывали как время от дня начала приема ИП до нормализации температуры ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов, без последующего повышения в течение периода наблюдения) и отсутствия всех симптомов гриппа/ОРВИ или наличия общих симптомов ОРВИ суммарной выраженностью ≤ 2 баллов.

В процессе анализа пациенты были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли данные пациентов с повышенным риском осложненного течения ОРВИ (наличие хронических заболеваний со стороны органов дыхания, прием АБП системного действия за последние 6 месяцев по поводу лечения заболеваний органов дыхания согласно анамнезу; на момент включения в программу у данной когорты исследуемых подозревалось наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции с поражением ЛОР-органов и/или легких). Во вторую группу включили данные пациентов, у которых впоследствии методом ПЦР была выявлена COVID-19 инфекция. В третью группу вошли данные всех остальных пациентов (группа ОРВИ).

Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 18.03.2022.

Статистические расчеты производились с помощью пакета SAS-9.4, R4.1.2. Количественные показатели представлены в виде «количество/процент в группе» (использован точный критерий Фишера, логистическая регрессия), непрерывные показатели – в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение» (использовались t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона, линейная регрессия).

Результаты

Всего в наблюдательную программу вошли 14 033 пациента с ОРВИ 18–97 лет. У всех отмечались типичные проявления заболевания в виде повышенной температуры тела (аксиллярная температура $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$), общих симптомов и симптомов со стороны носа/горла и грудной клетки преимущественно средней степени тяжести (в среднем 14 баллов по шкале оценки выраженности симптомов ОРВИ). Для оценки эффективности терапии использовали 11 602 карты с полностью заполненными данными для расчета соответствующих показателей, для оценки безопасности терапии – полную выборку (14 033 карты). Доля женщин составила 56%, мужчин – 44% пациентов.

Различные сопутствующие заболевания зарегистрированы у 16,3% пациентов, преимущественно в виде нарушений со стороны сосудов (6,3%), сердца (1,6%), дыхательной системы (1,4%), метаболических нарушений (2,1%) и др., по поводу которых пациенты получали сопутствующую терапию.

Обратились к врачу и начали прием ИП в первый день заболевания 18% пациентов, на второй – 45%, на третий – 20%, на 4–6 день – 17% пациентов. ИП в виде монотерапии получали 93% пациентов, остальные 7% дополнительно принимали жаропонижающие, антигистаминные, противокашлевые, противовоспалительные препараты, деконгестанты, препараты для лечения горла и АБП (0,6% пациентов совместно с ИП начали прием АБП системного действия).

В среднем лихорадка разрешалась через $2,31 \pm 1,38$ сут. от начала лечения ИП, а средняя продолжительность одного эпизода заболевания составила $3,6 \pm 1,52$ суток у пациентов, которые обратились за медицинской помощью к врачу в разные сроки заболевания. Следует отметить стабильность терапевтического эффекта ИП, который вне зависимости от дня начала лечения проявлялся в сходной продолжительности симптомов заболевания, рисунок 1.

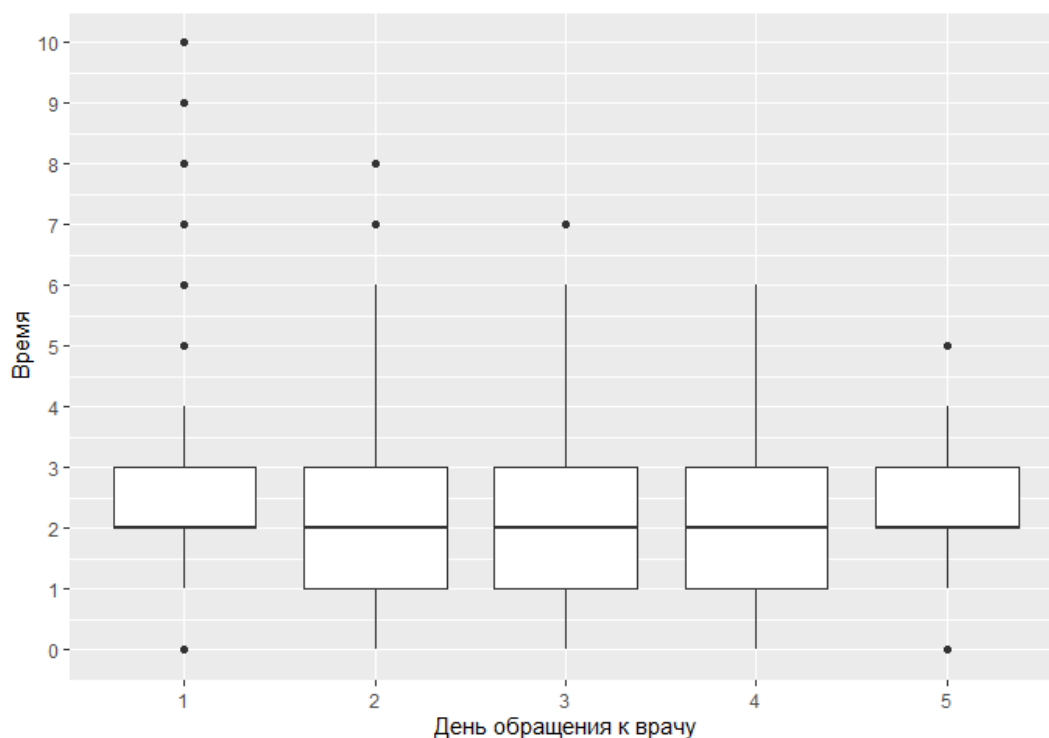


Рисунок 1 – Продолжительность лихорадки у пациентов, начавших принимать Рафамин в разные сроки заболевания (на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и более дни от появления первых симптомов заболевания).

Легкое течение заболевания (<6 баллов) отмечалось у 6% пациентов, средней тяжести (6–21 балла) – у 80% пациентов, более тяжелое течение заболевания зарегистрировано у 10% пациентов (22–39 баллов). Ко второму визиту отмечено снижение среднего суммарного балла тяжести симптомов ОРВИ с $14,0 \pm 5,55$ до $3,2 \pm 3,7$ баллов. При оценке эффективности терапии у пациентов с различной исходной степенью

тяжести ОРВИ (пошаговый интервал в 5 баллов по шкале «тяжесть симптомов ОРВИ») отмечено, что более высокое значение исходного балла не сопровождалось затягиванием сроков выздоровления, а средняя продолжительность заболевания у таких пациентов находилась в пределах 3,31 суток, рисунок 2.

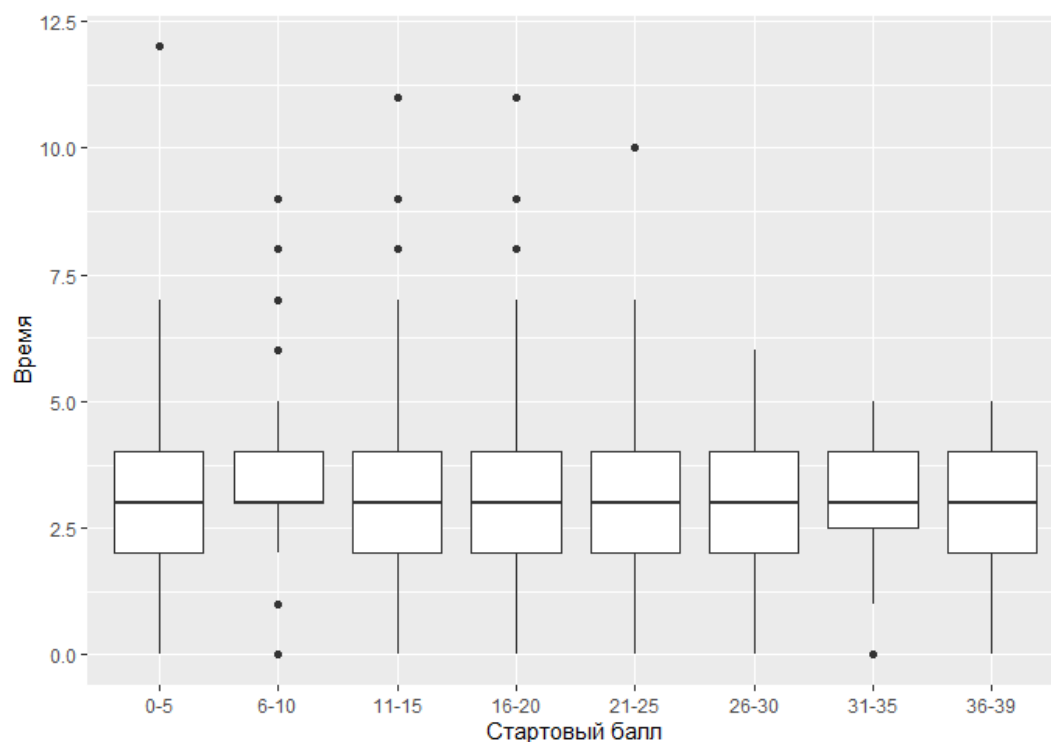


Рисунок 2 – Продолжительность заболевания у пациентов в зависимости от стартового значения суммарного балла по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ».

Как пациенты, так и врачи оценивали эффективность проведенной терапии как «высокую» в среднем на $4,6 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 0,6$ балла из 5, соответственно.

При оценке безопасности всех 14 033 участников всего было зарегистрировано 170 НЯ у 143 (1,0%) пациентов. У 89 (0,6%) пациентов отмечено присоединение вторичной бактериальной инфекции, что потребовало назначения АБП. В остальных случаях зарегистрированы НЯ со стороны различных органов и систем, в виде: желудочно-кишечных нарушений – 23 (0,2%); нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – 34 (0,2%); кожи и подкожной клетчатки – 7 (0,05%); общих нарушений – 6 (0,04%); отклонений лабораторных и инструментальных данных – 6 (0,04%); нарушений со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани – 2 (0,01%); со стороны сосудов – 2 (0,01%) и 1 (<0,01%) случай – со стороны репродуктивной системы. Среди них: 45% случаев НЯ легкой степени, 51% средней тяжести, 1% тяжелой степени; в 3% случаев тяжесть НЯ не была указана. В 26 случаях (16%) отмечено наличие связи НЯ с приемом ИП, в остальных случаях связь отсутствовала (80,7%) или не была отмечена (3,3%). Серьезные НЯ были отмечены у 16 пациентов в виде: внебольничной пневмонии с последующей госпитализацией, $n = 2$ (0,02%); вторичной бактериальной инфекции (бронхит, синусит, трахеит, тонзиллит), $n = 13$ (0,9%); гипертонического криза / нестабильности

гемодинамики, $n = 2$ (0,02%); у 2 пациентов – без уточнения СНЯ. Почти все случаи СНЯ завершились выздоровлением без последствий, лишь в одном случае (у пациента с гипертоническим кризом) – описание исхода в карте отсутствовало.

Демографические и клинические данные пациентов выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходные данные пациентов с подозрением на наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции (Группа 1), COVID-19 инфекции (Группа 2), остальных пациентов с ОРВИ (Группа 3).

ПАРАМЕТРЫ	Группа 1 ($n = 794$)	Группа 2 ($n = 436$)	Группа 3 ($n = 10\,372$)
Возраст, $M \pm SD$ $Me [Q1, Q3]$	$41,74 \pm 15,12$ 40 [29, 53]	$41,5 \pm 16,1$ 39 [29, 54]	$39 \pm 13,98$ 37 [28, 48]
Средний балл по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ» $M \pm SD$ $Me [Q1, Q3]$	$14,52 \pm 5,81$ 14 [10, 18]	$14,19 \pm 5,77$ 14 [10, 18]	$13,97 \pm 5,50$ 13 [10, 17]
Значение температуры $M \pm SD$ $Me [Q1, Q3]$	$37,85 \pm 0,39$ 37,8 [37,6, 38]	$37,92 \pm 0,38$ 37,9 [37,7, 38,1]	$37,89 \pm 0,33$ 37,8 [37,6, 38]

При первичном осмотре пациентов **Группы 1** подозрение на присоединение бактериальной инфекции в ходе текущего ОРВИ в виде острого синусита отмечено у 538 пациентов, острого тонзиллофарингита – у 663 пациентов, острого среднего отита – у 79 пациентов. Признаки поражения нижних дыхательных путей на фоне имеющегося хронического заболевания легких отмечались у 250 пациентов. У 40% пациентов зарегистрировано сочетанное поражение ЛОР-органов и легких. Доля пациентов, получавших лечение в виде монотерапии ИП, составила – 87%. Остальные 13% пациентов получали дополнительную симптоматическую терапию. Доля пациентов, получавших антибактериальную терапию противомикробными препаратами широкого спектра действия с первых дней лечения ИП, составила 9,6% ($n = 76$).

В среднем на достижение стойкого клинического эффекта и купирование симптомов заболевания потребовалось $3,61 \pm 1,54$ суток для пациентов, получавших лечение Рафамином и $3,62 \pm 1,54$ суток для тех, кто получал комбинированную терапию Рафамин + АБП.

Среди 718 пациентов, получавших терапию Рафамином без применения АБП, у 15 (2,1%) пациентов было отмечено ухудшение течения заболевания, потребовавшего назначения антибактериальной терапии, из них 2 пациента были госпитализированы

с внебольничной пневмонией с последующим выздоровлением. У остальных пациентов (97,9%) удалось добиться достижения стойкого улучшения без применения системных АБП. Применение Рафамина у данной категории пациентов характеризовалось хорошим профилем безопасности, НЯ, преимущественно в виде усиления кашля, боли в горле и ринореи, потребовавшие дополнительного применения симптоматической терапии (местные анестетики, противовоспалительные и антигистаминные средства, противокашлевые препараты) зарегистрированы у 25 (3,5%) пациентов. Те пациенты, которые изначально принимали Рафамин совместно с АБП ($n = 76$), хорошо переносили комбинированную терапию, случаев ухудшения течения заболевания, госпитализаций или развития НЯ в виде признаков антибиотико-ассоциированного дисбиоза кишечника среди них отмечено не было.

В Группе 2, среди 436 пациентов с выявленной COVID-19 инфекцией, 188 (43%) были вакцинированы в течение предыдущих 12 месяцев, из них: «Гам-КОВИД-Вак» – 62%, «ЭпиВакКорона» – 35% пациентов, а в 3% случаев – другими вакцинами (Pfizer, CoronaVac, Johnson & Johnson).

Количество пациентов, продолживших прием ИП после верификации COVID-19 инфекции, составило 436 (100%), при этом 94% пациентов получали ИП в виде монотерапии; 5,5% пациентов дополнительно получали симптоматическую терапию, а 2 пациента (0,5%) изначально принимали ИП совместно с АБП.

Длительность лихорадки составила в среднем $2,82 \pm 1,86$ суток, общая продолжительность заболевания – $3,71 \pm 2,13$ суток.

В течение 14 дней, в ходе которых осуществлялось лечение и наблюдение за пациентами, только у одного (невакцинированного против COVID-19 инфекции) пациента было отмечено присоединение вторичной бактериальной инфекции, что потребовало назначения АБП. Таким образом, у 493 пациентов (99,8%) назначение ИП позволило добиться разрешения заболевания без применения АБП.

В Группе 3 (остальные пациенты с ОРВИ) 7% обследованных получали средства симптоматической терапии, 93% – ИП в виде монотерапии. Для лечения ОРВИ ИП совместно с АБП назначался у 21 пациента (0,2%).

Средняя продолжительность лихорадки составила $2,38 \pm 1,34$ сут., общая продолжительность заболевания – $3,75 \pm 1,54$ сут.

Бактериальные осложнения были отмечены у 48 (0,5%) пациентов. Таким образом, у 99,5% пациентов с ОРВИ, не получавших АБП с профилактической целью, применение ИП, преимущественно в виде монотерапии, позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений.

Обсуждение

Данная программа продемонстрировала убедительную эффективность применения препарата Рафамин в комплексной терапии ОРВИ у взрослых, вызванной различными вирусами возбудителями. В текущем эпидемическом сезоне, по данным НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, в регионах РФ отмечена преимущественная циркуляция вирусов SARS-COV-2, парагриппа, аденовирусов, РС-вируса, риновирусов, сезонных коронавирусов, метапневмовируса, бокавируса, а также вирусов гриппа (А и В) [8].

Следует отметить, что в задачи настоящей программы не входило изучение

эффективности ИП у пациентов с COVID-19, а выделение отдельной подгруппы пациентов с подтвержденной SARS-COV-2 инфекцией стало возможным после завершения наблюдения и закрытия базы данных, в процессе статистической обработки, что позволило отследить эффекты ИП в выделенной группе. Результаты наблюдательной программы РАПОРТ дополняют данные по эффективности и безопасности ИП, полученные в ходе проведенного ранее рандомизированного клинического исследования [7], и впервые демонстрируют положительные результаты его применения у пациентов с COVID-19.

Особенностью данной программы было преимущественное применение ИП в виде монотерапии (у 93% пациентов) для лечения острой инфекции дыхательных путей и низкое число назначений АБП (у 0,6% пациентов) с профилактической целью. Показано, что среднее время от начала лечения ИП до окончания лихорадки составило $2,31 \pm 1,38$ сут., а основных симптомов заболевания – $3,6 \pm 1,52$ суток. При этом препарат проявлял стабильный терапевтический эффект – у пациентов, поздно начавших лечение, а также у пациентов среднетяжелого течения ОРВИ не отмечалось затягивание сроков выздоровления.

Полученные результаты свидетельствуют, что применение ИП в амбулаторной практике позволило избежать развития бактериальных осложнений и последующего назначения АБП у 99,4% пациентов, что открывает большие перспективы использования данного препарата в клинической практике, в том числе с целью снижения распространения антибиотикорезистентности. Особое внимание следует уделить результатам, полученным в группе пациентов, входящих в группу риска осложненного течения ОРВИ в связи с подозрением на наличие смешанной, вирусно-бактериальной инфекции, где применение ИП без дополнительной антибактериальной терапии позволило добиться благоприятного разрешения инфекции, без осложнений у 97,9% наблюдаемых.

Согласно ранее проведенным исследованиям, применение системных АБП при амбулаторном лечении ОРВИ может составлять 10% и более, а при COVID-19 (по данным, полученным в начале пандемии) 53,2% назначений на догоспитальном этапе, что зачастую является чрезмерным [1, 2, 9].

Современная тенденция в лечении пациентов с острой респираторной инфекцией направлена на отсроченное назначение антибиотиков, что ведет к сокращению их выписки, – только «в случае, если у пациента действительно наблюдается ухудшение симптомов» [2]. Как показали данные программы РАПОРТ, использование ИП в клинической практике может помочь снижению частоты необоснованного применения АБП. Благоприятный профиль переносимости и безопасности, невысокая частота НЯ, отмеченные в ходе настоящей программы подтверждают возможность применения ИП, в том числе у пожилых и лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Низкое число случаев бактериальных осложнений может быть обусловлено собственным антибактериальным эффектом ИП, который имеет отличную от АБП системного действия точку приложения и воздействует на мишени, экспрессируемые иммунными клетками, активируя процессинг и презентацию антигена, независимо от его природы – вирусной или бактериальной. Известно, что активация CD4+ и CD8+ Т клеток посредством взаимодействия с белками МНС класса I и II признается ключевым аспектом в элиминации большинства патогенов – именно это звено адаптивного иммунного ответа выбирают бактерии и вирусы для подавления защитных реакций организма хозяина [10]. В этой связи белки главного комплекса гистосовместимости рассматриваются как перспективные мишени для разработки препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

Заключение

Учитывая, что далеко не каждая ОРВИ сопровождается присоединением вторичной бактериальной инфекции, назначение антибиотиков должно практиковаться с учетом серьезности клинических проявлений и потенциальных рисков развития гнойных и негнойных осложнений [2]. Оптимальный выбор лечебных подходов направлен на сокращение сроков элиминации вирусов возбудителей и профилактики бактериальных осложнений одновременно с решением проблемы полипрагмазии и обязательной оценкой профиля безопасности назначаемых лекарственных средств. В этом отношении, препарат Рафамин представляется очень перспективным для лечения пациентов с ОРВИ за счет сокращения сроков продолжительности заболевания, возможности применения при позднем начале терапии, а также минимизации количества бактериальных осложнений и частоты применения АБП, что может повлиять на снижение темпов роста резистентности актуальных возбудителей в будущем.

Конфликт интересов

Дворецкий Л. И. является членом Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, курирующих проведение наблюдательной программы РАПОРТ. Других явных и потенциальных конфликтов интересов авторы не декларируют.

Список литературы

1. Ситников И. Г., Фазылов В. Х., Силина Е. В. Лечение гриппа и других ОРВИ у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 39–47 [Sitnikov I. G., Fazylov V. Kh., Silina E. V. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (10): 39–47. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000333].
2. Хамитов Р. Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4(4): 214–218. [Khamitov R. F. Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2020; 4(4): 214–218. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218].
3. Скрябина А. А., Никифоров В. В., Шахмарданов М. З., Застрожин М. С. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы). *Лечащий Врач*. 2022; 11(25): 48–54. [Skryabina A. A., Nikiforov V. V., Shakhmardanov M. Z., Zastrozhin M. S. Bacterial complications of influenza (literature review). *Lechaschi Vrach*. 2022; 11(25): 48–54. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.008].
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Ссылка активна на 07.02.2023. [Instructions for the medical use of the drug Raphamin. Accessed February 7, 2023.] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=.
5. Сборник тезисов докладов четвертой всероссийской конференции «Физика водных растворов», Москва, издательство: ООО «МЕКОЛ». 2021: 94. [Collection of abstracts of the fourth all-Russian conference "Physics of aqueous solutions", Moscow, Publisher: LLC MESOL. 2021: 94 (In Russ.)].
6. Tarasov S. A., Gorbunov E. A., Don E. S., Emelyanova A. G., Kovalchuk A. L., Yanamala N., Schleker A. S. S., Klein-Seetharaman J., Groenestein R., Tafani J-P., van der Meide P., Epstein O. I. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *The Journal of Immunology*. 2020; 205(5): 1345–1354. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098.
7. 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 острой респираторной вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (1): 83–93. [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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94(1): 83–93. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345].
8. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 10–26 недели 2022 года. Ссылка активна на 07.02.2023 [Weekly national influenza and SARS bulletin for weeks 10–26, 2022. Accessed February 7, 2023. (In Russ.)]. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/.
9. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. S. Co-infections in people with COVID- 19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81: 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
10. Петрова Н. В., Емельянова А. Г., Тарасов С. А., Карташова Н. П. 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 N. V., Emelianova A. G., Tarasov S. A., Kartashova N. P., Glubokova E. A. [Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 55–63 (In Russ.). DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.55-63.