

Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа

А. У. САБИТОВ¹, О. П. КОВТУН¹, Н. А. БАЦКАЛЕВИЧ², Н. И. ЛЬВОВ³,
К. В. ЖДАНОВ³, Е. В. ЭСАУЛЕНКО⁴, Е. П. ТИХОНОВА⁵, Ю. С. КАЛИНИНА⁵,
*П. В. СОРОКИН⁶, С. В. ЧЕПУР⁷, А. В. СТЕПАНОВ⁷

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

⁶ ООО «Фармавиرون», Новоуральск, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Riamilovir Efficacy in Etiotropic Therapy of Influenza

ALEBAY U. SABITOV, OLGA P. KOVTUN, NATALYA A. BACKALEVICH, NIKOLAJ I. LVOV,
KONSTANTIN V. ZHDANOV, ELENA V. ESAULENKO, ELENA P. TIHONOVA,
YULIA S. KALININA, PAVEL V. SOROKIN, SERGEY V. CHEPUR, ALEXANDER V. STEPANOV

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

² Sverdlovsk Region «City Clinical Hospital No. 40», Yekaterinburg, Russian Federation

³ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ ООО «Farmaviron», Novouralsk, Russian Federation

⁷ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

Цель. Проведение метаанализа рандомизированных клинических испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин® (риамиловир) в этиотропной терапии гриппа.

Материалы и методы. Анализ проведён в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвящённых оценке медицинских вмешательств. В исследование были включены 471 пациент с подтверждённым диагнозом грипп (с лабораторно подтверждённым наличием антигенов вируса гриппа).

Результаты. Проведённый метаанализ показал, что применение препарата Триазавирин® (риамиловир) статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с гриппом, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с гриппом.

Заключение. Проведённые клинические исследования демонстрируют, что применение препарата Триазавирин® (риамиловир) эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии, в частности, с диагнозом грипп. Метаанализ собранных данных показал, что терапия препаратом Триазавирин® (риамиловир) имеет статистические достоверные преимущества по различным показателям как по сравнению с группой плацебо, так и с группой Тамифлю® (осельтамивир).

Ключевые слова: грипп; метаанализ; риамиловир; осельтамивир; плацебо; клинические испытания.

Для цитирования: Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорokin П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследова-

ний эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 5–6: 58–71. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71.

Abstract

The aim of the study was to carry out a meta-analysis of randomized clinical trials in order to combine the results of clinical trials on Triazavirin® (Riamilovir) efficacy in etiotropic therapy of influenza.

Materials and methods. The analysis was carried out in accordance with the PRISMA principles regarding the quality of information presentation on the results of systematic reviews and meta-analyses of works assessing medical interventions. The study included 471 patients with a confirmed diagnosis of influenza (with laboratory confirmed presence of influenza virus antigens).

Results. The conducted meta-analysis showed that the use of Triazavirin® (Riamilovir) has a statistically significant effect on the severity of clinical symptoms in patients with influenza, therefore Riamilovir can be used in the initial therapy of adult patients with influenza.

Conclusion. Clinical studies have shown that the use of Triazavirin® (Riamilovir) is effective both in the initial and late stages of the disease, and therefore Riamilovir can be used in the treatment of adult patients with respiratory diseases of viral etiology, in particular, those diagnosed with influenza. The meta-analysis of the collected data showed that therapy with Triazavirin® (Riamilovir) has statistically significant advantages in various aspects both in comparison with the placebo group and with the Tamiflu® (Oseltamivir) group.

Keywords: influenza; meta-analysis; riamilovir; oseltamivir; placebo; clinical trials

For citation: Sabitov A.U., Kovtun O.P., Batskalevich N.A., Lvov N.I., Zhdanov K.V., Esaulenko E.V., Tikhonova E.P., Kalinina Yu.S., Sorokin P.V., Chepur S.V., Stepanov A.V. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 58–71. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-58-71.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, по уровню заболеваемости занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1].

Этиологическое разнообразие возбудителей и развивающаяся резистентность затрудняют выбор препаратов этиотропной терапии и ставят необходимость разработки новых препаратов на первое место в здравоохранении. Вместе с тем на данный момент количество противовирусных средств весьма ограничено. Основные препараты для лечения гриппа не лишены недостатков: узкий спектр противовирусного действия, развитие резистентности, необходимость раннего применения препаратов (первые двое суток заболевания), токсичность и развитие побочных эффектов, отсутствие препаратов для лечения тяжёлых форм гриппозной инфекции.

Основных групп данных препаратов две: ингибиторы M2 (ремантадин и сходный с ним амантадин) и селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы — занамивир и осельтамивир. Учитывая наличие резистентности современных вирусов гриппа к препаратам адамантанового ряда и возможность формирования резистентности к ингибиторам нейраминидазы, чрезвычайно актуальной задачей является разработка новых противовирусных препаратов с широким спектром действия.

Одним из таких лекарственных средств является российский противовирусный препарат

Триазавирин®, представитель нового семейства азолоазинов [2].

Цель исследования — проведение метаанализа рандомизированных клинических испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин® (риамиловир) в этиотропной терапии гриппа.

Материал и методы

Данная работа написана в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвящённых оценке медицинских вмешательств [3].

Тип исследований. В данное исследование были включены публикации согласно следующим критериям:

Критерии включения: (I) любые публикации, в которых представлены результаты рандомизированных клинических исследований препарата Триазавирин® для лечения этиотропной терапии гриппа, подтверждённого лабораторно; (II) исследования проводились на взрослых пациентах; (III) в публикациях сходная популяция пациентов по основным параметрам: возраст, пол, тяжесть заболевания; (IV) критерии оценки эффективности и безопасности в исследованиях не различаются, при этом дизайн исследований не ограничивался; (V) совпадающие сроки оценки показателей эффективности.

Критерии исключения: (I) полный текст работы не доступен; (II) исследование не проводилось на людях; (III) описания клинических случаев, исследование серии случаев и обзоры литературы.

Типы вмешательства. В публикации представлены 2 вида сравнения.

- Оценивалась эффективность препарата Триазавирин® в двух дозах (500 и 750 мг в сутки) по сравнению с плацебо. Схема назначения препарата:

- Триазавирин® (риамиловир) 500 мг/сут (250 мг 2 раза в день);
- Триазавирин® (риамиловир) 750 мг/сут (250 мг 3 раза в день + 2 раза в день плацебо);
- В контрольной группе использовали Плацебо (5 раз в день).

Таблица 1. Исследования, включённые в метаанализ
Table 1. Studies included in the meta-analysis

Исследование	Группа, N			Возраст, лет	Мужчины, N (%)	Температура тела при включении, °С	Тип гриппа	Тип исследования
	1	2	3					
Триазавирин® vs. плацебо								
Киселев 2012 [4]	38	38	38	18–59	48 (42,1%)	37,5–39,0 и выше 114 (100%)	Тип А 94 (82,5%) Тип В 20 (17,5%)	Слепое рандомизированное
Мионов 2015 [5]	—	20	15	Нд	0 (0%)	Нд	Грипп 35 (100%) Тип — Нд	Открытое рандомизированное
Попов 2021 [6]	—	50	50	18–65 (30±3,2)	65 (65%)	37,5–39,0 и выше 84 (84%)	Грипп 100(100%) Тип — Нд	Открытое рандомизированное
Всего	38	108	103					
Триазавирин® vs. Тамифлю®								
Исследование								
	Группа, N			Возраст, лет	Мужчины, N (%)	Температура тела при включении, °С	Тип гриппа	Тип исследования
	1	2						
Сологуб 2017 [7]	82	45	18–65	57 (44,9%)	37,5–39,0 и выше 127(100%)	Тип А (H1N1) pdm09 — 82 (64,6%) Тип А (H3N2) — 16 (12,6%) Тип В — 13 (10,2%)	Открытое рандомизированное	
Мионов 2015 [5]	20	16	Нд	0 (0%)	37,5–39,0 и выше 36 (100%)	Грипп 35 (100%) Тип — Нд	Открытое	
Ратникова 2018 [8]	30	29	18–58	21 (53,8%)	37,5–39,0 и выше 59 (100%)	Грипп тип А (H1N1) 59 (100%) Тип — Нд	Открытое рандомизированное	
Всего	132	90						

Примечание. Нд — нет данных.

Note. Нд — no data available.

- Оценивалась эффективность препарата Триазавирин® в сравнении с активным контролем;
- Триазавирин® (риамиловир) 750 мг/сут (250 мг 3 раза в день);
- Активный контроль — Тамифлю® (осельтамивир) по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день.

Типы участников. Представлены две группы пациентов, которые учитывались как подгруппы:

- В исследования были включены пациенты обоего пола от 18 до 60 лет с лабораторно подтверждённым диагнозом «грипп средней степени тяжести»;
- беременные женщины во 2-м триместре беременности (2 статьи) с лабораторно подтверждённым диагнозом «грипп средней степени тяжести».

Исследуемые исходы. Эффективность терапии оценивалась на основе совпадающих показателей эффективности:

Основные параметры эффективности препарата.

- Время до выздоровления с момента инициации терапии (в днях).
- Время до исчезновения следующих симптомов гриппа в днях:
 - температурная реакция (температура в подмышечной области более 37,0°C);
 - основные симптомы интоксикации (головная боль, миалгия);
 - катаральные симптомы (боли/першение в горле, кашель).

Дополнительные параметры эффективности препарата.

- Частота повторного выявления РНК вирусов гриппа методом ПЦР (% пациентов с положительной ПЦР) в опытной и контрольной группах на 5-й день исследования.
- Частота развития осложнений гриппа в опытной и контрольной группах.

Источники информации. В настоящий обзор вошли 6 статей. По результатам поиска в базах данных PubMed и eLIBRARY.ru. Последнюю поисковую сессию осуществили 25.06.2021 г.

По результатам поиска в базах данных PubMed и eLIBRARY.ru по запросу «триазавирин», «риамиловир», «triazavirin» «riamilovir» была отобрана 171 публикация. После сверки на предмет наличия дубликатов в подборке осталось 137 статей. В ходе изучения их аннотаций или полного текста были исключены и не использовали в обзоре 131, поскольку они не соответствовали критериям включения. Два рецензента извлекли следующие данные из отобранных работ: авторы, название статьи, журнал, дата публикации, DOI, популяция пациентов (число, возраст, критерии включения и исключения), сравнение исходов. Все разногласия были решены в ходе обсуждения между авторами. По результатам изучения текстов, полностью соответствовали критериям включения только 6 работ (рис. 1).

В исследования были включены 471 пациент с подтверждённым диагнозом грипп (с лабораторно подтверждённым наличием антигенов вируса гриппа).

Исследования имели разный дизайн и на основе типа сравнений были разделены на два отдельных метаанализа (Триазавирин® vs. плацебо и Триазавирин® vs. Тамифлю®). Объединялись в метаанализе наблюдательные и экспериментальные исследования с учётом вероятности возможных смещений. По основным показателям, таким как возраст, температура тела при включении, оценка тяжести гриппа, исследования не имели различий (табл. 1).

Качество включенных исследований. Каждую из отобранных работ оценивали по четырём основным позициям: Генерация случайной последовательности (систематическая ошибка выбора);

Скрытие распределения (систематическая ошибка выбора);

Ослепление участников и персонала (предвзятость), Ослепление оценки результатов (систематическая ошибка обнаружения);

Неполные данные о результатах (систематическая ошибка выбытия);

Выборочная отчётность (предвзятость отчётности).

Полное описание каждого направления и используемые критерии оценки приведены в Кокрановском руководстве по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook) [9].

Статистический анализ. Сбор данных и расчёты на основе собранной информации производились с использованием профессионального валидированного пакета программ RevMan Version 5.4.1. [10]. Сбор данных, оценка качества, оценка гетерогенности и обобщение результатов проводили в соответствии с требованием Методических рекомендаций по проведению метаанализа [11].

Измерение гетерогенности. Для измерения гетерогенности между работами применяли критерий Хи-квадрат с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включённых в метаанализ исследованиях; также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 . Пороговым значением критерия Хи-квадрат для оценки статистической значимости принимали 0,10, где значение $p < 0,10$ указывает на наличие статистически значимой гетерогенности. В качестве пороговых величин индекса гетерогенности использовали значения I^2 , равные 25% (низкая гетерогенность), 50% (средняя гетерогенность) и 75% (значительная гетерогенность), а также значения $p < 0,05$.

Метаанализ: получение обобщённой точечной величины эффекта и её ДИ.

1) Метаанализ по исходам, основанным на непрерывных данных, проводился с использованием такой обобщённой меры исхода, как разность средних (РС).

2) Метаанализ по дихотомическим исходам проводился с использованием такой обобщённой меры исхода, как отношение рисков (ОР).

3) Выбор типа модели (с фиксированным или случайным эффектом) проводился на основе результатов оценки гетерогенности.

4) Использовались модели с разделением на подгруппы на основе применяемой дозы препарата Триазавирин® и подгруппы беременных.

Анализ чувствительности не проводился, так как в метаанализ включены только 2 исследования.

Результаты и обсуждение

Основные параметры эффективности препарата

- Время до выздоровления с момента инициации терапии (в днях).
- Время до исчезновения следующих симптомов гриппа в днях:



Рис. 1. Схема отбора исследований

Fig. 1. Study selection scheme

— температурная реакция (температура в подмышечной области более 37,0°C);

— основные симптомы интоксикации (головная боль, миалгия);

— катаральные симптомы (боль/першение в горле, кашель, рассматривались объединённо, по максимальной длительности симптомов).

Дополнительные параметры эффективности препарата.

- Частота повторного выявления РНК вирусов гриппа методом ПЦР (% пациентов с положительной ПЦР) в опытной и контрольной группах на 5-й день исследования.

- Частота развития осложнений гриппа в опытной и контрольной группах.

Метаанализ Триазавирин® vs. плацебо включил суммарно данные 38 пациентов в группе 1 (Триазавирин® 500 мг/сут 250 мг 2 раза в день), 108 пациентов в группе 2 (Триазавирин® 750 мг/сут, по 250 мг 3 раза в день+ 2 раза в день плацебо) и в контрольной группе (103 пациента) использовали Плацебо и/или симптоматическую терапию (см. табл. 1).

Метаанализ Триазавирин® vs. Тамифлю® включил суммарно данные 132 пациентов в группе 1 (Триазавирин® 750 мг/сут, по 250 мг 3 раза в день) и в контрольной группе (90 пациентов) использовали Тамифлю® по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день в течение 5 сут (см. табл. 1).

В ходе сбора и систематизации данных из текста каждого исследования, а также из дополнительной информации, предоставленной авторами соответствующих исследований, извлека-

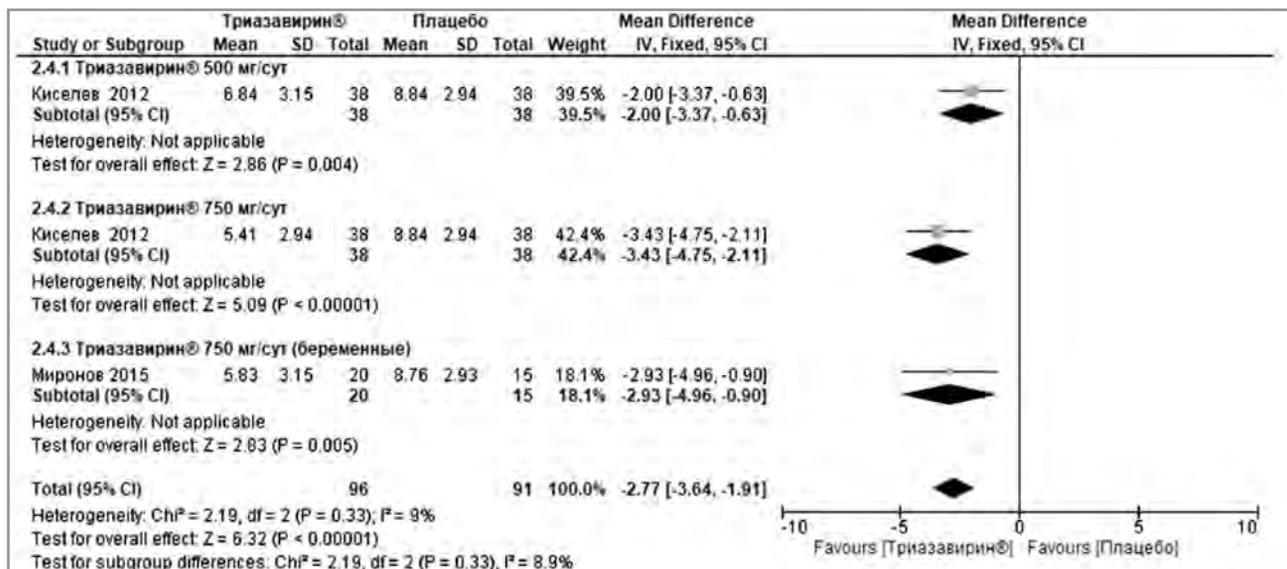


Рис. 2. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 1.1 Продолжительность катарального синдрома.

Fig. 2. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 1.1 Duration of catarrhal syndrome.

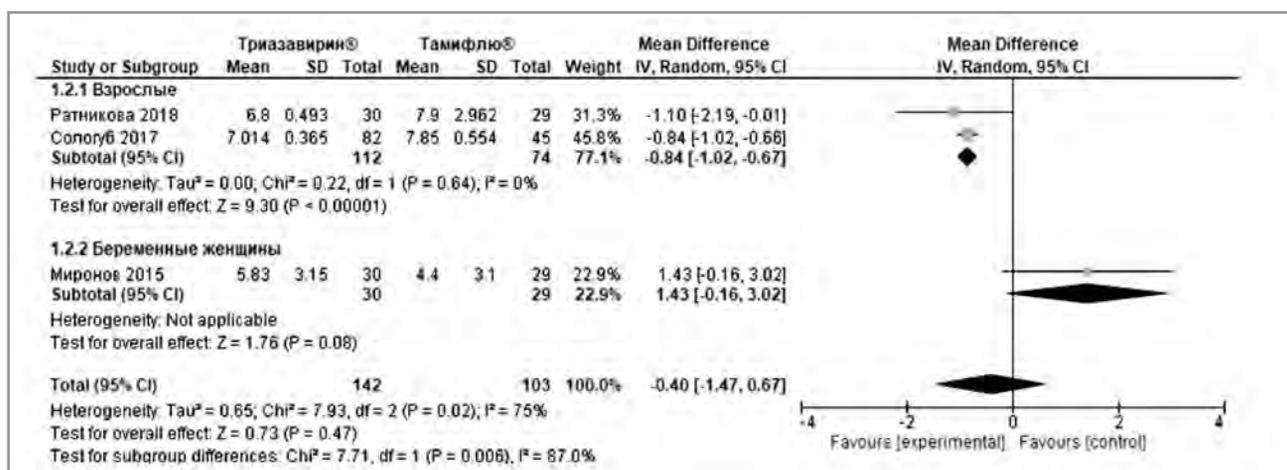


Рис. 3. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Тамифлю® по исходу: 2.1 Продолжительность катарального синдрома.

Fig. 3. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Outcome of Tamiflu®: 2.1 Duration of catarrhal syndrome.

лась информация по 23 показателям, однако в исследовании вошли 5 основных показателей, для которых найдены данные из не менее двух статей. В частности, собиралась информация по следующим критериям.

Продолжительность катарального синдрома Сравнение 1. Триазавирин® vs. Плацебо

Метаанализ собранных данных показал, что терапия Триазавирин® по сравнению с плацебо способствует существенному снижению продолжительности катарального синдрома в обеих дозах (табл. 2, рис. 2). Так, для дозы 500 мг/сут разность средних составила M [95% ДИ] = -2,00 [-3,37 ÷ -0,63] (включено только 1 исследование), а для дозы 750 мг/сут — M [95% ДИ] = -3,43 [-4,75 ÷ 2,11]

(включено только 1 исследование), аналогичный результат получен и для беременных женщин — M [95% ДИ] = -2,93 [-4,96 ÷ -0,90].

Анализ гетерогенности оценки продолжительности катарального синдрома для сравнений Триазавирин® vs. Плацебо показал, что индекс гетерогенности для всех исследований составляет I² = 9% ($\chi^2 = 2,19$, $p = 0,33$), что говорит об отсутствии гетерогенности. Для данного показателя существует модель только с фиксированными факторами (см. рис. 2 и табл. 2)

Суммарная оценка разности подгрупп показала существенное преимущество препарата Триазавирин® над Плацебо — M [95% ДИ] = -2,77 [-3,64 ÷ -1,91] (Z = 6,32, $p < 0,0001$).

Таблица 2. Результаты метаанализа. Триазавирин® vs. Плацебо
Table 2. Results of meta-analysis. Triazavirin® vs. Placebo

Исход по подгруппам		Н	Участники	Статистический метод	Установленный эффект	Статистическая значимость
1.1 Продолжительность катарального синдрома						
1.1.1	Триазавирин® 500 мг/сут	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-2,00 [-3,37 ÷ -0,63]	Z=2,86, p=0,004
1.1.2	Триазавирин® 750 мг/сут	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,43 [-4,75 ÷ -2,11]	Z=5,09, p<0,0001
1.1.3	Триазавирин® 750 мг/сут (беременные)	1	35	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-2,93 [-4,96 ÷ -0,90]	Z=2,83, p=0,005
1.2 Сроки нормализации температуры (≤37,0°C)						
1.2.1	Триазавирин® 500 мг/сут	1	152	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,66 [-4,28 ÷ -3,04]	Z=11,59, p<0,0001
1.2.2	Триазавирин® 750 мг/сут	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,49 [-4,38 ÷ -2,60]	Z=7,70, p<0,0001
1.2.3	Триазавирин® 750 мг/сут (беременные)	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,82 [-4,68 ÷ -2,96]	Z=8,68, p<0,0001
1.3 Длительность симптомов интоксикации						
1.3.1	Триазавирин® 500 мг/сут	1	152	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,10 [-3,83 ÷ -2,37]	Z=8,33, p<0,0001
1.3.2	Триазавирин® 750 мг/сут	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-2,68 [-3,80 ÷ -1,56]	Z=4,69, p<0,0001
1.3.3	Триазавирин® 750 мг/сут (беременные)	1	76	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-3,41 [-4,37 ÷ -2,45]	Z=6,95, p<0,0001
1.4 Повторное определение РНК вируса гриппа (на 5 день терапии), %						
1.4.1	Повторное определение РНК вируса гриппа (на 5 день терапии), %	2	141	Одношаговое определение (M-H, Fixed, 95% DI)	0,07 [0,02 ÷ 0,18]	Z=5,45, p<0,0001
1.4.1	Триазавирин® 500 мг/сут (вирусы А или В)	1	52	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,10 [0,03 ÷ 0,37]	Z=3,43, p=0,0006
1.4.2	Триазавирин® 750 мг/сут (вирусы А или В)	1	54	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,04 [0,01 ÷ 0,21]	Z=3,80, p=0,0001
1.4.3	Триазавирин® 750 мг/сут (беременные, вирус H1N1)	1	35	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,06 [0,00 ÷ 1,26]	Z=1,81, p=0,07
1.5 Доля пациентов с развившимися осложнениями						
1.5.1	Триазавирин® 500 мг/сут	4	287	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,06 [0,02 ÷ 0,22]	Z=4,18, p<0,0001
1.5.2	Триазавирин® 750 мг/сут	2	100	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,05 [0,00 ÷ 0,99]	Z=1,97, p=0,05
1.5.3	Триазавирин® 750 мг/сут (беременные)	1	35	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,08 [0,01 ÷ 0,45]	Z=2,88, p=0,004

Таблица 3. Результаты метаанализа. Триазавирин® vs. Тамифлю®
Table 3. Results of the meta-analysis. Triazavirin® vs. Tamiflu®

Исход по подгруппам		Н	Участники	Статистический метод	Установленный эффект	Статистическая значимость
2.2 Продолжительность катарального синдрома						
2.2.1	Взрослые	2	245	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	-0,40 [-1,47 ÷ 0,67]	Z=0,73, p=0,47
2.2.2	Беременные женщины	1	186	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	-0,84 [-1,02 ÷ -0,67]	Z=9,30, p<0,0001
2.2.3	Сроки нормализации температуры (≤37,0°C)	2	186	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	1,43 [-0,16 ÷ 3,02]	Z=1,76, p=0,08
2.3.1	Взрослые	1	127	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	-1,00 [-1,15 ÷ -0,85]	Z=12,94, p=0,00001
2.3.2	Беременные	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	-1,01 [-1,16 ÷ -0,86]	Z=12,99, p<0,0001
2.3.3	Беременные женщины	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% DI)	-0,30 [-1,36 ÷ 0,76]	Z=0,55, p=0,58
2.4 Длительность симптомов интоксикации						
2.4.1	Взрослые	2	186	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-0,88 [-1,01 ÷ -0,75]	Z=13,22, p<0,0001
2.4.2	Беременные женщины	1	127	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-0,88 [-1,01 ÷ -0,74]	Z=12,98, p<0,0001
2.4.3	Беременные женщины	1	59	Mean Difference (IV, Fixed, 95% DI)	-1,10 [-1,95 ÷ -0,25]	Z=2,55, p=0,01
2.5 Повторное определение РНК вируса гриппа (на 5 день терапии), %						
2.5.1	Повторное определение РНК вируса гриппа (на 5 день терапии), %	2	147	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,35 [0,15 ÷ 0,79]	Z=2,51, p=0,01
2.5.1	A (H1N1) rdm09	1	82	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,37 [0,15 ÷ 0,94]	Z=2,10, p=0,04
2.5.2	A (H3N2)	1	16	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,12 [0,00 ÷ 2,88]	Z=1,32, p=0,19
2.5.3	B	1	13	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	0,50 [0,05 ÷ 5,51]	Z=0,57, p=0,57
2.5.4	A (H1N1) rdm09 (Беременные)	1	36	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% DI)	Не оценивалось	Не оценивалось
2.6 Доля пациентов с развившимися осложнениями						
2.6.1	Взрослые	2	163	Odds Ratio (M-H, Random, 95% DI)	0,13 [0,01 ÷ 1,17]	Z=1,82, p=0,07
2.6.2	Беременные женщины	1	127	Odds Ratio (M-H, Random, 95% DI)	0,13 [0,01 ÷ 1,17]	Z=1,82, p=0,07
2.6.3	Беременные женщины	1	36	Odds Ratio (M-H, Random, 95% DI)	Не оценивалось	Не оценивалось

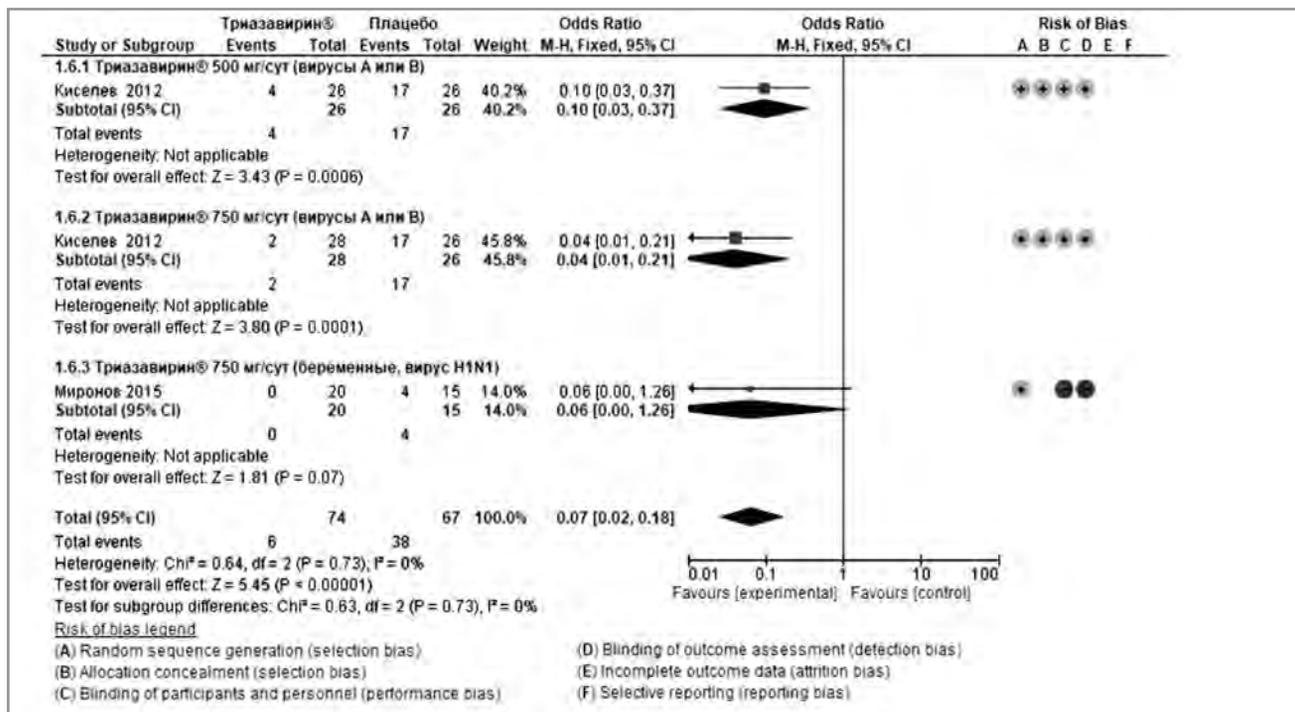


Рис. 8. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 1.4 Частота повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии), %

Fig. 8. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 1.4 Frequency of re-isolation of influenza virus RNA (on the 5th day of therapy), %

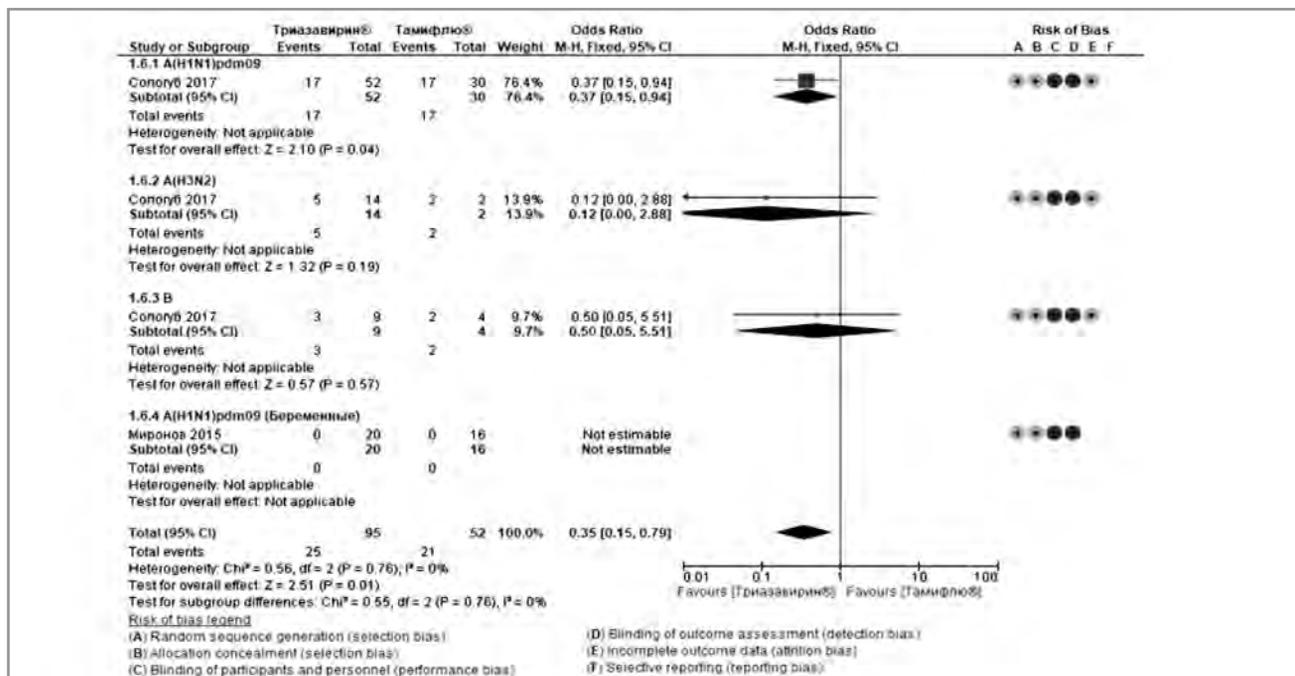


Рис. 9. Лесной график для сравнения препаратов Триазавирин® vs. Тамифлю® по исходу: 2.4 Частота повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии), %.

Fig. 9. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Tamiflu® by outcome: 2.4 Frequency of re-isolation of influenza virus RNA (on the 5th day of therapy), %.

Плацебо — M [95% ДИ] = -3,10 [-3,83 ÷ -2,37] (Z=8,33, p<0,0001).

Сравнение 2. Триазавирин® vs. Тамифлю®.

Анализ гетерогенности оценки Длительности симптомов интоксикации для сравнений

препаратов Триазавирин® 750 мг/сут vs. Тамифлю® показал, что индекс гетерогенности для общей популяции (взрослые) составляет I²=0% (χ²=0,26, p=0,61), что говорит об отсутствии гетерогенности. Для данного показателя существует

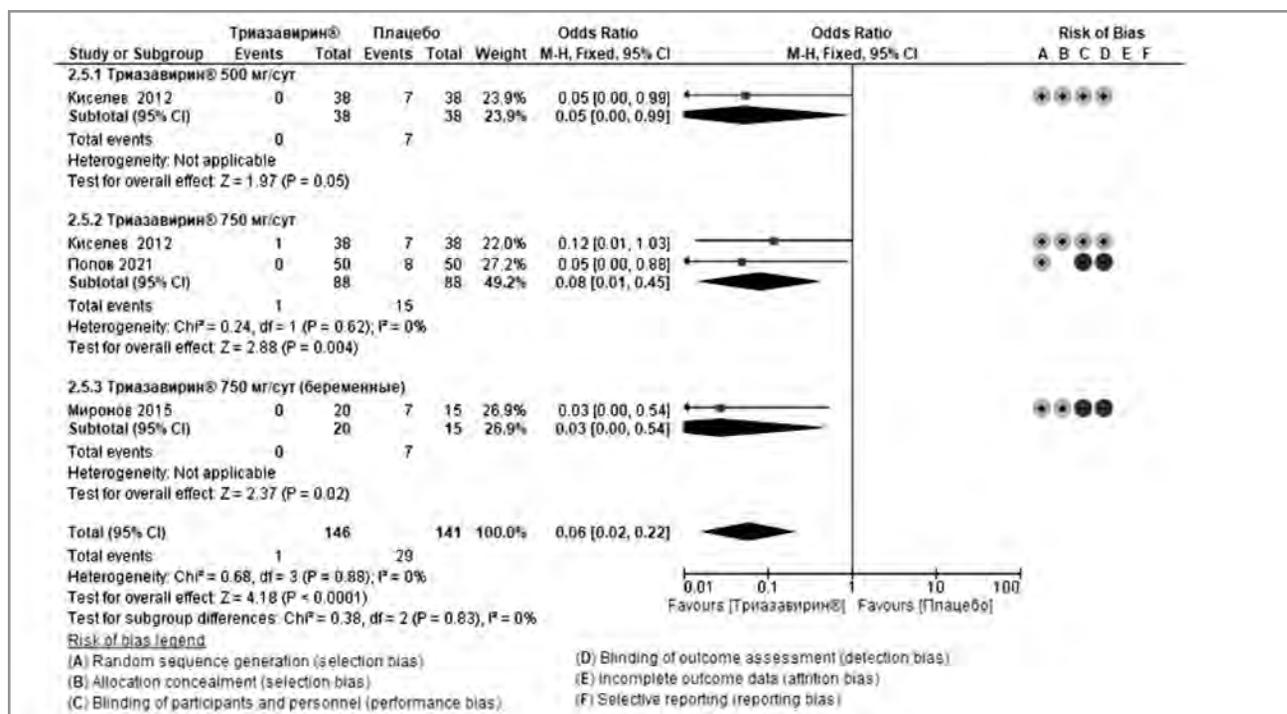


Рис. 10. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 2.4.4 Доля пациентов с развившимися осложнениями.

Fig. 10. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 2.4.4 The proportion of patients who developed complications.

модель только с фиксированными факторами. (рис. 7 и табл. 3).

Суммарная оценка разности длительности симптомов интоксикации для подгрупп показала существенное преимущество препарата Триазавирин® над Тамифлю® — M [95% ДИ] = -0,88 [-1,01 ÷ -0,75] (Z=13,22, p<0,0001).

Частота повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии), %

Сравнение 1. Триазавирин® vs. Плацебо

Анализ гетерогенности оценки Частоты повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии) для сравнений препарата Триазавирин® vs. Плацебо показал, что индекс гетерогенности для всех исследований составляет I²=0% (χ²=0,64, p=0,73), что говорит об отсутствии гетерогенности, что позволило использовать модель с фиксированными факторами (рис. 8 и табл. 2).

Суммарная оценка частоты повторного выделения РНК вируса гриппа показала существенное преимущество препарата Триазавирин® над Плацебо — M [95% ДИ] = 0,07 [0,02 ÷ 0,18] (Z=5,45, p<0,0001).

Сравнение 2. Триазавирин® vs. Тамифлю®

Анализ гетерогенности оценки Частоты повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии), %, для сравнений препаратов Триазавирин® 750 мг/сут vs. Тамифлю® показал, что индекс гетерогенности для общей популяции (взрослые) составляет I²=0% (χ²=0,56, p=0,76), что говорит об отсутствии гетерогенности. Для дан-

ного показателя существует модель только с фиксированными факторами (рис. 9 и табл. 3).

Суммарная оценка разности Частоты повторного выделения РНК вируса гриппа для подгрупп показала отсутствие преимущества препарата Триазавирин® над Тамифлю® — OR [95% ДИ] = 0,35 [0,15 ÷ 0,79] (Z=2,51, p=0,01).

Доля пациентов с развившимися осложнениями

Сравнение 1. Триазавирин® vs. Плацебо

Анализ гетерогенности оценки Доли пациентов с развившимися осложнениями, для сравнений Триазавирин® vs. Плацебо показал, что индекс гетерогенности для всех исследований составляет I²=0% (χ²=0,68, p=0,88), что говорит об отсутствии гетерогенности, что позволило использовать модель с фиксированными факторами (рис. 10 и табл. 2).

Суммарная оценка доли пациентов с развившимися осложнениями показала существенное преимущество Триазавирин® над Плацебо — OR [95% ДИ] = 0,06 [0,02 ÷ 0,22] (Z=4,18, p<0,0001).

Сравнение 2. Триазавирин® vs. Тамифлю®

Анализ гетерогенности оценки Доли пациентов с развившимися осложнениями для сравнений препаратов Триазавирин® 750 мг/сут vs. Тамифлю® показал, что индекс гетерогенности и суммарный эффект рассчитаны быть не могут, так как недостаточно данных (рис. 11 и табл. 3).

Оценка доли пациентов с развившимися осложнениями для подгруппы общей популяции

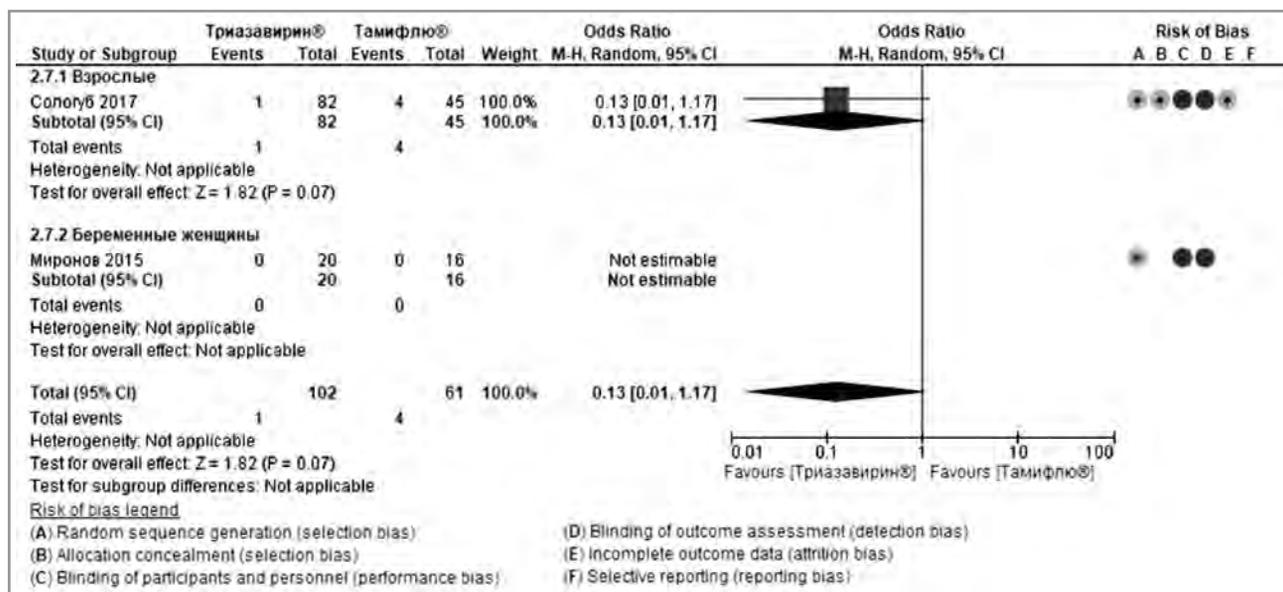


Рис. 11. Лесной график для сравнения препаратов Триазавирин® vs. Тамифлю® по исходу: 2.5 Доля пациентов с резвившимися осложнениями.

Fig. 11. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Tamiflu® by outcome: 2.5 The proportion of patients who developed complications.

показала отсутствие различий между препаратами Триазавирин® и Тамифлю® — OR [95%ДИ]=0,13 [0,01÷1,17] ($Z=1,82, p=0,07$).

В ходе исследования также были рассмотрены результаты проведённых отдельных исследований, не включенных в основной мета-анализ.

Исследована терапевтическая эффективность риамиловира в сравнении с умифеновиром по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта, а также по частоте развития осложнённого течения гриппа. Установлено, что у пациентов, получавших риамиловир, количество розеткообразующих лимфоцитов снижалось до $16,8 \pm 2,1\%$, что в 1,2 раза меньше по сравнению с группой пациентов, принимавших умифеновир ($21,2 \pm 1,8\%$). В результате применения риамиловира при гриппе происходил не только более быстрый регресс интоксикационного и катарального синдромов ($p < 0,05$), но и нормализация ЛТА, что отражает стабилизацию патологического процесса и, соответственно, свидетельствует о большей эффективности проводимой терапии данным противовирусным препаратом [12].

Проведён анализ применения в реальной клинической практике нуклеозидных аналогов (рибавирина и риамиловира) в терапии гриппа, а также оценена их клиническая эффективность в сравнении с эталонным для терапии гриппа препаратом – осельтамивиром. Отобраны 191 история болезни больных с подтвер-

ждённым диагнозом «Грипп А» или «Грипп В». Все пациенты, истории болезни которых были отобраны для анализа, поступили на стационарное лечение в первые 48 ч от начала болезни с неосложнённым на момент начала терапии течением. Из 191 пациента с гриппом осельтамивир получали 57 (контрольная группа), рибавирин — 81 (группа сравнения 1), риамиловир — 53 (группа 2). Степень тяжести состояния у всех пациентов была оценена как «средняя». Длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частота развития пневмоний в группах больных гриппом, получавших риамиловир или осельтамивир, были сопоставимы. В то же время длительность лихорадки у пациентов с гриппом, получавших рибавирин, была достоверно дольше, чем в контрольной группе ($4,1 \pm 2,22$ дня против $3,1 \pm 1,94$ дня, $p < 0,05$), а частота развития пневмоний была выше ($1,2\%$ против $0,0\%$, $p > 0,05$). Во всех трёх сравниваемых группах нежелательных реакций, связанных с терапией, не отмечено, и в целом пациенты переносили приём препаратов удовлетворительно [13].

Результаты открытого сравнительного наблюдательного исследования пациентов с ОРВИ и гриппом (60 пациентов с диагнозом грипп) показали, что в группе пациентов, получавших препарат Триазавирин® установлена стойкая нормализация температуры пациентов к 3-му дню терапии ($p < 0,05$), при этом полная нормализация температуры зафиксирована на 5-й день лечения. Частота развития вторичных осложнений была

статистически выше в группе, получавшей только патогенетическую терапию (20 (44,4%) из 45 человек) против группы пациентов, принимавших Триазавирин® — 3 (2,1%) случая — пациенты, поступившие в стационар на 2-й неделе заболевания) [14]. Также установлено, что применение препарата Триазавирин® позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. В рамках исследования продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность препарата Триазавирин® в группах больных гриппом и ОРВИ, имеющих фоновую неблагоприятную соматическую патологию и относящихся к группам риска по тяжёлому и осложнённому течению болезни. Кроме того, установлено, что применение препарата Триазавирин® одинаково эффективно при поздних сроках обращения больных за медицинской помощью. По мнению авторов исследования, рекомендуется отнести препарат Триазавирин® к препаратам стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии [14].

Проведено исследование, включившее 24 пациента с диагнозом грипп, с осложнённым течением, получавших терапию препаратом Триазавирин® 250 мг 3 раза в сутки, в сравнении с осельтамивиром (Тамифлю®) 75 мг 2 раза в сутки — 30 пациентов. Выявлена стойкая нормализация температуры тела к 3-му дню лечения в обеих группах. Также в исследовании показано, что применение препарата Триазавирин® с первого дня госпитализации позволяет купировать основные клинические признаки гриппа к пятому дню лечения [1].

Проведённые исследования демонстрируют, что применение препарата Триазавирин® эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии.

Заключение

Противовирусный препарат Триазавирин® — представитель нуклеозидных противовирусных веществ, эффективный в отношении широкого

ряда инфекций вирусной этиологии, в том числе гриппа.

В настоящей работе представлены результаты метаанализа клинических исследований препарата Триазавирин® при лечении пациентов с гриппом.

Метаанализ собранных данных показал, что терапия препаратом Триазавирин® по сравнению с плацебо способствует существенному снижению продолжительности катарального синдрома в обеих дозах. Данные сравнения терапии препаратом Триазавирин® по сравнению с Тамифлю® показали, что препараты обладают близкими значениями продолжительности катарального синдрома.

Показано преимущество препарата Триазавирин® над плацебо по срокам нормализации температуры ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$). При сравнении препаратов Триазавирин® и Тамифлю® выявлены схожие результаты.

Оценка длительности симптомов интоксикации показала существенное преимущество препарата Триазавирин® над плацебо, а также существенное преимущество препарата Триазавирин® над Тамифлю®.

Показано существенное преимущество препарата Триазавирин® над плацебо по показателям частота повторного выделения РНК вируса гриппа (на 5-й день терапии), развитие осложнений, а также получены сходные данные для препаратов Триазавирин® и Тамифлю®.

Таким образом, проведённый метаанализ показал, что применение препарата Триазавирин® статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с гриппом, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с гриппом.

Дополнительные сведения

Источник финансирования. Исследование осуществлено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Литература/References

1. Веревицков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63 (7–8): 47–50. [Verevshchikov V.K., Shemyakina E.K., Sabitov A.U., Batskalevich N.A. Sovremennaya etiotropnaya terapiya grippa i ORVI u vzroslykh bol'nykh s otyagoshchennoj premorbidnoj patologiej. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2018; 63 (7–8): 47–50. (in Russian)]
2. Артемьев Г.А., Бондарев В.П., Борисевич С.В. и др. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения. Екатеринбург: Ин-

- ститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 2016; 257. [Artem'ev G.A., Bondarev V.P., Borisevich S.V. i dr. Triazavirin — protivovirusnyj preparat novogo pokoleniya. Ekaterinburg: Institut organicheskogo sinteza im. I.Ya. Postovskogo UrO RAN, 2016; 257. (in Russian)]
3. Page M. J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Medicine. 2021; 18 (3): e1003583. doi: 10.1371/journal.pmed.1003583.
 4. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. 2012; 57 (6): 9–12. Accessed: Jun. 27, 2021. [Online]. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id>

- =18752159. [Kiselev O.I., Deeva E.G., Mel'nikova T.I. i dr. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovaniya. Voprosy virusologii. 2012; 57 (6): 9–12. Accessed: Jun. 27, 2021. [Online]. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18752159>. (in Russian)]
5. Миронов И.Л., Ратникова Л.И. Триазавирин: изучение клинической эффективности при гриппозной инфекции. Поликлиника. 2015; 4: 4–5. [Mironov I.L., Ratnikova L.I. Triazavirin: izuchenie klinicheskoy effektivnosti pri grippoznoy infektsii. Poliklinika. 2015; 4: 4–5. (in Russian)]
 6. Попов А.Ф., Маркелова Е.В., Комарова И.А., Бениова С.Н. Сравнительная эффективность применения препаратов Риамиловир и Умифеновир в лечении гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (3–4): 35–39. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-35-39. [Popov A.F., Markelova E.V., Komarova I.A., Beniova S.N. Comparative effectiveness of riamilovir and umifenovir for treating influenza. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2021; 66 (3–4): 35–39. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-35-39. (in Russian)]
 7. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye Bolezni. 2017; 15 (3): 25–32. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. (in Russian)]
 8. Ратникова Л.И. Применено нового отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии гриппа. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81 (3): 24–27. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-24-27. [Ratnikova L.I. Primenene novogo otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotropnoy terapii grippa. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2018; 81 (3): 24–27. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-24-27.]
 9. Higgins J.P.T. (ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated February 2021) Available from www.cochrane-handbook.org. The Cochrane Collaboration, 2021. <https://training.cochrane.org/handbook/current> (accessed Jun. 13, 2021).
 10. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. 2020. Accessed: Jun. 13, 2021. [Online]. Available: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.
 11. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях (Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 181-од). Москва: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России», 2017. [Omel'yanovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Khatchatryan G.R., Fedyaeva V.K. Metodicheskie rekomendatsii po otsenke kachestva statisticheskogo analiza v klinicheskikh issledovaniyakh (Utv'erzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «29» dekabr'ya 2017 g. № 181-od). Moskva: FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii», 2017. (in Russian)]
 12. Емельянова А.Н., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А (H1N1) в эпидемические сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (3): 23–27. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27. [Emel'yanova A.N., Tikhonova E.P., Kuz'mina T.Jyu. i dr. Otsenka effektivnosti protivovirusnoy terapii grippa A (H1N1) v epidemicheskie sezony 2017–2018 i 2018–2019 gg. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2020; 83 (3): 23–27. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27. (in Russian)]
 13. 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): 20–26. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26. [Kas'yanenko K.V., L'vov N.I., Mal'tsev O.V., Zhdanov K.V. Nukleozidnye analogi v terapii grippa: istoriya i opyt. Zhurnal Infekologii. 2019; 11 (3): 20–26. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26.]
 14. Веревицков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Хаманова Ю.Б. Возможности этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ с учётом срока госпитализации больных в стационар и риска развития вторичных осложнений. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (3–4): 10–14. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100012. [Verevichikov V.K., Shemyakina E.K., Sabitov A.U., Khamanova Yu.B. Vozmozhnosti etiotropnoy terapii pri grippe i ORVI s uchetom sroka hospitalizatsii bol'nykh v statsionar i riska razvitiya vtorichnykh oslozhnenij. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2019; 64 (3–4): 10–14. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100012. (in Russian)]

Информация об авторах

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-0858-9529

Ковтун Ольга Петровна — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Бацкалевич Наталья Александровна — к. м. н., заместитель главного врача по инфекционной службе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Российская Федерация

Львов Николай Иванович — д. м. н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Жданов Константин Валерьевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эсауленко Елена Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Тихонова Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

About the authors

Alebai U. Sabitov — D. Sc. in medicine, Professor, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0858-9529

Olga P. Kovtun — D.S c. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Natalya A. Batskalevich — Ph.D. in medicine, Sverdlovsk Region «City Clinical Hospital No. 40», Yekaterinburg, Russian Federation

Nikolay I. Lvov — D.Sc. in medicine, Associate Professor, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation.

Konstantin V. Zhdanov — D. Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Elena V. Esaulenko — D. Sc. in medicine, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Elena P. Tikhonova — D. Sc. in medicine, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-

с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Калинина Юлия Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6037-5857

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., ведущий научный сотрудник ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Чепур Сергей Викторович — д. м. н. профессор, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Степанов Александр Валентинович — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1917-2895

Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Yulia S. Kalinina — Ph. D. in medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6037-5857

Pavel V. Sorokin — Ph. D. in pharmaceutical sciences, ООО «Farmaviron», Novouralsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Sergey V. Chepur — D. Sc. in medicine, Professor, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Alexander V. Stepanov — D.Sc. in medicine, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1917-2895