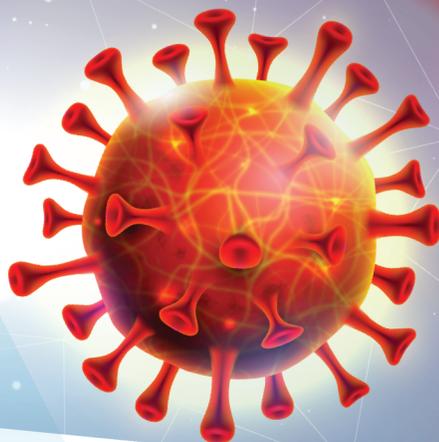


Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК
имени И.И.МЕЧНИКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Минздрава России

М.П. Костинов, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова



2020

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА COVID-19 У ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ

Временное пособие для врачей

МОСКВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК
имени И.И. МЕЧНИКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Минздрава России

М.П. Костинов, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова

**ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ
ИММУНОПРОФИЛАКТИКА COVID-19
У ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА
ИНФИЦИРОВАНИЯ**

Временное пособие для врачей

Москва
2020

УДК 616.9-084-085.371

ББК 55.14

К72

Рецензенты:

Мешкова Раиса Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России.

Колесникова Наталья Владиславовна – доктор биологических наук, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России.

К72 М.П. Костинов, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. – М.: Группа МДБ, 2020. – 60 с.

ISBN 978-5-906748-18-8

Пособие содержит обобщенный и систематизированный материал, отражающий современные представления об иммунопатогенезе SARS-CoV-2, где показано, что тяжесть клинического течения COVID-19 и исход заболевания находятся в прямой зависимости от реагирования иммунной системы с момента попадания патогена до его элиминации. Приведены обоснования значимости нарушения функционирования иммунной системы и возможные пути коррекции с использованием отечественных лекарственных препаратов, которые применяются на практике в профилактике многих респираторных инфекций. Выделены группы высокого риска по инфицированию SARS-CoV-2, такие как контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинские работники и персонал, связанные с работой с COVID-19, и члены их семей, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, для которых рассматриваются возможные варианты активации врожденного иммунитета, определяющего адекватное взаимодействие между индивидуумом и SARS-CoV-2. Представлена позиция ВОЗ по Европейскому региону касательно плановой вакцинации в период пандемии.

УДК 616.9-084-085.371

ББК 55.14

Одобрено и рекомендовано к печати

В.В. Зверев, академик РАН

А.Г. Чучалин, академик РАН

ISBN 978-5-906748-18-8

© М.П. Костинов, О.А. Свитич,
Е.В. Маркелова, 2020

Содержание

От авторов.....	5
Введение	8
1. Иммунопатогенез инфекции, вызванной SARS-CoV-2.....	8
2. Иммуотропные препараты как потенциальные средства профилактики COVID-19.....	14
Синтетические иммуномодуляторы	14
Интерфероны	16
Индукторы интерферонов	17
Противовирусные препараты	18
3. Химиопрофилактика при COVID-19.....	20
4. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа во время пандемии COVID-19.....	20
5. Бактериальные терапевтические вакцины в экстренной профилактике COVID-19.....	23
Заключение	25
Литература.....	26
<i>Приложение 1.</i> Азоксимера бромид (Полиоксидоний®).....	42
<i>Приложение 2.</i> Рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон)	44
<i>Приложение 3.</i> Интерферон альфа-2b (Гриппферон®).....	47
<i>Приложение 4.</i> Меглюмина акридонацетат (Циклоферон).....	49
<i>Приложение 5.</i> Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (дикарбамин, витаглутам) Ингавирин®	51
<i>Приложение 6.</i> Умифеновир (Арбидол).....	53
<i>Приложение 7.</i> Кагоцел®.....	55
<i>Приложение 8.</i> Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ	57

Информация об авторах

Михаил Петрович Костинов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

E-mail: monolit.96@mail.ru

Оксана Анатольевна Свитич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

E-mail: svitichoa@yandex.ru

Елена Владимировна Маркелова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России, Владивосток

E-mail: markev2010@mail.ru

От авторов

Мы руководствуемся Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (COVID-19) Минздрава России. Версия 6 (28.04.2020). В данных рекомендациях сказано следующее (с. 76–78):

<...> 7. Профилактика коронавирусной инфекции

7.1. Специфическая профилактика COVID-19

В настоящее время во многих странах ведется разработка нескольких типов вакцин против COVID-19, однако разрешенные к применению препараты отсутствуют.

7.2. Неспецифическая профилактика COVID-19

Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории Российской Федерации регламентированы распоряжениями Правительства Российской Федерации от 30.01.2020 №140-р, от 31.01.2020 № 154-р, от 03.02.2020 № 194-р, от 18.02.2020 № 338-р, от 27.02.2020 № 447р, от 27.02.2020 № 446-р, от 27.02.2020 № 448-р, от 16.03.2020 № 635-р, от 06.03.2020 № 550-р, от 12.03.2020 № 597-р, от 14.03.2020 № 622-р, от 16.03.2020 № 730-р, от 27.03.2020 № 763-р и постановлениями главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19)» (в редакции приказов Минздрава России от 27.03.2020 № 246н, от 02.04.2020 № 264н) и «Рекомендациями по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи в стационарных условиях» (письмо Роспотребнадзора от 09.04.2020 № 02/6509-2020-32). Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфек-

ции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции: изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание; назначение этиотропной терапии.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции: соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками); использование одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа; использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) для медработников; проведение дезинфекционных мероприятий; обеззараживание и уничтожение медицинских отходов класса В; транспортировка больных специальным транспортом.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент: элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так и бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний; использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями; своевременное обращение в медицинские организации в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

7.3. Медикаментозная профилактика COVID-19 у взрослых

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа. Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа 2b. В качестве препарата для химиопрофилактики рассматривается гидроксихлорохин, в случае его недоступности возможно использовать мефлохин. В ряде стран в условиях напряженной эпидемической ситуации проводят медикаментозную профилактику хлорохином, гидроксихлорохином и мефлохином. Учитывая рост заболеваемости и высокие риски распространения инфекции на территории нашей страны, целесообразно назначение медикаментозной профилактики определенным группам населения (приложение 12).

Приложение 12

Рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19

1 группа. Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)

Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5 раз в день, до 1 месяца (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 15 000–18 000 МЕ), срок – 5 дней.

2 группа. Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19

1. Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза (утро, вечер), далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель.

2. Мефлохин 1-й и 2-й дни: 250 мг 2 раза (утро, вечер), 3-й день: 250 мг в сутки, далее по 250 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель.

3 группа. Профилактика COVID-19 у лиц, находящихся в очаге заражения

1. Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза с интервалом 12 часов, далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель.

2. Мефлохин 1-й и 2-й дни: 250 мг 2 раза с интервалом 12 часов, 3-й день: 250 мг в сутки, далее по 250 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель.

Тем не менее на основании известных в настоящее время механизмов патогенеза COVID-19 инфекции мы считаем теоретически возможным применение и других препаратов с иммуностропным действием, о которых идет речь в настоящем пособии.

Накопление новых экспериментальных и клинических данных о развитии инфекции, безусловно, не исключает иные научные подходы и мнения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение

Новые знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, дают исследователям и практикующим врачам почву для поиска пути к разгадке причин неудачных исходов заболевания при соблюдении требований руководств и терапии стандартными методами в соответствии с клиническими протоколами. При этом возможно оказание пациентам и дополнительной к основной помощи, ведь искусство врачевания зависит во многом от знаний врача. Улучшение прогноза заболевания является результатом регулярного анализа проведенной терапии и непрерывного поиска новых научных данных в литературе.

Нынешняя пандемия заставляет нас реагировать в очень ограниченные сроки, и было бы разумно использовать все накопленные знания для разработки потенциально эффективных стратегий в профилактике и лечении пациентов. Особенно нуждаются в профилактике COVID-19 медицинские работники и члены их семей, пациенты с коморбидными состояниями, люди старшего поколения и те, кто имел контакт с больными, инфицированными SARS-CoV-2.

1. Иммунопатогенез инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Вспышка COVID-19 приобрела пандемический характер. Вирус циркулирует по всему миру и ответствен за развитие тяжелых форм заболеваний дыхательных путей, в частности пневмоний, как у детей, так и у взрослых, особенно пожилого возраста.

При анализе опубликованных к настоящему времени исследований разных авторов можно предположить, что ответ вирусу заключается в формировании популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 и особенностях реагирования иммунной системы человека при встрече с патогеном. Известно, что формировать популяционный иммунитет и защищать население от определенных инфекционных агентов способна только массовая вакцинация. В случае отсутствия вакцин единственным вариантом противодействия остается инди-

видуальная способность организма к нейтрализации чужеродного агента, когда исход борьбы находится в прямой зависимости от патогенности возбудителя инфекции и состояния иммунной системы индивидуума.

Основную ведущую роль во взаимодействии организма с вирусными заболеваниями выполняет иммунная система, в особенности клеточные факторы. Врожденный иммунитет – это самый древний защитный механизм против патогенов различной природы. Он генетически опосредован, защищает с рождения и сохраняется на всю жизнь. Именно врожденный иммунитет – первая линия защиты организма при проникновении генетически чужеродных факторов микроорганизмов через рецепторы, которые способны распознавать консервативные молекулярные структуры микроорганизмов – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). В числе паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR) особенно значимую роль играют мембраносвязанные TLR (Toll-like receptor) и цитоплазматические рецепторы семейства RIG-1, а также ряд растворимых рецепторов белков сыворотки крови. При их участии происходит активация иммунной системы организма с его последующей санацией от патогена. Тем не менее нейтрализовать действие проникшего микроорганизма клетки врожденного иммунитета способны не всегда. В этом случае включается адаптивный иммунитет, главным представителем которого являются лимфоциты (в случае вирусной инфекции большое значение имеют цитотоксические Т-лимфоциты).

Вирусная РНК распознается сигнальными сенсорами TLRs [1, 2] и цитозольными сенсорами вирусной репликации, такими как RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1) и цитоплазматическая хеликаза MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5, белок 5, связанный с дифференцировкой меланомы) [3, 4]. RIG-1 и MDA-5 детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами двухцепочечной РНК из генома РНК-содержащих вирусов или РНК, образующейся при репликации последних [5]. Рецепторы врожденного иммунитета, в основном RIG-1 и MDA-5, запускают продукцию интерферонов (IFN) 1-го типа, вызывающих, в свою очередь, экспрессию определенных генов, продукты которых блокируют вирусный цикл на разных этапах, начиная с их проникновения в клетку

и заканчивая высвобождением вириона. Эти гены упоминаются как ISG – интерфероновые сигнальные гены [6, 7].

Проведенные ранее исследования по изучению иммунной системы резервуаров вероятных носителей SARS-CoV-2 (летучие мыши и т.д.) и ее ответ на другие коронавирусы (SARS-CoV и др.), могут раскрыть возможные механизмы, управляющие иммунопатогенезом инфекции, вызванной COVID-19, с целью рассмотрения возможных стратегий лечения, которые могут быть эффективными в обеспечении благоприятного исхода заболевания [8].

Изучение летучих мышей выявило несколько принципиальных отличий их иммунной системы от иммунной системы человека. Первое отличие в том, что летучие мыши *Pteropus alecto* имеют конститутивную экспрессию нескольких важных генов, ответственных за продукцию интерферона [9]. При этом нужно отметить, что она наблюдается не у всех видов мышей, а только у тех, которые причастны к распространению коронавируса. У *Pteropus alecto* матричная РНК (mRNA) для регуляторного фактора транскрипции интерферона (IRF7) экспрессируется фоново в широком диапазоне клеток, в то время как у человека эта молекула является индуцибельной [10]. Данный факт в первую очередь определяет отсутствие быстрого реагирования на коронавирус у человека, возможность беспрепятственного размножения в его организме в течение продолжительного времени. При этом запоздалая реакция иммунной системы может привести к неспособности вовремя купировать инфекционный процесс и дать возможность для реализации разрушительного воздействия вируса на клетки. В ответ на клеточное повреждение организм может отвечать гипервоспалительными реакциями, которые приводят к дальнейшему разрушению собственных тканей и потенциальному выходу на системный уровень.

Вторым отличием иммунной системы летучих мышей от человеческой является наличие механизма, который может ограничивать провоспалительную реакцию при коронавирусной инфекции [11]. У мышей наблюдается высокая экспрессия ISG – интерферониндуцибельных генов, одновременно с этим присутствуют механизмы, ограничивающие воспалительные реакции в ответ на вирусную стимуляцию через фактор транскрипции NF- κ B (с-Rel может тормозить продукцию интерферонов 1-го типа) [12]. У летучих мышей также

наблюдается низкий уровень IL-1 β , экспрессии белка NLRP3 инфламмосомы.

Таким образом, активность генов, ответственных за продукцию INF 1-го типа, у мышей характеризуется ранним повышением экспрессии и затем достаточно быстрым ее снижением. Эта пикообразная форма ответа INF 1-го типа при воспалении, как полагают, является одной из причин, почему летучие мыши могут быть носителями коронавирусной инфекции без явных признаков заболевания. Снижение INF 1-го типа играет важную роль в купировании воспаления и предупреждении иммунной гиперреакции. В отличие от мышей у людей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается достаточно длительный период «подготовки» иммунной системы к ответу, что приводит к позднему повышению продукции INF 1-го типа и последующему длительному сохранению его на достаточно высоком уровне [8].

Причина запоздалого интерферонового ответа у человека, как полагают, возможно, связана с механизмами эвазии (ускользания) SARS-CoV-2 от иммунной системы. Одним из основных механизмов является уклонение от распознавания вирусных РНК рецепторами врожденного иммунитета. Вирусная репликация внутри клетки происходит в везикулах. Они защищают вирус от распознавания рецепторами врожденного иммунитета RIG-1 и TLR [13–15]. Кроме того, белок атипичной пневмонии NSp16 помогает маскировать вирусную РАРР (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн), неметилированные 5'-три/дифосфатные концевые последовательности двухцепочечной РНК [16, 17]. При отсутствии конститутивной экспрессии RIG-1 и MDA-5 рецепторов у вируса есть все шансы оставаться незамеченным при внедрении в клетку, что впоследствии дает ему преимущество для распространения в организме человека. Точная роль этих и других механизмов еще изучается, но уже сейчас становится понятно, что именно иммунопатогенез является определяющим в развитии COVID-19.

Последовательность иммунологических событий при COVID-19 выглядит следующим образом: репликация вируса благодаря стратегии уклонения от иммунной системы и подавления продукции INF 1-го типа, «цитокиновый шторм», системная воспалительная реакция.

У пациентов с тяжелой SARS инфекцией не наблюдался переход от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному

иммунному ответу [18]. При этом пациенты с более легким течением болезни демонстрировали выраженный иммунный ответ. К седьмому дню болезни было отмечено повышение IgG и IgM со стойким повышением до 20-го дня. У этих пациентов наблюдался также высокий титр активированных CD8⁺, CD4⁺ Т-клеток, Т-фолликулярных хелперных клеток, и такие больные быстро выздоравливали [19]. Во всех исследованиях отмечается, что наиболее значимым фактором риска как тяжелого течения COVID-19, так и летальности является пожилой возраст [20, 21].

По мере старения эффективность иммунной системы снижается. У пожилых пациентов нередко наблюдаются лимфопения, снижение регуляторной популяции Т-клеток (T-reg), эффективности иммунных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки (DC) и INF [21]. У новорожденных детей также наблюдается лимфопения, но у них высокоактивны тормозящие функции регуляторных Т-клеток. Это объясняет различие между младенцами и пожилыми людьми по уровню провоспалительных цитокинов, включающих в себя IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF α и т.д. Данный факт позволяет младенцам в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 [22]. Возможно, это ключевой фактор, благодаря которому у маленьких детей воспалительные реакции могут быстро ограничиваться.

Следует отметить, что, исходя из всего, изложенного выше, крайне важно проведение раннего распознавания такого состояния, сопряженного с «неадекватным» иммунным ответом, что позволяет своевременно назначить противовирусную терапию в комплексе с иммуностимулирующими препаратами. В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм». Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня ряда про- и противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (IL-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов IL-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении «цитокинового шторма», который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. В настоящее время

ми ингибиторы рецепторов IL-6 тоцилизумаб и сарилумаб широко используются для лечения ревматоидного артрита. Тоцилизумаб у пациентов с COVID-19 детально изучался в КНР. Он применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками тяжелого жизнеугрожающего синдрома, высвобождения цитокинов и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения (400 мг внутривенно капельно) [23].

Чрезмерный неспецифический воспалительный ответ может быть важным фактором в развитии «цитокинового шторма», вызванного COVID-19. При заражении вирусом организм быстро запускает механизмы иммунной защиты [24]. Вирусные белки в инфицированных клетках могут активировать как естественные киллеры, так и вирусспецифические CD8⁺ Т-клетки [25]. Помимо клеточного может быть запущен и гуморальный ответ. Так, CD4⁺ Т-клетки могут дифференцироваться в различные типы Т-хелперов после взаимодействия с антигенпептидным комплексом МНС-II антигенпрезентирующих клеток и участвовать в процессах Th2 опосредованной активации гуморального иммунного ответа. Кроме того, антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут специфически нейтрализовать вирус, блокируя инфекцию [28]. Специфические механизмы адаптивного иммунного ответа начинают играть заметную роль не ранее чем через 96 часов после инфицирования, в полной мере их сила развивается лишь через 7–14 суток.

В отличие от специфических реакций иммунные реакции врожденного иммунитета могут развиваться сразу после инфицирования и участвовать в клиренсе вируса на протяжении всего процесса. Клетки, участвующие в этих процессах, такие как макрофаги, естественные киллеры и $\gamma\delta$ Т-клетки, могут напрямую идентифицировать вирусы через рецепторы распознавания образов и рекрутировать нейтрофилы, моноциты и т.д. [29]. С одной стороны, они вызывают вторичное повреждение тканей, выделяя большое количество активных медиаторов, а с другой – могут ограничивать распространение вируса путем очищения от некротических масс и включения системы свертывания и активации фибробластов [30–32].

В процессе противодействия вирусным инфекциям врожденный и адаптивный иммунитет тесно взаимодействуют друг с другом, соз-

давая полноценную иммунную защиту [33]. Если организм не может выработать достаточно сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, баланс будет смещен в сторону гиперактивации врожденного иммунитета, что не всегда приводит к элиминации вируса, но практически всегда вызывает обширное повреждение здоровой ткани. Ишемическая гипоксия и даже некроз со временем приведут к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовут «цитокиновый шторм» [27].

Многочисленные исследования показали, что средний возраст пациентов с инфекцией COVID-19 в тяжелых случаях выше, чем в легких случаях (66 лет и 51 год), и вероятность других основных заболеваний у них тоже выше (72,2% и 37,3%). Среднее время до постановки диагноза также было больше (8 дней и 4 дня) [34–36]. Предполагается, что организм пожилых людей и пациентов с коморбидными заболеваниями не может вовремя «завершить» иммунный ответ или нуждается в длительной индукции для развития эффективного специфического иммунного ответа из-за снижения эффективности иммунитета в целом, связанного со старением организма. Следовательно, в течение длительного периода времени после заражения организм может противостоять инвазии и распространению вируса только с помощью медленно усиливающегося неспецифического воспалительного ответа. Такой сценарий приводит к высокому риску запуска «цитокинового шторма», раннему началу тяжелого заболевания и более высокому уровню смертности. Кроме этого, имеется мнение о механизме иммунной инвазии вируса, сопряженной с блокированием бета-1 цепи гемоглобина, связыванием порфирина и ингибированием синтеза гема, что неспецифично сказывается на всех анаболических процессах и выраженности иммунного ответа, однако эти данные требуют экспериментального подтверждения [37].

2. Иммунотропные препараты как потенциальные средства профилактики COVID-19

Синтетические иммуномодуляторы

Если регулировать неспецифические иммунные реакции, которые могут участвовать в нейтрализации вируса сразу после его

проникновения и на протяжении всего воспалительного процесса, можно изменить течение болезни и уменьшить степень тяжести COVID-19. Есть все основания полагать, что на ранних этапах развития COVID-19 одним из потенциальных препаратов является благодаря комплексному механизму действия – иммуномодулирующему, детоксицирующему и противовоспалительному – синтетический иммуномодулятор азоксимера бромид. В его роли в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний можно выделить три ключевых момента.

Во-первых, азоксимера бромид повышает эффективность врожденного иммунного ответа. В исследованиях было показано, что инкубация клеток с азоксимера бромидом вызывает повышение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, в том числе MDA5 [38–41]. Высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования – это стратегия профилактики, на более поздней стадии реализуется стратегия активации специфического иммунного ответа. Известно, что распространению вируса в организме, в частности вирусемии, значительно препятствуют циркулирующие плазмацитоидные дендритные клетки, которые при активации продуцируют ИНФ 1-го типа, блокируя репликацию вируса. Нами было показано, что вакцина, содержащая азоксимера бромид, значительно превосходила безадьювантные вакцины по повышению численности плазмацитоидных дендритных клеток в плазме крови [42]. Кроме того, азоксимера бромид повышал активность NK-клеток и CTL, основных клеток, обеспечивающих «киллинг» зараженных вирусом клеток.

Во-вторых, азоксимера бромид является адьювантом в развитии гуморального иммунного ответа. Он индуцирует созревание дендритных клеток с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80/86, ICOSL, необходимых для последующей активации Т-фолликулярных клеток, которые являются ключевым звеном в продукции специфических высокоаффинных антител В-клетками [43, 44]. Следовательно, азоксимера бромид помогает осуществить переход от врожденного иммунного ответа к адаптивному, чего как раз не хватает пациентам с тяжелой формой COVID-19.

В-третьих, выраженный патогенетический эффект, который сопровождался уменьшением тяжести течения заболевания и снижением смертности, является доказательством работающей стратегии

применения азоксимера бромид у пациентов с тяжелой пневмонией, острым панкреонекрозом, сепсисом и т.д. Включение в комплексную терапию азоксимера бромид приводило к снижению концентрации IL-6, повышению уровня лимфоцитов, усилению активности фагоцитоза [45–51]. Следовательно, есть все основания полагать, что азоксимера бромид будет эффективным компонентом терапии пациентов с COVID-19.

Особенно перспективным может оказаться назначение азоксимера бромид у пациентов старшего возраста с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания, поскольку у них сохраняется риск развития «цитокинового шторма». Физиологические особенности строения и функционирования иммунной системы при старении – прямой индикатор активации молекулярно-клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета для благоприятного прогноза течения заболевания. Характер влияния азоксимера бромид на параметры иммунного статуса людей пожилого и старческого возраста с клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности свидетельствует о его иммуномодулирующем эффекте: повышении сниженных показателей иммунного статуса и нормализации повышенных значений. Наиболее выраженный эффект препарата проявляется в увеличении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, повышении соотношения CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов, увеличении содержания сывороточных уровней иммуноглобулинов А и G, преимущественно у лиц с исходно сниженными значениями данных показателей. При исходно повышенных значениях отмечена нормализация показателей лейкоцитов крови [52–55]. В настоящее время азоксимера бромид внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше с COVID-19, и уже есть первый положительный опыт применения [56] (приложение 1).

Интерфероны

В настоящее время у человека выделяют девять видов интерферона, а по способности взаимодействовать с тремя типами рецепторов их объединяют в три семейства: I – IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN ω ; II – IFN γ ; III – λ 1, λ 2 λ 3. Широко в медицинской практике используется интерферон-альфа благодаря своему выраженному противо-

вирусному, иммуномодулирующему и опосредованному антибактериальному действию.

Интерферон-альфа, будучи регуляторным белком, усиливает выработку молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующими клетками, обеспечивая нормальный процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам. Интерферон обеспечивает экспрессию CD4⁺/CD8⁺ молекул на Т-клетки, что дает им возможность распознать антиген и включиться в иммунный ответ. Интерферон-альфа как фактор, усиливающий экспрессию не только молекул МНС, но и других поверхностных молекул, увеличивает количество Fc-рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток, делая возможным нормальное протекание процесса фагоцитоза [57–60]. В России на практике применяется достаточно много препаратов интерферона-альфа [61–72] (приложения 2, 3). Также в настоящее время рассматривается возможность применения инъекционных форм интерферона-бета в сочетании с противовирусными препаратами, однако результаты данных исследований еще не опубликованы [73].

Кроме интерферона-альфа рассматривается возможность применения интерферонов-лямбда, которые обладают независимым от интерферонов типа I противовирусным эффектом. В отличие от интерферонов типа I интерфероны-лямбда оказывают более органоспецифическое действие, участвуя в поддержании защитной функции эпителиальных клеток, в частности респираторного тракта [74]. Учитывая небольшое число побочных эффектов от применения данной терапии в сравнении с интерферонами типа I и II, возможность ее использования выглядит потенциально приемлемой при профилактике COVID-19.

Индукторы интерферонов

Индукторы интерферонов – это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме продукцию интерферона типа I и II и характеризующиеся иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью [75, 76]. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение индукторов интерферонов (ИИ) являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Механизм противовирусного действия связан с индукцией

выработки интерферонов и, как следствие, ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Природные и синтетические ИИ способны индуцировать продукцию других цитокинов: TNF- α , интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), колоние-стимулирующих факторов. Показано их назначение при различных инфекционных заболеваниях, в первую очередь вирусных [77–79] (приложение 4).

Потенциальным профилактическим эффектом при COVID-19 могут обладать иммуномодулирующие препараты (например, содержащие в своем составе полисахаридный комплекс из очищенного экстракта побегов *Solanum tuberosum*). В экспериментальном исследовании на животных была продемонстрирована его активность в отношении коронавируса как с позиции улучшения клинической картины заболевания, так и в вопросе снижения определяемой вирусной нагрузки. Иммуномодулирующий эффект панавира связан с воздействием на систему макрофагов, индукцией синтеза интерферонов, что снижает инфекционную активность вируса и повышает жизнеспособность пораженных клеток [80–82].

Противовирусные препараты

Имидазолитанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – оригинальный противовирусный препарат, применяемый в России в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях. Установлено, что имидазолитанамид пентандиовой кислоты, не являясь интерфероногеном, повышает синтез интерфероновых рецепторов IFNAR и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам интерферона, которые подавляются фактором патогенности вируса гриппа – неструктурным белком NS1. Препарат способен стимулировать выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA в зараженных клетках, противодействуя супрессорному действию вируса гриппа в отношении системы интерферона. Теоретическое обоснование клинической эффективности ИПК может быть подтверждено полученными данными о влиянии на систему врожденного иммунитета в условиях вирусной инфекции [83–85] (приложение 5).

Многочисленные исследования, проведенные как в Российской Федерации, так и в ряде зарубежных лабораторий, показали, что

препарат умифеновир действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки, но не влияет на вирусную транскрипцию и трансляцию, а также на активность нейраминидазы и адсорбцию вируса [86–89]. Умифеновир по механизму вирусспецифического действия отличается от применяемых противогриппозных препаратов – блокаторов ионных каналов амантадина и ремантадина и ингибиторов нейраминидазы (NA) занамивира и осельтамивира. Противовирусная активность его подтверждена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, выполненных в ведущих научных центрах России, независимых лабораториях США, Великобритании, Австралии, Франции, Китая и других стран [90–95]. В начале февраля 2020 года китайские специалисты сообщали о возможной эффективности препарата в борьбе с коронавирусом. По словам вирусолога Ли Ланцзюань, умифеновир способен тормозить патологическое действие COVID-19 на клетки. Китайский производитель SSY Group Limited полагает, что препарат может стимулировать выработку интерферона организмом заболевшего. Однако все это еще не подтверждено в клинических исследованиях (приложение 6).

Следующее противовирусное и иммуномодулирующее средство – натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-кар-боксиметил-b-D-глюкозы, (1→4)-b-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(кар-боксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-9,22,26,30, 31-пентаоксагептацикло [23.3.2.216.20.05.28. 08.27.09.18.012.17] дотриаконта-1,3,5(28), 6,8(27), 9(18), 10,12(17),13,1-декаена. Основным механизмом действия препарата является способность индуцировать продукцию интерферона. При этом он вызывает образование в организме человека так называемого позднего интерферона, являющегося смесью альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [96–99] (приложение 7).

3. Химиопрофилактика при COVID-19

Хлорохин и гидроксихлорохин в настоящее время являются одними из базовых в терапии COVID-19. В лабораторных условиях демонстрируется способность данных препаратов к ингибированию рН-зависимой стадии репликации вируса. Наряду с этим известно о способности к подавлению цитопатического действия и стимуляции неспецифического воспалительного ответа при COVID-19. Министерство здравоохранения и благополучия семьи Индии выпустило рекомендации, согласно которым медицинским специалистам, оказывающим помощь пациентам с COVID-19, а также тем, кто был в контакте с ними, и лицам, не имеющим клинической симптоматики, рекомендуется принимать гидроксихлорохин в дозировке 400 мг 2 раза в день в первые сутки, затем по 400 мг 1 раз в неделю [100]. Кроме того, существуют данные о возможности комбинации гидроксихлорохина с азитромицином для лечения COVID-19, что гипотетически позволяет рассматривать добавление азитромицина в качестве профилактического средства [101]. Некоторые исследователи связывают данное противовирусное действие с индукцией выработки интерферонов, в частности интерферонов-лямбда [102].

Следует отметить, что достаточно четко и ясно химиопрофилактика при COVID-19 отражена в последней версии методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России [23], а также в настоящем пособии в предисловии авторов.

4. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа во время пандемии COVID-19

Важную роль в профилактике COVID-19 играет предупреждение иных инфекционных заболеваний, гриппа, пневмонии, ветряной оспы. С учетом сопутствующей COVID-19 иммуносупрессии у пациентов в возрасте старше 65 лет и у контактных лиц крайне важна вакцинопрофилактика, способная снизить вероятность как ассоциированной с COVID-19 бактериальной пневмонии, так и развития сопутствующих фоновых вирусных заболеваний [103].

Пневмококковая инфекция (ПИ) является одной из наиболее часто встречающихся болезней у людей старшего возраста и у пациентов с сопутствующими патологиями, особенно на фоне или после перенесенных вирусных заболеваний, которые могут протекать у них намного тяжелее, чем у не имеющих хронических заболеваний. В связи с этим вакцинация против ПИ предусмотрена в «Руководстве по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ» (приложение 8). Следует отметить, что в такой вакцинации нуждаются все люди с отклонениями в состоянии здоровья, вне зависимости от возраста, но особенно лица мужского пола, поскольку они наиболее восприимчивы к высокоинвазивным инфекциям и высокой степени колонизации теми серотипами пневмококка, для которых характерны тяжелое течение и летальные исходы. Кроме того, пневмококк является условно патогенным микроорганизмом и может заселять верхние дыхательные пути, что при определенных ситуациях, например переохлаждении или легких катаральных явлениях, может быстро активизироваться и превратиться в основной патоген, вызывая заболевание. С другой стороны, пневмококк у носителя инфекции может длительно находиться на слизистых без клинических проявлений, но при этом быстро попасть воздушно-капельным путем к другому человеку. Предсказать, развитие какой клинической формы (неинвазивной – чаще развитие пневмоний у взрослых или инвазивной – менингита) вызовет микроб, невозможно [104–108].

Вакцины: пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23), шприц-доза по 0,5 мл.

Схема: следует обратить внимание на то, что молодые люди, ранее не получавшие вакцину против пневмококковой инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок, соответственно, не имеют и защиты против нее (вакцинация включена в национальный календарь профилактических прививок в 2014 году, при этом только для детей первых 2 лет жизни). Взрослым (без сопутствующих заболеваний) вакцинация против пневмококковой инфекции проводится однократно, и целесообразно использовать конъюгированную пневмококковую вакцину, поскольку в этом случае в отличие от введения неконъюгированной

полисахаридной пневмококковой вакцины специфические антитела сохраняются на более длительное время. Кроме того, ПКВ13 значительно активизирует неспецифические факторы иммунного ответа в течение 1,5–2 месяцев, которые крайне необходимы для борьбы с проникновением SARS-CoV-2 в организме у иммунокомпрометированного пациента [109–127].

Не привитым ранее против пневмококковой инфекции пациентам с сопутствующими заболеваниями сначала вводят ПКВ13, через год – ППВ23. Пациентам с выраженной иммуносупрессией ревакцинация ППВ23 проводится через 8 недель.

Пациентам, получавшим ранее вакцинацию против пневмококковой инфекции с использованием ППВ23, в последующем, не ранее чем через год, вводят однократно ПКВ13, через пять лет после последнего ведения ППВ23 возможно введение однократно ППВ23, если пациент старше 65 лет. Людям в возрасте 60–65 лет и старше без хронических заболеваний достаточно введения однократно ПКВ13 или ППВ23. Сроки последующих ревакцинаций определяются состоянием здоровья индивидуума.

Группами риска по инфицированию гриппом были и остаются пожилые люди, пациенты с нарушениями в состоянии здоровья, беременные, дети раннего возраста, то есть все, у кого иммунная защита несовершенна. В период эпидемий гриппа риск смерти у пациентов с хроническими болезнями легких возрастает в 120 раз, а при сочетании сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями органов дыхания – более чем в 400 раз. Даже при благоприятном течении гриппа у переболевшего в течение 2–4 недель сохраняется риск возникновения осложнений, связанных с дефектами в иммунной системе, и, как следствие, повторного развития инфекционного процесса либо обострения сопутствующего заболевания, при которых исход непредсказуем. Вакцинация указанных групп, в том числе медицинских работников и их семей, является одним из методов продления здоровой жизни не менее чем на год [107, 108, 128–133]. Исследования последних лет показали, что вакцины против гриппа помимо индукции гуморального иммунитета также оказывают активизирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета. Среди трех исследованных инактивированных вакцин наибольшим потенциалом индуцировать клеточный ответ обладала иммуноадаьювантная, содержащая азоксимера бромид. Вполне возможно, что эти

вакцины через активацию сигнального каскада TLRs могут стимулировать ключевые эффекторы врожденного (ДК, НК, НКТ-клетки) и адаптивного (CTL, В-лимфоциты) иммунитета, не только оказывающего противовирусное действие, но и индуцирующего защитные ресурсы организма против микробной инфекции, что актуально в период пандемии COVID-19 [134–139].

5. Бактериальные терапевтические вакцины в экстренной профилактике COVID-19

При разработке стратегии сдерживания эпидемического роста заболеваемости респираторными инфекциями, особенно в случае с новым, ранее неизвестным возбудителем – SARS-CoV-2, приобретающей пандемический характер, и длительностью времени, необходимого для создания новой вакцины, огромное значение приобретают неспецифические средства защиты для экстренной профилактики и новые подходы в терапии, которые способствуют активации системы врожденного, а потом и приобретенного иммунитета. При этом ключевую роль в защите от респираторных инфекций играет активация иммунной системы слизистых оболочек, обеспечивающих первую линию защиты в месте входных ворот инфекции. Активированный мукозальный иммунитет может предотвратить нисходящее распространение инфекции дыхательных путей, в частности тяжелые воспалительные заболевания бронхолегочного аппарата (бронхиты, пневмонии, абсцесс легкого) с развитием серьезной дыхательной недостаточности. Именно поэтому повышение активности мукозального иммунитета столь актуально, особенно у взрослого населения, что связано с более частыми дефектами в иммунной системе, ее старением.

Наиболее перспективны при массовом применении препараты для интраназального введения. Они имеют преимущество перед аналогами для системного воздействия, что может расширить спектр назначений, в том числе при многих заболеваниях, например онкологических, аутоиммунных, в период беременности, когда применение инъекционных методов противопоказано [140–169].

При введении вакцин через слизистые оболочки реакции на прививку почти полностью отсутствуют. Хорошо зарекомендовали себя

как эффективная группа иммуностимулирующих препаратов бактериальные лиганды. Лиганды представляют собой смесь антигенов инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. Известно, что лизаты бактерий имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее) [170, 171]. Бактериальные терапевтические вакцины, стимулируя врожденный и адаптивный иммунитет, в то же время являются истинными иммуномодуляторами, так как усиливают иммунный ответ только при его недостаточности и подавляют иммунные реакции при их избыточности. Создается ранний напряженный иммунитет в месте входных ворот инфекций. Интраназальный и/или пероральный метод введения препарата прост и позволяет обеспечить широкий охват прививками населения, что чрезвычайно актуально в период надвигающихся эпидемий, в том числе во время роста показателей инфекционных заболеваний.

Наряду с зарубежными препаратами для терапии и профилактики респираторных инфекций применяется отечественная бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина Иммуовак ВП-4, разработанная в НИИВС им. И.И. Мечникова. Проведенные на молекулярно-клеточном уровне исследования показывают, что вакцина Иммуовак ВП-4 стимулирует механизмы врожденного иммунитета при мукозальном методе введения препарата у человека, что может быть перспективным в создании быстрого неспецифического защитного эффекта против различных патогенов бактериальной и вирусной природы, в том числе SARS-CoV-2, и их элиминации из респираторного тракта.

Перспективы применения вакцины Иммуовак ВП-4:

- создание новых подходов к экстренной профилактике разных респираторных вирусных инфекций не только у различных групп риска населения, но и в первую очередь для сохранения здоровья медицинского персонала, находящегося в очаге инфекции;
- сглаживание или ликвидация патологических иммунных механизмов течения острых респираторных инфекций, что может препятствовать присоединению вторичных осложнений;
- возможность использования представленных подходов в комплексной терапии респираторных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Заключение

Новые знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, дают исследователям и практикующим врачам основу для поиска разгадки причин неблагоприятных исходов заболевания при соблюдении требований руководств и терапии стандартными методами в соответствии с клиническими протоколами.

Ознакомившиеся с данным пособием врачи смогут использовать все накопленные знания отечественных исследователей по разработке потенциально эффективных лекарственных средств, которые можно применить при выборе стратегий профилактики и лечения пациентов с COVID-19.

Литература

1. *Kumar H, Kawai T, Akira S.* Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Oct 30;388(4):621–5.
2. *Takeda K, Akira S.* Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol.* 2015 Apr 1;109:14.12.1-14.12.10.
3. *Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004 Jul;5(7):730–7.28.
4. *Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K et al.* Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006 May 4;441(7089):101–5.
5. *Sato H, Kato H, Kumagai Y, Yoneyama M, Sato S, Matsushita K, Tsujimura T, Fujita T, Akira S, Takeuchi O.* LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses (англ.). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* journal. 2010 Jan;107(4):1512–7. DOI:10.1073/pnas.0912986107
6. *Taniguchi T, Takaoka A.* The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr Opin Immunol.* 2002 Feb;14(1):111–6.
7. *Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR et al.* The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA.* 1991 Sep 11;266(10):1375–83.
8. *Dua D, Yadav M, Jetley P, Dua R.* Covid-19: Immunological Lessons from Bats, Pangolins and Old Coronaviruses; And How We Can Apply Them in a Timely Way for a Better Outcome. *Preprints 2020, 2020040071* (DOI: 10.20944/preprints202004.0071.v1) <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0071/v1>
9. *Zhou P, Cowled C, Mansell A, Monaghan P, Green D, Wu L et al.* IRF7 in the Australian black flying fox, *Pteropus alecto*: evidence for a unique expression pattern and functional conservation. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e103875.
10. *Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I et al.* Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Mar 8;113(10):2696–701.
11. *Banerjee A, Rapin N, Bollinger T et al.* Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor. *Sci Rep* 7, 2232 (2017).

12. *Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Tan CW, Lim BL, Luko K et al.* Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol.* 2019 05;4(5):789–99.

13. *Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013 Aug 13;4(4):e00524–13.

14. *Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, Denison MR.* Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J Virol.* 2004 Sep;78(18):9977–86.

15. *Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, Kuri T, Martínez-Sobrido L, García-Sastre A et al.* The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology.* 2007 May 10;361(2):304–15.

16. *Chen, Yu & Cai, Hui & Pan, Ji'an & Xiang, Nian & Tien, Po & Ahola, Tero & Guo, Deyin.* (2009). Functional screen reveals SARS coronavirus non-structural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 106. 3484-9. 10.1073/pnas.0808790106.

17. *Decroly E, Imbert I, Coutard B, Bouvet M, Selisko B, Alvarez K et al.* Coronavirus nonstructural protein 16 is a cap-0 binding enzyme possessing (nucleoside-2'O)-methyltransferase activity. *J Virol.* 2008;Aug.82(16):8071–84.

18. *Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ.* Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; Apr,133(1):13–9.

19. *Thevarajan I, Nguyen T, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, Jia X, Nicholson S, Catton M, Cowie B, Tong S, Lewin SR & Kedzierska K* (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*, 1–3. Advance online publication.

20. *Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N et al.* Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343–6.

21. *Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 10.1001/jama.2020.1585.

22. *Simon AK, Hollander GA, McMichael A.* Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015 Dec 22;282(1821):20143085.

23. Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). 161 с.

24. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. 2020 Mar 1;36(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088. [Epub ahead of print]. [Chen C1, Zhang XR1, Ju ZY2, He WF1. Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher].

25. *Hamada H, Bassity E, Flies A et al*. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J Immunol*. 2013; 190(1):296–306. DOI: 10.4049/jimmunol.1200571.

26. *Zhou YG, Fu BQ, Zheng XH et al*. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*, 2020[2020-02-24]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>. [published online ahead of print Feb 20, 2020]. DOI:10.1101/2020.02.12.945576.

27. *Braciale TJ, Sun J, Kim TS*. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat Rev Immunol*, 2012;12(4):295–305. DOI: 10.1038/nri3166.

28. *Waffarn EE, Baumgarth N*. Protective B cell responses to flu—no fluke! *J Immunol*. 2011;186(7):3823–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1002090.

29. *Akira S, Uematsu S, Takeuchi O*. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.

30. *Hashimoto Y, Moki T, Takizawa T et al*. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice. *J Immunol*. 2007;178(4):2448–57. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2448.

31. *Betakova T, Kostrabova A, Lachova V et al*. Cytokines induced during influenza virus infection. *Curr Pharm Des*. 2017;23(18):2616–22. DOI: 10.2174/1381612823666170316123736.

32. *Iwasaki A, Pillai PS*. Innate immunity to influenza virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):315–28. DOI: 10.1038/nri3665.

33. *Iwasaki A, Medzhitov R*. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291–5. DOI: 10.1126/science.1183021.

34. *Li Q, Guan X, Wu P et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020[2020-02-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857>. [published online ahead of print Jan 29, 2020]. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.

35. *Wang D, Hu B, Hu C et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020[2020-02-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570>. [published online ahead of print Feb 7, 2020]. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

36. *Chen NS, Zhou M, Dong X et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.

37. *Liu W, Li H.* COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *Chem Rxiv*, Preprint <https://DOI.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>

38. *Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н.* Вакцины Гриппол и Ваксигрип – активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1. *Евразийский союз ученых.* 2016;5(26):61–63.

39. *Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Шаповал И.М., Костинов М.П.* Вакцины Гриппол и Инфлювак – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2014;5:37–43. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23947249>.

40. *Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П.* Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. *Молекулярная медицина.* 2015;1:12–17. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23005990>

41. *Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P. et al.* The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Influenza. Therapeutics and challenges / Edited by Shailendra K. Saxena.* 2018. Chapter 5. P. 83–109. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>.

42. *Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К. и др.* Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016;5:23–28. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28.

43. *Cren M et al.* Polyoxidinium® activates cytotoxic lymphocyte responses through Dendritic Cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:2693.

44. *Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В.* Вакцинный адъювант Полиоксидоний® усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа. *Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы*

и решения / Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной. 2019:363–365. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103>

45. *Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М, Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б.* Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинский совет. 2015;16:68–73.

46. *Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А.* Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. Terra Medica Nova. 2005;3:12–14.

47. *Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В., Аверкиева Л.В.* Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. Иммунология. 2002;23(6):359–363.

48. Медицинские диссертации. <http://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-lechenie-pechenochnoy-nedostatochnosti-pri-ostrom-destruktivnom-pankreatite#ixzz6JWFU68RU>

49. *Боровкова Н.В.* Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2011. 49 с.

50. *Гаврилюк В.П., Конопля А.И.* Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. Детская хирургия. 2012;4:36–38.

51. *Гординская Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г. и др.* Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. Иммунология. 2002;6:363–365.

52. *Лусс Л.В.* Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. Медицинский совет. 2013;11:78–80.

53. *Мастернак Ю.А., Лусс Л.В.* Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. Иммунология. 2002;6:343–345.

54. *Парахонский А.П.* Клинико-иммунологическая характеристика иммунной недостаточности у пожилых людей и ее коррекция. Современные наукоемкие технологии. 2008;7:89–90. URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24073>

55. *Сербин А.С., Фомичев Е.В., Афанасьева О.Ю., Гумилевский Б.Ю.* Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. Медицинский алфавит (Стоматология). 2016;2(9):65–67.

56. https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20

rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%20 2.0.pdf

57. *Кешишян Е.С., Малиновская В.В.* Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006;3(3):24–28.

58. *Нестерова И.В.* Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. Лечащий врач. 2017;(9):66–76.

59. *Нестерова И.В.* Врожденные и приобретенные интерферонопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии. Детские инфекции. 2017;2(16):50–53.

60. *Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(6):1–33.

61. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина (главный редактор), В.В. Яснецова. Вып. XVI. М.: Эхо, 2015. 1016 с.

62. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1997. 111 с.

63. *Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В., Парфенов В.В., Брагина Г.С.* Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014;13(2):44–46.

64. *Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В.* Влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b в форме геля на течение ОРИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. Вестник оториноларингологии. 2014;6:50–53.

65. *Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Магаршак О.О., Сависько А.А.* Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- α 2b при респираторных инфекциях у беременных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017;2:38–45.

66. *Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Файзулов Е.Б., Гусева Т.С., Паршина О.В., Новикова С.В., Игнатьева М.А., Сависько А.А., Брико Н.И.* Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных вирусных инфекций.

раторных инфекций. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17(1–98):62–73.

67. *Краснов В.В.* Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей. Практика педиатра. 2019;1:24–29.

68. *Горенков Р.В., Круглов В.А.* Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2018;10:24–34.

69. *Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Барыкина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н.* Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. Педиатрия. 2020;99(1):100–106.

70. *Денисова А.Р., Максимов М.Л.* Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;1(II):99–103.

71. *Михайлова Е.В., Малюгина Т.Н., Левин Д.Ю., Сердюков А.Ю., Матвеева М.А., Железников П.А., Малинина Н.В.* Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости. Вопросы практической педиатрии. 2019;6:78–82.

72. *Краснов В.* Оптимизация ведения детей с рекуррентными респираторными инфекциями в период сезонного подъема заболеваемости. Врач. 2018; 8:3–7.

73. *Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpranh Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N.* Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020.178;104791 10.1016/j.antiviral.2020.104791

74. *Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, Durbin JE, Glenn SE, Hartmann R, Kotenko SV, Lazear HM, O'Brien TR, Odendall C, Onabajo OO, Piontkivska HH, Santer DM, Reich NC, Wack A, Zanoni I.* COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med.* 2020; 217(5):e20200653. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20200653>

75. *Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б. и др.* Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. Вопросы вирусологии. 2005;2:32–36.

76. *Бажанова Е.Д.* Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике: Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012;75(7):46–52.

77. *Шульдьяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др.* Использование индукторов интерферонов в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):28–36.

78. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования*. 2012;2:208–214.

79. Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(2):103–108.

80. Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in Research on Immunoregulation of Macrophages by Plant Polysaccharides. *Front. Immunol.* 2019;10:145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.

81. Shim EH, Choung SY. Inhibitory effects of *Solanum tuberosum* L. var. vitelotte extract on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(9):1306–16. DOI: 10.1111/jphp.12254.

82. Kang MA, Choung S-Y. *Solanum tuberosum* L. cv Hongyoung extract inhibits 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Mol Med Rep.* 2016;14(4):3093–103. DOI: 10.3892/mmr.2016.5595.

83. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016;21(4):196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205

84. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых: Справочник поликлинического врача. 2010;(9):22–27.

85. Фарбер И.М., Генне Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Арнаутков В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(2):115–120.

86. Глушков Р.Г., Фадеева Н.И., Ленева И.А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола – нового противовирусного препарата. *Химико-фармацевтический журнал*. 1992; 2:8–15.

87. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of Arbidol-Resistant Mutants of Influenza Virus: Implications for the Mechanism of Anti-Influenza Action of Arbidol. *Antiviral Res.* 2009;81:132–40.

88. Boriskin Y, Leneva I, Pecheur E, Polyak S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem.* 2008;15:997–1005.

89. Delogu I, Pastorino B, Baronti C, Nougairede A, Bonnet E. de Lamballerie. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral Res.* 2011;Jun,90(3):99–107.

90. *Ленева И.А., Федякина И.Т., Еропкин М.Ю. и др.* Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных. Вопросы вирусологии. 2010;3:19–27.

91. *Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ et al.* Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. J Med Virol. 2012 Jan;84 (1):170–81.

92. *Shi L, Xiong H, He J et al.* Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. Arch Virol. 2007;152:1447.

93. *Zhong Q, Yang Z, Liu Y, Deng H, Xiao H, Shi L, He J.* Antiviral activity of Arbidol against Coxsackie virus B5 in vitro and in vivo. Arch Virol. 2009;154 (4):601–7.

94. *Deng HY, Luo F, Shi LQ, Zhong Q, Liu YJ, Yang ZQ.* Efficacy of arbidol on lethal hantaan virus infections in suckling mice and in vitro. Acta Pharmacol Sin. 2009;Jul,30(7):1015–24.

95. *Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др.* Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. Вопросы вирусологии. 2009;2:24.

96. *Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Фельдфикс Л.И.* Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. 2008;7(4):28–35.

97. *Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербакова А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П., Учайкин В.Ф.* Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. Детские инфекции. 2010;9(4):34–41.

98. *Вартанян Р.В., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А.* Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей дошкольного возраста препаратом Кагоцел®. Медицинские новости. 2015;12(255):29–31.

99. *Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В.* Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. Фарматека. 2014;3(276):23–29.

100. *Rathi S, Ish P, Kalantri A, Lakantri S.* Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30313-3 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30313-3.

101. *Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-ran-

domized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

102. *Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L*. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep*. 2016;6:28698. DOI: 10.1038/srep28698.

103. *Contentti EC, Correa J*. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disorder*. 2020;41:102097. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102097.

104. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaktsinoprofilaktike-pnevmonokkovoy-infektsii>.

105. *Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др.* Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению: Клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2015;2(25):1–19.

106. *Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П. и др.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:85–88.

107. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина*. 2-е изд., доп. М.: Группа МДВ, 2018. 304 с.

108. *Пособие для врачей-терапевтов: Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / Под ред. О.М. Драпкиной*. М.: 2019. 34 с. www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf.

109. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина*. М.: АТМО, 2016. 128 с.

110. *Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии / Под ред. М.П. Костинова и И.И. Абабя*. М.: Группа МДВ. 2019. 448 с.

111. *Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова*. М.: Арт-студия «Созвездие», 2013. 112 с.

112. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаверентьева Н.Е. и др.* Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;4:80–84.

113. *Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаришак О.О.* Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004;6(19):24–27.

114. *Костинов М.П.* Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М., 1997. 110 с.

115. *Костинов М.П., Малеев В.В.* Нив-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998. 78 с.

116. *Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др.* Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: Учебно-методическое пособие / Под ред. Н.И. Брико. М., 2013. 278 с.

117. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин Пневмо 23 и Акт-ХИБ: Пособие для врачей / Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004. 36 с.

118. *Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И. и др.* Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(5):24–28.

119. *Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В.* Клинико-иммунологический эффект вакцинации Пневмо 23 детей с атопической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;2:83–85.

120. Применение вакцин Пневмо 23 и Акт-ХИБ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей: Пособие для врачей / Под ред. М.П. Костинов. М.: Медицина для всех, 2004. 48 с.

121. *Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A.* Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. 10th International Symposium On Pn eumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P. 494.

122. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. Патент Российской Федерации на изобретение № 2544168 от 17.01.2014.

123. *Protasov A., Zhestkov A., Kostinov M.* Expression of CD45+ receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after pneumococcal vaccination. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P. 493.

124. *Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. и др.* Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2016;5(88):62–69.

125. *Kostinov M., Protasov A., Zhestkov A.* Anti-pneumococcal vaccines effect on antiviral protection factors activation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P. 494.

126. *Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V.* Clinical effect of the different pneumococcal vaccination schedules for the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): long-term follow-up results. ERS International Congress. September 9–13, 2017, Milan, Italy. P 523.

127. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. А.Д. Протасов, М.П. Костинов. Патент Российской Федерации на изобретение № 2600838 от 04.10.2016.

128. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями: Руководство / Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009. 196 с.

129. *Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицина М.Н. и др.* Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. Медицинский альманах. 2011;4:120–122.

130. *Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др.* Вакцинация беременных против гриппа: Федеральные клинические рекомендации. Н. Новгород, 2015. 42 с.

131. *Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А. и др.* Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):44–48.

132. *Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И.* Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2014. 112 с.

133. *Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И.* Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний: Руководство для врачей. 3-е изд., дополненное. М.: Группа МДВ, 2018. 143 с.

134. *Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др.* Вакцины против гриппа: влияние на TLRs. Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016;10(2–1):505–507.

135. *Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др.* Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа. Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016;10(2–1):503–504.

136. *Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др.* Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;6:61–65.

137. *Хромова Е.А., Сходова С.А., Столникова В.Н. и др.* Активация толл-подобных рецепторов вакцинами против грипп (IN VITRO). Медицинская иммунология. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 2017;19:71–72.

138. *Kostinov M.P.* About the Safety of Adjuvant Vaccines in Pregnant Women: An Expert Opinion. Int J Pregn & Chi Birth. 2017;3(2):00060. DOI: 10.15406/ipcb.2017.03.00060

139. *Хромова Е.А., Сходова С.А., Столникова В.Н. и др.* Влияние современных вакцин против гриппа на ключевые эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета: Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний». Москва, 17–18 апреля 2018 года. 156 с.

140. Детская онкология: Национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. М., 2012. С. 650–659.

141. *Фошина Е.П., Костинов М.П., Поддубиков А.В.* Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами. Педиатрия. 2018;97(2):129–133.

142. *Костинов М.П., Тарасова А.А.* Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015;14–4(83):94–95.

143. *Костинов М.П.* Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1996. 78 с.

144. *Костинов М.П.* Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. 2-е изд., дополненное. М.: Медицина для всех, 2001. 240 с.

145. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья / Под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ, 2006. 176 с.

146. *Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И.* Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006. 296 с.

147. *Костинов М.П., Поддубикова А.М., Магаршак О.О., Поддубиков А.В.* Применение бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак ВП-4 в лечении поллинозов. Терапевтический архив. 2018;90(3):16–20.

148. *Поддубикова А.М., Костинов М.П.* Вакцина Иммуновак ВП-4 в комплексе аллергенспецифической иммунотерапии больных поллинозами. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010;4:44–48.

149. *Поддубикова А.М., Костинов М.П., Поддубиков А.В.* Адъювантный потенциал вакцины поликомпонентной (ВП-4) как лиганда толл-подобных рецепторов (TLR) и иммуномодулятора полиоксидония для повышения эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) поллинозов. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные представления об иммунокоррекции»: Сборник статей. Пенза, 2–3 октября 2008 года. С. 88–91.

150. *Коровкина Т.И., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Тарасова А.А.* Респираторные инфекции при ревматических заболеваниях и возможность их вакцинопрофилактики. Детские инфекции. 2005;4(3):58–60.

151. *Сулоева С.В., Костинов М.П., Тарасова А.А. и др.* Опыт применения иммуномодулирующего респираторного спрея у детей с ревматическими заболеваниями. Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция»: Тезисы. М., 2004. С. 78–79.

152. *Волкова О.Н., Костинов М.П., Намазова Л.С.* Бактериальные лизаты топического действия в профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Детские инфекции / V Российский конгресс детских инфекционистов «Актуальные вопросы детской патологии и вакцинопрофилактики у детей»: Материалы конгресса. 2006. С. 45.

153. *Волкова О.Н., Тарасова А.А., Сулоева С.В. и др.* Новые направления применения топических бактериальных лизатов. Инфекционные болезни. 2006;4(4):71–73.

154. Способ профилактики заболеваний ЛОР-органов и органов дыхательной системы, обусловленных вирусной и неспецифической бактериальной флорой у детей раннего возраста, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. М.П. Костинов, С.В. Сулоева. Патент на изобретение Российской Федерации № 2289425. 2006. 8 с.

155. Способ лечения хронических заболеваний ЛОР-органов вирусной, бактериальной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии у ВИЧ-инфицированных детей и подростков. М.П. Костинов, С.В. Сулоева. Патент на изобретение Российской Федерации № 2305558. 2007. 13 с.

156. Сулоева С.В., Костинов М.П. Применение ИРС 19 у ВИЧ-инфицированных детей. Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция»: Тезисы. М., 2004. С. 77–78.

157. Сулоева С.В., Костинов М.П., Есьман В.Н. Профилактический и клинический эффект применения ИРС 19 у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005;1(20):54–56.

158. Сулоева С.В., Костинов М.П., Мошкович Г.Ф. Бактериальные лизаты топического действия в профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, и детей с ВИЧ-инфекцией / XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов (тезисы докладов). Москва, 3–7 апреля 2006 года. С. 681.

159. Сулоева С.В., Костинов М.П. ИРС 19 в санации носоглотки у детей с ВИЧ-инфекцией / III конгресс детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (инфекция и иммунитет)»: Материалы конгресса. М., 2004. С. 219.

160. Костинов М.П., Сулоева С.В., Лукушкина Е.Ф., Тарасова А.А. Клинико-иммунологический эффект применения ИРС 19 для профилактики инфекционных заболеваний у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Детские инфекции. 2005;4(3):28–32.

161. Костинов М.П., Сулоева С.В., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф. Мукозальный иммунитет у детей с ВИЧ-инфекцией и возможность его коррекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006;2:75–77.

162. Сулоева С.В., Костинов М.П., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией на фоне применения ИРС 19. Инфекционные болезни. 2005;3(3):42–46.

163. Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.Н. и др. Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(6):55–59.

164. Тарасова А.А., Костинов М.П., Лукушкина Е.Ф. и др. Применение местного респираторного иммуномодулятора у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(1):569–570.

165. Полищук В.Б., Костинов М.П., Моисеенко Е.И. и др. Состояние мукозального иммунитета у детей с солидными новообразованиями / Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные

вопросы детской патологии и вакцинопрофилактики у детей». М., 2006. С. 131.

166. *Полищук В.Б., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др.* Состояние мукозального иммунитета у детей с солидными новообразованиями на этапе первичной диагностики заболевания. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010;2/1(29):191–192.

167. *Полищук В.Б., Батуро А.П., Романенко Э.Е. и др.* Микробиоценоз полости рта у детей с солидными опухолями на фоне проведения химиотерапии / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски решения». СПб., 2004. С. 118.

168. *Полищук В.Б., Костинов М.П., Батуро А.П.* Микробный пейзаж слизистой зева у детей с солидными новообразованиями / XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 2011. С. 395.

169. *Полищук В.Б., Костинов М.П., Батуро А.П. и др.* Микрофлора слизистой зева у детей с солидными новообразованиями и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008;6:78–80.

170. *Зубков М.Н.* Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Русский медицинский журнал. 2009;17(2):123–131.

171. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. Фарматека. 2004;7(85):10–15.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний®)

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Таблетки 12 мг, сублингвально</p> <ul style="list-style-type: none"> • взрослые: по 12 мг, по 1 таблетке в день в течение 10 дней • дети старше 10 лет: по 1 таблетке в день в течение 7 дней • дети от 3 до 10 лет: по ½ таблетке 1 раз в день в течение 7 дней. <p>Азоксимера бромид, суппозитории,</p> <ul style="list-style-type: none"> • взрослые: 12 мг 1 раз в сутки, курс 10 суппозиторияев • дети с 6 до 18 лет: 6 мг 1 раз в день, курс 10 суппозиторияев. <p>Азоксимера бромид, лиофилизат для разведения</p> <ul style="list-style-type: none"> • взрослые: интраназально по 6 мг в сутки по 3 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 10 дней • дети от 3 до 10 лет: интраназально ежедневно по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, курс до 10 суток (дозировка рассчитывается в соответствии с весом ребенка). 	<p><i>Схема приема и возрастная доза препарата, как у здоровых, но в течение 14 дней (! мнение авторов).</i></p>

<p><u>Противопоказания</u></p> <p>Повышенная индивидуальная чувствительность беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 6 лет (суппозитории), до 3 лет (таблетки), до 6 месяцев (лиофилизат), острая почечная недостаточность, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной недостаточности (таблетки). С осторожностью: при хронической почечной недостаточности.</p> <p>Для назначения азоксимера бромиды оценка показателей иммунограммы не требуется.</p>	<p><u>Противопоказания</u></p> <p>Повышенная индивидуальная чувствительность беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 6 лет (суппозитории), до 3 лет (таблетки), до 6 месяцев (лиофилизат), острая почечная недостаточность, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной недостаточности (таблетки). С осторожностью: при хронической почечной недостаточности.</p> <p>Для назначения азоксимера бромиды оценка показателей иммунограммы не требуется.</p>
---	---

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон)

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Взрослые, беременные (без ограничений), дети с первого дня жизни. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в лекарственной форме: гель для наружного и местного применения, доза – 36 000 МЕ/г. Схема приема: полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность нёбных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 недель.</p> <p>Взрослые, включая беременных со II триместра, и дети старше 7 лет Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных 500 000 МЕ <i>per rectum</i>. Схема приема: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, через каждые 12 часов, в течение 7 дней. Затем по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через день в течение 3 дней.</p>	<p>Взрослые, беременные (без ограничений), дети с первого дня жизни Рекомбинантный интерферон альфа-2b в лекарственной форме: гель для наружного и местного применения, доза – 36 000 МЕ/г. Схема приема: полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность нёбных миндалин 2 раза в день, <i>в течение 3–4 недель</i> (! мнение авторов).</p> <p>Взрослые, включая беременных со II триместра, и дети старше 7 лет Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных 500 000 МЕ <i>per rectum</i>. Схема приема: <i>по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, через каждые 12 часов, в течение 14 дней</i> (! мнение авторов). Затем по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через день, в течение 3 дней.</p>

<p>Дети до 7 лет, в том числе новорожденные и недоношенные (гестационный возраст более 34 недель).</p> <p>Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных 150 000 МЕ <i>per rectum</i>. Схема приема: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, через каждые 12 часов, в течение 5 дней.</p> <p>1. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в лекарственной форме: гель для наружного и местного применения. Беременность и период грудного вскармливания не являются противопоказаниями для применения препарата.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.</p> <p>2. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.</p>	<p>Дети до 7 лет, в том числе новорожденные и недоношенные (гестационный возраст более 34 недель).</p> <p>Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных 150 000 МЕ <i>per rectum</i>. Схема приема: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, через каждые 12 часов, в течение 14 дней (! мнение авторов).</p> <p>1. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в лекарственной форме: гель для наружного и местного применения Беременность и период грудного вскармливания не являются противопоказаниями для применения препарата.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.</p> <p>2. Рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме суппозиториев ректальных.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.</p>
---	--

<p><u>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</u></p> <p>Препарат разрешен к применению с 14-й недели беременности и с первого дня жизни ребенка. Не имеет ограничений к применению в период грудного вскармливания</p>	<p><u>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</u></p> <p>Препарат разрешен к применению с 14-й недели беременности и с первого дня жизни ребенка. Не имеет ограничений к применению в период грудного вскармливания</p>
---	---

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Интерферон альфа-2b (Гриппферон®)

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медперсонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>С целью профилактики ОРВИ и гриппа при контакте с больным и/или при переохлаждении препарат впрыскивают в разовой возрастной дозировке 2 раза в день однократно; <i>по одной дозе 1 раз в день в течение 3 недель</i> (! мнение авторов).</p> <p>При сезонном повышении заболеваемости препарат применяют в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 часов. При необходимости профилактические курсы повторяют.</p> <p>Капли Гриппферон. После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут. Так препарат равномерно распределится в носовой полости.</p> <p>Спрей Гриппферон. Для введения препарата следует снять защитный колпачок, ввести распылительное устройство</p>	<p>С целью профилактики препарат впрыскивают в разовой возрастной дозировке: <i>по одной дозе 2 раза в день в течение 3 недель</i> (! мнение авторов).</p> <p>Капли Гриппферон. После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут. Так препарат равномерно распределится в носовой полости.</p> <p>Спрей Гриппферон. Для введения препарата следует снять защитный колпачок, ввести распылительное устройство</p>

<p>в носовой ход и сильно нажать на распылительный механизм (1 доза = 1 нажатие). Перед первым применением нужно несколько раз нажать на распылительный механизм до появления облачка спрея.</p> <p>Применять интраназальные сосудосуживающие препараты совместно с Гриппфероном не рекомендуется – это способствует дополнительному высушиванию слизистой оболочки носа.</p> <p>Гриппферон разрешен к применению в течение всего периода беременности. Не имеет ограничений к применению в период лактации.</p> <p><u>Противопоказания</u> Индивидуальная непереносимость препаратов интерферона и компонентов, входящих в состав препарата Гриппферон; тяжелые формы аллергических заболеваний.</p> <p><u>Побочные действия</u> Аллергические реакции.</p>	<p>в носовой ход и сильно нажать на распылительный механизм (1 доза = 1 нажатие). Перед первым применением нужно несколько раз нажать на распылительный механизм до появления облачка спрея.</p> <p>Применять интраназальные сосудосуживающие препараты совместно с Гриппфероном не рекомендуется – это способствует дополнительному высушиванию слизистой оболочки носа.</p> <p>Гриппферон разрешен к применению в течение всего периода беременности. Не имеет ограничений к применению в период лактации.</p> <p><u>Противопоказания</u> Индивидуальная непереносимость препаратов интерферона и компонентов, входящих в состав препарата Гриппферон; тяжелые формы аллергических заболеваний.</p> <p><u>Побочные действия</u> Аллергические реакции.</p>
--	--

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон)

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Циклоферон в форме таблеток: принимают в 1-е, 2-е, 4-е, 6-е, 8-е сутки. Далее следует перерыв – 72 часа (трое суток), и курс продолжают на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-и сутки.</p> <p>Внутри один раз в сутки за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая половиной стакана воды.</p> <p>Возрастные дозировки</p> <ul style="list-style-type: none"> • дети 4–6 лет: по 150 мг (1 таблетка) на прием • дети 7–11 лет: по 300–450 мг (2–3 таблетки) на прием • взрослые и дети старше 12 лет: по 450–600 мг (3–4 таблетки) на прием. <p><u>Противопоказания</u></p> <p>Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, декомпенсированный цирроз печени, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 4 лет (в связи с несовершенным актом глотания).</p> <p><u>С осторожностью</u></p> <p>При болезнях органов пищеварения в стадии обострения</p>	<p><i>Возрастная доза препарата, как у здоровых, но с изменением схемы применения: в 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е, 6-е, 7-е, 8-е сутки. Далее следует перерыв – 72 часа (трое суток), и курс продолжают на 11-е, 14-е, 17-е, 20-е, 23-и сутки (! мнение авторов).</i></p> <p>Внутри один раз в сутки за 30 минут до еды, не разжевывая, запивая половиной стакана воды.</p> <p>Возрастные дозировки</p> <ul style="list-style-type: none"> • дети 4–6 лет: по 150 мг (1 таблетка) на прием • дети 7–11 лет: по 300–450 мг (2–3 таблетки) на прием • взрослые и дети старше 12 лет: по 450–600 мг (3–4 таблетки) на прием. <p><u>Противопоказания</u></p> <p>Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, декомпенсированный цирроз печени, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 4 лет (в связи с несовершенным актом глотания).</p> <p><u>С осторожностью</u></p> <p>При болезнях органов пищеварения в стадии обострения</p>

<p>(эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты), аллергических реакций в анамнезе.</p> <p>При заболеваниях щитовидной железы необходима консультация эндокринолога.</p> <p>Циклоферон® совместим со всеми лекарственными препаратами, применяемыми для лечения и профилактики коронавирусной инфекции (в том числе с интерферонами, химиотерапевтическими, симптоматическими лекарственными средствами и т.д.). Циклоферон® усиливает действие интерферонов и аналогов нуклеозидов. При совместном применении Циклоферон® уменьшает побочные эффекты химиотерапии и интерферонотерапии. Общий курс составляет от 5 до 10 приемов.</p> <p>Повторный курс целесообразно проводить через 2–3 недели после окончания первого курса.</p>	<p>(эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты), аллергических реакций в анамнезе.</p> <p>При заболеваниях щитовидной железы необходима консультация эндокринолога.</p> <p>Циклоферон® совместим со всеми лекарственными препаратами, применяемыми для лечения и профилактики коронавирусной инфекции (в том числе с интерферонами, химиотерапевтическими, симптоматическими лекарственными средствами и т.д.). Циклоферон® усиливает действие интерферонов и аналогов нуклеозидов. При совместном применении Циклоферон® уменьшает побочные эффекты химиотерапии и интерферонотерапии. Общий курс составляет от 5 до 10 приемов.</p> <p>Повторный курс целесообразно проводить через 2–3 недели после окончания первого курса.</p>
--	--

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

**Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
(дикарбамин, витаглутам) Ингавирин®**

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Для профилактики ОРИ прием по одной капсульной форме (взрослые – 90 мг, дети 7–18 лет – 60 мг) в сутки в течение 7 дней</p> <p><u>Противопоказания</u> Беременность, грудное вскармливание, возраст до 3 лет, непереносимость компонентов препарата, в том числе лактозы, фруктозы и галактозы, недостаточность лактазы.</p> <p><u>Продолжительность применения</u> Прием по одной капсульной форме (взрослые – 90 мг, дети 7–18 лет – 60 мг) в сутки в течение 7 дней.</p> <p>Не рекомендован одновременный прием с другими противовирусными препаратами.</p>	<p><i>Прием по одной капсульной форме (взрослые – 90 мг, дети 7–18 лет – 60 мг) в сутки в течение 14 дней (с учетом инкубационного периода COVID-19) (! мнение авторов).</i></p> <p><u>Противопоказания</u> Беременность, грудное вскармливание, возраст до 3 лет, непереносимость компонентов препарата, в том числе лактозы, фруктозы и галактозы, недостаточность лактазы.</p> <p><u>Продолжительность применения</u> <i>Прием по одной капсульной форме (взрослые – 90 мг, дети 7–18 лет – 60 мг) в сутки в течение 14 дней (с учетом инкубационного периода COVID-19) (! мнение авторов).</i></p> <p>Не рекомендован одновременный прием с другими противовирусными препаратами.</p>

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Умифеновир (Арбидол)

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Взрослые: 200 мг (1 капсула) 2 раза в неделю. Дети: разовая доза в возрасте от 2 до 6 лет составляет 10 мл (50 мг) суспензии или 50 мг (1 таблетка), в возрасте от 6 до 12 лет – 100 мг (2 таблетки или 1 капсула), старше 12 лет – 200 мг (4 таблетки или 2 капсулы) 2 раза в неделю в течение 3 недель.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Для достижения хороших результатов важно давать препарат ребенку натошак через равные промежутки времени.</p> <p><u>Побочные эффекты</u> Редко – аллергические реакции. Передозировка не отмечена.</p>	<p>Взрослые: 200 мг (1 капсула) <i>3 раза в неделю в течение 3 недель (! мнение авторов)</i>. Дети: разовая доза в возрасте от 2 до 6 лет составляет 10 мл (50 мг) суспензии или 50 мг (1 таблетка), в возрасте от 6 до 12 лет – 100 мг (2 таблетки или 1 капсула), старше 12 лет – 200 мг (4 таблетки или 2 капсулы) <i>3 раза в неделю в течение 3 недель (! мнение авторов)</i>, затем еще 1 неделя по обычной схеме: 2 раза в неделю, как у здоровых.</p> <p><u>Противопоказания</u> Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Для достижения хороших результатов важно давать препарат ребенку натошак через равные промежутки времени.</p> <p><u>Побочные эффекты</u> Редко – аллергические реакции. Передозировка не отмечена.</p>

<p><u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u></p> <p>При назначении с другими лекарственными препаратами отрицательные эффекты отмечены не были.</p> <p><u>Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами</u></p> <p>Не проявляет центральной нейротропной активности и может применяться в медицинской практике у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений (водители транспорта, операторы и т.д.).</p> <p>Если какие бы то ни было из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.</p>	<p><u>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</u></p> <p>При назначении с другими лекарственными препаратами отрицательные эффекты отмечены не были.</p> <p><u>Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами</u></p> <p>Не проявляет центральной нейротропной активности и может применяться в медицинской практике у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений (водители транспорта, операторы и т.д.).</p> <p>Если какие бы то ни было из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.</p>
--	--

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Кагоцел®

<p>Здоровые, лица с коморбидными состояниями, люди старше 65 лет, члены семей медицинского персонала, связанного с работой по COVID-19.</p>	<p>Контактировавшие с заболевшим COVID-19, медицинский персонал, связанный с работой по COVID-19.</p>
<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>	<p>Схемы, дозы, формы выпуска</p>
<p>Взрослым проводится 7-дневными циклами: 2 дня по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторяют. У детей в возрасте 3 лет и старше проводится 7-дневными циклами: 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторяют.</p> <p><u>Противопоказания</u></p> <p>Повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность, период лактации, дети в возрасте до 3 лет.</p> <p>Возможно развитие аллергических реакций. Если какие бы то ни было из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты,</p>	<p><i>Вероятно, схему и длительность применения стоит изменить и увеличить до 14 дней по следующей схеме: 2 таблетки (взрослые) или 1 таблетка (дети) 1 раз в день в течение 14 дней, учитывая максимальную продолжительность инкубационного периода COVID-19 (! мнение авторов). Затем повторяют схему приема препарата по инструкции.</i></p> <p><u>Противопоказания</u></p> <p>Повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность; период лактации; дети в возрасте до 3 лет.</p> <p>Возможно развитие аллергических реакций. Если какие бы то ни было из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты,</p>

<p>не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.</p> <p><u>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</u></p> <p>Хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).</p> <p>Взрослые и дети: длительность профилактического курса – от 1 недели до нескольких месяцев.</p>	<p>не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.</p> <p><u>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</u></p> <p>Хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).</p> <p>Взрослые и дети: длительность профилактического курса – от 1 недели до нескольких месяцев.</p>
---	---

Примечания.

Для медицинского персонала при продолжении работы с пациентами с COVID-19, а также членов их семей целесообразно продолжить курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата; лицам с коморбидными состояниями и людям старше 65 лет целесообразно продолжить еще один курс профилактической терапии с заменой на прием другого препарата.

В случае проведения вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 после первого курса лечения у таких лиц нет необходимости в течение 1,5–2 месяцев в назначении дополнительной профилактической терапии.

Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ

(20 марта 2020 года¹)

Примечание: документ будет регулярно пересматриваться и обновляться по мере развития эпидемиологической ситуации с COVID-19.

Основные принципы

Поддержание общественного доверия населения к иммунизации и системе здравоохранения является важнейшим фактором. Правильное понимание и оценка востребованности и восприятия плановой иммунизации в сообществе совершенно необходимы для руководящих работников при выборе наиболее подходящих форм оказания услуг иммунизации. Учитывая преимущества вакцинации населения в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, даже во время пандемии COVID-19 крайне важно проводить мониторинг тенденций охвата сообщества вакцинацией, а также выяснять причины его снижения, в том числе возможные препятствия для вакцинации среди населения или отдельных его групп.

Основополагающие принципы для программ иммунизации в течение пандемии COVID-19

а. Соблюдение действующих рекомендаций по профилактике распространения COVID-19 во время проведения иммунизации. Соответствующие программные положения относительно снижения риска передачи SARS-CoV-2 при вакцинации изложены в приложении 1.

б. Приоритезация первичных вакцинальных комплексов, особенно если это касается вакцин, содержащих коревой и краснушный или полиомиелитный компоненты, и других комбинированных вакцин.

в. Прекращение проведения кампаний массовой вакцинации до разрешения связанной с COVID-19 ситуации.

г. Вакцинация новорожденных (согласно национальному календарю профилактических прививок) в родильных домах.

д. **Приоритезация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа.**

¹ <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-2020>

е. Отсрочка внедрения любой новой вакцины/вакцин в национальный календарь профилактических прививок.

ж. Четкое обоснование сообществу и медработникам целесообразности проведения иммунизации как одного из приоритетов службы охраны здоровья в течение пандемии COVID-19, риска, связанного с управляемыми инфекциями, а также преимуществ вакцинации.

Приложение 1

Программные положения относительно вакцинации во время пандемии COVID-19 и снижения риска передачи SARS-CoV-2 при проведении вакцинации

Оказание услуг по иммунизации должно регулироваться национальными рекомендациями по профилактике инфекций и инфекционному контролю в лечебно-профилактических учреждениях, включая следующее.

а. Минимизация возможности воздействия COVID-19

- Использовать имеющиеся средства связи для информирования об услугах иммунизации, назначения времени посещения кабинета иммунопрофилактики и обеспечения отчетности о побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ).

- Рассмотреть возможность совмещения визитов для вакцинации с патронажными посещениями ребенка, а также сокращения числа посещаемых кабинетов, объединив медосмотр с вакцинацией во время таких визитов.

б. Административные средства управления

- Обучить основной и вспомогательный персонал навыкам профилактики инфицирования SARS-CoV-2 во время посещения кабинета иммунопрофилактики.

- Рассмотреть возможность организации мобильных пунктов вакцинации или работу на выезде (где выполнимо) для облегчения доступа к иммунизации с обеспечением минимального риска инфицирования.

- Провести оценку вероятности риска передачи инфекции медработникам, контактировавшим с больными COVID-19².

- Исключить скученность в коридорах перед кабинетами медицинских учреждений, обеспечив предварительную запись на контрольные посещения здоровых людей и иммунизацию.

- Проинформировать лиц, сопровождающих кандидатов для проведения вакцинации, о мерах профилактики COVID-19, включая использова-

² https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-eng.pdf

ние средств индивидуальной защиты органов дыхания, а также о важности социального дистанцирования (находиться на расстоянии не менее 1 метра от других лиц).

в. Условия среды и инженерные средства управления

- Проводить вакцинацию желательнее в специализированных амбулаториях или в отдельном кабинете лечебно-профилактического учреждения.

- Выделение вентилируемых помещений и обеспечение условий для социального дистанцирования как для лиц, обеспечивающих уход за детьми, так и для детей, ожидающих иммунизации.

г. Стандартные меры предосторожности

- Обеспечение соблюдения гигиены рук, использование средств индивидуальной защиты. Далее, исключение травмы иглами или колющими предметами, соблюдение порядка утилизации отходов, очистки и дезинфекции оборудования и помещений в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения, пересмотренными в связи с ситуацией с COVID-19.

- Медицинские работники должны получать все предусмотренные прививки, а также прививки, рекомендованные в свете текущих событий.

д. Востребованность вакцин и их поставки

- Следует учитывать, что ограниченное перемещение населения и товаров, изменения в запланированных графиках вакцинации и сокращение посещений кабинетов иммунизации, изменчивый спрос на вакцины и повышенные уровни их потери при данных обстоятельствах могут отрицательно сказаться на востребованности иммунобиологических препаратов и их поставках. Следует регулярно обновлять прогнозные показатели, частоту поставок и уровни безопасного запаса с учетом имеющихся возможностей оборудования, обеспечивающего принцип холодовой цепи.

е. Побочные проявления после иммунизации (ПППИ)

- Следует предвидеть повышенный риск появления ПППИ вследствие продолжающейся передачи SARS-CoV-2, совпадающих с вакцинацией. После введения вакцины все получившие ее лица должны находиться под наблюдением. Для поддержания общественного доверия к иммунизации должны быть разработаны действенные стратегии извещения, расследования, оценки причинно-следственной зависимости серьезных ПППИ и раскрытия их причин.

Временное пособие для врачей

М.П. Костинов, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова

**Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19
у групп высокого риска инфицирования**

Издательство
Группа МДВ

Подписано в печать 15.05.2020. Формат 60x90/16.

Тираж 2500 экз.

