

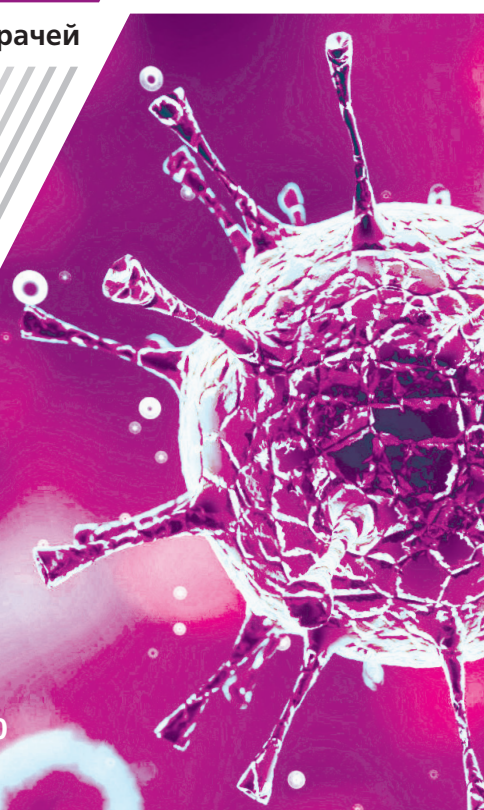
Российское респираторное общество  
Союз педиатров России  
Евро-азиатское общество по инфекционным болезням  
Ассоциация детских инфекционистов  
Независимый экспертный совет по вопросам иммунопрофилактики  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
им. И.И. Мечникова»

# ПРИОРИТЕТНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ SARS-COV-2 И ПОСЛЕ ЕЕ ЗАВЕРШЕНИЯ

Под редакцией  
М.П. Костинова, А.Г. Чучалина

Пособие для врачей

Москва 2020



Российское респираторное общество  
Союз педиатров россии  
Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням  
Ассоциация детских инфекционистов  
Независимый экспертный совет по вопросам иммунопрофилактики  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
им. И.И. Мечникова»

# **ПРИОРИТЕТНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ SARS-COV-2 И ПОСЛЕ ЕЕ ЗАВЕРШЕНИЯ**

Под редакцией М.П. Костинова, А.Г. Чучалина

Пособие для врачей



Москва  
2020

УДК 615.37:616.23-921.5-052(084)

ББК 51.9+54.12+54.101+54.15

К72

Рабочая группа:

д.м.н., проф. Костинов М.П., акад. РАН Чучалин А.Г.,  
акад. РАН Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН Лобзин Ю.В.,  
акад. РАН Брико Н.И., чл.-корр. РАН Свитич О.А.,  
д.м.н. Ахматова Н.К., д.м.н., проф. Протасов А.Д.,  
д.м.н., проф. Жестков А.В., к.м.н. Хромова Е.А.,  
д.м.н., проф. Маркелова Е.В., д.м.н., проф. Черданцев А.П.,  
д.м.н., проф. Соловьева И.Л., д.м.н., проф. Джумагазиев А.А.,  
д.м.н., проф. Тарасова А.А., Костинов А.М.,  
к.м.н. Андреева Н.П., к.м.н. Сависько Ан. А.,  
д.м.н., проф. Харсеева Г.Г., к.м.н. Полищук В.Б.,  
к.м.н. Рыжов А.А., Костинова А.М., к.м.н. Машилов К.В.,  
к.м.н. Шмицько А.Д., Елагина Т.Н., д.м.н., проф. Симонова Е.Г.,  
д.м.н., проф. Харит С.М., Усаева О.В., д.м.н., проф. Мазанкова Л.Н.,  
д.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Федосеенко М.В.,  
к.м.н. Селимзянова Л.Р., к.м.н. Ртищев А.Ю.

К72 **Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения.** Пособие для врачей. Под. ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. – М.: Группа МДВ, 2020. – 32 с.

ISBN 978-5-906748-16-4

В пособии в соответствии с «Руководством по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ» изложены основополагающие принципы для программ иммунизации в течение пандемии COVID-19 и приоритетные вакцины для профилактики респираторных инфекций. Кратко изложен обобщенный материал, отражающий современные представления об активации неспецифических механизмов иммунного ответа в поствакцинальном периоде при введении конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины и иммуноадьювантной вакцины против гриппа, которые крайне необходимы для борьбы с проникновением в организм иммунокомпрометированного пациента инфекции, в том числе SARS-CoV-2. Представлены группы риска лиц и схемы введения вакцин против пневмококка и гриппа.

УДК 615.37:616.23-921.5-052(084)

ББК 51.9+54.12+54.101+54.15

*Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения автора.*

ISBN 978-5-906748-16-4

© Костинов М.П., Чучалин А.Г., 2020

## Список сокращений

SARS-CoV-2 — новый коронавирус 2019-nCoV-2

COVID-19 — заболевание, вызванное SARS-CoV-2

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ПКВ10 — пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина

ПКВ13 — пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина

ППВ23 — пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

TLRs — Толл-подобные рецепторы (Toll-like Receptors)

CTL — цитотоксические Т-лимфоциты

T-regs — Т-регуляторные клетки

DCs — дендритные клетки (dendritic cells)

NK — естественные киллерные клетки, натуральные киллеры (natural killer cells)

IL — интерлейкин

ПППИ — побочные проявления после иммунизации

## Актуальность

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, продолжает наводить страх на население, и неизвестно, когда завершится распространение инфекции. В настоящее время установлено, что течение и исход заболевания находятся в прямой зависимости от вирусной нагрузки и особенностей реагирования иммунной системы человека при встрече с патогеном. У здорового организма имеются шансы на благоприятное течение COVID-19, которые несопоставимы с осложненными формами инфекции у лиц с коморбидными состояниями. Результаты наблюдения за 1590 больными COVID-19 (средний возраст составлял 48,9 года) показали, что тяжелые случаи составили 16,0% от исследуемой популяции. У 131 (8,2%) пациента лечение проходило в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в том числе с инвазивной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). У 399 (25,1%) имелась хотя бы одна сопутствующая патология, у 130 (8,2%) пациентов — два и более сопутствующих заболеваний. У последней категории пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями вероятность необходимости лечения в ОРИТ и проведения ИВЛ, а также летального исхода была выше по сравнению с теми, у кого отмечалась единственная сопутствующая патология, и значительно больше по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний ( $p < 0,05$ ). По сравнению с пациентами без сопутствующей патологии кумулятивный риск смерти был 1,79 (95% ДИ 1,16–2,77) среди пациентов, по крайней мере, с одной сопутствующей патологией и 2,59 (95% ДИ 1,61–4,17) среди пациентов с двумя и более сопутствующими заболева-

ниями [1]. Следовательно, коморбидные заболевания, сопровождающиеся нарушениями в иммунном статусе пациента, являются важным фактором риска не только инфицирования SARS-CoV-2, но и предикторами его тяжелого течения.

В период пандемии были зафиксированы случаи одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и гриппа. Болезнь протекала тяжело с необходимостью применения ИВЛ. Дифференцировать другие причины респираторных заболеваний от COVID-19 трудно, особенно в сезон гриппа, потому что общие клинические проявления COVID-19, включая лихорадку, кашель и одышку, аналогичны тем, которые проявляются при гриппе. У пациентов с COVID-19 анализы крови обычно показывают лейкопению и лимфопению, а большинство сканов компьютерной томографии грудной клетки показывают изменения рисунка легочной ткани в виде помутнения и консолидации по типу «матового» стекла, чаще двустороннее. Инфицирование вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа А одновременно создает дополнительные трудности ведения пациента, при коинфицировании заболевание протекает гораздо тяжелее [2].

В настоящее время в отсутствие вакцин единственным вариантом противодействия остаются индивидуальные способности организма к нейтрализации чужеродного агента, когда исход борьбы находится в прямой зависимости от патогенности возбудителя инфекции и состояния иммунной системы индивидуума. Химиопрофилактика, рекомендуемая против новой коронавирусной инфекции, направлена на временное, неспецифическое повышение сопротивляемости организма к респираторным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2, и только вакцинация способна формировать специфический

иммунный ответ. Массовое применение вакцин против нового коронавируса поможет создать популяционный иммунитет и защитить население от инфекции [3, 4], но это еще вопрос будущего.

Важную роль в профилактике COVID-19 и его осложнений также играет профилактика иных инфекционных заболеваний, гриппа, пневмонии, вируса ветряной оспы и др. Учитывая сопутствующую COVID-19 иммуносупрессию и факторы риска неблагоприятного течения инфекции у пациентов в возрасте старше 65 лет, с повышенной массой тела, сопутствующими заболеваниями, прежде всего кардиометаболической природы, крайне важна вакцинопрофилактика, способная снизить вероятность как ассоциированной с COVID-19 бактериальной пневмонии, так и рецидив хронических инфекций, а также развитие сезонных вирусных заболеваний, в первую очередь среди этой категории лиц [5, 6].

Необходимо обратить внимание, что в настоящее время ведутся исследования о вероятной защитной роли в отношении коронавирусной инфекции нового типа целого ряда широко используемых традиционных вакцин, таких как против туберкулеза (БЦЖ), против кори, краснухи, эпидемического паротита и оральной полиовакцины. Коллектив ученых в ходе анализа заболеваемости COVID-19 пришел к выводу, что активно проводимые обязательные программы вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита могут предотвратить смертельные исходы и тяжелые формы заболеваний COVID-19 в уязвимых группах населения по всему миру. Для стран, применяющих длительное время рутинную программу иммунизации БЦЖ, характерен значимо низкий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 в сравнении с госу-

дарствами, ее не использующими. Предположительная связь обусловлена потенциальной стимуляцией неспецифического иммунитета прививкой против туберкулеза [7–9].

## **Вакцинация против пневмококковой инфекции во время пандемии COVID-19**

Пневмококковая инфекция является одной из наиболее часто встречаемых у людей старшего возраста и у лиц, имеющих сопутствующие заболевания. Она может протекать особенно тяжело на фоне или после перенесенных вирусных заболеваний, в первую очередь гриппа. В связи с этим вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа предусмотрена в «Руководстве по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ» (Приложение 1) [10].

Следует отметить, что в такой вакцинации нуждаются все люди, имеющие отклонения в состоянии здоровья, вне зависимости от возраста, но особенно лица мужского пола, поскольку они наиболее восприимчивы к высокоинвазивным инфекциям и к высокой степени колонизации теми серотипами пневмококка, для которых характерны тяжелое течение и летальные исходы. Тем более, по результатам целого ряда наблюдений из разных стран, инфекции SARS-CoV-2 чаще всего подвергаются мальчики и мужчины [11, 12].

Пневмококк, являясь условно-патогенным микроорганизмом, может заселять верхние дыхательные пути и при определенных ситуациях, например, переохлаждении или легких катаральных явлениях, может быстро активизироваться и превратиться в основной патоген, вызывая заболевание. С другой стороны, пневмококк у носителя инфекции может длительно



находиться на слизистых без клинических проявлений, но при этом быстро распространяться воздушно-капельным путем к другому человеку. Предсказать, развитие какой клинической формы (неинвазивной — в виде мукозальных пневмоний у детей и взрослых или инвазивной — в виде бактериемии, сепсиса и менингита) вызовет микроб, невозможно [13–17].

Группы риска по инфицированию респираторными инфекциями — лица с:

- бронхолегочными, гематологическими, онкологическими заболеваниями;
- патологией почек, печени, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет ревматологические, метаболический синдром и др.);
- поражением центральной нервной системы;
- ЛОР-патологией;
- аллергическими заболеваниями;
- первичным иммунодефицитом;
- ВИЧ-инфекцией;
- а также лица, получающие иммуносупрессивные препараты; лица старше 65 лет, беременные, медицинские работники и члены их семей.

## Вакцины против пневмококковой инфекции

### Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10)

*Состав:* содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированные с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae* (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 23F), а также со столбнячным (серотип

18С) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей, адсорбированные на фосфате алюминия. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

*Возраст возможного проведения вакцинации:* с 6 недель жизни и до 5 лет включительно.

### **Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13)**

*Состав:* содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F), индивидуально конъюгированных с белком-носителем CRM197, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генномодифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества — алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

*Возраст возможного проведения вакцинации:* с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту.

*Способ введения:* конъюгированные пневмококковые вакцины вводятся внутримышечно в шприц-дозе 0,5 мл. Рекомендуемые места введения — переднебоковая поверхность бедра (*vastus lateralis*) у детей первых двух лет жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 2 лет и взрослых.

### **Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23)**

*Состав:* содержит очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Вспомогательные вещества — фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций.

ППВ23 содержит 12 общих с ПКВ13 и 11 дополнительных серотипов.

*Возраст возможного начала вакцинации: с 2 лет жизни.*

*Способ введения:* подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча в виде шприц-дозы по 0,5 мл.

## **Обоснование применения пневмококковой конъюгированной вакцины**

Необходимость в пневмококковой вакцинации можно рассмотреть на примере пациентов с бронхолегочной патологией. Изучение микробиологического эффекта против конъюгированной вакцины ПКВ13 у больных с ХОБЛ проводилось в период, когда массовая вакцинация детей против пневмококка в Российской Федерации отсутствовала. Другими словами, в исследовании принимали участие пациенты, не подвергавшиеся эффектам популяционного иммунитета, возникающим через некоторый период после проведения массовой вакцинации. Микробиологический эффект иммунизации оценивался по способности к элиминации возбудителя из мокроты. Результаты исследования показали, что вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции способствовала элиминации пневмококка из мокроты через 1 год с 65,6 до 6,3% ( $p < 0,05$ ) случаев [18]. Полученные данные представляют большую важность, поскольку позволяют оценить пря-

мой микробиологический эффект вакцинации у привитых пациентов с хронической бронхолегочной патологией, а не не-прямое воздействие популяционного иммунитета, возникающего при массовой вакцинации.

Вакцинация против пневмококковой инфекции не только приводит к важным для больного ХОБЛ клиническим эффектам, но и сопровождается рядом значимых иммунологических эффектов, которые лежат в основе улучшения клинического статуса вакцинированного пациента с хронической обструктивной болезнью легких. Так, было выявлено формирование иммунологической памяти к антигенам пневмококка, отвечающей за длительность сохранения иммунитета, у пациентов с ХОБЛ, при вакцинации которых применялась ПКВ13. При этом наиболее выраженная иммунологическая память (экспрессия CD45RO<sup>+</sup> клеток) формировалась в случае, когда сначала вводили ПКВ13, а затем использовали ППВ23. Применение только ППВ23 не сопровождалось формированием иммунологической памяти [19, 20].

У пациентов с ХОБЛ очень важна защита от вирусных респираторных инфекций (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы простого герпеса), вирус Коксаки и т.д.). Для значительной части больных ХОБЛ характерна длительная персистенция указанных вирусов в организме, которая может приводить к иммуносупрессии и развитию на ее фоне обострения хронической обструктивной болезни легких бактериальной этиологии. В связи с этим для больных ХОБЛ наряду с защитой против бактериальных патогенов (в первую очередь против пневмококка) чрезвычайно важна противовирусная защита. Установлено, что вакцинация

пациентов с ХОБЛ препаратом ПКВ13 приводит к активации факторов неспецифической антибактериальной защиты (усиление фагоцитоза) и увеличению числа лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+/CD4^+$ ,  $CD3^+/CD8^+$ ,  $CD3^+/CD16/CD56^+$ ,  $CD45^+/CD19^+$ ,  $CD3^-/HLA-DR^+$  и  $CD3^+/HLA-DR^+$ , чего не наблюдается при использовании вакцины ППВ23 [21–25].

Следовательно, ПКВ13, в отличие от введения неконъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины, значительно активизирует неспецифические факторы иммунного ответа в течение 1,5–2 мес., которые крайне необходимы для борьбы с проникновением в организм иммунокомпрометированного пациента инфекции, в том числе SARS-CoV-2, с последующим формированием специфических антител к *S. pneumoniae* на более длительный срок, что приводит к профилактике бактериальных осложнений (пневмоний) у больных с COVID-19 [26–38].

*Схема вакцинации:* следует обратить внимание, что молодые люди, ранее не получавшие вакцину против пневмококковой инфекции в рамках национального календаря прививок, соответственно и не имеют защиты против нее. Вакцинация включена в национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. для всех младенцев первых 2 лет жизни и детей групп риска до 5-летнего возраста [39]. На основании календаря прививок по эпидемическим показаниям вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат взрослые, относящиеся к группам риска: лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания.

Для достижения оптимального эффекта вакцинации с учетом особенностей формирования иммунитета пациентам из групп повышенного риска начинать вакцинацию против пневмококковой инфекции следует с ПКВ13, затем рекомендуется введение ППВ23 через 12 месяцев после законченной схемы иммунизации ПКВ. В особых случаях (подготовка к трансплантации и/или иммуносупрессивной терапии, оперативным вмешательствам) допустимый минимальный интервал между ПКВ и ППВ23 может составлять 8 недель.

Пациентам, получавшим ранее вакцинацию против пневмококковой инфекции с использованием ППВ23, в последующем, не ранее чем через год, следует ввести однократно ПКВ13. При сохраняющемся высоком риске тяжелого течения пневмококковой инфекции через 5 лет после иммунизации ППВ23 возможно повторное введение ППВ23. Сроки введения последующих ревакцинаций определяется состоянием здоровья индивидуума.

## **Вакцинация против гриппа во время пандемии COVID-19**

В группе риска по инфицированию гриппом были и остаются пожилые люди, пациенты с нарушениями в состоянии здоровья, беременные, дети раннего возраста, то есть лица со сниженной иммунной защитой. В период эпидемий гриппа риск смерти среди пациентов с хроническими болезнями легких возрастает в 120 раз, а при сочетании сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями органов дыхания — более чем в 400 раз. Даже при благоприятном течении гриппа у переболевшего в течение 2–4 недель сохраняется риск возникно-

вения осложнений, связанных с поствирусной супрессией иммунной системы, и, как следствие, повторного развития инфекционного процесса или обострения сопутствующего заболевания, исход которых непредсказуем. Вакцинация указанных групп, в том числе медицинского персонала и их семей, является одним из методов продления здоровой жизни не менее чем на год [16, 17, 40–45].

Все противогриппозные вакцины готовят из актуальных для предстоящего сезона штаммов вирусов гриппа А и В, рекомендуемых ежегодно ВОЗ. Это связано с высокой изменчивостью вируса гриппа. В настоящее время используют вакцины, нацеленные на три (трехвалентные) самых характерных из циркулирующих штаммов вируса гриппа (два подтипа А и один подтип В вирусов гриппа). В последние годы стали выпускать и четырехвалентные вакцины, в которые добавлен второй вирус гриппа В. По составу вакцины делятся на сплит-вакцины, субъединичные и субъединичные с адьювантом. В отличие от сплит-вакцин субъединичные вакцины и субъединичные с адьювантом содержат очищенные поверхностные антигены вируса гриппа — гемагглютинин и нейраминидазу. Антитела, которые образуются в результате вакцинации (гуморальный иммунный ответ), связываются с вирусом и обеспечивают его элиминацию из организма.

## **Вакцины против гриппа**

В РФ доступен широкий перечень инактивированных вакцин для профилактики гриппа, в том числе у взрослых, российского или зарубежного производства, выпускаемых в ампулах или одноразовых шприцах для внутримышечного введения.

- *Гриппол плюс* (полимер-субъединичная), одна доза 0,5 мл; не содержит консерванта. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 мес.
- *Гриппол Квадривалент* (четырёхвалентная субъединичная адьювантная). Одна доза 0,5 мл содержит по 5 мкг гемагглютинина каждого из актуальных штаммов вируса гриппа двух подтипов А (H1N1 и H3N2), двух линий вируса гриппа В (В/Ямагата + В/Виктория) и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний, не содержит консервантов, производится в готовой индивидуальной шприц-дозе. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 мес.
- *Совигрипп* (субъединичная), одна доза 0,5 мл; выпускается с консервантом или без консерванта. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 мес.
- *Ультрикс* (сплит), одна доза 0,5 мл; без консерванта. После вакцинации антитела появляются через 8–12 дней, иммунитет сохраняется до 12 мес.
- *Ультрикс Квадри* (четырёхвалентная инактивированная расщепленная). Одна доза 0,5 мл; выпускается без консерванта. После вакцинации антитела появляются через 8–12 дней, иммунитет сохраняется до 12 мес.
- *Ваксигрипп* (сплит), одна доза 0,5 мл; не содержит адьювантов и консервантов. Иммунитет вырабатывается между 2-й и 3-й неделями после вакцинации и сохраняется от 6 до 12 мес.
- *Инфлювак* (субъединичная), одна доза 0,5 мл; не содержит консервантов. Как правило, серологическая защита



достигается в течение 2–3 недель после введения препарата. Длительность поствакцинального иммунитета, как правило, составляет 6–12 мес.

- *Флюваксин* (сплит), одна доза 0,5 мл; содержит консервант. Специфические антитела в защитном титре вырабатываются через 10–15 дней после вакцинации и сохраняются не менее 1 года.
- *Флю-М* (сплит), одна доза 0,5 мл; выпускается с консервантом или без консерванта для иммунизации людей в возрасте от 18 до 60 лет. Иммунитет вырабатывается через 8–12 дней после вакцинации и сохраняется до 12 месяцев.

## Обоснование применения адъювантной вакцины

Исследования последних лет показали, что вакцины против гриппа помимо индукции гуморального иммунитета также оказывают активирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета. Установлено, что все исследуемые вакцины против гриппа активируют клеточный иммунитет, увеличивая количество НК-клеток ( $CD3^-/CD16/56^+$ ), НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+/CD16/56^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD45^+/CD20^+$ ), активированных ( $CD3^+/HLA-DR^+$ ) и цитотоксических (CTL,  $CD8^+/HLA-DR^+$ ) Т-лимфоцитов, а также клеток с маркером ранней активации ( $CD45^+/CD25^+$ ). Среди трех исследованных инактивированных вакцин (сплит, субъединичная и субъединичная с иммуноадъювантом) наибольшим потенциалом в индукции эффекторов клеточного иммунного ответа обладала иммуноадъювантная, содержащая азоксимера бромид. Под

ее воздействием стимулировалось нарастание численности NK ( $CD3^-/CD16/56^+$ ), NKT-клеток ( $CD3^+/CD16/56^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD45^+/CD20^+$ ), активированных ( $CD3^+/HLA-DR^+$ ) и цитотоксических ( $CD8^+/HLA-DR^+$ ) Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток (Т-regs,  $CD4^+/CD25^+/Foxp3^+$ ). Было показано, что все вакцины против гриппа индуцируют численность клеток как с эндосомальными, так и с поверхностными Toll-подобными рецепторами (TLRs). При этом субъединичные вакцины в большей степени стимулировали экспрессию TLR-4 рецепторов на гранулоцитарных клетках по сравнению с контролем (нестимулированные лейкоциты) и сплит-вакциной. Повышение экспрессии TLR-4 облегчает распознавание грамотрицательных бактерий, к которым относятся гемофильная палочка, клебсиелла, легионелла, семейство энтеробактерий, возбудители внутрибольничных инфекций. Активация TLR-4 индуцирует несколько сигнальных путей. MyD88-независимый путь с участием пары адаптерных молекул TRAM/TRIF ведет к созреванию дендритных клеток (DCs) и индукции пролиферации Т-клеток, которые являются ключевыми промежуточными этапами адаптивного иммунного ответа.

Иммуноадьювантная вакцина увеличивала также субпопуляции TLR-9- и TLR-8-экспрессирующих гранулоцитов в большей степени по сравнению с субъединичной и сплит-вакцинами [46–51]. Иммуноадьювантная вакцина в отличие от сплит-вакцины повышала экспрессию цитоплазматической хеликазы MDA5, которая, как известно, распознает вирусы, в том числе и SARS-CoV-2 [52]. И как отмечают исследователи, вирус-индуцированное подавление MDA-5 является одним из способов ускользания вируса от иммунной системы на начальных этапах инфицирования [53]. Таким образом, для объяснения ре-

зультатов эксперимента логичным выглядит предположение о наличии со стороны адьюванта азоксимера бромида стимулирующего эффекта в отношении экспрессии MDA5. Несмотря на то что это требует дополнительного изучения, препарат с таким действием представляется крайне перспективным в применении при труднораспознаваемых вирусных инфекциях. Высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования — это стратегия профилактики, на более поздней — стратегия активации специфического иммунного ответа. Исходя из этого, применение иммуноадьювантной вакцины против гриппа в предстоящий вакцинальный сезон может иметь преимущество по сравнению с неадьювантными противогриппозными вакцинами, так как угроза COVID-19 продолжает оставаться высокой.

Все исследованные вакцины против гриппа вызывали увеличение содержания в культуральной жидкости цитокинов моноклеарных лейкоцитов Th1/Th2/Th17/Th9/Th22, что свидетельствует об активации как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. Иммуноадьювантная вакцина в большей степени индуцировала синтез Th1 цитокинов (IL-12, INF-g, IL-2, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), IL-9 и IL-22, субъединичная вакцина — IL-4, а сплит-вакцина — IL-5.

Следовательно, вполне возможно, что иммуноадьювантные вакцины через активацию сигнального каскада TLRs, MDA-5 могут стимулировать ключевые эффекторы врожденного (DCs, NK, NKT-клетки) и адаптивного (CTL, В-лимфоциты) иммунитета, не только оказывающие противовирусное действие, важное на ранних этапах проникновения SARS-CoV-2, но и индуцирующие защитные ресурсы организма против микробной инфекции, что актуально в период пандемии COVID-19.

Кроме того, результаты проведенных ранее исследований по изучению влияния иммуноадьюванта (азоксимера бромида), входящего в состав вакцины против гриппа, у пациентов с тяжелой пневмонией, с острым панкреонекрозом, сепсисом и др. показали, что включение его в комплексную терапию приводило к снижению концентрации IL-6, повышению уровня лимфоцитов, усилению активности фагоцитоза [54–60]. Таким образом, есть все основания полагать, что азоксимера бромид будет полезным компонентом терапии пациентов COVID-19 [61]. Особенно перспективным может оказаться назначение азоксимера бромида пациентам старшего возраста с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания, поскольку у них сохраняется риск развития «циткинового шторма». Физиологические особенности строения и функционирования иммунной системы при старении являются прямым индикатором активации молекулярно-клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета для благоприятного прогноза течения заболевания [62–65]. В настоящее время азоксимера бромид внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше, уже есть первый положительный опыт применения [66].

*Схема вакцинации против гриппа:* вакцинацию проводят ежегодно, однократно в осенний период с применением инактивированных субъединичных, субъединичных адьювантных, сплит-вакцин. При угрозе возникновения пандемии или ожидании циркуляции новых штаммов вируса гриппа, ранее не входивших в состав вакцины, пациентам с коморбидными состояниями целесообразно вводить две дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.

## Заключение

Пандемия COVID-19 нанесла большой урон человечеству. Реализация карантинных, изоляционных мероприятий в сочетании с использованием индивидуальных защитных средств сыграла определенное благоприятное влияние на распространение SARS-CoV-2. Однако в профилактике коронавирусной инфекции в отсутствие специфической вакцины весомый эффект может оказать не только химиопрофилактика, но и вакцинация против респираторных инфекций, препараты для которой содержат в своем составе адъюванты или конъюгаты. Эти вещества усиливают не только гуморальный, но и клеточный иммунитет, внося весомый вклад в защиту не только от конкретного инфекционного агента, но и в модуляции неспецифических иммунных механизмов при проникновении в организм иной природы патогенов. Одними из приоритетных вакцин во время пандемии COVID-19 в профилактике инфицирования и осложненного течения заболевания могут являться все существующие вакцины против респираторных инфекций, но особенно те, в состав которых входят адъюванты или конъюгаты.

# **Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ<sup>1</sup>**

(20 марта 2020 г.)

## **Основные принципы**

Поддержание общественного доверия населения к иммунизации и системе здравоохранения является важнейшим фактором [10]. Правильное понимание и оценка востребованности и восприятия плановой иммунизации в сообществе совершенно необходимы для руководящих работников при выборе наиболее подходящих форм оказания услуг иммунизации. Учитывая преимущества вакцинации населения в соответствии с национальным календарем прививок даже во время пандемии COVID-19, крайне важно проводить мониторинг тенденций охвата сообщества вакцинацией, а также выяснять причины его снижения, в том числе возможные препятствия для вакцинации среди населения или отдельных его групп.

## **Основополагающие принципы для программ иммунизации в течение пандемии COVID-19**

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

---

<sup>1</sup> Примечание: документ будет регулярно пересматриваться и обновляться по мере развития эпидемиологической ситуации с COVID-19.

- б. Приоритизация первичных вакцинальных комплексов, особенно если это касается вакцин, содержащих коревой и краснушный или полиомиелитный компоненты, и других комбинированных вакцин.
- в. Прекращение проведения кампаний массовой вакцинации до разрешения связанной с COVID-19 ситуации.
- г. Вакцинация новорожденных (согласно национальному календарю прививок) в родильных домах.
- д. **Приоритизация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа.**
- е. Отсрочка внедрения любой новой вакцины/вакцин в национальный календарь прививок.
- ж. Четкое обоснование сообществу и медработникам целесообразности проведения иммунизации как одного из приоритетов службы охраны здоровья в течение пандемии COVID-19, риска, связанного с управляемыми инфекциями, а также преимуществ вакцинации.

## **Программные положения относительно вакцинации во время пандемии COVID-19 и снижения риска передачи SARS-CoV-2 при сеансах проведения вакцинации**

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

- а. Минимизация возможности воздействия COVID-19
  - Использовать имеющиеся средства связи для информирования об услугах иммунизации, назначения времени посещения иммунизационных сессий и обеспечения отчетности о побочных проявлениях после иммунизации (ПППИ).
  - Рассмотреть возможность совмещения визитов для вакцинации с патронажными посещениями ребенка, а также сокращения числа посещаемых кабинетов, объединив медосмотр с вакцинацией во время таких визитов.
- б. Административные средства управления
  - Обучить основной и вспомогательный персонал навыкам профилактики инфекции SARS-CoV-2 во время иммунизационных сессий.
  - Рассмотреть возможность организации мобильных пунктов вакцинации или работу на выезде (где вы-



- полнимо) для облегчения доступа к иммунизации с обеспечением минимального риска инфицирования.
- Провести оценку вероятности риска передачи инфекции медработникам, контактировавшим с больными COVID-19 [3, 67].
  - Исключить скученность в залах ожидания, обеспечив предварительную запись на контрольные посещения здоровых людей и иммунизацию.
  - Проинформировать обеспечивающих уход лица, присутствующие во время иммунизационных сессий, о мерах профилактики COVID-19, включая средства индивидуальной защиты органов дыхания, а также важность социального дистанцирования (находиться на расстоянии не менее 1 метра от других лиц).
- в. Условия среды и инженерные средства управления
- Проводить вакцинацию желательно в специализированных амбулаториях или в отдельном кабинете лечебно-профилактического учреждения.
  - Выделить вентилируемые помещения и обеспечить условия для социального дистанцирования как для лиц, обеспечивающих уход за детьми, так и для детей, ожидающих иммунизацию.
- г. Стандартные меры предосторожности
- Обеспечить соблюдение гигиены рук, использование средств индивидуальной защиты. Далее, исключить травмы иглами или колющими предметами, соблюдать порядок утилизации отходов, чистки и дезинфекции оборудования и помещений в соответствии с рекомендациями министерства здравоохранения, пересмотренными в связи с ситуацией с COVID-19.

- Медработники и рабочие должны получать все предусмотренные вакцины, а также вакцины, рекомендованные в свете текущих событий.
- д. Востребованность вакцин и их поставки
- Следует учитывать, что ограниченное перемещение населения и товаров, изменения в запланированных иммунизационных сессиях, изменчивая востребованность вакцин и повышенные уровни потери вакцин при данных обстоятельствах могут отрицательно сказаться на востребованности вакцин и их поставках. Следует регулярно обновлять прогнозные показатели, частоту поставок и уровни безопасного запаса с учетом имеющихся возможностей оборудования холодильной цепи.
- е. Побочные проявления после иммунизации (ПППИ)
- Следует предвидеть повышенный риск появления ПППИ вследствие продолжающейся передачи SARS-CoV-2, совпадающих с вакцинацией. После введения вакцины все получившие ее лица должны находиться под наблюдением. Для поддержания общественного доверия к иммунизации должны быть разработаны действенные стратегии извещения, расследования, оценки причинно-следственной зависимости серьезных ПППИ и раскрытия их причин.

## Литература

1. *Wei-jie Guan, Wen-hua Liang, Yi Zhao et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis medRxiv 2020.02.25.20027664. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20027664> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20027664v1>
2. *Wu X., Cai Y., Huang X. et al.* Early Release-Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. 2020;26(6) [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0299\\_article?share=facebook&nb=1](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0299_article?share=facebook&nb=1) DOI: 10.3201/eid2606.200299
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ. Версия 5 (08.04.2020):121.
4. *Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В.* Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ. 2020:64.
5. *Contentti E.C., Correa J.* Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disorder.* 2020; 41:102097 DOI: 10.1016/j.msard.2020.102097
6. *Pan D., Szeć S., Minhas J.S. et al.* The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *Lancet.* Open Access Published: June 03, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>
7. *Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., et al.* Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 2020. medRxiv 10.1101/2020.03.24.20042937 DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
8. *Hegarty P. K., Kamat A.M., Zafirakis H., Dinardo A.* BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint. March 2020 DOI: 10.13140/RG.2.2.35948.10880.
9. *Franklin R., Young A., Neumann B. et al.* Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *MedRxiv.* 2020. Posted April 10 2020 DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20053207>
10. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-2020>
11. *Dong Y., Mo X., Hu Y.* Epidemiologic characteristics of 2143 pediatric patients with coronavirus disease in China. 2020. *Pediatrics.* DOI: 10.1542/peds.2020-0702

12. *Pan D., Sze S., Minhas J.S. et al.* The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *Lancet. Open Access*. Published: June 03, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>
13. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaktsinoprofilaktike-pnevmonokokkovoy-infektsii>
14. *Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др.* Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. *Клинические рекомендации. Пульмонология*. 2015;2(25):1–19.
15. *Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П. и др.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:85–88.
16. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. (Изд. 2-е, доп.). Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2018:304.
17. Пособие для врачей-терапевтов. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Под ред. О.М. Драпкиной. М.: 2019:34. [www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf).
18. *Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A.* Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P 494.
19. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В.* Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент РФ на изобретение № 2544168. 2015:6.
20. *Protasov A., Zhestkov A., Kostinov M.* Expression of CD45+ receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after pneumococcal vaccination. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P. 493.
21. *Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. и др.* Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016;5 (88):62–69.
22. *Kostinov M., Protasov A., Zhestkov A.* Anti-pneumococcal vaccines effect on antiviral protection factors activation in chronic obstructive

- pulmonary disease (COPD) patients. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, 2016, Glasgow, UK. P. 494.
23. *Протасов А.Д., Костинов М.П.* Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809. 2016:8.
  24. *Протасов А.Д., Костинов М.П.* Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2600838. 2016:8.
  25. *Абабий И.И., Данилов Л.А., Гинда С.С., Манюк М.К., Абабий А.И., Костинов М.П.* Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной у детей с компенсированным хроническим тонзиллитом. Педиатрия. 2018;97(2):134–139.
  26. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (1-е изд.). Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М., ООО АТМО. 2016:128.
  27. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии. Под ред. М.П. Костинова и И.И. Абабия. М.: Группа МДВ. 2019:448.
  28. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Арт студия Созвездие. 2013:112.
  29. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др.* Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011;4:80–84.
  30. *Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О.* Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004;6(19):24–27.
  31. *Костинов М.П.* Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М., 1997:110.
  32. *Костинов М.П., Малеев В.В.* Нib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998:78.
  33. *Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др.* Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Под ред. Н.И. Брико. М.: 2013:278. ПНЕВМО 23 и Акт-ХИБ. Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004:36.
  35. *Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И. и др.* Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмо-

- кокковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии, 2006;5(5):24–28.
36. Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации ПНЕВМО 23 детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;2:83–85.
  37. Применение вакцин ПНЕВМО 23 и Акт-ХИБ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004:48.
  38. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V. Clinical effect of the different pneumococcal vaccination schedules for the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): long-term follow-up results. ERS International Congress. September 9–13, 2017, Milan, Italy. P 523.
  39. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изм. и доп.). <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>
  40. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство. Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009:196.
  41. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Силицина М.Н. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. Медицинский альманах. 2011;4:120–122.
  42. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа: Федеральные клинические рекомендации. Н. Новгород, 2015:42.
  43. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А. и др. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):44–48.
  44. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2014:112.
  45. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. Руководство для врачей (изд. 3-е, доп.). М.: Группа МДВ, 2018:143.
  46. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs. Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016;10(2–1):505–507.

47. *Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др.* Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа. Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016;10(2-1):503–504.
48. *Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др.* Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;6:61–65.
49. *Хромова Е.А., Сходова С.А., Столникова В.Н. и др.* Активация толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (*in vitro*). Медицинская иммунология. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 2017;19:71–72.
50. *Kostinov M.P.* About the Safety of Adjuvant Vaccines in Pregnant Women: An Expert Opinion. Int J Pregn & Chi Birth. 2017;3(2):00060. DOI: 10.15406/ipcb.2017.03.00060
51. *Хромова Е.А., Сходова С.А., Столникова В.Н. и др.* Влияние современных вакцин против гриппа на ключевые эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета. Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний». Москва, 17–18 апреля 2018:156.
52. *Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н.* Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» – активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1. Евразийский союз ученых. 2016;5(26):61–63.
53. *Promptchara E., Ketloy C., Palaga T.* Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1-9.
54. *Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М, Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б.* Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинский совет. 2015;16: 68–73.
55. *Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А.* Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. Terra Medica Nova. 2005;3:12–14.
56. *Аверкиев В.Л. Тарасенко В.С. Латышева Т.В., Аверкиева Л.В.* Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. Иммунология. 2002;23(6):359–363.
57. *Плеханов А.Н., Решетников Д.И.* Иммунологические аспекты острого панкреатита. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006;63(5):14–18.

58. *Боровкова Н.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б.* Характеристика индуктивной фазы иммунного ответа у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. *Иммунология.* 2009;30(4):209–213.
59. *Гаврилюк В.П., Конопля А.И.* Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия.* 2012;4:36–38.
60. *Гординская Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г. и др.* Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. *Иммунология.* 2002;6:363–365.
61. *Костинов М.П.* Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020;41(1):83–93.
62. *Лусс Л.В.* Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет.* 2013;11:78–80.
63. *Мастернак Ю.А., Лусс Л.В.* Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология.* 2002;6:343–345.
64. *Парахонский А.П.* Клинико-иммунологическая характеристика иммунной недостаточности у пожилых людей и ее коррекция. Современные наукоемкие технологии. 2008;7:89–90. URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24073>.
65. *Сербин А.С., Фомичев Е.В., Афанасьева О.Ю., Гумилевский Б.Ю.* Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. *Медицинский алфавит (Стоматология).* 2016;2(9):65–7.
66. URL: [https://standardnepostupy.sk/\\_files/20000042145c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf](https://standardnepostupy.sk/_files/20000042145c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%C3%AD%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20lie%C4%8Dba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf).
67. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW\\_risk\\_assessment-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-eng.pdf)



**Приоритетная вакцинация респираторных инфекций  
в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения**

Под редакцией М.П. Костинова, А.Г. Чучалина

Пособие для врачей



Издательство  
«Группа МДВ»  
[www.mdv-group.ru](http://www.mdv-group.ru)

Подписано в печать 22.06.2020. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Усл. п.л. 2. Тираж 3500 экз.

