

Новые возможности лечения острых респираторных вирусных инфекций

С.В. Рязанцев, <http://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Е.С. Мазеина, <https://orcid.org/0000-0003-3326-7636>, katyamzn@mail.ru

М.А. Будкова, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>, marina-laptijova@yandex.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Лечение острой респираторной вирусной инфекции по-прежнему остается актуальной проблемой практического здравоохранения. В настоящее время существует ограниченное количество препаратов, используемых для лечения и профилактики данной патологии и имеющих доказанную эффективность и безопасность. Согласно современным представлениям в области иммунологии, 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. Комплексным противовирусным препаратом, обладающим способностью не блокировать, а модулировать активность своих молекул-мишеней, является препарат, содержащий технологически обработанные антитела к интерферону гамма, CD4 и доменам главного комплекса гистосовместимости. Комбинированное действие его компонентов способствует снижению инфекционной нагрузки на организм, уменьшению выраженности симптомов ОРВИ с первых дней, сокращению продолжительности инфекционного заболевания. Фармакологический эффект препарата достигается за счет воздействия на ключевые молекулы и рецепторы, участвующие в распознавании иммунной системой патогенов как вирусной, так и бактериальной природы. Кроме того, препарат оказывает непосредственное воздействие на ИФН-γ, что приводит к остановке размножения вирусов и защите здоровых клеток от инфицирования. Применение препарата на основе антител снижает риск развития осложнений и способствует повышению устойчивости организма к основным возбудителям вирусных и бактериальных инфекций респираторного тракта. Согласно результатам клинических исследований, данный препарат показал высокую эффективность и безопасность при лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых. Изучение применения препарата на основе антител в педиатрической практике при ОРВИ, а также при лечении COVID-19 в амбулаторных условиях проводится в настоящее время в многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19, противовирусные препараты, профилактика осложнений, иммуноопосредованный эффект, молекулы-мишени, антитела

Для цитирования: Рязанцев С.В., Мазеина Е.С., Будкова М.А. Новые возможности лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(20):30–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-30-36>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment options for acute respiratory viral infections

Sergey V. Ryazantsev, <http://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Ekaterina S. Mazeina, <https://orcid.org/0000-0003-3326-7636>, katyamzn@mail.ru

Marina A. Budkova, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>, marina-laptijova@yandex.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The treatment of acute respiratory viral infection remains an urgent public health problem. There are currently a limited number of drugs used for the treatment and prevention of this pathology with proven efficacy and safety. According to current views in the field of immunology, the most important role in immune protection against both viruses and bacteria is played by molecules and receptors that form the so-called "immune synapse", understood as a contact of cells involved in the detection of an antigen and triggering the subsequent chain of reactions to destroy it. A complex antiviral drug that has the ability to modulate rather than block the activity of its target molecules is a product containing technologically treated antibodies to interferon gamma, CD4 and domains of the main histocompatibility complex. The combined action of its components helps to reduce the infection load on the body, reduce the severity of symptoms of SARS during the first days, reduce the duration of the infectious disease. The pharmacological effect of the drug is achieved by acting on the key molecules and receptors

involved in the recognition of pathogens of both viral and bacterial origin by the immune system. In addition, the product has a direct effect on IFN- γ , which results in stopping the multiplication of viruses and protecting healthy cells from infection. The use of the antibody-based drug reduces the risk of complications and helps to increase the body's resistance to the main pathogens of viral and bacterial infections of the respiratory tract. According to the results of clinical trials, this drug has shown high efficacy and safety in the treatment of acute respiratory viral infections (ARI) in adults. The use of antibody-based medicine in paediatric acute respiratory infections and COVID-19 treatment in an outpatient setting is currently being investigated in multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trials.

Keywords: COVID-19, antivirals, prevention of complications, immune-mediated effect, target molecules, antibodies

For citation: Ryazantsev S.V., Mazeina E.S., Budkovaia M.A. New treatment options for acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-30-36>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В ежегодном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в разделе «Мировая статистика здравоохранения», включающем в себя самые последние медико-санитарные данные по результатам мониторинга за 2022 г., отдельно акцентировано внимание на высокий процент респираторных вирусных заболеваний, в том числе коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2)¹. В этом контексте острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются одной из самых частых причин развития заболеваний лор-органов. При этом, несмотря на многочисленные исследования и разработку новых лекарственных препаратов, по-прежнему уровень заболеваемости данной патологией среди населения неуклонно растет [1–4]. Так, согласно последним публикациям, термин «вирусно-бактериальная инфекция» довольно часто используется рядом авторов в контексте обсуждения течения патологии респираторного тракта. Некоторые авторы подчеркивают влияние вирусных агентов не только с позиций основного провоцирующего фактора иммунного дисбаланса, но и в качестве проводника и потенциального медиатора для активации бактериальной флоры [5–7]. Среди известных в настоящее время штаммов вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и грипп, насчитывается более 200 видов. Появление в декабре 2019 г. новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) только подчеркнуло актуальность поиска новых решений для создания комплекса мер по профилактике и лечению вирусных заболеваний, в том числе в ассоциации с бактериальной инфекцией [8]. Данная ситуация обусловлена прежде всего тем, что на сегодняшний день для лечения острой респираторной вирусной инфекции существует ограниченное число препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. Все лекарственные средства для лечения гриппа и ОРВИ, зарегистрированные на отечественном рынке, условно можно разделить на 3 группы: интерфероны, индукторы интерферонов и препараты с прямым противовирусным действием.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ

Интерфероны представляют собой группу белков, относящихся к видоспецифическим цитокинам. Они подавляют репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, однако не оказывают непосредственного влияния на вирусы. Данная группа препаратов воздействует на регуляцию синтеза белков и нуклеиновых кислот в клеточной мембране, тем самым подавляя размножение вируса на несколько дней, в течение которых иммунная система формирует специфический ответ на данного возбудителя. Проведенные в последние годы исследования подвергают сомнению целесообразность применения интерферонов интраназально, т. к. они часто вызывают нежелательные местные эффекты на слизистой оболочке носа и не препятствуют проникновению вируса в трахею [9].

Индукторы интерферона можно разделить на 2 группы: классические и препараты с поливалентными эффектами. Клинический эффект при назначении «классических» индукторов интерферона наступает не сразу. Кроме того, недостатком большинства этих препаратов является одновременная стимуляция продукции разнонаправленных типов интерферонов: интерфероны альфа (INF-альфа) и гамма (INF-гамма) оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а интерферон бета (INF-бета) – иммуносупрессивный эффект [9, 10].

К препаратам третьей группы относятся ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы трансмембранных ионных каналов – протеина M2. Эти препараты эффективны в первые 48 ч от появления симптомов заболевания [9, 11]. К препаратам с непосредственным противовирусным действием относятся также ингибиторы гемагглютинаина, основное действие которых направлено на вирусный белок – гемагглютинин, который участвует в процессах, необходимых для размножения вирусов. Существует несколько подтипов вируса гриппа А, классифицируемых по поверхностным антигенам – гемагглютинину и нейраминидазе, например, H1, H5, H7 и H9. На настоящий момент известно 16 типов гемагглютинаина

¹ World Health Statistics 2022; <https://repository.gheli.harvard.edu/repository/11008>.

и 9 типов нейраминидазы. Характерной особенностью нейраминидазы и гемагглютиниона является их изменчивость. Поэтому в каждый новый сезон в результате мутации появляется новый штамм вируса гриппа, который внешне отличается от предыдущего и становится нераспознаваемым для иммунной системы. Устойчивость патогенов к противовирусным препаратам развивается за счет неспособности последних связываться с мутировавшим гемагглютинином патогенов.

Таким образом, в современных условиях синергизма вирусных и бактериальных инфекций приоритетным направлением в практической медицине является разработка и применение препаратов, сочетающих в себе широкий спектр противовирусной активности и иммуноопосредованный антибактериальный эффект.

В настоящее время компанией ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» разработан комплексный противовирусный препарат Рафамин®. Данное лекарственное средство по праву является инновационным в своей фармакологической группе, поскольку Рафамин® оказывает иммуноопосредованное противовирусное действие, направленное на формирование полноценного иммунного ответа и уменьшение продолжительности и выраженности симптомов ОРВИ [1]. В состав данного препарата входят технологически обработанные аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека (ИФН-γ), CD4-рецептору и доменам главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а именно β1-домену МНС класса II и β2-микроглобулину МНС класса I. Компоненты препарата Рафамин® способны избирательно воздействовать на функциональные молекулы-активаторы иммунного ответа, что позволяет не блокировать, а модулировать активность своих молекул-мишеней² [1].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА РАФАМИН®

Согласно современным представлениям в области иммунологии, 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 [2]. Входящие в состав вышеуказанного препарата активные компоненты влияют на ключевые молекулы-мишени и рецепторы, образующие «иммунный синапс».

Рафамин® способен изменять функциональную активность молекул МНС (major histocompatibility complex) класса I и II, улучшая распознавание и уничтожение вирусов, бактерий, расположенных внутриклеточно (для МНС-I, за счет презентации антигена между зараженной клеткой и Т-киллером) и внеклеточно (для МНС-II, за счет презентации антигена в иммунном синапсе между антигенпрезентирующей клеткой и Т-хелпером), а также регулировать синтез цитокинов

воспаления [12]. Именно с участием МНС происходят распознавание (презентация) чужеродного антигена иммунной системой, что активирует CD4 + Т-лимфоциты, и реализация каскада иммунных реакций, направленных на уничтожение как собственно патогена (вируса, бактерий), так и клеток, зараженных вирусами [2, 12].

Также стоит отметить, что Рафамин® оказывает непосредственное воздействие на ИФН-γ, что приводит к остановке размножения вирусов и защите здоровых клеток от инфицирования за счет активации ИФН-γ зависимых генов, ответственных за продукцию специфических противовирусных белков, а также повышению функциональной активности клеток, участвующих в иммунном ответе [1, 13].

Важно отметить, что фармакологический эффект препарата достигается не за счет поступления экзогенного интерферона в организм или гиперстимуляции его синтеза, а за счет оптимизации работы эндогенного интерферона. При этом под оптимизацией подразумевается модуляция эффектов ИФН-γ, которая зависит как от исходного уровня ИФН-γ в организме, так и стадии болезни. В проведенных ранее клинических исследованиях препаратов-предшественников, содержащих в составе технологически обработанные аффинно очищенные антитела (ТОАТ) к ИФН-γ, было показано, что препарат способствовал повышению уровня ИФН-γ только у пациентов с исходно низкими показателями этого цитокина [2, 14]. Отсутствие гиперстимулирующего влияния на систему интерферонов подтверждено данными систематических обзоров и метаанализов препаратов, содержащих ТОАТ к ИФН-γ [14, 15].

Таким образом, компоненты препарата способны оказывать непосредственное модифицирующее воздействие на свои молекулы-мишени: ИФН-γ, CD4-рецептор, а также МНС класса I и II, благодаря чему Рафамин® ускоряет формирование полноценного противовирусного и антибактериального иммунного ответа.

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА РАФАМИН®

Важной особенностью механизма действия препарата Рафамин® в условиях устойчивого роста вирусных и бактериальных инфекций является реализация этим препаратом иммуноопосредованного антибактериального действия, что позволяет избежать развития резистентности отдельных штаммов микроорганизмов.

По данным доклинического исследования на модели инфекции верхних дыхательных путей, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, активные компоненты препарата Рафамин® при совместном применении с амоксициллином усиливали антибактериальное действие антибиотика на устойчивый штамм *Klebsiella pneumoniae* на 50% [16]. Данные результаты могут иметь важное клиническое значение в отношении сокращения потребности в увеличении дозы или продолжительности приема антибактериальной терапии и, таким образом, снижать количество случаев дисбактериоза на фоне приема антибиотика.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/rafamin-87328>.

Следует отметить, что при лечении ОРВИ препаратом Рафамин®, без применения антибактериальной терапии, возможно сохранение нормофлоры за счет конкурентного подавления последней роста численности патогенных микроорганизмов. Изучение противомикробной эффективности компонентов, входящих в состав препарата Рафамин®, проводилось на моделях смешанной вирусно-бактериальной инфекции [17], сальмонеллезной инфекции [18], а также инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae* [16]. Отмечено снижение бактериальной нагрузки и повышение выживаемости животных, а при совместном применении с антибактериальным препаратом – увеличение индекса антимикробной активности в 4–7 раз [18].

Рафамин® рассматривается в качестве перспективного препарата для лечения пациентов с респираторными инфекциями вирусной этиологии, в том числе поздно обратившихся к врачу, пациентов с высоким риском осложненного течения ОРВИ (пожилого возраста, с сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями), а также тех, у кого в анамнезе отмечалось тяжелое течение ОРВИ, в том числе с осложнениями. Препарат относится к безрецептурным противовирусным препаратам, разрешенным к применению с 18 лет. Препарат Рафамин® выпускается в Российской Федерации, лекарственная форма – таблетки для рассасывания. В 1-й день лечения принимают 8 таблеток по следующей схеме: по 1 таблетке каждые 30 мин в первые 2 ч (всего 5 таблеток за 2 ч), затем в течение этого же дня принимают еще по 1 таблетке 3 раза через равные промежутки времени. На 2-й день и далее по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность лечения составляет 5 дней³. Схема приема представлена на рисунке.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Особого внимания заслуживают результаты клинического применения препарата Рафамин® в амбулаторной практике. Согласно данным Р.Ф. Хамитова и соавт., в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования установлено, что применение препарата Рафамин® у взрослых с ОРВИ способствовало значительному, прак-

тически на сутки, уменьшению длительности течения ОРВИ, включая грипп [1]. В данном исследовании приняли участие 240 амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ, которые с целью этиопатогенетической терапии получали препарат Рафамин® в течение 5 дней по схеме, предусмотренной инструкцией по медицинскому применению. Терапия препаратом Рафамин® оказывала выраженный терапевтический эффект, к 3-му дню лечения количество пациентов, у которых разрешились все симптомы ОРВИ, в группе исследуемого препарата было в 4 раза больше, чем в группе плацебо, и составило 15,8% против 4,2% соответственно. Кроме того, Рафамин® способствовал значительному, практически на сутки, уменьшению длительности течения ОРВИ, включая грипп ($p = 0,005$, критерий Кохрана – Мантеля – Хензеля с учетом всего периода наблюдения). У пациентов с ОРВИ, подтвержденной методом ПЦР, получавших в качестве лечения препарат Рафамин®, среднее время до разрешения всех симптомов заболевания составило $4,0 \pm 1,9$ сут. против $5,0 \pm 2,5$ сут. в группе плацебо, $p = 0,0114$. Случаев развития бактериальной инфекции в группе пациентов с лабораторно подтвержденным вирусным возбудителем на фоне терапии препаратом Рафамин® не было зарегистрировано, в то время как в группе плацебо отмечено 2 случая осложнений в виде двустороннего верхнечелюстного синусита, потребовавших применения антибактериальной терапии.

Клинические проявления острой вирусной патологии схожи с IgE-опосредованным (триггером выступает аллерген) воспалительным заболеванием полости носа с присущей триадой симптомов: назальной обструкцией, зудом, чиханием, ринореей. При этом вирусные проявления у больных с аллергическим ринитом часто протекают в сочетании с коморбидными состояниями со стороны лор-органов: острый риносинусит, включая поствирусные верхнечелюстные синуситы и бактериальные гемисинуситы, и острые средние отиты, когда острое воспаление при неперфоративной форме приобретает затяжное и рецидивирующее течение, а при перфорации формируется хронический гнойный средний отит [19, 20]. В то же время наличие респираторной вирусной инфекции у пациентов в сочетании с коморбидной патологией (отиты, риносинуситы, аденоидиты и т. д.) требует назначения комплексного лечения, включая препараты

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/rafamin-87328>.

- **Рисунок.** Схема приема препарата Рафамин® при лечении ОРВИ у взрослых
- **Figure.** Rafamin® administration regimen for the treatment of acute respiratory infections in adults



комбинированного действия и немедикаментозное лечение [21–27]. Отдельного внимания заслуживают пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на слизистой оболочке лор-органов (ринохирургия, отохирургия, тонзиллохирургия и т. д.), когда в послеоперационном периоде повышается риск вирусного инфицирования и перспективно применение уже с первых дней заболевания многокомпонентного препарата Рафамин® [28–32].

Отмечено, что Рафамин® и его компоненты способствуют профилактике бактериальных осложнений ОРВИ.

Таким образом, применение препарата Рафамин® может стать перспективным направлением лечения не только в терапевтической практике, но и в практике оториноларинголога.

В настоящее время продолжаются исследования, где изучается применение препарата Рафамин® при гриппе у взрослых и смешанной вирусно-бактериальной инфекции у детей, а также в отношении терапии SARS-CoV-2, что представляет особый интерес для практического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка нового комплексного противовирусного препарата Рафамин® является важным и, безусловно, актуальным направлением как в оториноларингологии, так и в практической медицине в целом. Полученные результаты рандомизированного клинического исследования указывают на перспективность его применения при лечении ОРВИ уже с первых дней заболевания. Особенно обращает на себя внимание наличие способности у препарата Рафамин® оказывать влияние на процессы распознавания вирусов и бактерий, что обосновывает его применение в любой период заболевания. Более детальные и масштабные клинические исследования фармакологических возможностей данного препарата могут послужить основой для дальнейшего расширения показаний к его назначению.



Поступила / Received 23.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2022

Принята в печать / Accepted 11.10.2022

Список литературы / References

- 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. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201345>.
- Khamitov R.F., Nikiforov V.V., Zaitsev A.A., Tragira I.N. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antibody-based antiviral drug in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(1):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201345>.
- Хаитов Р.М. *Иммунология*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 520 с.
- Khaitov R.M. *Immunology*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 520 p. (In Russ.)
- Никитин К.А., Шавгулидзе М.А., Герасимова Е.Б. Роль острой респираторной инфекции в развитии лор-патологии. *Медицинский совет*. 2013;(2):33–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-33-37>.
- Nikitin K.A., Shavgulidze M.A., Gerasimova E.B. Role of acute respiratory infection in the development of ENT disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-33-37>.
- Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
- Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
- Калюжин О.В., Черенкова И.Н., Понезева Ж.Б. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):98–104. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587398-104>.
- Kalyuzhin O.V., Chelenkova I.N., Ponezheva Zh.B. Impact of respiratory viruses on the course of chronic obstructive pulmonary disease: towards optimizing treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(3):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587398-104>.
- Полякова А.С., Таточенко В.К. Еще раз о термине «вирусно-бактериальная инфекция». *Медицинский совет*. 2015;(14):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-30-35>.
- Polyakova A.S., Tatochenko V.K. Once again about the term "viral-bacterial infection". *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-30-35>.
- Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. Биохимические показатели характера окислительного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):33–35. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2020/4/1004246682020_041101.
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intranasal surgical interventions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(5):33–35. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2020/4/1004246682020_041101.
- Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Кочнева А.О., Комарова Ж.Е. Новая коронавирусная инфекция в практике врача-оториноларинголога. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):8–12. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>.
- Egorov V.I., Mustafaev D.M., Kochneva A.O., Komarova Zh.E. New coronavirus infection in the practice of an otolaryngologist. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>.
- Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;26(1-2):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/?ysclid=19pghejk87566007064.
- Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;26(1-2):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/?ysclid=19pghejk87566007064.
- Шиловский И.П. Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2016;(17):45–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-45-48>.
- Shilovskiy I.P. Use of combined drugs in treatment of respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-45-48>.
- Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Heneghan C.J., Hama R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008965.pub3>.
- Попова Е.Н. Знакомьтесь: Рафамин. Новый подход к лечению острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*. 2022;33(2):83–86. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-14>.
- Popova E.N. Meet Rafamine. A new approach to the treatment of acute respiratory viral infections. *Vrach*. 2022;33(2):83–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-02-14>.
- Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., Emelyanova A.G., Kovalchuk A.L., Yanamala N. et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345–1354. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000098>.

14. Горелов А.В., Геппе Н.А., Блохин Б.М., Зайцев А.А., Усенко Д.В., Николаева С.В. и др. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):83–97. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-83-97>.
- Gorelov A.V., Geppe N.A., Blokhin B.M., Zaitsev A.A., Usenko D.V., Nikolaeva S.V. et al. Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):83–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-83-97>.
15. Геппе Н.А., Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Афанасьева О.И., Пшеничная Н.Ю., Блохин Б.М. и др. Эффективность и безопасность применения Анаферона детского и Анаферона для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: систематический обзор и метаанализ. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(5):335–347. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347>.
- Geppe N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., Afanasyeva O.I., Pshenichnaya N.Y., Blokhin B.M. et al. Efficacy and safety of Anaferon pediatric and Anaferon for prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(5):335–347. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347>.
16. Emelianova A.G., Petrova N.V., Fremez C., Fontanié M., Tarasov S.A., Epstein O.I. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *Eur J Pharm Sci*. 2022;173(106161). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106161>.
17. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Карташова Н.П., Глубокова Е.А. 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. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.04.55-63>.
- Petrova N.V., Emelianova A.G., Tarasov S.A., Kartashova N.P., Glubokova E.A. Results of preclinical studies of the effectiveness of an experimental drug based on technologically treated antibodies in models of influenza and mixed viral-bacterial infection. *Pathogenesis*. 2020;18(4):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.04.55-63>.
18. Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., Ганина К.К., Тарасов С.А., Эпштейн О.И. Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):95–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-95-101>.
- Teymurazov M.G., Petrova N.V., Karelina E.A., Ganina K.K., Tarasov S.A., Epstein O.I. Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):95–101. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-95-101>.
19. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. Аллергический ринит. *Российская ринология*. 2020;28(4):246–256. <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041246>.
- Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Dayhes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I. et al. Allergic rhinitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(4):246–256. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202028041246>.
20. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;4(24):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditinskiiy Sovet*. 2022;4(24):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
21. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Данышова Е.И., Скирпичников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;18(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
- Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Danshova E.I., Skirpichnikov I.N., Mokina M.V., Mirzagaliyev D.M. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditinskiiy Sovet*. 2021;18(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
22. Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3-1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
- Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(3-1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
23. Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
- Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
24. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
- Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
25. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117–119. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?issuid=1883625>.
- Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?issuid=1883625>.
26. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(1):136–144. Режим доступа: <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of Non-Drug Therapy on Rehabilitation Time and Skeet Shooting after Rhinosurgical Interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(1):136–144. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
27. Талибов А.Х., Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Кривопапов А.А., Гришаев Н.В. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
- Talibov A.Kh., Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Krivopalov A.A., Grishaev N.V. Personalized Approach to Improving the Quality of Life and Psychophysical Readiness of Weightlifters Through the Correction of Sensory and Vasomotor Disorders of ENT Organs. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
28. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
- Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
29. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
- Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to the data of light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
30. Коркмазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхай М.В., Учаев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
- Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic

- purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
31. Дубинец И.Д. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924&ysclid=1989mcppww443907532>.
Dubinets I.D. Classification criteria for the primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924&ysclid=1989mcppww443907532>.
32. Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кривопалов А.А. Особенности альтернативного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46245208>.
Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A., Krivopalov A.A. Features of the alternative impact of impulse noise on the cochlear analyzer in athletes: prognosis, methods of correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46245208>.

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Мазейна Екатерина Сергеевна, ординатор 2-го года обучения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; katyamzn@mail.ru

Будковская Марина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; marina-laptijova@yandex.ru

Information about authors:

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Ekaterina S. Mazeina, Clinical Resident (2 year), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; katyamzn@mail.ru

Marina A. Budkovaia, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; marina-laptijova@yandex.ru