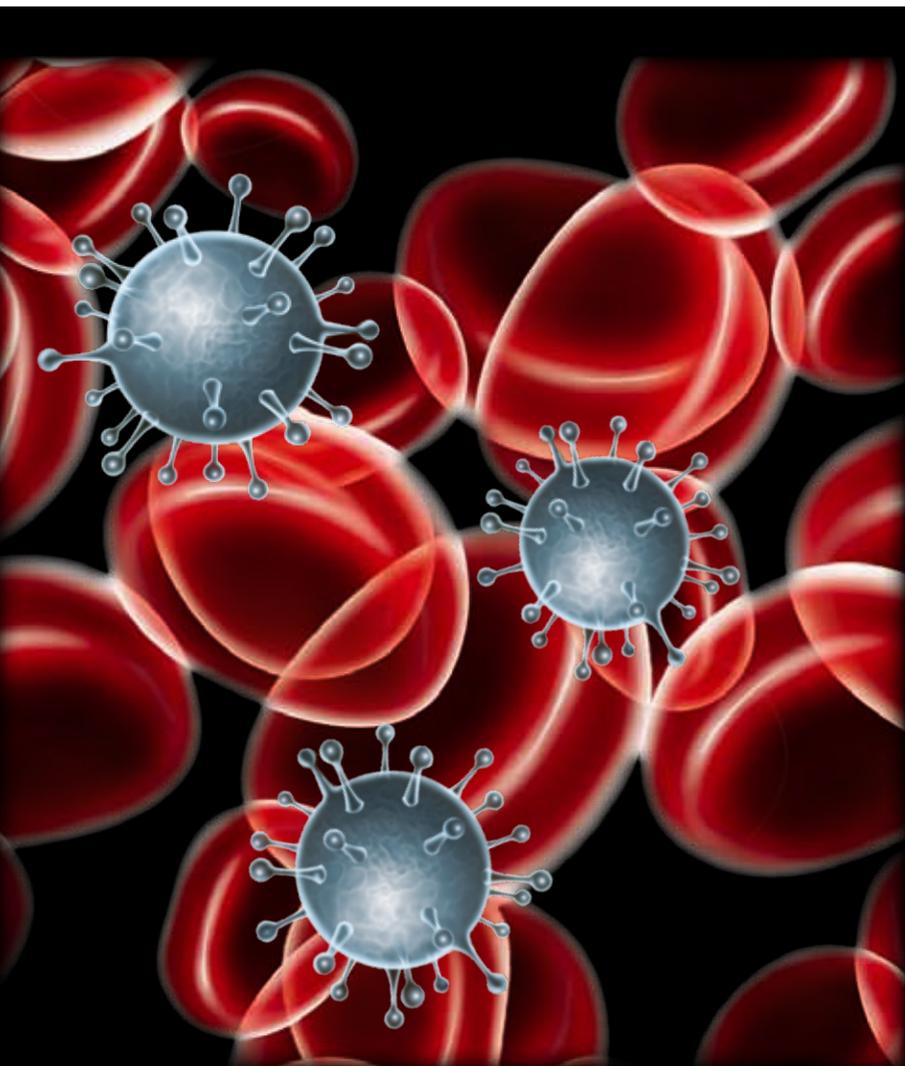


ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ



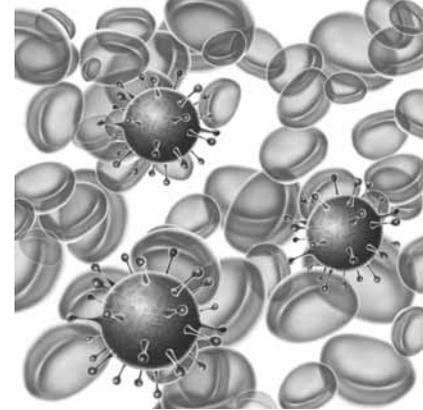
Колесов С.В., Можейко М.Е.,
Труфанов Г.С., Горбатюк Д.С.

Профилактика коронавирусной
инфекции COVID-19
аминодигидрофталазиндионом
натрия (Галавит®) у медицинских
работников «красной зоны»:
результаты многоцентрового
наблюдательного исследования



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»





Профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинских работников «красной зоны»: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

Колесов С.В.¹,
Можейко М.Е.²,
Труфанов Г.С.³,
Горбатюк Д.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127299, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн – международный центр по проблемам пожилых людей “Здоровое долголетие”» Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, 150047, г. Ярославль, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Клиническая больница Святителя Луки, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Медработники COVID-стационаров относятся к группе высокого риска заражения SARS-CoV-2. Препарат аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®) отнесен к группе иммуномодулирующих и противовоспалительных средств. Показано, что аминодигидрофталазиндион натрия эффективен при профилактике острых респираторных инфекций, заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов бактериальной и вирусной этиологии.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при применении препарата аминодигидрофталазиндиона натрия сотрудниками медицинских учреждений, работающими в «красной зоне».

Материал и методы. Проведено многоцентровое проспективно-ретроспективное наблюдательное сравнительное нерандомизированное исследование среди медработников «красной зоны». В исследование включены 428 человек: группа наблюдения – медработники, принимавшие аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®) с профилактической целью ($n=214$), и группа контроля ($n=214$). Время наблюдения за участниками или период сбора ретроспективных данных в исследовании составлял 30 дней. Проанализированы результаты тестов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определения антител к SARS-CoV-2, оценен клинический статус (заболевание COVID-19 в любой форме).

Использованы методы описательной статистики и критерий χ^2 Пирсона. Рассчитаны отношение рисков и шансов, 95% доверительные интервалы (ДИ) к ним. С помощью логистической регрессии проанализировано влияние потенциальных конфаундинг-факторов (возраст, пол, место работы в учреждении, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний) на клинический статус. Анализ проведен непараметрическим методом отбора подобного по коэффициенту склонности (propensity score matching). Для статистической обработки использовали пакет программ Stata/IC 14.2 for Windows.

Ключевые слова:
аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®);
коронавирусная инфекция COVID-19;
профилактика;
медицинские работники

Результаты и обсуждение. Материалы наблюдательного исследования описывают риск и шанс заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у медработников учреждений, которые работают в «красной зоне», с учетом профилактического приема аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®).

В течение срока наблюдения в группе медработников, принимавших аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®) с профилактической целью, отрицательный результат ПЦР-теста имели 205 (95,8%) человек, а в группе контроля – 194 (90,7%), $\chi^2=4,48$, $p=0,034$. Риск положительного статуса по ПЦР в течение 30 дней в профилактической группе составлял 0,04, а в контрольной группе 0,09. Разница рисков равна -0,05 (95% ДИ от -0,099 до -0,004). Скорректированное отношение шансов с помощью множественной логистической регрессии – 0,41 (95% ДИ 0,18–0,93).

Нежелательных явлений в процессе профилактического приема аминодигидрофталазиндиона натрия в течение 30 дней не наблюдалось.

Заключение. Профилактический прием препарата Галавит® в таблетированной форме в дозе 50–100 мг/сут сотрудниками медицинских учреждений, оказывающими медицинскую помощь пациентам с COVID-19, статистически достоверно снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и более чем в 2 раза увеличивает шансы не заболеть новой коронавирусной инфекцией. Прием препарата Галавит® длительным курсом до 30 дней в дозе 50–100 мг хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений.

Финансирование. Спонсором наблюдательного исследования являлось ООО «Сэлвим», держатель регистрационного удостоверения лекарственного средства аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®). Официальным представителем спонсора в данном исследовании было ООО «Викторияфарм».

Конфликт интересов. Исследователи получали гранты в рамках договора с медицинским учреждением на сбор материала в рамках данного исследования от компании ООО «Сэлвим».

Для цитирования: Колесов С.В., Можейко М.Е., Труфанов Г.С., Горбатюк Д.С. Профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинских работников «красной зоны»: результаты многоцентрового наблюдательного исследования // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 1.

Статья поступила в редакцию 18.10.2021. Принята в печать 24.01.2022.

Prevention of COVID-19 coronavirus infection with aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) in medical staff of the “red zone”: results of the multicenter observational study

Kolesov S.V.¹,
Mozheyko M.E.²,
Trufanov G.S.³,
Gorbatyuk D.S.¹

¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 127299, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl Regional Clinical Hospital of War Veterans – The International Center for the Problems of the Elderly “Healthy Longevity”, 150047, Yaroslavl, Russian Federation

³ Clinical Hospital of Saint Luke, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

COVID-hospital healthcare workers belong to a high-risk SARS-CoV-2 infection. The aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) belongs to the group of immunomodulatory and anti-inflammatory drugs. It has been shown that aminodihydrophthalazinedione sodium is effective in the prevention of acute respiratory infections, respiratory tract diseases and ENT-organs of bacterial and viral etiology.

The purpose of the study. To evaluate the effectiveness and safety of immunoprophylaxis of new coronavirus infection (COVID-19) with aminodihydrophthalazinedione sodium in healthcare workers providing medical care in the “red zone”.

Material and methods. A multicenter prospective-retrospective observational comparative non-randomized study in healthcare workers providing medical care in the “red zone” was conducted. 428 participants were included in the study: the observation group – healthcare workers who administered aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) for prophylactic purposes ($n=214$), and control group ($n=214$). The observation period of the participants or the period of collecting retrospective data in the study was 30 days. The results of PCR tests and tests for antibodies to the SARS-CoV-2 were analyzed, clinical status (COVID-19 in any form) was assessed.

Descriptive statistic methods and Pearson χ^2 test were used. The risk ratios, odds ratios and 95% confidence intervals were calculated with them. The influence of potential confounding factors (age, gender, work place in clinical site, the presence or absence of concomitant disease) on the clinical status were analyzed using logistic regression. The analysis of propensity score matching was carried out. The Stata /IC 14.2 for Windows software used for statistical analysis.

Keywords:
aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®);
coronavirus infection COVID-19;
prevention;
healthcare workers

Results and discussion. Observational study results describe the risk ratios and odds ratios of infection with a new coronavirus (COVID-19) in healthcare workers providing medical care in the “red zone” considering prophylactic administration of aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®).

205 (95.8%) participants in the group of healthcare workers who took aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) for prophylactic purposes and 194 (90.7%) participants in control group had a negative PCR test during the observation period, $\chi^2=4.48$, $p=0.034$. The risk of a positive status according to the PCR test for 30 days in the preventive group was 0.04, and in the control group 0.09. The risk difference was -0.05 [95% confidence interval (CI) -0.099; -0.004]. The adjusted odds ratio using multiple logistic regression was - 0.41 (95% CI 0.18–0.93).

No adverse events were observed during the prophylactic administration of aminodihydrophthalazinedione sodium over 30 days.

Conclusion. Galavit® preventive administration in a tablet form at a dose of 50–100 mg per day by employees of medical institutions providing medical care to patients with COVID-19 significantly reduces the risk of SARS-CoV-2 infection and more than 2 times increases the chances not ill of new coronavirus infection. Galavit® administration up to 30 days at a dose of 50–100 mg was well tolerated, no adverse events were registered.

Funding. SALVIM LLC is the Sponsor of the observational study and Marketing authorization holder of the medicinal product aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®). Victoriapharm LLC is the Sponsor representative in this study.

Conflict of interest. During the study Investigators received grants under an agreement with a Clinical site for the data collection from Salvim LLC.

For citation: Kolesov S.V., Mozheyko M.E., Trufanov G.S., Gorbatyuk D.S. Prevention of COVID-19 coronavirus infection with aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) in medical staff of the “red zone”: results of the multicenter observational study. *Infezionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (1).

Received 18.10.2021. **Accepted** 24.01.2022.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. официально объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной штаммом SARS-CoV-2 [1]. По состоянию на 04.12.2021 заболеваемость в мире составила 265 256 385 человек [2]. В России на 04.12.2021 количество выявленных случаев составило 9 769 011 [3], распространение инфекции продолжается во всех регионах России.

Согласно Временным методическим рекомендациям (далее – ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 13, коронавирусы, включая SARS-CoV-2, могут вызвать у людей заболевание – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома [4]. Указывается, что для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела, кашель, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, а также ряд других симптомов [4].

Вирус SARS-CoV-2 передается преимущественно воздушно-капельным путем при условии близкого контакта [4–7], а медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный близкий контакт с зараженными COVID-19 [4]. По данным разных стран Евросоюза и США, на начало апреля 2020 г. доля заболевших новой коронавирусной инфекцией среди медицинского персонала варьировала от 9 до 26%, были случаи смерти [8, 9], в том числе и в России [10].

В мае 2020 г. ВОЗ сообщила, что 10% случаев инфицирования в некоторых странах приходится на работников здравоохранения [11]. Согласно информации Международного совета медицинских сестер, к маю 2020 г. более 260 тыс. медицинских сестер умерли от COVID-19 [12]. По официальным данным, в России с мая 2020 г. по октябрь 2021 г. новой коронавирусной инфекцией были инфицированы более 418 тыс. медработников, умерли 1126 человек [13]. Чрезмерные физические и эмоциональные нагрузки, хронический стресс в связи с опасностью заражения, с которыми сталкивается медперсонал, работающий в «красной зоне», также могут провоцировать снижение иммунитета; как следствие, возрастает восприимчивость организма к инфекции.

В первой половине 2020 г. отсутствовала специфическая иммунопрофилактика, в соответствии с ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 6 (от 28.04.2020) и 7 (от 03.06.2020), для медикаментозной профилактики COVID-19 рекомендовано применение гидроксихлорохина или мефлохина, а также интраназальное введение рекомбинантного интерферона α (ИФН- α) [14, 15]. Ввиду высокой токсичности гидроксихлорохина или мефлохина, особенно при сопутствующих заболеваниях (риск развития синдрома удлинения интервала Q–T и др.), многие медработники отказывались от их использования и применяли рекомбинантный ИФН- α . Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» была зарегистрирована в России только 11.08.2020 [16].

В этой связи для коррекции состояния скрытого иммунодефицита у медработников с целью повышения резистент-

ности к SARS-CoV-2 использовали иммуностимулирующие (иммуномодулирующие) средства, рекомендованные для профилактического применения [17–19]. Аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®) производства ООО «Сэлвим», применяемый в России с 1997 г., также относится к этой фармакотерапевтической группе [20], а таблетированные формы и ректальные суппозитории препарата имеют безрецептурный статус. Одним из показаний к назначению аминодигидрофталазиндиона натрия является его применение в комбинированной терапии в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства при острых респираторных инфекциях, заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов (в том числе при их частом рецидивировании), а также для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа [20].

Иммуномодулирующее действие аминодигидрофталазиндиона натрия связано со стимулированием функционирования моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров [21, 22]. Галавит® активирует образование антител и эндогенных интерферонов [20]. При воспалении аминодигидрофталазиндион натрия ингибирует чрезмерный синтез макрофагами провоспалительных цитокинов [20, 22]. В то же время препарат снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода и других радикальных соединений, уровень которых определяет степень воспалительных реакций и повреждение тканей [20].

Эффективность применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении была продемонстрирована у пациентов с вирусными и бактериальными заболеваниями [23–27]. Кроме того, аминодигидрофталазиндион натрия рекомендуется для профилактики острых респираторных инфекций [20, 28]. Необходимо отметить хороший профиль безопасности аминодигидрофталазиндиона натрия [23, 29].

Учитывая механизм действия аминодигидрофталазиндиона натрия, накопленный длительный опыт клинического применения для профилактики и терапии острых респираторных инфекций, заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов бактериальной и вирусной этиологии, медработники использовали и используют данный препарат при работе в очагах инфекционных болезней.

Цель работы – оценка эффективности и безопасности иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при применении препарата аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®) сотрудниками медицинских учреждений, работающими в «красной зоне».

Материал и методы

С июля по август 2020 г. проведено многоцентровое проспективно-ретроспективное наблюдательное сравнительное нерандомизированное исследование среди сотрудников медицинских учреждений, работающих в «красной зоне». Выборка формировалась путем направленного отбора, и подписание добровольного информированного согласия медработников было обязательным для участия в исследовании. В исследование были включены 428 сотрудников 3 медицинских учреждений: ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. При-

орова» Минздрава России (Москва), ГБУЗ ЯО «ЯОКГБВ – МЦ «Здоровое долголетие» (Ярославль) и СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки (Санкт-Петербург).

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; работа в медицинском учреждении, оказывающем специализированную помощь больным новой коронавирусной инфекцией (COVID-19); высокий риск заражения SARS-CoV-2; применение аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®) в таблетированной форме с целью профилактики острых респираторных инфекций, заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов вирусной этиологии по назначению врача или самостоятельно, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (для участников в профилактической группе); подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: прием других лекарственных средств для профилактики COVID-19 (гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, препараты ИФН-α); прием других иммуномодулирующих лекарственных средств с целью профилактики острых респираторных инфекций вирусной этиологии; положительный результат теста на антитела к коронавирусу COVID-19 (на момент формирования выборки); перенесенные в последние 3 мес ОРВИ с симптомами, подобными COVID-19 (температура тела выше 37,5 °С и 1 признак или более: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии <95%, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аноксия, диарея); противопоказания для применения аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®), согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению (для участников в профилактической группе).

Сформировано 2 группы: медицинские работники, получавшие аминодигидрофталазиндион натрия для профилактики (профилактическая группа, $n=214$) и не получавшие аминодигидрофталазиндион натрия для профилактики (контрольная группа, $n=214$). В профилактическую группу вошли медицинские работники, которые принимали аминодигидрофталазиндион натрия с момента начала проспективного наблюдения, и те, которые использовали его ранее – до начала исследования.

Время наблюдения за участниками, которые принимали препарат в период исследования, составило 30 дней. Срок сбора ретроспективных данных среди медицинских работников, принимавших аминодигидрофталазиндион натрия, также составил 30 дней.

Анализировали сведения, сообщенные сотрудниками медицинских учреждений и собранные врачом-исследователем: возраст, пол, место работы в учреждении (приемное, инфекционное, реанимационное отделение и др.), наличие сопутствующих заболеваний, применение схем терапии этих заболеваний, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) и тестов на антитела к SARS-CoV-2. Кроме этого, принимали во внимание суточную дозу аминодигидрофталазиндиона натрия и режим его приема. Клинический статус по заболеванию COVID-19 в конце периода наблюдения учитывали, согласно следующим категориям: «нет заражения» (отрицательный тест, симптомов нет), «бессимптомное

течение» (положительный тест), «легкая форма коронавирусной инфекции», «среднетяжелая форма коронавирусной инфекции», «тяжелая форма коронавирусной инфекции» и «другое». Категория «другое» в дальнейшем была систематизирована и разделена на несколько групп: «вышел из исследования», «положительный тест на антитела», «симптомы ОРВИ и положительный тест на антитела», «симптомы ОРВИ без положительных тестов».

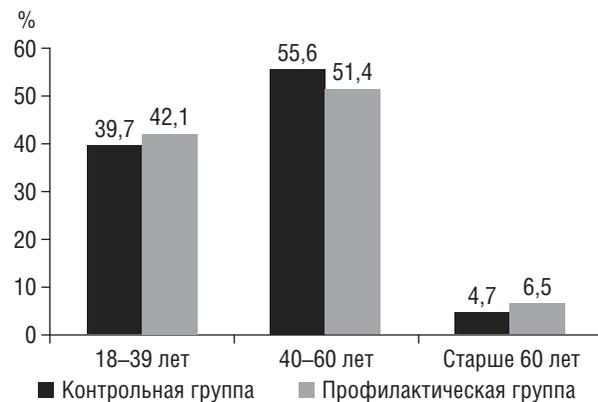
Основной задачей исследования была оценка эффективности и безопасности профилактического приема аминокислоты гидрофталазиндиона натрия медработниками, работающими в «красной зоне». Показатель эффективности – наличие или отсутствие положительного результата ПЦР-тестов к COVID-19 в течение периода наблюдения. Основная гипотеза в рамках данного исследования была сформулирована как предположение о статистической разнице между группами по показателю положительного результата ПЦР-тестов к COVID-19. Дополнительными показателями эффективности являлись дихотомические переменные (наличие или отсутствие заражения), составленные на основании результатов ПЦР-тестов (положительный/отрицательный) и результатов теста на антитела к COVID-19 (положительный/отрицательный IgM и IgG, если имелись данные) совместно, а также клинический статус по наличию или отсутствию заболевания COVID-19 на основании оценки врачей-исследователей совместно с результатами ПЦР-теста и теста на антитела. Показателем безопасности являлась частота нежелательных явлений в группе участников, принимавших аминокислоту гидрофталазиндион натрия в течение 30 дней наблюдения.

Протокол и проведение исследования было одобрено Межвузовским комитетом по этике (Москва) на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, этическим комитетом СПб ГБУЗ Клиническая больница Святого Луки (Санкт-Петербург), а также этическим комитетом ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ – МЦ Здоровое долголетие» (Ярославль). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Для анализа данных использовали методы описательной статистики и критерий χ^2 Пирсона. Были рассчитаны отношение рисков и шансов, а также 95% доверительные интервалы (ДИ) к ним. Уровень статистической значимости для сравнения групп по основному исходу был установлен на уровне 0,05. Уровень статистической значимости сравнений других исходов был приведен с описательными целями. Влияние потенциальных конфаундинг-факторов (возраст, пол, место работы в учреждении, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний) на исходы было проанализировано с помощью логистической регрессии. Проведен анализ непараметрическим методом отбора подобного по коэффициенту склонности (propensity score matching). Для статистической обработки использовали пакет программ Stata/IC 14.2 for Windows.

Результаты

В профилактическую и контрольную группу были включены по 214 участников, всего 428 медицинских работников.



Возрастной состав групп наблюдения

Все участники на момент включения имели отрицательные результаты ПЦР-тестов, из них 113 (41 в профилактической группе и 72 в контрольной группе) также имели отрицательный тест на антитела к SARS-CoV-2. В анамнезе за последние 3 мес не было случаев ОРВИ с симптомами COVID-19. В профилактической группе из исследования выбыли 2 (0,93%) участника. Причинами досрочного прекращения участия в исследовании в профилактической группе были заболевание коронавирусной инфекцией COVID-19, недоступность дальнейшего наблюдения в первом случае, рабочий отпуск и недоступность для наблюдения во втором случае. В контрольной группе из исследования выбыл 1 (0,47%) участник по причине заболевания COVID-19 и недоступности для дальнейшего наблюдения в исследовании.

Средний возраст участников в профилактической группе составил 41,46 года [стандартное отклонение (СО) 11,83; 95% ДИ 40,59–43,79], а в контрольной группе – 42,19 года (СО 11,89; 95% ДИ 39,87–43,06); статистически значимой разницы по этому показателю не было. Возрастной состав групп представлен на рисунке.

Остальные клиничко-демографические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Все участники профилактической группы принимали лекарственное средство аминокислоту гидрофталазиндион натрия, 35 (16,36%) принимали препарат в дозе 50 мг/сут, а 179 (83,64%) – в дозе 100 мг/сут. 159 (74,30%) человек принимали препарат 2 раза в сутки, а 55 (25,70%) – 4 раза в сутки.

Положительный результат ПЦР-теста в профилактической группе – у 9 (4,2%) участников и у 20 (9,3%) – в контрольной группе, в то время как 205 (95,8%) участников в профилактической группе и 194 (90,7%) в контрольной группе имели отрицательный ПЦР-тест ($\chi^2=4,48$, $p=0,034$). Проверка нулевой гипотезы выявила статистически значимую разницу между группами ($p<0,05$).

Риск положительного статуса по ПЦР-тесту в течение 30 дней в профилактической группе составлял 0,04, а в контрольной группе 0,09. Разница рисков составила -0,05 (95% ДИ -0,099; -0,004), отношение рисков 0,45 (95% ДИ 0,21–0,97), а отношение шансов (ОШ) между данными показателями составило 0,43 (95% ДИ 0,19–0,94). Скорректирован-

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения

Показатель	Группы наблюдения	
	профилактическая, абс. (%)	контрольная, абс. (%)
Мужской пол	56 (26,2)	50 (23,4)
Женский пол	158 (73,8)	164 (76,6)
Медработники приемного отделения	150 (70,1)	154 (72,0)
Медработники инфекционного отделения	150 (70,1)	154 (72,0)
Медработники реанимационного отделения	16 (7,5)	20 (9,3)
Медработники, имеющие другое место работы	23 (10,7)	15 (7,0)
Сопутствующие заболевания	49 (22,9)	14 (6,5)
Сопутствующие лекарственные препараты	30 (14,0)	13 (6,1)

ное ОШ с помощью множественной логистической регрессии было 0,41 (95% ДИ 0,18–0,93). Кроме того, фактор «мужской пол» увеличивал шансы иметь положительный ПЦР-тест – ОШ 2,39 (95% ДИ 1,09–5,23). Сравнение групп с помощью непараметрического метода отбора, подобного по коэффициенту склонности, подтвердило наличие статистически значимых различий между группами ($p=0,027$).

По дополнительному показателю эффективности по результатам ПЦР-тестов и тестов на антитела к COVID-19 (т.е. все участники, у которых был положительный ПЦР-тест и/или тест на антитела) 28 (13,08%) участников в профилактической группе и 52 (24,30%) участников в контрольной группе имели положительный результат, в то время как 186 (86,92%) участников в профилактической группе и 162 (75,70%) в контрольной группе имели отрицательный результат по данной переменной в течение периода наблюдения в исследовании.

Риск положительного исхода по данному дополнительному показателю эффективности в течение 30 дней в профилактической группе составлял 0,13, а в контрольной группе 0,24. Разница рисков составила -0,11 (95% ДИ от -0,19 до -0,04), отношение рисков 0,54 (95% ДИ 0,35–0,82), а ОШ между данными показателями составило 0,46 (95% ДИ 0,28–0,78). Скорректированное ОШ с помощью множественной логистической регрессии было 0,47 (95% ДИ 0,28–0,78). Кроме того, фактор «работа в инфекционном отделении» по сравнению с другими местами работы увеличивал шансы иметь положительный дополнительный показатель эффективности (положительный ПЦР-тест и/или тест на антитела) – ОШ 2,17 (95% ДИ 1,64–4,06), а фактор «работа в приемном отделении» по сравнению с другими местами работы уменьшала вероятность наступления данного статуса – ОШ 0,08 (95% ДИ 0,01–0,55). Сравнение групп с помощью непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности подтвердило наличие статистически значимых различий между группами, для двух вариантов анализа с инфекционным и приемным отделением уровень статистической значимости был одинаковым ($p=0,003$).

В профилактической группе с оценкой клинического статуса врачом-исследователем «нет заражения: отрицательный тест, симптомов нет» отмечено 185 (86,4%) участников, с оценкой «бессимптомное течение: положительный тест» – 20 (9,3%), с оценкой «легкая форма коронавирусной инфекции» – 5 (2,3%) и «другое» – 4 (1,9%). В контрольной группе

с оценкой клинического статуса врачом-исследователем «нет заражения: отрицательный тест, симптомов нет» было 145 (67,8%) участников, с оценкой «бессимптомное течение: положительный тест» – 14 (6,5%), «легкая форма коронавирусной инфекции» – 6 (2,8%), «среднетяжелая форма коронавирусной инфекции» – 4 (1,9%) и «другое» – 45 (21,0%).

Анализ категории «другое» с учетом систематизации и деления на группы показал, что в профилактической группе 4 участника входили в эту категорию: 1 (25,0%) – «вышел из исследования», 2 (50,0%) – имели «симптомы ОРВИ без положительных тестов» и 1 (25,0%) – «симптомы ОРВИ и положительный тест на антитела». В контрольной группе в категорию «другое» входили 45 человек, из них у 18 (40,0%) – «положительный тест на антитела», у 17 (37,8%) – «симптомы ОРВИ без положительных тестов», а у 10 (22,2%) – «симптомы ОРВИ и положительный тест на антитела».

Таким образом, положительный клинический статус по оценке врача-исследователя (наличие заболевания COVID-19), положительный ПЦР-тест и/или положительный тест на антитела к COVID-19 одновременно в профилактической группе имели 26 (12,08%) участников и 52 (24,30%) – в контрольной группе. В то же время 188 (87,85%) участников в профилактической группе и 162 (75,70%) в контрольной группе имели отрицательный результат по данному показателю эффективности в течение периода наблюдения.

Риск положительного клинического статуса и положительных лабораторных показателей по этому дополнительному показателю эффективности в течение 30 дней в профилактической группе составлял 0,12, а в контрольной группе 0,24. Разница рисков составила -0,12 (95% ДИ от -0,19 до -0,05), отношение рисков 0,5 (95% ДИ 0,32–0,77), а ОШ между данными показателями составило 0,43 (95% ДИ 0,26–0,72). Скорректированное ОШ с помощью множественной логистической регрессии было 0,47 (95% ДИ 0,26–0,72). Кроме того, фактор «работа в инфекционном отделении» по сравнению с другими местами работы увеличивала шансы иметь положительный клинический статус – ОШ 2,32 (95% ДИ 1,22–4,41), а работа в приемном отделении по сравнению с другими местами работы уменьшала вероятность наступления клинического статуса – ОШ 0,08 (95% ДИ 0,01–0,57).

Сравнение групп с помощью непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности подтвердило наличие статистически значимых различий между группами по клиническому статусу для двух вариантов анализа

Таблица 2. Частота возникновения положительного и отрицательного исхода по основному и дополнительным показателям эффективности в группах

Показатель	Группы наблюдения	
	профилактическая, абс. (%)	контрольная, абс. (%)
ПЦР-тест отрицательный	205 (95,8)	194 (90,7)
ПЦР-тест положительный	9 (4,2)	20 (9,3)
ПЦР и тест на антитела отрицательные	186 (86,9)	162 (75,7)
ПЦР и/или тест на антитела положительные	25 (13,1)	52 (24,3)
Клинический статус, ПЦР и тест на антитела отрицательные	188 (87)	162 (75,7)
Клинический статус, ПЦР и/или тест на антитела положительные	26 (12,1)	52 (24,3)

Примечание. Сравнение по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР): $\chi^2=4,48$, $p=0,034$; сравнение по результатам ПЦР и теста на антитела: $\chi^2=8,86$, $p=0,0029$; сравнение клинического статуса, ПЦР и теста на антитела: $\chi^2=10,6$, $p=0,0011$.

с факторами «работа в инфекционном отделении» и «работа в приемном отделении», уровень статистической значимости был одинаковым ($p=0,001$).

Результаты основного и дополнительных показателей эффективности по группам приведены в табл. 2.

Нежелательных явлений в процессе приема аминодигидрофталазиндиона натрия участниками профилактической группы в течение 30 дней не наблюдали.

Обсуждение

В рамках проведенного наблюдательного исследования по профилактике COVID-19 аминодигидрофталазиндиона натрия у сотрудников медицинских учреждений, работающих в «красной зоне», препарат показал профилактическую эффективность и хорошую переносимость.

Группы наблюдения были сопоставимы по демографическим показателям, но различались по наличию сопутствующих заболеваний, поэтому необходимо было использовать методы анализа и сравнения, учитывающие особенности нерандомизированного и наблюдательного характера исследования в виде логистической регрессии и непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности (propensity score). Результаты описательного статистического и одномерного анализа данных подтверждались многомерными статистическими методами. При проверке основного показателя эффективности по результатам ПЦР-теста на COVID-19 оценки с помощью теста χ^2 Пирсона было показано, что имеется статистическая разница между группами: так, уровень статистической значимости был $p=0,034$.

Интерпретация результатов показывает, что в профилактической группе риски иметь положительный результат ПЦР-теста в течение 30 дней работы в «красной зоне» ниже, чем в контрольной, на 55%. Шансы же не иметь положительный результат ПЦР-теста в профилактической группе в 2,33 раза выше, чем в контрольной группе. В целом вероятность заболевания COVID-19 в группе участников, получавших аминодигидрофталазиндион натрия, была значительно ниже, и разница между группами была статистически достоверной. Однако при интерпретации данного результата стоит соблюдать осторожность.

Во-первых, имеется широкий ДИ ОШ (95% ДИ 0,19–0,94), где истинное значение статистического параметра генеральной совокупности может находиться в полученном широ-

ком диапазоне значений с вероятностью 95%. Во-вторых, могли иметь место факторы, которые, влияя на результат, искажали его значение. Анализ множественной логистической регрессии с учетом возможных конфаундинг-факторов продемонстрировал, что шансы не достичь положительный результат ПЦР-теста в профилактической группе, практически эквивалентны начальному анализу, т.е. фактор приема аминодигидрофталазиндиона натрия носил протективный характер и снижал вероятность заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19, в то время как фактор «мужской пол» увеличивал вероятность положительного результата ПЦР-теста.

Анализ дополнительных дихотомических показателей эффективности подтвердил результаты исследования основной переменной, а также позволил уточнить ОШ и получить менее широкий ДИ ОШ. Так, для дополнительного показателя эффективности (положительного ПЦР-теста и/или теста на антитела к COVID-19) скорректированное ОШ с помощью логистической регрессии было 0,47 (95% ДИ 0,28–0,78), а работа в инфекционном отделении по сравнению с другими местами работы увеличивала шансы иметь положительный дополнительный показатель эффективности – ОШ 2,17 (95% ДИ 1,17–4,04). В то же время работа в приемном отделении по сравнению с другими местами работы уменьшала вероятность наступления данного исхода – ОШ 0,08 (95% ДИ 0,01–0,57). Практически идентичные результаты были получены и при анализе клинического статуса на основе оценки врачей-исследователей, результатов ПЦР-теста и теста на антитела.

Результаты данного наблюдательного исследования описывают риск и шанс заражения COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам в «красных зонах», т.е. имеющих непосредственный, частый и длительный контакт с зараженными пациентами. Несмотря на наблюдательный характер исследования, были предприняты все необходимые меры для обеспечения внутренней валидности исследования, т.е. доказательства того, что именно прием препарата снижал вероятность заболевания COVID-19, а не какие-либо другие факторы, в частности были использованы разные исходы для оценки результата, включены в анализ наиболее известные и характерные конфаундинг-факторы, использованы различные статистические методы, позволяющие учесть влияние конфаундингов, вычислить, оценить и сравнить статистические исходы. Был обеспечен надлежащий процесс управле-

ния данными в исследовании, позволивший получить необходимый доступ к собираемым в исследовании показателям.

Возникает вопрос, в какой мере результаты данного исследования, проведенного среди медработников «красных зон», применимы к другим людям, подверженным риску заражения SARS-CoV-2. Совершенно очевидно, что аминокислоты дигидрофалазиндиона натрия могут иметь иммунопрофилактическую эффективность и в других условиях, менее экстремальных. В связи с этим имеет смысл проведение последующих наблюдательных исследований в других группах людей и условиях для уточнения выраженности профилактического эффекта препарата.

Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно констатировать, что профилактический прием препарата Галавит® в таблетированной форме в дозе 50–100 мг/сут сотрудниками медицинских учреждений, оказывающими медицинскую помощь пациентам с COVID-19, статистически достоверно снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и более чем в 2 раза увеличивает шансы не заболеть новой коронавирусной инфекцией. Профилактический прием препарата Галавит® длительным курсом до 30 дней в дозе 50–100 мг хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колесов Сергей Васильевич (Sergei V. Kolesov) – доктор медицинских наук, 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>

Можейко Мария Евгеньевна (Mariia E. Mozheiko) – доктор медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ ЯО «ЯОКГБВ – МЦ «Здоровое долголетие», Ярославль, Российская Федерация

E-mail: mmozheiko@yandex.ru

Труфанов Георгий Сергеевич (Georgy S. Trufanov) – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: Urolog_trufanov@mail.ru

Горбатько Дмитрий Сергеевич (Dmitry S. Gorbatyuk) – врач – травматолог-ортопед научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: naddis@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8938-2321>

ЛИТЕРАТУРА

1. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020. Всемирная организация здравоохранения (11 марта 2020 г.) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> (дата обращения: 17.10.2021)
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 17.10.2021)
3. Оперативные данные веб-сайта Стопкоронавирус.рф [Электронный ресурс]. URL: <https://стопкоронавирус.рф/information/> (дата обращения: 17.10.2021)
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021) [Электронный ресурс]. URL: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 17.10.2021)
5. Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options // Pathogens. 2020. Vol. 9, N 4. P. 297. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040297>
6. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020. Vol. 54, N 1. P. 12–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
7. Li H., Liu Z., Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months // Cell. Mol. Med. 2020. Vol. 24, N 12. P. 6558–6570. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update 8 April 2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf> (дата обращения: 17.10.2021)
9. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020. Vol. 69. P. 477–481. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e6.htm> (дата обращения: 17.10.2021)
10. Список врачей, медсестер, санитарок, лаборантов и других медицинских работников, погибших во время пандемии COVID-19 [Электронный ресурс]. URL: <https://sites.google.com/view/covid-memory/home> (дата обращения: 17.10.2021)
11. What's needed now to protect health workers: WHO COVID-19 briefing. World Economic Forum. 13 May 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/10-april-who-briefing-health-workers-covid-19-ppe-training/> (дата обращения: 17.10.2021)
12. 90,000 healthcare workers infected with COVID-19: 06 May 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.aa.com.tr/en/europe/90-000-healthcare-workers-infected-with-covid-19-icn/1831765> (дата обращения: 17.10.2021)
13. <https://vrachirf.ru/company-announce-single/99368> (дата обращения: 04.12.2021)
14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
16. Регистрационное удостоверение ЛП-006395. Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2cc2e445-df91-4e62-96c6-16f73998b026&t= (дата обращения: 17.10.2021)
17. Myasnikov A.L. et al. Efficacy of interferon gamma in the prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): Results of a prospective controlled trial // International Journal of Biomedicine. 2020. Vol. 10, N 3. P. 182–188. DOI: [http://dx.doi.org/10.21103/Article10\(3\)_OA1](http://dx.doi.org/10.21103/Article10(3)_OA1)
18. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Перевощикова Н.К., Царькова С.А., Пивовар О.И., Климова И.И. Опыт профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинских работников // Терапия. 2020. Т. 6. С. 93–102. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.93-102>
19. Колесов С.В., Горбатько Д.С., Пантелева А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминокислоты дигидрофалазиндиона натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны» // Иммунология. 2020. Т. 41, № 6. С. 527–539. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539>
20. Регистрационное удостоверение ЛСР-008746/09. Галавит® (аминокислоты дигидрофалазиндиона натрия). [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d6ba787-359a-47c1-b001-7e10c7e9091f&t= (дата обращения: 17.10.2021)
21. Божовикова Т.Н., Багирова В.А., Черникова Е.П. Новый препарат галавит: методы анализа и стандартизации // Фарматека. 1999. № 2. С. 53–55.
22. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора галавит // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 3. С. 95–99.
23. 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. С. 100–101.
24. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата галавит в комплексной терапии гриппа // Клиницист. 2012. № 2. С. 76–80.
25. Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Михайлова М.Д., Земскова В.А., Добросоких Г.В. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. № 2. С. 81–89.

26. Свиридова С.П., Нехаев И.В., Сытов А.В., Николаева Е.В., Блиндарь В.Н., Боровкова Н.В. и др. Периоперационная иммунокоррекция в условиях гиперкатаболизма у онкохирургических больных // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина. 2008. Т. 3. С. 51–56.
27. 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. С. 61–65.

28. Трухан Д.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 3. С. 296–303. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200839>
29. Латышева Т.В., Щербак О.В. Клинические аспекты использования отечественного иммуномодулятора Галавита // Фарматека. 2004. № 7. С. 51–54.

REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> (data access 17 October 2021)
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (data access 17 October 2021)
3. Operation data of web-site Стронкованавирус.рф. (in Russian) Available at: <https://стронкованавирус.рф/information> (data access 17 October 2021)
4. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). Available at: <https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (data access 17 October 2021)
5. 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>
6. Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 54 (1): 12–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
7. 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 (12): 6558–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update 8 April 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf> (data access 17 October 2021)
9. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 477–81. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e6.htm> (data access 17 October 2021)
10. A list of doctors, nurses, laboratory assistants and other medical workers who died during the COVID pandemic. Available at: <https://sites.google.com/view/covid-memory/home> (data access 17 October 2021)
11. What's needed now to protect health workers: WHO COVID-19 briefing. World Economic Forum. 13 May 2020. Available at: <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/10-april-who-briefing-health-workers-covid-19-ppe-training> (data access 17 October 2021)
12. 90,000 healthcare workers infected with COVID-19: 06 May 2020. Available at: <https://www.aa.com.tr/en/europe/90-000-healthcare-workers-infected-with-covid-19-icn/1831765> (data access 17 October 2021).
13. <https://vrachirf.ru/company-announce-single/99368> (data access 4 December 2021)
14. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (data access 17 October 2021)
15. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf (data access 17 October 2021)
16. Registration certificate LP-006395. Gam-COVID-Vac Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2cc2e445-df91-4e62-96c6-16f73998b026&t="](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2cc2e445-df91-4e62-96c6-16f73998b026&t=) (data access 17 October 2021)
17. Myasnikov A.L., et al. Efficacy of interferon gamma in the prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): Results of a prospective controlled trial. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10 (3): 182–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.21103/Article10\(3\)_0A1](http://dx.doi.org/10.21103/Article10(3)_0A1)
18. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Perevoshchikova N.K., Tsarkova S.A., Pivovarov O.I., Klimova I.I. Experience of prevention of new coronavirus infection (COVID-19) from medical professionals. *Terapiya [Therapy]*. 2020; 6: 93–102. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.93-102> (in Russian)
19. 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". *Immunologiya [Immunology]*. 2020; 41 (6): 527–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539> (in Russian)
20. Registration certificate LSR-008746/09. Galavit® (sodium aminodihydrophthalazinedione). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d6ba787-359a-47c1-b001-7e10c7e9091f&t="](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d6ba787-359a-47c1-b001-7e10c7e9091f&t=) (data access 17 October 2021).
21. Bokovikova T.N., Bagirova V.L., Chernikova E.P. The new drug galavit: methods of analysis and standardization. *Farmateka [Pharmateca]*. 1999; 2: 53–5. (in Russian)
22. Latsheva T.V., Setdikova N.H., Manko K.S. Secondary immunodeficiency. Possibilities of using the domestic immunomodulator galavit. *Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation]*. 2005; 4 (3): 95–9. (in Russian)
23. Rumyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. The effectiveness of the drug Galavit in frequently and long-term ill children older than 6 years. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2008; 6: 100–1. (in Russian)
24. Sologub T.V., Osinovets O.Yu. The use of the immunomodulating drug galavit in the complex therapy of influenza. *Klinitsist [Clinician]*. 2012; 2: 76–80. (in Russian)
25. Dyadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Mikhailova M.D., Zemskova V.A., Dobrosotskiikh G.V. Prospects of immunotherapy of purulent-inflammatory diseases. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies]*. Electronic edition. 2020; 2: 81–9. (in Russian)
26. Свиридова С.П., Нехаев И.В., Сытов А.В., Николаева Е.В., Блиндарь В.Н., Боровкова Н.В., et al. Perioperative immunocorrection in conditions of hypercatabolism in oncosurgical patients. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008; 3: 51–6. (in Russian)
27. Tsiklauri V.T., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Soloviev S.S., Matyakin E.G., Kadagidze Z.G. The effect of Galavit on the phagocytic activity of cellular immunity in cancer patients. *Rossiyskiy bioterapevicheskiy zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]*. 2012; 2: 61–5. (in Russian)
28. Трухан Д.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: [10.26442/20751753.2021.3.200839](https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200839) (in Russian)
29. Latsheva T.V., Shcherbakova O.V. Clinical aspects of the use of the domestic immunomodulator Galavit. *Farmateka [Pharmateca]*. 2004; 7: 51–4. (in Russian)

Препринтное издание.

Подписано в печать 00.00.2022.

Формат 60×90 1/8, Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 1. Тираж 9000 экз.

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга»:

117105, Москва, Варшавское ш., 28А

Заказ №

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.

Телефон (495) 921-39-07, www.geotar.ru