



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РИАМИЛОВИР В ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ В УСЛОВИЯХ ОРГАНИЗОВАННОГО КОЛЛЕКТИВА

К.В. Козлов¹, О.В. Мальцев¹, К.В. Брянская-Касьяненко¹, А.В. Саулевич¹, Д.В. Провоторов¹, В.А. Чепракова¹, Д.А. Лиюзнов², А.Б. Комиссаров², Ю.В. Лобзин³, К.В. Жданов³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Evaluation of the efficacy and safety of riamilovir for preventing acute respiratory viral infections in young adults in organized collectives

K.V. Kozlov¹, O.V. Maltsev¹, K.V. Brianskaia-Kasianenko¹, A.V. Saulevich¹, D.V. Provotorov¹, V.A. Cheprakova¹, D.A. Lioznov², A.B. Komissarov², Yu.V. Lobzin³, K.V. Zhdanov³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

³Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить эффективность и безопасность противовирусного препарата прямого действия препарата риамиловир при различных режимах дозирования в профилактике острых респираторных вирусных инфекций у молодых лиц, проживающих в условиях организованного коллектива.

Материалы и методы: проведено проспективное сравнительное исследование с участием 450 мужчин в возрасте 18–22 лет. Добровольцы были распределены на 3 группы: риамиловир 500 мг/сут (n=150), риамиловир 250 мг/сут (n=150) и контроль без профилактики (n=150). Препарат принимался перорально в течение 15 дней, наблюдение продолжалось 30 сут. Оценивались частота заболеваний острыми респираторными инфекциями, распределение случаев по срокам наблюдения, длительность и выраженность основных симптомов, результаты ПЦР-диагностики и частота возникновения нежелательных явлений.

Результаты: за период наблюдения частота острых респираторных вирусных инфекций составила 13,3% в группе 500 мг, 18,0% в группе 250 мг и 28,7% в контроле ($\chi^2=11,58$; $p=0,003$). При применении препарата риамиловир в дозе 500 мг выявлено статистически значимое снижение частоты заболеваний по сравнению с контролем ($p=0,0017$). В группах с использованием препарата риамиловир отмечались более высокие медианные значения пороговых циклов амплификации (31,08 и 31,90 против 25,68 в контроле), что может указывать на меньшую вирусную нагрузку. Препарат статистически значимо сокращал длительность лихорадки ($p=0,0079$) и синдрома общей инфекционной интоксикации ($p=0,047$), а также снижал выраженность кашля

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the direct-acting antiviral drug riamilovir under different dosing regimens for the prevention of acute respiratory viral infections in young adults living in an organized collective setting.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted involving 450 male participants aged 18–22 years. Volunteers were divided into three groups: riamilovir 500 mg/day (n=150), riamilovir 250 mg/day (n=150), and a control group without prophylaxis (n=150). The drug was administered orally for 15 days, and follow-up lasted 30 days. The incidence of acute respiratory infections, temporal distribution of cases, duration and severity of key symptoms, PCR test results, and the frequency of adverse events were assessed.

Results. During the observation period, the incidence of ARVI was 13.3% in the 500 mg group, 18.0% in the 250 mg group, and 28.7% in the control group ($\chi^2=11.58$; $p=0.003$). A statistically significant reduction in acute respiratory viral infections incidence was observed in the 500 mg group compared to the control ($p=0.0017$). Participants receiving riamilovir showed higher median cycle threshold (Ct) values (31.08 and 31.90 versus 25.68 in the control group), which may indicate lower viral loads. The drug significantly reduced the duration of fever ($p=0.0079$) and general infectious intoxication syndrome ($p=0.047$), as well as the severity of cough and intoxication ($p<0.01$). No adverse events were reported.

Conclusion. Riamilovir demonstrated prophylactic efficacy against acute respiratory viral infections by reducing the incidence and severity of clinical manifestations, with a favorable safety profile. The drug may be considered as a means of nonspecific pharmacological prevention of respiratory viral infections in organized collectives.

и интоксикации ($p < 0,01$). Нежелательных явлений не зарегистрировано ни в одной из 3 групп.

Заключение: риамилловир продемонстрировал профилактическую эффективность в отношении острых респираторных вирусных инфекций, что проявлялось снижением частоты их возникновения и уменьшением выраженности клинических проявлений у заболевших при хорошем профиле переносимости применения препарата. Препарат может рассматриваться как средство неспецифической медикаментозной профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, риамилловир, профилактика, противовирусные препараты, аденовирус, эффективность, безопасность.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), остаются одной из ведущих причин заболеваемости и временной утраты трудоспособности населения, оказывая устойчивое воздействие на показатели общественного здоровья и функциональную нагрузку на систему здравоохранения [1, 2]. Полиэтиологичность и высокая генетическая вариабельность возбудителей респираторных инфекций в сочетании с аэрозольным механизмом передачи и выраженной контагиозностью формируют значительные сложности для реализации эффективных профилактических мер и подчеркивают необходимость разработки универсальных противовирусных средств с подтвержденной клинической эффективностью [3–5].

Современный арсенал медикаментозных средств профилактики ОРВИ остается ограниченным как по числу доступных мишеней, так и по уровню доказательности. Препараты интерферонового ряда и их индукторы, несмотря на широкий спектр противовирусной активности, ассоциируются с риском системных побочных реакций и снижением переносимости при длительном применении, что ограничивает их использование в профилактических целях [6, 7]. Ингибиторы нейраминидазы, напротив, обладают доказанной эффективностью лишь против вирусов гриппа и не оказывают влияния на другие респираторные патогены [8]. На этом фоне особое внимание привлекают препараты прямого противовирусного действия, влияющие на процессы репликации вирусных нуклеиновых кислот. Путем ингибирования вирусных полимераз и нарушения синтеза РНК или ДНК они способны блокировать репликацию вирусного генома и проявлять активность в отношении широкого спектра респираторных возбудителей [5].

Key words: acute respiratory viral infections, riamilovir, prophylaxis, antiviral agents, adenovirus, efficacy, safety.

Ранее в клинических исследованиях было показано, что риамилловир (торговое наименование «Триазавирин®») — синтетический аналог гуанозина — обладает выраженной противовирусной активностью в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов (грипп, ОРВИ, COVID-19). В условиях сохранения напряженной эпидемической обстановки и сохраняющейся заболеваемости COVID-19 продемонстрированы высокая профилактическая эффективность препарата (более 88%), благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость при курсовом применении в течение 10 и 20 дней [9, 10]. Эти результаты позволили рассматривать риамилловир как перспективное средство экстренной медикаментозной профилактики в очагах респираторных вирусных инфекций. В последующем наблюдательном исследовании профилактический прием препарата риамилловир в дозе 250 мг/сут сопровождался статистически значимым снижением частоты заболеваний ОРВИ и отсутствием регистрации случаев COVID-19 в условиях активного циркулирования возбудителя [11].

С учетом механизма действия препарата как ингибитора вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы была сформулирована гипотеза о возможном дозозависимом профилактическом эффекте, при котором увеличение дозы может усиливать противовирусное действие без ухудшения переносимости. Эти предпосылки определили цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир при различных режимах дозирования в условиях повышенного риска распространения ОРВИ.

Цель исследования — оценить эффективность противовирусного препарата риамилловир («Триазавирин®») в профилактике COVID-19 и ОРВИ у молодых лиц из организованных коллективов при различных режимах дозирования.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в условиях организованного коллектива, с последующим сравнением 3 параллельных групп наблюдения в течение 30 сут.

В исследование были включены 450 лиц мужского пола в возрасте 18 лет, проживавших в условиях организованного коллектива. Набор участников проводился в летний период 2025 г., в период формирования нового набора обучаемых. Каждый участник находился под наблюдением в течение 30 сут, охватывающих июль и август 2025 г.

До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие. Протокол одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (от 27 мая 2025 г., протокол № 303).

Участники проживали в условиях тесного контакта (по 20 – 25 человек в помещении) и вели активную социальную жизнь, что создавало предпосылки для быстрого распространения респираторных инфекций в условиях отсутствия сформированного коллективного иммунитета.

Добровольцы были распределены на 3 группы:

- группа 1: риамиловир в суточной дозе 500 мг перорально (по 250 мг дважды в день) в течение 15 дней;
- группа 2: риамиловир в суточной дозе 250 мг перорально (однократно в день) в течение 15 дней;
- группа 3: без применения профилактических препаратов.

Препарат принимался перорально после еды в соответствии с назначенным режимом дозирования.

В день 1 всем участникам выдавались: дневник самонаблюдения, анкета участника и отдельная анкета, предназначенная для заполнения в случае развития признаков острого респираторного заболевания. Дневник самонаблюдения заполнялся ежедневно всеми участниками независимо от наличия заболевания и включал отметки о наличии или отсутствии возможных нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом препарата. В случае развития симптомов ОРВИ добровольцы дополнительно заполняли специальную анкету, фиксируя выраженность клинических проявлений заболевания. Все документы собирались исследователями по завершении наблюдения (день 30).

При появлении признаков острого респираторного заболевания у участника исследования проводился забор биологического материала (мазок из носоглотки) для лабораторной идентификации возбудителя методом RT-PCR с определением Ct-значений. После забора материала пациент направлялся на госпитализацию в стационар.

Длительность отдельных симптомов и всего заболевания оценивалась ретроспективно по данным историй болезни.

Оценка безопасности профилактического применения препарата риамиловир проводилась на основании частоты и характера развития нежелательных явлений различной степени тяжести, фиксировавшихся по жалобам участников в соответствии с актуальной версией классификации СТСАЕ. Информация о возможных нежелательных реакциях вносилась добровольцами в дневники самонаблюдения в течение всего периода исследования; дневники были собраны исследователями по завершении наблюдения (день 30).

Статистическая обработка данных

Значения возраста, порогового цикла амплификации представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей (Q1; Q3); количественные признаки – в виде среднего значения (M), в таблицах – $M \pm SD$, где SD – стандартное отклонение.

Для статистической обработки применялись непараметрические методы. Сравнение количественных показателей в независимых выборках выполнялось критерием Краскела – Уоллиса. При выявлении различий проводились апостериорные парные сравнения U-критерием Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Первичная конечная точка (частота ОРВИ за 30 дней) оценивалась по долям заболевших в группах с использованием критерия χ^2 Пирсона. При малых ожидаемых частотах применялся точный критерий Фишера. В парных межгрупповых сравнениях рассчитывались отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами.

Вторичная конечная точка (распределение случаев по времени ≤ 15 и $16 - 30$ сут) анализировалась методом χ^2 Пирсона в таблицах сопряженности 2×3 . Для внутригрупповой оценки смещения распределения случаев по периодам относительно равновероятного (50/50) использовался двусторонний точный биномиальный тест.

Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с использованием библиотеки SciPy пакета Anaconda языка Python.

Результаты исследования

Сравниваемые группы по половозрастной структуре не отличались (табл. 1). Мужчины составили 100% исследуемой выборки. Возраст лиц, включенных в исследование, был одинаковым во всех группах и составил 18 [18; 18] лет.

В ходе исследования оценена общая частота развития случаев ОРВИ, а также частота возникновения заболеваний в различные периоды на-

блюдения: в первые 15 сут от момента включения добровольца в исследование (что соответствовало периоду приема исследуемого препарата в группах 1 и 2) и в период с 16-го по 30-й дни наблюдения. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, за 30 дней наблюдения случаи ОРВИ были зарегистрированы у 13,3% участников в группе 1, у 18,0% – в группе 2 и у 28,7% – в группе 3. Различия между 3 группами оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 11,58$; $p = 0,003$). Установлено, что прием препарата риамилловир в дозе 500 мг приводил к значимому снижению частоты заболеваний по сравнению с контролем ($p = 0,0017$), аналогичный эффект, но чуть менее выраженный, отмечен для дозы 250 мг ($p = 0,04$). Статистически значимых различий в частоте развития заболевания ОРВИ между 2 дозировками препарата не выявлено ($p = 0,34$).

Анализ вторичной конечной точки показал, что эпизоды ОРВИ возникали как в первые 15 сут, так и в 16–30-е сутки наблюдения. Распределение случаев по времени оказалось сопоставимым во всех группах: статистически значимых различий между ними не получено ($\chi^2 = 1,97$; $p = 0,37$). При внутригрупповом анализе различий между количеством заболевших в ранних и поздних периодах наблюдения различия были выявлены лишь во 2 группе: 29,6% заболевших – в первые 15 дней наблюдения (в период приема препарата риамилловир)

и 70,4% заболевших ОРВИ на 16–30-е сутки наблюдения (без профилактического приема препарата риамилловир), $p = 0,05$. В то же время в группах 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено (группа 1: $p = 0,503$; группа 3: $p = 0,761$).

Повторные эпизоды заболевания регистрировались преимущественно в контрольной группе (6 случаев у 37 заболевших, включая один трехкратный эпизод), тогда как в группах, принимавших препарат риамилловир, их число было меньше (по 2 случая в каждой группе). Доля повторных заболеваний среди всех заболевших составила 11,1% в группе 1, 8,0% в группе 2 и 13,5% в группе 3. Однако различия между группами с препаратом не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 2).

У всех участников с признаками ОРВИ на 1-й день заболевания были получены мазки из носоглотки. Всего в лабораторию было направлено 90 образцов (по одному мазку из носоглотки от каждого заболевшего участника при поступлении на лечение в клинику инфекционных болезней). За весь период наблюдения (в течение 30 дней) в 54 случаях заболевания ОРВИ (60,0%) методом ПЦР удалось идентифицировать возбудителя (табл. 3).

Этиологическая структура выявленных инфекций была представлена преимущественно аденовирусами (54,4%), значительно реже определялись риновирусы (8,9%); единично выявлен SARS-CoV-2

Таблица 1

Частота возникновения ОРВИ в группах и распределение заболевших по срокам наблюдения, абс. (%)

Группа	Всего участников	Случаев заболевания, n (%)	≤15 сут, n (%)	16–30 сут, n (%)
Группа 1	150	20 (13,3)	8 (40,0)	12 (60,0)
Группа 2	150	27 (18,0)	8 (29,6)	19 (70,4)
Группа 3	150	43 (28,7)	20 (46,5)	23 (53,5)
Итого	450	90 (20,0)	36 (40,0)	54 (60,0)

*Для первичной конечной точки (частота заболеваний за 30 дней): χ^2 Пирсона = 11,58; $p = 0,003$. При сравнении с контролем: 500 мг $p = 0,0017$; 250 мг $p = 0,040$; различий между дозами препарата не выявлено ($p = 0,34$).

** Для вторичной конечной точки (распределение по срокам ≤15 vs 16–30 сут): χ^2 Пирсона = 1,97; $p = 0,37$. Дополнительно при внутригрупповом сравнении с равномерным распределением (50/50) статистически значимых различий не выявлено в группах 1 и 3 (500 мг: $p = 0,503$; контроль: $p = 0,761$), выявлены различия в группе 2 – 250 мг: $p = 0,05$.

Таблица 2

Частота повторных эпизодов ОРВИ в исследуемых группах, абс. (%)

Группа	Всего участников	Случаев заболевания, n (%)	Заболевших, человек	Заболели повторно, человек (% от заболевших)	Заболел трижды, человек (% от заболевших)
Группа 1	150	20 (13,3)	18	2 (11,1)	0 (0)
Группа 2	150	27 (18,0)	25	2 (8)	0 (0)
Группа 3	150	43 (28,7)	37	5 (13,5)	1 (2,7)
Итого	450	90 (20,0)	80	9 (11,3)	1 (1,25)

* Сравнение доли повторных эпизодов среди заболевших в 3 группах не выявило статистически значимых различий (точный критерий Фишера при попарных сравнениях: 500 мг vs контроль $p = 1,00$; 250 мг vs контроль $p = 0,46$; 500 мг vs 250 мг $p = 1,00$).

Таблица 3

Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах, абс. (%)

Возбудитель	Всего (n=90)		Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=43)	
	заболели в 1–15-е сутки	заболели в 16–30-е сутки	заболели в 1–15-е сутки (n=8)	заболели в 16–30-е сутки (n=12)	заболели в 1–15-е сутки (n=8)	заболели в 16–30-е сутки (n=19)	заболели в 1–15-е сутки (n=20)	заболели в 16–30-е сутки (n=23)
РНК hRv – Rhinovirus (риновирус человека)	3/90 (3,3)	5/90 (5,6)	0/20 (0)	1/20 (5)	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)	1/43 (2,3)	2/43 (4,7)
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E (аденовирус человека групп B, C и E)	13/90 (14,4)	36/90 (40)	1/20 (5)	7/20 (35)	2/27 (7,4)	12/27 (44,4)	10/43 (23,3)	17/43 (39,5)
РНК SARS-CoV-2 (коронавирус человека)	1/90 (1,1)	0/90 (0)	0/20 (0)	0/20 (0)	0/27 (0)	0/27 (0)	1/43 (2,3)	0/43 (0)
Всего	17/90 (18,8)	41/90 (45,6)	1/20 (5)*	8/20 (40)	4/27 (14,8)	14/27 (51,8)	12/43* (27,9)	19/43 (44,2)

* Точный критерий Фишера при попарных сравнениях: 500 мг vs контроль $p=0,038$; OR = 0,095.

(1,1%). Выполненное секвенирование генома аденовирусов выявило их принадлежность к одному серотипу – AdVB7. Следует отметить, что единичный случай COVID-19 был зарегистрирован только в группе 3. Ко-инфекции (сочетание аденовируса и риновируса) встречались в 3 случаях: 1 в группе 1 (прием препарата риамилон в дозе 500 мг/сут) и 2 в группе 3 (контрольная группа). В целом, спектр выявленных возбудителей соответствует типичной структуре этиологических агентов ОРВИ в организованном коллективе в рассматриваемый сезон.

Анализ частоты выявления возбудителей ОРВИ методом ПЦР в первые 15 сут наблюдения показал статистически значимые различия между группами. В группе 1 положительные результаты ПЦР были зарегистрированы у 1 из 8 заболевших (12,5%), тогда как в группе 3 – у 12 из 20 (60,0%), различие оказалось статистически значимым (OR=0,095; $p=0,038$). В группе 2 положительные ПЦР-результаты отмечены у 4 из 8 заболевших (50,0%), что не отличалось от группы 3 (OR=0,67; $p=0,691$). При сравнении группы 1 и группы 2 различия также не достигли статистической значимости (OR=0,14; $p=0,282$), однако прослеживается тенденция к более низкой частоте ПЦР-положительных случаев в группе 1.

Для каждого положительного ПЦР-образца дополнительно фиксировалось St , которое рассматривалось как суррогатный показатель вирусной нагрузки (обратная зависимость: чем выше St , тем ниже концентрация вирусного генетического материала в пробе) (табл. 4).

Таблица 4

Значения St для выявленных возбудителей ОРВИ

Группа	Медиана (Q1 – Q3)	p^*
Группа 1 (n=8)	31,08 (28,38 – 33,75)	Против группы 3: 0,18; Против группы 2: 0,96
Группа 2 (n=18)	31,90 (23,64 – 35,69)	Против группы 3: 0,28
Группа 3 (n=28)	25,68 (18,95 – 33,16)	–

* При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Сравнительный анализ показал, что медианные значения St у добровольцев, получавших препарат риамилон, были выше, чем в группе 3 (31,08 [28,38 – 33,75] при приеме 500 мг и 31,90 [23,64 – 35,69] при приеме 250 мг против 25,68 [18,95 – 33,16] в группе без терапии). Однако при межгрупповом и попарном сравнении статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

У всех лиц, перенесших ОРВИ в периоде наблюдения, оценивали клиническую картину болезни. Результаты анализа длительности основных клинических синдромов у пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 5.

Анализ длительности основных клинических симптомов у заболевших добровольцев показал, что респираторные проявления (ринит, боль в горле, кашель) и головная боль имели схожую продолжительность во всех 3 исследуемых группах ($p>0,05$).

Таблица 5

Длительность клинических проявлений ОРВИ в сравниваемых группах, дни

Признак	Всего (n = 90)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
		(n = 20)	(n = 27)	(n = 43)	
Ринит, сут	4,26±2,10	3,47±1,81	4,37±1,98	4,53±2,24	0,173
Боль в горле, сут	4,03±1,68	3,83±1,76	4,08±1,60	4,10±1,74	0,661
Кашель, сут	3,90±2,27	4,00±2,29	3,57±2,04	4,06±2,44	0,79
СОИИ*, сут	3,47±1,81	2,85±1,87	3,19±1,70	3,93±1,77	0,036**
Головная боль, сут	1,43±1,10	1,17±0,41	1,42±1,22	1,44±1,39	0,74
Лихорадка, сут	2,24±1,35	1,53±0,74	2,15±1,09	2,79±1,45	0,0065**
Фебрильная лихорадка, сут	1,70±0,84	1,5±0,58	1,62±0,87	1,83±0,92	0,72
Длительность болезни, дни	6,37±2,27	6,10±2,49	6,07±1,33	6,67±2,61	0,506

*Здесь и далее в таблице 6: общеинфекционные проявления заболевания (слабость, недомогание, утомляемость, ломота в мышцах и суставах) объединены в синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ).
 ** При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони между группой 1 и группой 3: СОИИ p = 0,047, лихорадка p = 0,00791.

В то же время обращает на себя внимание меньшая длительность синдрома общей инфекционной интоксикации у участников, получавших препарат риамилловир: 2,85±1,87 сут в группе 1 и 3,19±1,70 сут в группе 2 против 3,93±1,77 сут в группе 3. Средняя длительность синдрома общей инфекционной интоксикации оказалась статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 3 (p = 0,047). Еще более выраженный эффект выявлен в отношении лихорадки: длительность лихорадки в группе 1 (1,53±0,74 сут) оказалась статистически значительно меньше, чем в группе 3 (2,79±1,45 сут, p = 0,0079). Фебрильная лихорадка отмечалась относительно редко и в среднем продолжалась менее 2 сут во всех группах (1,70±0,84), без статистически значимых различий (p = 0,72).

Во всех исследуемых группах общая длительность заболевания была сопоставимой и в среднем составляла 6,37±2,27 дня (p < 0,05).

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВИ у пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 6.

Анализ выраженности клинических симптомов у заболевших участников показал, что по большинству признаков (ринит, боль в горле, головная боль) статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

В то же время отмечено, что прием препарата риамилловир в дозе 500 мг статистически значимо снижал выраженность как СОИИ (p = 0,0037), так и кашля (p = 0,0010) по сравнению с контролем. Применение препарата риамилловир в дозе 250 мг также ассоциировалось с уменьшением выраженности СОИИ по сравнению с контролем (p = 0,034), однако по кашлю статистически значимого эффекта не отмечено. Между 2 дозировками препарата риамилловир значимых различий по данным признакам не выявлено (p > 0,05).

Кроме того, у части добровольцев, переносивших ОРВИ, зарегистрированы осложнения (табл. 7).

В период наблюдения осложнения регистрировались относительно редко и отмечались в сходной частоте во всех 3 группах (от 10,0% до 11,6%).

Таблица 6

Выраженность клинических проявлений ОРВИ в сравниваемых группах за период наблюдения, баллы

Признак	Всего (n = 90)	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 27)	Группа 3 (n = 43)	p
СОИИ	1,42±0,58	1,15±0,37	1,30±0,47	1,63±0,66	0,0052
Кашель	1,76±0,75	1,35±0,49	1,67±0,78	2,00±0,76	0,0042
Ринит	1,41±0,54	1,40±0,50	1,48±0,58	1,37±0,54	0,7168
Боль в горле	1,63±0,63	1,60±0,60	1,63±0,69	1,65±0,61	0,9440
Головная боль	1,39±0,49	1,25±0,44	1,33±0,48	1,49±0,51	0,1554

*При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены по СОИИ между группой 1 и группой 3 (p = 0,0037) и между группой 2 и группой 3 (p = 0,034), по кашлю – между группой 1 и группой 3 (p = 0,0010).

**Осложнения, зарегистрированные у добровольцев, переносивших ОРВИ
в период наблюдения, абс. (%)**

Осложнение	Всего (n = 90)	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 27)	Группа 3 (n = 43)	p*
Острый катаральный верхнечелюстной синусит	4/90 (4,44)	1/20 (5)	2/27 (7,4)	1/43 (2,3)	1,0
Острый гнойный верхнечелюстной синусит	5/90 (5,55)	1/20 (5)	1/27 (3,7)	3/43 (7)	1,0
Внебольничная пневмония	1/90 (1,11)	0/20 (0)	0/27 (0)	1/43 (2,3)	1,0
Всего	10/90 (11,1)	2/20 (10)	3/27 (11,1)	5/43 (11,6)	–

* Точный тест Фишера.

Наиболее часто встречались острые катаральные и гнойные синуситы, единичный случай внебольничной пневмонии зафиксирован в контрольной группе. При сравнении статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

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

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что прием препарата риамилловир статистически значимо снижал частоту развития ОРВИ по сравнению с контролем, при этом различий в оцениваемых показателях профилактической эффективности нуклеозидного аналога с суточной дозой препарата 250 мг/сут и 500 мг/сут не выявлено. Полученные результаты подтверждают возможность фармакологического воздействия на риск развития респираторных вирусных инфекций препаратами прямого противовирусного действия, ингибирующими вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, что соответствует данным более ранних наблюдений [9–11]. Особый интерес представляет факт сохранения статистически значимого профилактического эффекта при приеме как 500 мг/сут, так и 250 мг/сут, что, вероятно, указывает на наличие порога «насыщения» противовирусного действия, за пределами которого дальнейшее повышение дозы не приводит к существенному усилению эффекта. При этом отмеченная тенденция к более выраженному влиянию дозы 500 мг на отдельные клинические проявления (длительность лихорадки, синдрома общей инфекционной интоксикации) позволяет предположить, что увеличение дозы может усиливать подавление вирусной репликации в раннем периоде инфекции.

Интересным является распределение случаев заболевания по срокам наблюдения. Несмотря на

то, что суммарная частота заболеваний в группах с препаратом риамилловир была ниже, чем в группе контроля, различий в распределении случаев по периодам (≤ 15 против 16–30 сут) не отмечено. Этот результат можно трактовать двояко: с одной стороны, отсутствие выраженного смещения частоты заболеваний в первые 15 сут при приеме препарата может отражать ограничение статистической мощности анализа, учитывая относительно малое число заболевших в каждой подгруппе, с другой – выявленная во второй группе (250 мг/сут) тенденция к увеличению доли поздних случаев ($p = 0,05$) косвенно указывает на профилактический защитный эффект препарата, действующий преимущественно в период приема. Это наблюдение согласуется с фармакокинетическими характеристиками препарата риамилловир, не обладающего кумулятивными свойствами и имеющего короткий период полувыведения: профилактический эффект препарата, вероятно, реализуется только при активном приеме, что следует учитывать при разработке схем экстренной медикаментозной профилактики в условиях длительной эпидемической напряженности.

Особого внимания заслуживают данные ПЦР-диагностики: в группе с приемом препарата риамилловир 500 мг/сут частота выявления вирусных возбудителей в первые 15 сут была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (12,5% против 60,0%, $p = 0,038$), что может отражать подавление вирусной репликации до пороговых уровней обнаружения. Несмотря на то, что исследование не включало количественную ПЦР, медианные значения Ct оказались выше у получавших риамилловир, что указывает на меньшую концентрацию вирусного генетического материала в биообразцах. В нашем исследовании основным этиологическим агентом выступал аденовирус серотипа 7 (AdV-B7), для которого ранее показана связь между уровнем вирусной нагрузки и выраженностью клинических проявлений [12]. Известно, что более низкие значения Ct ассоциируются с более тяжелым течением заболевания и длительной лихорадкой. В этой свя-

зи наблюдаемое смещение медианных Ct -значений в сторону более высоких у принимавших риамилловир участников исследования можно рассматривать как косвенный признак подавления вирусной репликации, согласующийся с меньшей выраженностью интоксикационного синдрома, лихорадки и менее тяжелым течением заболевания. Следовательно, можно предположить, что риамилловир оказывает профилактический эффект не только за счет снижения вероятности инфицирования, но и за счет уменьшения интенсивности репликации вируса у уже инфицированных лиц, приводя к субклиническим формам инфекции.

Полученные данные о клиническом течении ОРВИ демонстрируют, что применение препарата риамилловир сопровождалось статистически значимым уменьшением длительности лихорадочного периода и синдрома общей инфекционной интоксикации у заболевших, а также снижением выраженности кашля и общеинфекционных симптомов при сопоставимой общей длительности заболевания между группами. Эти наблюдения подтверждают возможную способность препарата модулировать течение вирусной инфекции даже при профилактическом режиме приёма. Вероятным механизмом этого эффекта является ограничение вирусной репликации в ранние сроки после заражения, что уменьшает цитопатическое воздействие вируса и системный воспалительный ответ. Подобные результаты ранее описаны для аналогов нуклеозидного ряда, ингибирующих вирусные полимеразы [13], однако для препаратов с универсальной активностью в отношении широкого круга возбудителей ОРВИ подобные клинические данные ранее отсутствовали.

Этиологическая структура выявленных инфекций (преобладание аденовируса типа 7) соответствует сезонной циркуляции в организованных коллективах. Примечателен факт, что случай COVID-19 зафиксирован только в контрольной группе, что может служить дополнительным аргументом в пользу универсальной активности препарата риамилловир в отношении различных РНК-вирусов. При этом частота осложнений (в первую очередь синуситов) не различалась между группами с разными дозировками препарата, что свидетельствует о безопасности и отсутствии негативного влияния на естественные механизмы иммунного ответа.

Немаловажным аспектом является благоприятный профиль безопасности: ни одного нежелательного явления зафиксировано не было, что отличает риамилловир от индукторов интерферона и иммуномодуляторов, часто ассоциирующихся с побочными эффектами при длительном применении. Это делает возможным использование препарата в минимальной суточной дозе 250 мг в профилактических целях без существенных рисков.

Следует отметить ряд обстоятельств, определяющих ограничения настоящего исследования и требующих учета при интерпретации полученных результатов. Прежде всего, исследование имело открытый характер, что могло потенциально влиять на восприятие и самооценку выраженности симптомов участниками. Несмотря на то, что данные дневников самонаблюдения собирались стандартизованно, субъективные параметры, такие как интенсивность кашля или выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации, остаются чувствительными к информационному смещению, особенно в профилактических исследованиях, где участники осведомлены о приеме препарата.

Второе ограничение связано с критериями включения клинических случаев. В исследовании учитывались лица, у которых формировалась клинически выраженная симптоматика, требовавшая госпитализации и подтверждения диагноза. Это позволяет анализировать эпизоды клинически значимых заболеваний, но не отражает возможное наличие субклинических форм, которые могли остаться невыявленными. То есть представленные данные характеризуют профилактический эффект риамилловира именно в отношении манифестных форм ОРВИ.

Особое внимание следует уделить интерпретации Ct : данный показатель отражает количество копий вирусного генетического материала в пробе, но не является стандартизованным эквивалентом вирусной нагрузки. Различия в методике забора мазка, чувствительности реагентов, времени взятия образца относительно начала заболевания и типе целевого гена могут существенно влиять на результаты. Тем не менее, систематический сдвиг Ct в сторону более высоких значений у участников, принимавших риамилловир, можно рассматривать как косвенное указание на уменьшение концентрации вирусного генетического материала в мазках, что согласуется с наблюдаемым клиническим эффектом.

Наконец, временные и популяционные рамки исследования ограничивают возможности экстраполяции результатов. Набор проводился в летне-осенний период 2025 г. среди молодых мужчин, проживающих в условиях плотного коллективного размещения. Эти особенности определяют специфический инфекционный ландшафт с доминированием аденовирусной инфекции и не позволяют напрямую переносить полученные данные на другие возрастные и социальные группы, сезоны или структуры возбудителей.

Заключение

Профилактический приём препарата риамилловир в течение 15 дней статистически значимо

снижал частоту ОРВИ в организованном коллективе, уменьшал выраженность и длительность отдельных клинических симптомов при хорошем профиле безопасности. Полученные данные подтверждают целесообразность использования препарата риамилон в качестве средства неспецифической медикаментозной профилактики ОРВИ в группах повышенного риска.

Литература

1. GBD 2021 Upper Respiratory Infections and Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2025. — Т. 25, № 1. — С. 36–51. — DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00430-4.
2. World Health Organization. COVID-19 Global Risk Assessment, Version 8. — Geneva: World Health Organization, 2025. — Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment>
3. Li Z.J., Zhang H.Y., Ren L.L., Lu Q.B., Ren X., Zhang C.H., Wang Y.F., Lin S.H., Zhang X.A., Li J., Zhao S.W., Yi Z.G., Chen X., Yang Z.S., Meng L., Wang X.H., Liu Y.L., Wang X., Cui A.L., Lai S.J., Jiang T., Yuan Y., Shi L.S., Liu M.Y., Zhu Y.L., Zhang A.R., Zhang Z.J., Yang Y., Ward M.P., Feng L.Z., Jing H.Q., Huang L.Y., Xu W.B., Chen Y., Wu J.G., Yuan Z.H., Li M.F., Wang Y., Wang L.P., Fang L.Q., Liu W., Hay S.I., Gao G.F., Yang W.Z.; Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Respiratory Infection Surveillance Study Team. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China // *Nature Communications*. — 2021. — Vol. 12, No. 1. — P. 5026. — DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6.
4. von Delft A., Hall M.D., Kwong A.D., et al. Accelerating antiviral drug discovery: lessons from COVID-19 // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2023. — Vol. 22, No. 10. — P. 721–741.
5. Luong Q.X.T., Hoang P.T., Ho P.T., Ayun R.Q., Lee T.K., Lee S. Potential Broad-Spectrum Antiviral Agents: A Key Arsenal Against Newly Emerging and Reemerging Respiratory RNA Viruses // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2025. — Vol. 26, No. 4. — Art. 1481. — DOI: 10.3390/ijms26041481.
6. Sleijfer S., Bannink M., Van Gool A.R., Kruit W.H.J., Stoter G. Side effects of interferon- α therapy // *Pharmacy World and Science*. — 2005. — Vol. 27, No. 6. — P. 423–431.
7. Mesic A., Jackson E.K., Lalika M., Koelle D.M., Patel R.C. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies // *PLOS Global Public Health*. — 2022. — Vol. 2, No. 4. — Art. e0000231. — DOI: 10.1371/journal.pgph.0000231.
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — Vol. 353, No. 13. — P. 1363–1373. — DOI: 10.1056/NEJMra050740.
9. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата риамилон в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93, № 4. — С. 435–439. — DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
10. Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилон для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):229-234. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

11. Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Карякин С.С., Дубровин А.Д., Смирнов Р.Н. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамилон в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива // *Терапевтический архив*. — 2024. — Т. 96, № 11. — С. 1035–1041. — DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024.

12. Zhang R., Goto T., Zhang X. Association of human adenovirus load and viral genotype diversity with respiratory disease severity in children: a systematic review and meta-analysis // *Translational Pediatrics*. — 2025. — Vol. 14, No. 4. — P. 671–682. — DOI: 10.21037/tp-2024-627.

13. Stevaert A., Groaz E., Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy // *Current Opinion in Virology*. — 2022. — Vol. 57. — Art. 101279. — DOI: 10.1016/j.coviro.2022.101279.

References

1. GBD 2021 Upper Respiratory Infections and Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):36–51. doi:10.1016/S1473-3099(24)00430-4.
2. World Health Organization. COVID-19 Global Risk Assessment, Version 8. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment>.
3. Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, Lu QB, Ren X, Zhang CH, Wang YF, Lin SH, Zhang XA, Li J, Zhao SW, Yi ZG, Chen X, Yang ZS, Meng L, Wang XH, Liu YL, Wang X, Cui AL, Lai SJ, Jiang T, Yuan Y, Shi LS, Liu MY, Zhu YL, Zhang AR, Zhang ZJ, Yang Y, Ward MP, Feng LZ, Jing HQ, Huang LY, Xu WB, Chen Y, Wu JG, Yuan ZH, Li MF, Wang Y, Wang LP, Fang LQ, Liu W, Hay SI, Gao GF, Yang WZ; Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Respiratory Infection Surveillance Study Team. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. *Nat Commun*. 2021;12(1):5026. doi:10.1038/s41467-021-25120-6.
4. von Delft A, Hall MD, Kwong AD, et al. Accelerating antiviral drug discovery: lessons from COVID-19. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(10):721–741. doi:10.1038/s41573-023-00869-2.
5. Luong QXT, Hoang PT, Ho PT, Ayun RQ, Lee TK, Lee S. Potential broad-spectrum antiviral agents: a key arsenal against newly emerging and reemerging respiratory RNA viruses. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1481. doi:10.3390/ijms26041481.
6. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon- α therapy. *Pharm World Sci*. 2005;27(6):423–431. doi:10.1007/s11096-005-1319-7.
7. Mesic A, Jackson EK, Lalika M, Koelle DM, Patel RC. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: a scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(4):e0000231. doi:10.1371/journal.pgph.0000231.
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1363–1373. doi:10.1056/NEJMra050740.
9. Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SYu. [Opit profilacticheskogo ispolzovania preparata riamilovir v ochagah coronavirusnoi infekcii (COVID-19)]. *Ter Arkh*. 2021;93(4):435–439. doi:10.26442/00403660.2021.04.200751.
10. Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, Tikhonova EP, Esaulenko EV, Sorokin PV. [Resultati randomizirivannogo dvojnogo slepogo mnogocentrovogo clinich-

eskogo issledovania effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata riamilovir dlia profilactiki COVID-19]. Ter. Arkh. 2024;96(3):229-234. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

11. Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Saulevich AV, Karyakin SS, Dubrovin AD, Smirnov RN. [Ocenka profilacticheskoi effektivnosti nucleozidnogo analoga riamilovir v otnoshenii ORVI u lic iz organizovannogo kollektiva]. Ter Arkh. 2024;96(11):1035 – 1041. doi:10.26442/00403660.2024.11.203024.

12. Zhang R, Goto T, Zhang X. Association of human adenovirus load and viral genotype diversity with respiratory disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2025;14(4):671 – 682. doi:10.21037/tp-2024-627.

13. Stevaert A, Groaz E, Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy. Curr Opin Virol. 2022;57:101279. doi:10.1016/j.coviro.2022.101279.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вагимович – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович – доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein-m@yandex.ru

Брянская-Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Саулевич Андрей Валерьевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Провоторов Данила Валерьевич – слушатель ординатуры факультета руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-981-792-52-40, e-mail: provotorovd@bk.ru

Чепракова Валентина Анатольевна – старший научный сотрудник НИЛ (военной хирургии) НИО (экспериментальной медицины) НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-904-337-89-43, e-mail: valechep@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич – директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: office@influenza.spb.ru

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-921-927-37-29, e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Лобзин Юрий Владимирович – почетный президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

Жганов Константин Валерьевич – директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru