



И.И. Мечников

ISSN 0206-4952 (Print)
ISSN 2412-1312 (Online)

Том 41
2020

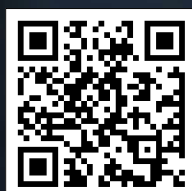
6

Volume 41, Number 6, 2020

ИММУНОЛОГИЯ

I M M U N O L O G I Y A

Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю.
Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминокислотидигидрофталиндионом
натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны»



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

www.immunologiya-journal.ru

© Коллектив авторов, 2020

Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю.

Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны»

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127299, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. В настоящее время особую актуальность приобрели вопросы профилактики COVID-19 среди медицинского персонала, оказывающего помощь пациентам с данным заболеванием, прежде всего по причине постоянного контакта с возбудителем. Одно из перспективных направлений такой профилактики – применение аминодигидрофталазиндиома натрия (Галавит®).

Цель исследования. Изучение эффективности профилактики развития средних и тяжелых форм COVID-19 у медицинских работников-добровольцев, осуществляющих деятельность (медицинскую помощь пациентам с указанной инфекцией) в «красной зоне» стационара в условиях высокого риска заражения SARS-COV-2 и развития COVID-19.

Материал и методы. Исследование ретроспективное наблюдательное (неинтервенционное). Включены 250 участников. Статистический анализ проводили при помощи критерия χ^2 (для бинарных переменных), *U*-критерия Манна–Уитни (для числовых переменных), при помощи множественной линейной регрессии построены уравнения риска заболевания средними и тяжелыми формами COVID-19.

Результаты. Выявлено достоверное снижение риска развития средних и тяжелых форм COVID-19 при профилактике Галавитом®, при этом профилактика не влияла на результат исследования полимеразной цепной реакции, а также на степень проявления иммунного ответа на инфекцию в количественном выражении (концентрация IgG-антител). При построении математической модели риска заболевания средними и тяжелыми формами COVID-19 статистическую значимость получили проведение профилактики Галавитом® и наличие концентрации антител, превышающей пороговую (положительный результат иммунологического исследования), расцениваемый как свидетельство контакта с возбудителем COVID-19.

Заключение. Показано статистически достоверное снижение риска развития средних и тяжелых форм COVID-19 при проведении профилактики рассматриваемым препаратом.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирусная инфекция; медицинский персонал; профилактика; аминодигидрофталазиндион натрия; Галавит®

Статья поступила 29.09.2020. Принята в печать 16.10.2020.

Для цитирования: Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны». Иммунология. 2020; 41 (6): 527–539. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Колесов Сергей Васильевич –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий отделением
патологии позвоночника
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: dr-kolesov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Kolesov S.V., Gorbatyuk D.S., Panteleyev A.A., Bernakevich A.I., Ukolov K.Yu.

Prophylaxis of medium and severe clinical forms of COVID-19 infection with aminodihydrophthalazindione sodium salt (Galavit®) in medical personnel working in the «red zone»

N.N. Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127299, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Nowadays the aspects of COVID-19 prophylaxis remain especially actual among medical personnel providing medical aid to patients with this disease, mainly because of high risk of contact with the pathogen. Aminodihydroptalazindione sodium salt is one of promising drugs for providing such prophylaxis.

Aim. Studying the effectiveness of medium and severe clinical forms of COVID-19 prophylaxis with the drug mentioned among medical personnel working in the «red zone» under circumstances of high epidemiological risk of COVID-19.

Material and methods. The study is retrospective and observational. 250 participants are included in the study. Statistical analysis was conducted using Pearson's χ^2 test, Mann–Whitney *U*-test, multiple linear regression for creating the mathematical model of medium and severe COVID-19 forms risk determination.

Results. Statistically significant lowering of the risk of medium and severe COVID-19 forms is shown for prophylaxis with sodium aminodihydroptalazindione; no effect on PCR test result was shown, as well as on quantitative grade of immune response (IgG concentration). In mathematical model predicting medium and severe forms statistical significance was found for the fact of prophylaxis and the positive immunological test (with IgG concentration higher than the threshold), that confirms the fact of contact with SARS-CoV-2.

Conclusion. A statistically significant reduction of the risk of moderate and severe forms of COVID-19 development was shown during prophylaxis with the investigated drug.

Keywords: COVID-19; coronaviral infection; medical personnel; prophylaxis; sodium aminodihydroptalazindione; Galavit®

Received 29.09.2020. Accepted 16.10.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kolesov S.V., Gorbatyuk D.S., Panteleyev A.A., Bernakevich A.I., Ukolov K.Yu. Prophylaxis of medium and severe clinical forms of COVID-19 infection with aminodihydroptalazindione sodium salt (Galavit®) in medical personnel working in the «red zone». *Immunologiya*. 2020; 41 (6): 527–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539> (in Russian)

Введение

Коронавирусы принадлежат к большому семейству оболочечных вирусов, содержащих одноцепочечную смысловую РНК [1]. Коронавирусы способны заражать птиц и млекопитающих, в том числе людей, приводя к различным респираторным, желудочно-кишечным, нейронным и печеночным заболеваниям [2–4]. Исторически эпидемии, вызванные коронавирусами, включают тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), которые повлекли за собой высокую смертность и экономические потери [5]. В декабре 2019 г. в Ухане (столица провинции Хубэй, КНР) произошла крупная вспышка, вызванная новым коронавирусом 2-го тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [6–8]. Сообщалось о многочисленных клинических случаях заражения SARS-CoV-2, которые охватили более половины стран мира менее чем за 6 мес [9–12].

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2 (COVID-19), в основном передается воздушно-капельным путем при близком контакте с носителем и может протекать бессимптомно, что затрудняет контроль за распространением инфекции [13–15]. Симптомы инфекции

COVID-19 включают кашель (68 %), лихорадку (88 %), диарею (3,7 %) и рвоту (5 %) [13]. Нижние дыхательные пути являются первичной мишенью инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Было обнаружено, что пожилые люди и люди с хроническими или сопутствующими заболеваниями относятся к группам повышенного риска развития COVID-19, а дети значительно менее восприимчивы к инфекции и переносят заболевание в более легкой форме, чем взрослые [6, 10, 15, 16]. Примечательно, что у взрослых с COVID-19 на ранней стадии заболевания часто наблюдается значительное снижение субпопуляций как CD4⁺, так и CD8⁺-Т-клеток [6, 16]. Вследствие этих иммунных нарушений в течение 7–10 дней от начала заболевания у пациентов может развиваться острый респираторный дистресс-синдром из-за быстрой репликации вируса, резкого увеличения уровня провоспалительных цитокинов, а также гемокинового ответа и инфильтрации воспалительных клеток [16, 17]. Тем не менее, в отличие от случаев заболеваний SARS в 2003 г. [18], у многих пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 не наблюдалось продромальных симптомов инфекции верхних дыхательных путей, лабораторных отклонений, связан-

For correspondence

Sergey V. Kolesov –
MD, Professor,
Head of Spine Pathology Department
of N.N. Priorov Central Institute for
Trauma and Orthopedics
of the MOH of Russia, Moscow,
Russian Federation
E-mail: dr-kolesov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

ных с вирусией, или рентгенологических отклонений [11, 19]. Кроме того, неопределенная сезонность и инкубационный период инфекции, колеблющийся от 2 до 14 дней (и даже более), связаны со сложностями ранней диагностики и своевременного начала лечения [10, 17]. В связи с высоким уровнем контагиозности и непредсказуемостью прогрессирования заболевания инфекция, вызванная SARS-CoV-2, стала угрозой общественному здоровью во всем мире и повлекла за собой беспрецедентные меры изоляции населения в целях ограничения ее распространения, а также перепрофилирования медицинских учреждений в COVID-стационары в связи с повышенной нагрузкой на инфекционные отделения [20]. Эффективного стандартного лечения COVID-19 и медикаментозной профилактики в настоящее время не существует. В то же время применение иммуномодулирующей терапии представляется перспективным направлением исследований, направленных на профилактику и борьбу с инфекцией COVID-19 в условиях пандемии.

В этой связи вызывает интерес отечественный синтетический иммуномодулятор с противовоспалительным действием – аминоксигидрофталазиндион натрия (Галавит®, производства ООО «СЭЛВИМ», Российская Федерация). Механизм действия лекарственного препарата основан на его влиянии на активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров [21, 22]. В то же время препарат стимулирует образование антител и эндогенных интерферонов. Противовоспалительное действие препарата обусловлено обратимым ингибированием чрезмерного синтеза макрофагами ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов [22]. Аминоксигидрофталазиндион натрия также способен увеличивать неспецифическую резистентность организма к вирусным инфекциям за счет повышения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того, Галавит® снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода и других радикальных соединений, тем самым понижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного действия радикалов. Применение аминоксигидрофталазиндиона натрия связано с практически полным отсутствием побочных эффектов [23, 24].

Многочисленные исследования показали эффективность аминоксигидрофталазиндиона натрия в комплексном иммунокорректирующем лечении больных с вирусными, бактериальными гнойно-воспалительными и онкологическими заболеваниями [25–30]. По данным исследования Т.В. Сологуб и соавт., аминоксигидрофталазиндион натрия уменьшает выраженность катарального и интоксикационного синдромов при заболеваниях гриппом и статистически значимо снижает продолжительность заболевания [31]. По данным А.Г. Румянцева и соавт., применение аминоксигидрофталазиндиона натрия позволяет уменьшить частоту и длительность инфекции, снизить потребность в антибиотикотерапии и нормализовать иммунный статус у детей, страдающих частыми ОРВИ [24].

В данной статье рассмотрена эффективность применения иммуномодулятора аминоксигидрофталазиндиона натрия в профилактике средних и тяжелых форм инфекции COVID-19 среди медицинского персонала в условиях работы с больными данной инфекционной патологией.

Уровень доказательности исследования: 2b (когортное исследование без рандомизации по классификации Center for Evidence-based medicine, Oxford).

Цель исследования – оценить влияние профилактического приема аминоксигидрофталазиндиона натрия на заболеваемость и степень выраженности клинических проявлений COVID-19 у медицинских работников в «красной зоне».

Материал и методы

Исследование – ретроспективное, наблюдательное (неинтервенционное), поисковое, без рандомизации групп сравнения. Группы формировали в зависимости от приема препарата аминоксигидрофталазиндиона натрия (Галавит®) в дозировке 25 мг 2 раза в сутки (что соответствовало суточной дозе 50 мг) в течение 4 нед. Основную группу составили медицинские работники-добровольцы, проводившие самостоятельно курс профилактики указанным препаратом; группу сравнения – медицинский персонал, работавший в сходных условиях, но не получавший профилактику указанным препаратом. Обе группы не получали профилактику никаким иным иммуномодулирующим либо иммуностропным препаратом. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, перепрофилированном в COVID-стационар 14 апреля 2020 г.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Информацию о клиническом состоянии участников исследования собирали методом анкетирования. Участники исследования принимали препарат с апреля по июнь 2020 г. включительно.

В ходе исследования в обеих группах изучали следующие основные параметры:

- результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 (положительный либо отрицательный);
- выраженность иммунного ответа, определяемая как коэффициент позитивности (КП) IgG-антител к COVID-19 (определение КП проводил по методике ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора);
- выраженность клинических проявлений инфекции COVID-19 (при их наличии).

Регистрировали пол и возраст участников исследования.

Из-за отсутствия на момент написания статьи убедительных данных об устойчивом гуморальном иммунитете к инфекции COVID-19 было принято решение при неоднократном обследовании участника на антитела регистрировать наивысшее значение КП среди имеющихся, что можно интерпретировать как картину в момент наивысшей напряженности иммунного ответа.

На этапе планирования исследования было выяснено, что стратификация участников по степени выраженности клинических проявлений заболевания COVID-19, в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, сопряжена с определенными организационными сложностями. Так, согласно временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19-инфекции (актуальным на момент написания работы) [32], для установления легкой либо среднетяжелой формы необходимо опровергнуть или подтвердить показатели:

- повышение температуры тела выше 38 °С;
- частота дыхательных движений 22 в минуту или более;
- изменения, по данным КТ, типичные для вирусного поражения;
- падение сатурации гемоглобина ниже 95 %;
- повышение уровня С-реактивного белка сыворотки крови более 10 мг/л.

В условиях оказания помощи больным COVID-19 организационно невозможна рутинная проверка всех участников исследования на аппаратах КТ – приоритет имеет проведение обследования пациентов. Фактор объективной загруженности томографов является лимитом, не позволяющим полноценно использовать алгоритм установленных клинических рекомендаций у медицинских работников – участников исследования, в особенности находящихся в удовлетворительном состоянии и не предъявляющих никаких жалоб. По данной причине нами была разработана дихотомическая классификация физикальных признаков, наиболее применимая в объективных условиях для оценки состояния участников исследования, а также для анкетирования.

• **Бессимптомные и легкие формы:**

- отсутствие клинических проявлений и жалоб при положительном результате ПЦР;
- эпизодические и быстро проходящие подъемы температуры, не выявляемые при повторном измерении спустя несколько часов либо ощущаемые субъективно и не подтвержденные при термометрии;
- отсутствие объективных и субъективных проявлений дыхательной недостаточности;
- единичные и эпизодические случаи кашля в течение суток;
- сохранение трудоспособности на протяжении всего периода работы в «красной зоне».

• **Средние и тяжелые формы:**

- факт отстранения от работы по медицинским показаниям с клинической картиной ОРВИ или

при лабораторном подтверждении инфекции COVID-19;

- подъемы температуры выше 38 °С и/или гипертермия, выявляемая на протяжении не менее двух измерений подряд;
- стойкий кашель на протяжении нескольких часов и более;
- объективные и субъективные проявления дыхательной недостаточности любой интенсивности;
- лечение в стационаре или на дому;
- при стационарном лечении – необходимость в респираторной поддержке (среднетяжелые формы) или ее наличие (тяжелые формы).

При наличии хотя бы одного признака средней или тяжелой формы заболевания COVID-19 участник исследования считался входящим в группу с выраженными (средними и тяжелыми) клиническими проявлениями.

Статистический анализ проводили на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 26. Применяли следующие методы:

- для представления данных – методы описательной статистики;
- для поиска взаимосвязей между бинарными переменными (группа исследования, результат теста ПЦР, факт превышения КП порогового значения в 1,2 раза, факт профилактики) – метод χ^2 с построением четырехпольных таблиц сопряженности;
- для сравнения КП антител между основной группой и группой сравнения – *U*-критерий Манна–Уитни (непараметрический критерий выбран в силу несоответствия распределения данного параметра нормальному, что подтверждено проверкой совокупности одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова на этапе предварительных расчетов);
- в силу обнаруженного при анализе данных расхождения в частоте выявления положительных ПЦР-тестов и положительных иммунологических тестов (см. раздел «Обсуждение») был поставлен вопрос о точности данных тестов; с целью ответа на данный вопрос проведен анализ с помощью ROC-кривых. Для удобства интерпретации и восприятия анализировался один общий параметр – площадь под ROC-кривой;
- для определения влияния значимых факторов на выраженность клинических проявлений и их дальнейшего отбора – метод множественной логистической регрессии. Построено уравнение регрессии – на основе всех изучаемых переменных и только имеющих статистическую значимость.

Результаты

Характеристика совокупности участников и описательная статистика

В исследование вошли 250 участников – 168 (67,2%) женщин и 82 (32,8%) мужчины. Средний возраст со-

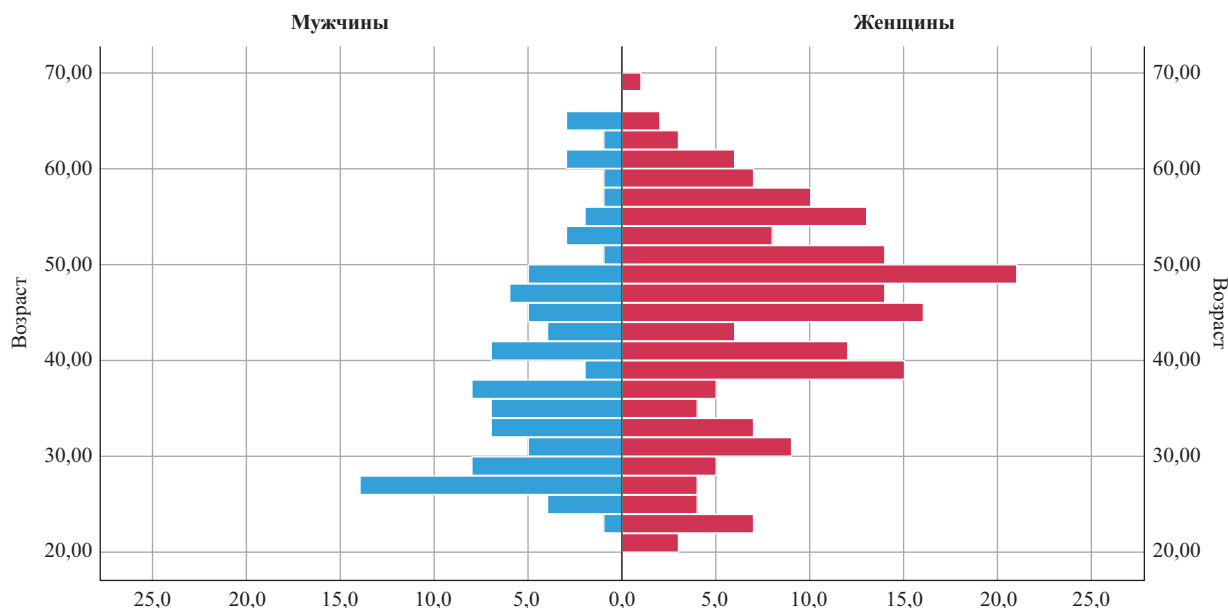


Рис. 1. Распределение участников исследования по полу и возрасту.

По оси абсцисс – число участников в каждой возрастной группе; по оси ординат – возраст, годы. Распределение по группам в отношении приема препарата было следующим: основная – 96 (38,4 %), сравнения – 154 (61,6 %).

ставил $41,75 \pm 10,9$ года (минимум – 21, максимум – 65). Распределение по возрасту и полу представлено на рис. 1.

Имевшие место клинические проявления средней и тяжелой степени заболевания COVID-19 были отнесены к случаям заболевания COVID-19, поскольку все участники работали в «красной зоне» и находились под

угрозой контакта с данным вирусом в течение всего рабочего времени. Проявления регистрировались у 60 (24,0 %) участников, в том числе у 16 (6,4 %) участников в основной группе, у 44 (17,6 %) в группе сравнения. Не регистрировались проявления у 190 (76,0 %) человек.

Положительный тест ПЦР зарегистрирован у 17 (6,8 %) участников, отрицательный – у 233 (93,2 %).

Таблица 1. Распределение участников исследования по группам в зависимости от наличия антител (АТ), результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) и проявления средней либо тяжелой клинической картины COVID-19

Параметр / Группа	Основная группа (n = 96)			Группа сравнения (n = 154)			Всего в двух группах
	клиника-	клиника+	всего	клиника-	клиника+	всего	
<i>Общее распределение по наличию результата иммунологического исследования</i>							
АТ±	53	10	63	63	32	95	158
АТ+	6	4	10	8	17	25	35
АТ-	47	6	53	55	15	70	123
АТ0	27	6	33	47	12	59	92
<i>Общее распределение по результатам ПЦР-исследования</i>							
ПЦР ±	80	16	96	110	44	154	250
ПЦР+	3	2	5	9	3	12	17
ПЦР-	77	14	91	101	41	142	233
<i>Распределение по подгруппам</i>							
ПЦР+ АТ+	0	1	1	3	1	4	5
ПЦР+ АТ-	1	1	2	3	1	4	6
ПЦР+ АТ0	2	0	2	3	1	4	6
ПЦР- АТ+	6	3	9	5	16	21	30
ПЦР- АТ-	46	5	51	52	14	66	117
ПЦР- АТ0	25	6	31	44	11	55	86

Примечание. ПЦР± – выполнено ПЦР-исследование; ПЦР- – результат отрицательный; ПЦР+ – результат положительный; АТ± – иммунологическое исследование выполнено; АТ0 – иммунологическое исследование не выполнено; АТ+ – коэффициент КП превышает пороговый в 1,2 раза (результат положительный); АТ- – коэффициент КП не превышает пороговый (результат отрицательный); клиника- – у участника не регистрировались средние или тяжелые формы COVID-19; клиника+ – регистрировались средние или тяжелые формы COVID-19.

Таблица 2. Точные показатели коэффициента позитивности для подгрупп участников с положительным и отрицательным результатом иммунологического исследования, а также получавших либо не получавших профилактику препаратом Галавит®

Коэффициент позитивности	Профилактика	<i>n</i>	Среднее значение	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
< 1,2 (АТ-)	Нет	70	0,28	0,16	1,09	0,20
	Да	53	0,31	0,17	1,17	0,21
> 1,2 (АТ+)	Нет	25	8,55	1,54	16,37	5,39
	Да	10	8,58	1,77	16,37	5,32

При этом в группе сравнения выявлено 12 случаев, в основной – 5. Подобное соотношение количества положительных ПЦР-тестов между группами (12 : 5 или 2,4 : 1) наряду с общей малочисленностью таких тестов (17 участников из 250) заведомо не позволяет говорить о статистической достоверности различий между группами. Однако при увеличении объема выборки могут обнаружиться статистически достоверные различия в частоте положительных ПЦР-тестов; подтверждение либо опровержение их наличия является предметом будущих исследований.

В силу ограниченной комплаентности участников иммунологическое исследование было выполнено у части из них: у 158 из 250 (63,2 %). Распределение участников исследования по наличию и результату тех или иных исследований показано в табл. 1.

Среднее значение КП для участников обеих групп (суммарно) составило $2,12 \pm 4,24$. В группе сравнения это значение было $2,46 \pm 4,57$, в основной – $1,62 \pm 3,66$. Тем не менее, как будет указано ниже, статистическая значимость различий между группами не обнаружена. В случае обнаружения подобных различий (с более низким показателем КП в основной группе) можно будет говорить о менее интенсивном, более сбалансированном иммунном ответе на инфекцию COVID-19 у участников основной группы, без

развития или лишь с ограниченным развитием гиперергической реакции («цитокинового шторма»), о сниженном риске либо о частоте развития такой реакции.

Распределение на группы (основную и сравнения) приведено также в табл. 2 и на рис. 2.

Взаимосвязи между бинарными признаками и сравнение уровня антител между группами

Под бинарными признаками в данной работе понимаются параметры, представляющие собой не абсолютное значение (как, например, уровень гемоглобина в г/л), а одно из двух возможных значений. К ним относятся профилактика исследуемым препаратом (есть или отсутствует), результат ПЦР-теста (положительный либо отрицательный), результат иммунологического теста (положительный либо отрицательный), наличие или отсутствие клинических проявлений средней и тяжелой степени, пол участников.

Получены следующие результаты.

Среди участников с положительным (КП > 1,2) при помощи иммунологического теста обнаружена отрицательная связь между развитием клинических проявлений средней и тяжелой степени и фактом иммунопрофилактики ($p = 0,028$). Среди участников с отрицательным (КП < 1,2) результатом подобная связь не показана ($p = 0,140$), однако среди всех участников взаимосвязь обнаружена ($p = 0,032$), что говорит об эффективности профилактики.

- Профилактика снижает частоту средних и тяжелых клинических проявлений в группе с отрицательным тестом ПЦР ($p = 0,018$), но не снижает в группе с положительным ПЦР-тестом ($p = 0,169$). Однако следует учесть малочисленность данной группы, что будет описано в разделе «Обсуждение».
- Показана взаимосвязь положительного результата иммунологического теста и наличия клинических проявлений средней и тяжелой степени как в основной ($p = 0,023$), так и в контрольной группах ($p < 0,001$).
- Не показана взаимосвязь: пола участников и наличия указанных клинических проявлений ($p = 0,116$); результата ПЦР-теста и проводимой профилактики ($p = 0,430$); положительного результата иммунологического исследования и профилактики ($p = 0,174$).

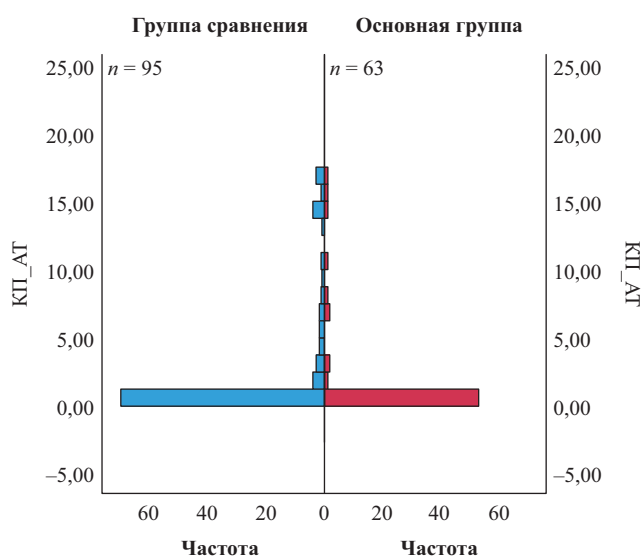


Рис. 2. Распределение коэффициента позитивности антител (КП_АТ) в основной группе и группе сравнения

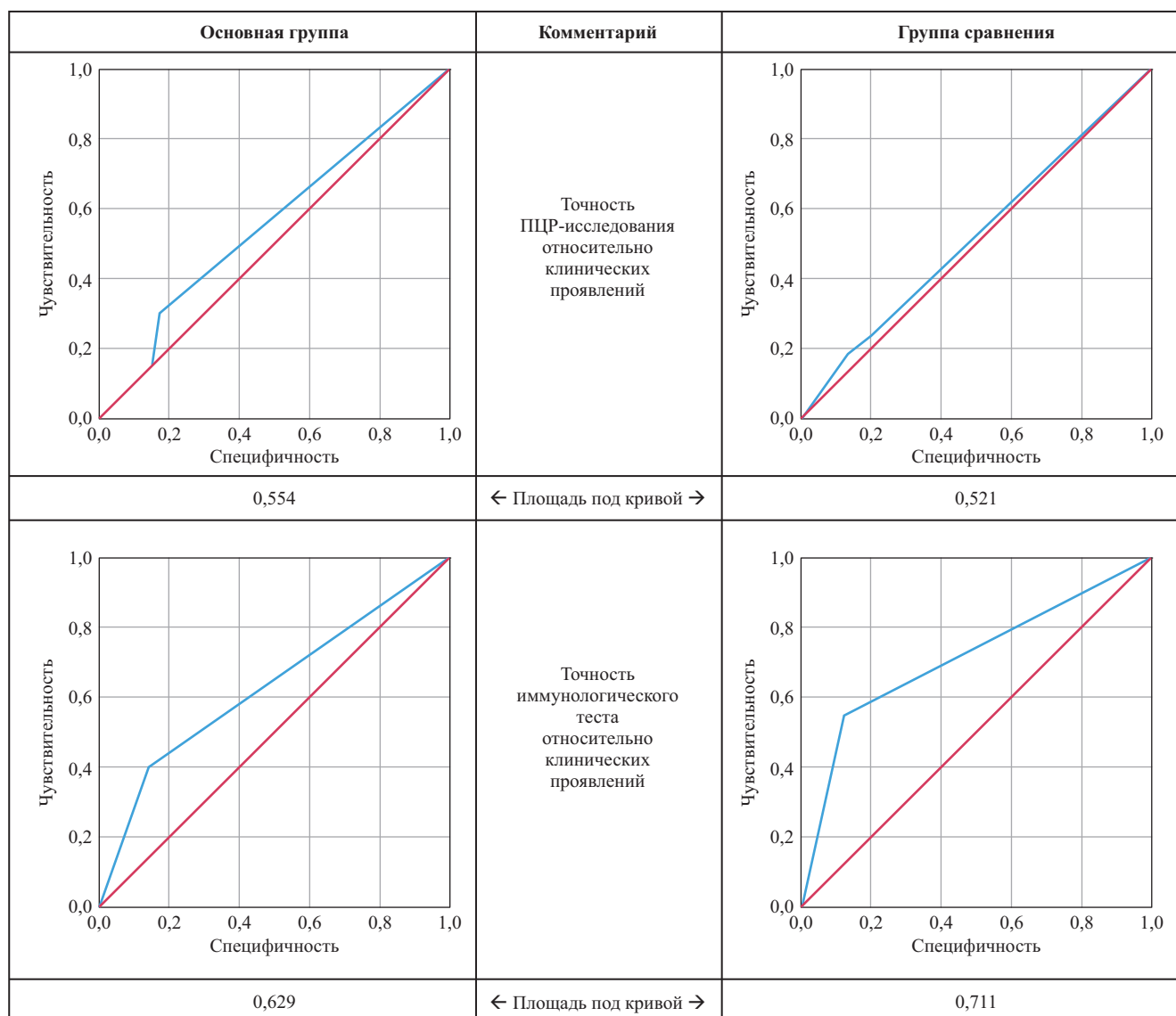


Рис. 3. ROC-кривые для ПЦР-теста и иммунологического исследования (графики построены с помощью ПО IBM SPSS Statistics 26) Синяя линия – ROC-кривая; красная – опорная линия, соответствующая случайному результату (50 % чувствительность и 50% специфичность). Под графиками приведено значение площади под ROC-кривой.

Также проведено сопоставление групп – основной и сравнения – по концентрации антител участников. Поиск возможных различий проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,621$).

Анализ точности методов (ПЦР и иммунологического) при помощи ROC-кривых

Учитывая выявленное расхождение частоты положительных результатов ПЦР и положительных иммунологических тестов (см. раздел «Обсуждение»), был поставлен вопрос о проверке достоверности данных методов с помощью ROC-кривых. Результаты представлены на рис. 3. Интерпретация результатов приведена в разделе «Обсуждение».

Расчет риска развития средних и тяжелых форм COVID-19 при помощи метода логистической регрессии

В данном разделе представлены расчеты риска развития клинических проявлений средней и тяжелой степени COVID-19 в зависимости от параметров участников. Целью является составление расчетного уравнения, учитывающего все статистически значимые параметры. Значимыми являются все переменные, для которых $p < 0,05$.

Вначале уравнение регрессии было рассчитано с учетом всех факторов [пол, возраст, результат ПЦР, коэффициент позитивности (КП), факт приема препарата Галавит®]. Результат представлен в таблице 3. Уравнение описывает вероятность развития бессимптомных

Таблица 3. Модель логистической регрессии для оценки выраженности клинических проявлений

Показатель	Коэффициент	Статистическая значимость (<i>p</i>)
Пол	0,836	0,078
Возраст	-0,003	0,890
ПЦР	0,447	0,604
КП_АТ	0,207	<0,001
Галавит®	0,971	0,030
Константа	-3,066	0,013

Примечание. Отмечены факторы (за исключением константы), имеющие статистическую значимость ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 4: КП_АТ – коэффициент позитивности антител; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

и легких форм COVID-19; риск развития средних и тяжелых форм, соответственно, составляет разность между данной величиной и 100 %.

При исключении из данной математической модели переменных, не имеющих статистически достоверного влияния ($p > 0,05$), был получен следующий результат (табл. 4).

Уравнение регрессии будет иметь следующий вид:

$$y = \left(\frac{1}{1 + e^z} \right) \cdot 100\%, \text{ где}$$

$$z = 0,202x_1 - 0,955x_2 - 1,195, \text{ где}$$

x_1 = коэффициент КП (численное значение); x_2 = факт профилактики (да = 1, нет = 0); y = вероятность развития бессимптомных и легких клинических форм инфекции COVID-19 (%).

Для оценки риска развития средних и тяжелых клинических форм необходимо использовать выражение вида

$$y = \left(1 - \frac{1}{1 + e^z} \right).$$

Подсчет в процентах выбран для удобства интерпретации риска.

Примеры использования математической модели (на примере итогового уравнения):

- Участник имеет коэффициент КП 7,78 и не проводил профилактику.

$$Z = 0,202 \cdot 7,78 - 0,955 \cdot 0 - 1,195 = 0,37656;$$

$$e^z = 1,4573; y = 0,407.$$

Риск развития средних и тяжелых форм составляет $(1 - 0,407) \cdot 100\% = 59,3\%$.

Таблица 4. Данные модели логистической регрессии (исключены переменные, не имеющие статистической значимости)

Показатель	Коэффициент	Статистическая значимость (<i>p</i>)
КП_АТ	0,202	< 0,001
Галавит®	-0,955	0,032
Константа	-1,195	< 0,001

Примечание. Используемые переменные сохраняют свою статистическую значимость ($p < 0,05$).

Если бы участник проводил профилактику, выражения имели бы следующий вид:

$$Z = 0,202 \cdot 7,78 - 0,955 \cdot 1 - 1,195 = 1,572 - 0,955 - 1,195 = -0,578;$$

$e^z = 0,561$; для бессимптомных и легких форм $y = 0,6406$.

Риск развития средних и тяжелых форм составил бы $(1 - 0,6406) \cdot 100\% = 35,94\%$.

- Участник имеет коэффициент КП 0,35, однако проводил профилактику.

$$Z = 0,202 \cdot 0,35 - 0,955 \cdot 1 - 1,195 = -2,0793;$$

$$e^z = 0,125; y = 0,889.$$

Риск развития средних и тяжелых форм составляет $(1 - 0,889) \cdot 100\% = 11,1\%$.

Если бы участник не проводил профилактику, выражения имели бы следующий вид:

$$Z = 0,202 \cdot 0,35 - 0,955 \cdot 0 - 1,195 = -1,1243;$$

$e^z = 0,325$; для бессимптомных и легких форм $y = 0,755$.

Риск развития средних и тяжелых форм составил бы $(1 - 0,755) \cdot 100\% = 24,5\%$.

Таким образом, при расчете риска развития средних и тяжелых форм необходимо ориентироваться на количественный результат иммунологического теста и факт профилактики препаратом Галавит®.

Безопасность применения

Галавит® обладает хорошим профилем безопасности, жалоб со стороны участников исследования, принимавших препарат, не зарегистрировано.

Обсуждение

Согласно полученным результатам исследования, отраженным в табл. 1–4 и на рис. 1–3 в соответствующем разделе данной работы, можно говорить об эффективности профилактики развития средних и тяжелых форм COVID-19 среди медицинских работников «красной зоны» как в целом по выборке участников, так и в подгруппе с положительным иммунологическим тестом (см. раздел «Результаты»). Несмотря на то что в подгруппе с отрицательным иммунологическим тестом подобная эффективность статистически не подтверждена, именно участников с положительным иммунологическим тестом следует рассматривать как целевую группу, вступившую в контакт с возбудителем COVID-19 или близкородственным коронавирусом. Следовательно, можно говорить об эффективности данной профилактики в целом.

Следует отметить, что профилактика эффективна в группе с отрицательным ПЦР-тестом, однако неэффективна в группе с положительным. Данный факт может объясняться малой выборкой участников с положительным ПЦР-тестом (17 участников из 250, или 6,8% от общего числа) и недостаточной точностью метода ПЦР в сравнении с иммунологическим, что будет продемонстрировано ниже.

В свою очередь, результат иммунологического теста имеет статистически значимую связь с развитием сред-

них и тяжелых форм COVID-19, что соответствует представлению о группе с положительным иммунологическим тестом как о контактной с патогеном (в отличие от подгруппы с отрицательным тестом).

Отсутствие взаимосвязи между фактом профилактики и результатом ПЦР-теста, а также данными иммунологического исследования может свидетельствовать о том, что профилактика не предотвращает контакт с вирусом и заражение, имея другую цель – предотвращение развития именно средних и тяжелых форм в случаях, когда заражение происходит.

Также заслуживает внимания выявленная в ходе исследования проблема расхождения частоты положительного ПЦР-теста на COVID-19 и уровня антител, превышающего пороговый – 17 (6,8 % от общего числа участников) и 35 (14,0 %) соответственно. Если принять результат иммунологического исследования за эталон показателя заболеваемости COVID-19, то количество истинно положительных случаев (ПЦР+ АТ+) составит суммарно по двум группам 5 участников, истинно отрицательных (ПЦР- АТ-) – 117, ложноположительных (ПЦР+ АТ-) – 6, ложноотрицательных (ПЦР- АТ+) – 30 (обозначения и данные аналогичны табл. 1.) Подобный результат свидетельствует о серьезных расхождениях в точности ПЦР-тестирования и иммунологического исследования. Так как положительный иммунологический тест целесообразно расценивать как следствие контакта с рассматриваемым вирусом, то истинная точность ПЦР-исследования мазка требует пристального изучения. Среди возможных причин снижения точности ПЦР можно назвать следующие:

- недостаточная на момент исследования точность ПЦР-тест-систем;
- недостаточное содержание в материале (мазке) вирусных частиц;
- нарушение техники взятия пробы, в том числе со стороны пациента (участника);
- низкая устойчивость вирионов в мазке при транспортировке.

При этом соответствие высокого уровня антител и клинических проявлений средней и тяжелой степени значительно выше: в рамках исследования выявлены 42 (16,8 %) участника из 250, имевших указанные клинические проявления и прошедших иммунологическое исследование; положительный иммунологический результат зарегистрирован у 35 (14,0 %) участников из 250. Соотношение данных параметров косвенно свидетельствует о более высокой точности измерения уровня антител, чем теста ПЦР, относительно тяжести состояния участника.

В подтверждение данной точки зрения был проведен анализ с помощью ROC-кривых (см. рис. 3). Площадь под ROC-кривой была выбрана в качестве наиболее наглядного и точного параметра для оценки точности метода. Иммунологический анализ отличается более высокой точностью, чем ПЦР, что подтверждает большая площадь под ROC-кривой: 0,629 против 0,554 у ПЦР в основной группе и 0,711 против 0,521 в группе сравнения. Для удобства интерпретации стоит отметить, что площадь под кривой в 0,5 эквивалентна 50 % чувстви-

тельности и 50 % специфичности, другими словами – полностью случайному результату. 100 % чувствительность и специфичность соответствуют площади в 1,0. В целом иммунологический тест на данном этапе превосходит ПЦР в точности.

Также видно, что в основной группе для иммунологического теста площадь под кривой ниже, чем в группе сравнения (0,629 против 0,711), что говорит о худшей взаимосвязи иммунологического теста с развитием средних и тяжелых клинических проявлений. Это может объясняться более редким (менее характерным) развитием таких форм при приеме препарата даже на фоне высоких значений КП, что также подтверждает эффективность профилактики.

Полученное в ходе вычислений методом линейной регрессии уравнение предлагается к применению на практике в качестве самостоятельного вычислительного инструмента для оценки риска развития средних и тяжелых форм COVID-19. При потенциальном увеличении выборки участников (например, при участии других медицинских организаций) коэффициенты уравнения могут быть уточнены.

Сопоставление полученных результатов с имеющимися в литературе данными в настоящий момент достаточно проблематично, что объясняется несколькими причинами. Так, COVID-19 – заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, – с научной точки зрения является достаточно новым. Несмотря на его активное изучение, в настоящий момент значительное количество исследований находится на этапе подготовки (сбор данных, написание, рецензирование и т. п.). Опубликованные в настоящее время работы представляют собой прежде всего клинические рекомендации по общей профилактике, диагностике и лечению заболевания [32, 33]. Вспышки иных респираторных заболеваний коронавирусной этиологии (тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром) имели крайне низкое медицинское значение для общественного здоровья в России, по причине чего их профилактика рассматриваемым препаратом не исследовалась.

Отдельно следует сказать о малой изученности профилактики COVID-19 иммуномодуляторами. В силу научной новизны самого заболевания подобная информация на момент написания данной работы еще не опубликована. Иммуномодулирующее действие препарата Галавит® при иных инфекционных респираторных заболеваниях ранее изучалось, но в условиях инфицирования иными типами вирусов (пример – вирусом гриппа). Кроме того, на момент написания данной работы не опубликовано результатов, сопоставимых по целям и эффективности аминоксидрофталазиндионом натрия (Галавит®), освещающих вопросы профилактики именно коронавирусной инфекции, приводящей к развитию COVID-19. Также пока не представлены результаты работ, посвященных профилактике данной инфекции именно среди медицинских работников, выполняющих свои обязанности в «красной зоне» и, соответственно, подверженных сравнительно высокой вирусной нагрузке.

К одной из наиболее ранних работ относится публикация Т.В. Сологуб и О.Ю. Осинцев, посвященная вопросам профилактики гриппа [34]. Эффективность изучали на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России в эпидсезон 2009 г. В исследование включены 45 пациентов (средний возраст $25,1 \pm 1,3$ года). По данным авторов, было показано положительное влияние препарата на динамику клинического состояния пациентов (в том числе катарального синдрома и проявления интоксикации) и нормализацию лабораторных показателей крови (уровень лейкоцитов, СОЭ, выраженность палочкоядерного сдвига, показатели тиол-дисульфидного равновесия). В рамках продолжения исследования в 2011 г. (результаты описаны в той же публикации) приведена следующая частота заболеваемости гриппом и ОРВИ среди детей 12–17 лет: в группе сравнения – 4,9 %; в основной группе при вакцинации против вируса гриппа до начала иммунопрофилактики – 9,2 %; в основной группе при вакцинации после начала иммунопрофилактики – 0 %.

К настоящему времени в литературе имеются данные, что иммуномодулирующее действие аминокислоты глицил-L-глютаминат натрия (Галавит®) проявляется не только регуляцией активности Т-лимфоцитов и коррекцией фагоцитарной активности нейтрофилов при ее исходном дефиците, но также опосредованно, через модулирование метаболической активности клеточных мишеней регуляцией продукции главных провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 противовоспалительным и антиоксидантным действием [35–37]. Иммуномодулирующее действие аминокислоты глицил-L-глютаминат натрия (Галавит®) направлено в том числе на предотвращение вероятного избыточного выделения цитокинов, в ряде случаев обозначаемого термином

«цитокиновый шторм». Так как для COVID-19 наличие подобного «цитокинового шторма» показано, и он считается одним из наиболее важных факторов, определяющих тяжесть течения инфекции [38, 39], профилактику указанным препаратом можно считать патогенетически обоснованной.

Выводы

1. Профилактика препаратом Галавит® в условиях повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 статистически достоверно снижает риск развития средних и тяжелых форм заболевания COVID-19.

2. Эффективность профилактики препаратом Галавит® не зависит от пола участника; профилактика не влияет на результат ПЦР-исследования.

3. Профилактика препаратом Галавит® не влияет на выраженность иммунного ответа, оцениваемую по повышению концентрации IgG-антител.

4. Статистическую значимость при расчете вероятности развития клинических проявлений средней и тяжелой степени среди переменных имеют только результат иммунологического исследования (отражающий факт контакта с вирусом) и факт проведения профилактики препаратом Галавит®.

5. Иммунологическое исследование в отношении COVID-19 обладает лучшей точностью и соответствием развитию средних и тяжелых форм, чем ПЦР-исследование.

Вклад авторов

Главный исследователь, итоговая редакция статьи – Колесов С.В.; сбор данных, статистическая обработка, написание статьи – Горбатюк Д.С.; сбор и систематизация данных – Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю.

Литература

1. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York : Springer, 2015: 1–23.
2. Weiss S.R., Leibowitz J. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research*. Academic Press, 2011: 85–164.
3. Chan J.F.W., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the «knowns» and «unknowns». *J. Formos. Med. Assoc.* 2013; 112: 372–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.05.010>
4. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I., Hui D.S.C., Yuen K.Y. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: 327–47. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>
5. Raoult D., Zumla A., Locatelli F., Ippolito G., Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020; 4: 66–75. DOI: <https://doi.org/10.15698/cst2020.04.216>
6. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; Mar 11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Cheng Z.J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection.* 2020; Feb 18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
8. Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; Feb 24. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
9. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 929–36. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
10. Lee P.I., Hu Y., Chen P., Huang Y., Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; Feb 25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
11. Huang W.H., Teng L.C., Yeh T.K., Chen Y.J., Lo W.J., Wu M.J. 2019 Novel coronavirus disease (COVID-19) in Taiwan: reports of two cases from Wuhan, China. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 481–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.009>
12. Burke R.M., Midgley C.M., Dratch A., Fenstersheib M., Haupt T., Holshue M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 – United States, January–February 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (9): 245–6. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6909e1>
13. Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Pathogens.* 2020; 9 (4): 297. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040297>
14. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 [Electronic

resource]. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; May 15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>

15. Li H., Liu Z., Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *Cell. Mol. Med.* 2020; 24: 6558–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>

16. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

17. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119: 670–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>

18. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361: 1767–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)

19. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 397: 507–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

20. Lee P.I., Hsueh P.R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 365–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.001>

21. Боквинова Т.Н., Багирова В.Л., Черникова Е.П. Новый препарат галавит: методы анализа и стандартизации. *Фарматека.* 1999; 2: 53–5.

22. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора галавит. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (3): 95–9.

23. Латышева Т.В., Щербакова О.В. Клинические аспекты использования отечественного иммуномодулятора Галавита. *Фарматека.* 2004; 7: 51–4.

24. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008; 6: 100–1.

25. Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Михайлова М.Д., Земскова В.А., Добросоцких Г.В. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2020; 2: 81–9.

26. Борщук Е.Л., Попов Ю.Н., Саньков А.Н. Анализ иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке. *Известия ОГАУ.* 2016; 3: 218–21.

27. Лусс Л.В., Мартынов-Радушинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? *Медицинский совет.* 2014; 2: 40–5.

28. Свиридова С.П., Нехаев И.В., Сытов А.В., Николаева Е.В., Блиндарь В.Н., Боровкова Н.В., Ломидзе С.Ф., Климанов И.А. Перооперационная иммунотерапия в условиях гиперкатаболизма у онкохирургических больных. *Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина.* 2008; 3: 51–6.

29. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Гене Г.П., Щепеляев Д.О., Израйлов Р.Е. Роль имму-

номодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004; 3: 87–92.

30. Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Соловьев С.С., Матякин Е.Г., Кадагидзе З.Г. Влияние галавита на фагоцитарную активность клеточного иммунитета у онкологических больных. *Российский биотерапевтический журнал.* 2012; 2: 61–5.

31. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист.* 2012; 2: 76–80.

32. Временные методические рекомендации Минздрава РФ: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения: 15.08.2020)

33. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., Глазырина А.А., Гордеева О.Б., Дьяконова Е.Ю., Жолобова Е.С., Заболотский Д.В., Зверева Н.Н., Зеленкова И.В., Иванов Д.О., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Коновалов И.В., Крючко Д.С., Куличенко Т.В., Курбанова С.Х., Левина Ю.Г., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Петрайкина Е.Е., Петренко Ю.В., Петрова Н.В., Прометной Д.В., Пшенисннов К.В., Ревуленков Г.В., Ртищев А.Ю., Русинова Д.С., Сайфуллин М.А., Сайфуллин Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Тепаев Р.Ф., Усков А.Н., Федосеев М.В., Фисенко А.П., Харьков А.В., Эфендиева К.Е., Яковлев А.В. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (3): 187–212. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>

34. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *Русский медицинский журнал.* 2013; 2 (3): 144–6.

35. Сологуб Т.В., Семеняко Н.А. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С с включением отечественного иммуномодулирующего препарата Галавит. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова.* 2009; 1 (30): 167–71.

36. Гришина Т.Н., Кузьмина Е.Г., Захарова Н.С. Иммуномодулирующие свойства препарата Галавит (клиническое использование и механизмы действия). В кн: *Сборник статей «Галавит».* Москва; 2002: 6–15.

37. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит». *Российский аллергологический журнал.* 2004; 1: 77–81.

38. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология.* 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18>

39. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020). *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (3). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2121>

■ References

1. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols.* New York: Springer, 2015: 1–23.

2. Weiss S.R., Leibowitz J. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research.* Academic Press, 2011: 85–164.

3. Chan J.F.W., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: the «knowns» and «unknowns». *J. Formos. Med. Assoc.* 2013; 112: 372–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.05.010>

4. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I., Hui D.S.C., Yuen K.Y. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: 327–47. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

5. Raoult D., Zumla A., Locatelli F., Ippolito G., Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020; 4: 66–75. DOI: <https://doi.org/10.15698/cst2020.04.216>

6. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; Mar 11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

7. Cheng Z.J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection.* 2020; Feb 18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>

8. Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; Feb 24. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

9. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 929–36. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

10. Lee P.I., Hu Y., Chen P., Huang Y., Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; Feb 25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
11. Huang W.H., Teng L.C., Yeh T.K., Chen Y.J., Lo W.J., Wu M.J. 2019 Novel coronavirus disease (COVID-19) in Taiwan: reports of two cases from Wuhan, China. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 481–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.009>
12. Burke R.M., Midgley C.M., Dratch A., Fenstersheib M., Haupt T., Holshue M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 – United States, January–February 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (9): 245–6. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6909e1>
13. Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Pathogens.* 2020; 9 (4): 297. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040297>
14. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 [Electronic resource]. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; May 15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
15. Li H., Liu Z., Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *Cell. Mol. Med.* 2020; 24: 6558–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
16. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
17. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119: 670–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
18. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361: 1767–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
19. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 397: 507–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
20. Lee P.I., Hsueh P.R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53: 365–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.001>
21. Bokovikova T.N., Bagirova V.L., Chernikova E.P. New drug Galavit: methods of analysis and standartization. *Farmateka.* 1999; (2): 53–5. (in Russian)
22. Latysheva T.V., Setdikova N.H., Man'ko K.S. Secondary immunodeficits. Possibilities of using new immunomodulator Galavit. *Tsitokiny i vospalenie.* 2005; 4 (3): 95–9. (in Russian)
23. Latysheva T.V., Shcherbakova O.V. Clinical aspects of using immunomodulatory drug Galavit, developed in Russia. *Farmateka.* 2004; 7: 51–4. (in Russian)
24. Rumyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. Effectiveness of Galavit at treating children after 6 years of age with often and long-term infections. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2008; (6): 100–1. (in Russian)
25. Dyadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Mihaylova M.D., Zemskova V.A., Dobrosotskikh G.V. Perspectives of immunotherapy of purulent diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie.* 2020; 2: 81–9. (in Russian)
26. Borshchuk E.L., Popov Yu.N., San'kov A.N. Analysis of immunomodulate drugs at pharmaceutical market. *Izvestiya OGAU.* 2016; 3: 218–21. (in Russian)
27. Luss L.V., Martynov-Radushinskiy A.A. Secondary immunodeficit. Do we need immunomodulatory drugs at all cases? *Meditsinskiy sovet.* 2014; 2: 40–5. (in Russian)
28. Sviridova S.P., Nekhaev I.V., Sytov A.V., Nikolaeva E.V., Blindar' V.N., Borovkova N.V., Lomidze S.F., Klimanov I.A. Perioperative immunocorrection at the circumstances of hypercatabolism at oncological patients. *Vestnik RONTs imeni N.N. Blokhina.* 2008; 3: 51–6. (in Russian)
29. Korobkova L.I., Vel'sher L.Z., Germanov A.B., Grishina T.I., Stanulis A.I., Gene G.P., Shchepelyaev D.O., Izrailov R.E. Role of immunomodulatory drug Galavit in oncological and surgical practice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2004; 3: 87–92. (in Russian)
30. Ciklauri V.T., Zabolotina T.N., Korotkova O.V., Solov'ev S.S., Matyakin E.G., Kadagidze Z.G. Effect of Galavit at phagocytic activity of immune cells in oncological patients. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2012; 2: 61–5. (in Russian)
31. Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Use of immunomodulatory drug Galavit in complex therapy of influenza. *Klinitsist.* 2012; 2: 76–80. (in Russian)
32. Temporary clinical guideline of Ministry of Health of Russian Federation: diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russian Federation. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (date of access August 15, 2020) (in Russian)
33. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., D'yakonova E.Yu., Zholobova E.S., Zabolotskiy D.V., Zvereva N.N., Zelenkova I.V., Ivanov D.O., Kaytukova E.V., Karkashadze G.A., Konovalov I.V., Kryuchko D.S., Kulichenko T.V., Kurbanov S.H., Levina Yu.G., Lobzin Yu.V., Mazankova L.N., Margieva T.V., Namazova-Baranova L.S., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Petryaykina E.E., Petrenko Yu.V., Petrova N.V., Prometnoy D.V., Pshenishov K.V., Revunenkov G.V., Rtishchev A. Yu., Rusinova D.S., Sayfullin M.A., Sayfullin R.F., Selimzyanova L.R., Tatchenko V.K., Tepaev R.F., Uskov A.N., Fedoseenko M.V., Fisenko A.P., Khar'kin A.V., Efendieva K.E., Yakovlev A.V. Aspects of clinical manifestation and treatment of COVID-19 disease in children. Version 2. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (3): 187–212. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123> (in Russian)
34. Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Immunomodulatory drugs in complex therapy of acute respiratory viral infection: possibilities of use of Galavit. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 2 (3): 144–6. (in Russian)
35. Sologub T.V., Semenyako N.A. New possibilities of antiviral therapy of chronic C hepatitis with including of immunomodulatory drug Galavit, developed in Russia. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.I. Mechnikova.* 2009; 1 (30): 167–71. (in Russian)
36. Grishina T.N., Kuz'mina E.G., Zahkarova N.S. Immunomodulatory abilities of Galavit (clinical use and effect mechanisms). In: *Collected Papers «Galavit».* Moscow; 2002: 6–15. (in Russian)
37. Latysheva T.V., Shcherbakova O.A. New possibilities of target immunological correction at the example of immunomodulatory drug Galavit, developed in Russia. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2004; 1: 77–81. (in Russian)
38. Pashchenkov M.V., Khaitov M.R. Immune response against epidemical coronaviruses. *Immunologiya.* 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18> (in Russian)
39. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 coronavirus infection in children: state at the time of June 2020. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (3). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2121> (in Russian)

Сведения об авторах

Колесов Сергей Васильевич – д.м.н., проф., зав. отделением патологии позвоночника ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: dr-kolesov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Горбатьюк Дмитрий Сергеевич – врач травматолог-ортопед научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: dr-gorbatyuk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Authors' information

Sergey V. Kolesov – MD, Prof., Head of Spine Pathology Department of N.N. Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: dr-kolesov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9657-8584>

Dmitry S. Gorbatyuk – Orthopedic Surgeon of Research Organizing Department of N.N. Priorov Central Institute for Trauma and

рова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: naddis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8938-2321>

Пантелеев Андрей Андреевич – к.м.н., врач травматолог-ортопед отделения патологии позвоночника ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: apanteleyev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1198-1874>

Бернакевич Алексей Игоревич – д.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, врач-трансфузиолог ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0001-5793-6369>

Уколов Константин Юрьевич – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реаниматологии и анестезиологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0002-5479-3208>

Orthopedics of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: naddis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8938-2321>

Andrey A. Panteleyev – PhD, Orthopedic Surgeon of Spine Pathology Department of N.N. Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: apanteleyev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1198-1874>

Alexey I. Bernakevich – MD, Transfusiologist, Head of Clinical Diagnostics Laboratory of N.N. Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5793-6369>

Konstantin Yu. Ukolov – PhD, Anesthesiologist-Reanimatologist of Anesthesiology and Reanimatology Department of N.N. Priorov Central Institute for Trauma and Orthopedics of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-5479-3208>

Электронное репринтное издание
Количество скачиваний 5000.
Подготовлено 29.01.2021.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07
www.geotar.ru