

©В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, Н.К. Перевощикова, С.А. Царькова, О.И. Пивовар, И.И. Климова, 2020

ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

В.П. ВАВИЛОВА¹, А.М. ВАВИЛОВ¹, Н.К. ПЕРЕВОЩИКОВА¹, С.А. ЦАРЬКОВА², О.И. ПИВОВАР¹, И.И. КЛИМОВА³¹ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России²ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Цель исследования – оценка профилактической эффективности препарата Полиоксидоний у медицинских сотрудников, работающих с пациентами, больными COVID-19.

Материал и методы. Основная группа (n=100) включала медицинских работников, которые принимали препарат Полиоксидоний 12 мг (таблетки под язык) 1 раз/сут в течение 30 дней. Контрольную группу (n=50) составили медицинские работники, которые не принимали лекарственные профилактические препараты. Для обеих групп проводили оценку количества заболеваний ОРВИ и COVID-19 за период приема препарата. Определялась активность лизоцима и содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Для оценки психологического состояния использовались различные шкалы тревожности и депрессии, сравнение проводилось с группой внешнего контроля медицинских работников амбулаторного звена (n=47), не контактирующих с пациентами с COVID-19.

Результаты. В основной группе медицинских работников в период сублингвального применения Полиоксидония не отмечалось ни одного случая заболевания ОРВИ и COVID-19, при этом в контрольной группе процент заболевших ОРВИ составил 8%, а число заболевших COVID-19 – 4%. Кроме того, в группе приема Полиоксидония было показано значительное увеличение показателей местного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей – лизоцима и sIgA, а также улучшение психологического состояния медицинских работников.

Заключение. Медперсонал, работающий с пациентами с COVID-19, имеет сниженные показатели мукозального иммунитета, обладает высоким уровнем тревожности и депрессии, что при работе в высокоинфицированной среде повышает риск заболеваемости ОРВИ и COVID-19. Применение Полиоксидония у медработников привело к повышению местной иммунной защиты слизистой оболочки носоглотки и повлияло на снижение заболеваемости ОРВИ и COVID-19, а также позволило значительно снизить уровень тревоги и депрессии, что позволяет рекомендовать его в качестве средства профилактики в период COVID-19.

Ключевые слова: иммунная система, иммунотерапия, COVID-19, профилактика, медицинский персонал, Полиоксидоний, азоксимера бромид.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, Н.К. Перевощикова, С.А. Царькова, О.И. Пивовар, И.И. Климова. Опыт профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинских работников.

Терапия. 2020; 6: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.XX-XX>

EXPERIENCE OF PREVENTING NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) AMONG HEALTHCARE WORKERS

VAVILOVA V.P.¹, VAVILOV A.M.¹, PERVOCHIKOVA N.K.¹, TSARKOVA S.A.², PIVOVAR O.I.¹, KLIMOVA I.I.³¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia³Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

The aim of the study was to assess the prophylactic efficacy of Polyoxidonium in healthcare workers working with patients with COVID-19.

Material and methods. Main group (n=100) included medical workers who received Polyoxidonium 12 mg (tablets under the tongue) once a day for 30 days. Control group (n=50) included medical workers who did not receive preventive medications. For both groups, the number of ARVI and COVID-19 diseases was assessed over the period of taking the drug. Lysozyme activity and secretory immunoglobulin A (sIgA) content in the nasal secretion were evaluated. We used a number of medical scales for assessment of anxiety and depression.

Results. During the study it was shown that with the sublingual use of Polyoxidonium in the form of 12 mg tablets, not a single case of ARVI and COVID-19 was observed within 1 month, while in the control group, the percentage of ARVI cases was 8%, and the number of cases COVID-19 – 4%. In addition, in the group taking the drug, a significant increase in the indices of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract - lysozyme and sIgA - was shown, and the psychological state of the healthcare workers also improved.

Conclusion. Medical personnel working with patients with COVID-19 have reduced indicators of mucosal immunity, have a high level of anxiety and depression, which, when working in a highly infected environment, increases the risk of ARVI and COVID-19. The use of Polyoxidonium in medical workers led to an increase in the local immune defense of the nasopharyngeal mucosa and influenced a decrease in the incidence of SARS and COVID-19, which allows us to recommend Polyoxidonium as a means of prevention during the period of COVID-19.

Keywords: immune system, immunotherapy, COVID-19, prophylaxis, medical workers, Polyoxidonium, azoximer bromide.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Vavilova V.P., Vavilov A.M., Perevochikova N.K., Tsarkova S.A., Pivovarov O.I., Klimova I.I. Experience of preventing new coronavirus infection (COVID-19) among healthcare workers. *Therapy*. 2020; 6: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.XX-XX>

В связи с характером профессиональной деятельности медицинский персонал постоянно подвергается риску инфицирования различными инфекционными агентами. Результаты международного исследования говорят о том, что у медицинского персонала, работающего с пациентами, зараженными новой коронавирусной инфекцией, риск (hazard ratio) заболеть в 11,6 раз выше, чем у обычных людей. И даже если этот риск оценивать с учетом того, что медики чаще проходят тестирование, он все равно очень высок – в 3,4 раза выше, чем у обычной популяции [1].

Риск инфицирования, течение и исход ОРВИ любой этиологии определяется состоянием системного иммунитета, местного иммунитета респираторного тракта и реакцией неспецифической резистентности [2]. В настоящее время убедительно обоснована концепция, согласно которой тяжесть клинического течения COVID-19 и исход заболевания находятся в прямой зависимости от реагирования иммунной системы на вирус с момента попадания в организм и до его элиминации [3].

Медицинский персонал, работающий с больными COVID-19 в условиях строжайшего карантина и полной изоляции от семей, трудового коллектива, знакомых и простого общения, с использованием специфических мер по защите, с отсутствием возможности выходить длительное время из «крас-

ной зоны» и нормально питаться во время работы, чаще всего находится в депрессивном состоянии. У многих врачей теряется мотивация к продолжению работы по профессии, происходят нервные срывы. Медицинский персонал имеет разной степени тяжести психологическую травму.

Длительный стресс оказывает негативное влияние на иммунную систему, в частности на местный иммунитет слизистой оболочки ротовой полости [4]. Повышение иммунитета служит первостепенной задачей для медицинского персонала, находящегося в контакте с пациентами, госпитализированными с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Улучшения местных реакций неспецифической резистентности респираторного тракта, мукозального и системного иммунитета можно достичь, используя иммуномодулирующую терапию [5].

Уже много лет для профилактики ОРВИ и гриппа в ряде стран используется иммуномодулирующий препарат Полиоксидоний. Он внесен во временные клинические рекомендации Минздрава России «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19» от 16.04.2020 [6]. В настоящее время Полиоксидоний в лекарственной форме лиофилизат изучается в рамках международного рандомизированно-

го двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с COVID-19 [7].

Полиоксидоний (МНН: азоксимера бромид; производитель «НПО Петровакс Фарм», Россия) – отечественный иммуномодулирующий препарат с широким спектром фармакологического действия: детоксицирующим, противовоспалительным, антиоксидантным. Он относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. При местном (сублингвальном или интраназальном) применении азоксимера бромид способен активировать факторы ранней защиты организма от инфекции: препарат стимулирует бактерицидные свойства нейтрофилов, макрофагов, усиливает их способность поглощать возбудителей заболеваний, повышает бактерицидные свойства слюны и секрета слизистых верхних дыхательных путей. Азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. В исследованиях было показано, что профилактическое применение азоксимера бромида может способствовать уменьшению количества острых респираторных заболеваний как у часто болеющих детей, так и у взрослых пациентов [8–10]. Есть все основания полагать, что Полиоксидоний будет эффективен и в профилактике COVID-19 [11].

Цель исследования состояла в оценке профилактической эффективности препарата Полиоксидоний у медицинских работников, работающих с пациентами, больными COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Кемеровского государственного медицинского университета, Уральского государственного медицинского университета и Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей с 1 по 30 июля 2020 г. было проведено открытое нерандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности профилактического применения Полиоксидония у медицинских работников, находящихся в контакте с ковидными пациентами.

В исследование было включено 150 медицинских сотрудников. Критерии включения: медицинский работник, по роду своей профессиональной деятельности вынужденный контактировать с заболевшими, проводить осмотр, выполнять уход и медицинские манипуляции у больных с COVID-19, в том числе осуществлять уборку помещений, где находятся такие пациенты.

Критерии невключения: нежелание участвовать в исследовании и соблюдать процедуры протокола; повышенная чувствительность к исследуемому препарату в анамнезе; острая или хроническая

почечная недостаточность в анамнезе; участие в качестве субъекта в любом другом клиническом испытании во время проведения настоящего исследования, включая участие в каком-либо испытании в течение 30 дней до начала этого исследования.

Все участники исследования были распределены в 2 группы, сопоставимые в процентном соотношении по полу и возрасту, а также по наличию хронических заболеваний:

- основная группа (n=100) – медицинские работники, получавшие препарат Полиоксидоний таблетки 12 мг (под язык) 1 раз/сут в течение 30 дней;
- контрольная группа (n=50) – медицинские работники, не получавшие лекарственные профилактические препараты.

Для сравнительной оценки уровня тревожности и депрессии в исследование была включена группа внешнего контроля – медицинский персонал амбулаторного звена, не работающий с пациентами с COVID-19 (n=47). В этой группе не проводили оценку заболеваемости и состояния мукозального иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ротоглотки.

В работе оценивали количество заболеваний ОРВИ и COVID-19 ретроспективно за предыдущий месяц и проспективно за период приема препарата (1 мес), функциональное состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ротоглотки, показатели тревожности и депрессии.

Исследования функционального состояния верхних дыхательных путей и ротоглотки включали методы исследования гуморальных факторов местного иммунитета – секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) и фактора неспецифической резистентности лизоцима. Оценку содержания sIgA осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Г. Манчини [12]. Изучение активности лизоцима в назальном секрете проводилось нефелометрическим способом по методу В.Г. Дорофейчук [12].

Для определения реактивной и личностной тревожности использовалась шкала Спилбергера–Ханина, для оценки тревоги – шкала Гамильтона HAM-A и депрессии HDRS-21, для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги – шкала депрессии Цунга. С целью отслеживания динамики депрессии тестирование по шкале HDRS проводилось до начала профилактики и через месяц.

Статистический анализ результатов, полученных в ходе выполняемой работы, выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США). Статистическая обработка осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов [13]. Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлена с при-

менением критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартного отклонения. Использовались общепринятые статистические приемы: вычисление значений средней арифметической (M), средней квадратической ошибки среднего значения (m). При оценке достоверности различий между признаками с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приводятся данные, полученные у 150 врачей, работающих в «красной зоне». 100 врачей получали Полиоксидоний в качестве средства профилактики, 50 врачей не получали препаратов для профилактики.

Распределение медицинских работников, работающих с больными COVID-19, по полу и возрасту

отражено в *таблице 1*; в обеих группах мужчины и женщины были представлены одинаково часто. В обеих группах преобладали медицинские сотрудники в возрасте от 40 до 49 лет – их доля составляла 73%. Самой малочисленной группой были медицинские работники в возрасте от 20 до 30 лет – 6%. Процент медиков в возрасте от 30 до 40 лет был равен 21%.

Состояние здоровья медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19, представлено в *таблице 2*. Хронические заболевания наблюдались у 47% участников исследования. В обеих группах преобладали хронические носоглоточные инфекции, хронические инфекции нижних дыхательных путей, избыточная масса тела и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Количество случаев ОРВИ и COVID-19 за месяц до начала исследования в сравниваемых группах было сопоставимо ($p=0,8559$; $0,6688$)

Таблица 1. Распределение медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19, по полу и возрасту

Возраст	Группы								
	Контрольная группа – без профилактики азоксимера бромидом (n=50)			Основная группа – профилактика азоксимера бромидом (n=100)			Общее количество (n=150)		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
20–29	2	2	4	2	3	5	4	5	9
30–39	3	4	7	12	13	25	15	17	32
40–49	18	21	39	33	37	70	51	58	109
50–59	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60–69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее кол-во	23	27	50	47	53	100	70	80	150

Таблица 2. Состояние здоровья медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19

Хронические заболевания	Группы наблюдения								
	Контрольная группа – без профилактики азоксимера бромидом (n=50)			Основная группа – профилактика азоксимера бромидом (n=100)			Общее количество (n=150)		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
Хронический бронхит	3	1	4	7	3	10	10	4	14
ХОБЛ	2	0	2	4	1	5	6	1	7
Хронический гайморит	1	2	3	2	3	5	3	5	8
Хронический фронтит	0	1	1	1	0	1	1	1	2
Хронический тонзиллит	3	4	7	5	10	15	8	14	22
Артериальная гипертензия	1	0	1	1	1	2	2	1	3
Пептические гастродуоденальные язвы	1	1	2	2	1	3	3	2	5
Ожирение	1	2	3	1	5	6	2	7	9
Общее число, наблюдаемых, страдающих хроническими заболеваниями	12	11	23	23	24	47	35	35	70

(табл. 3). Количество случаев ОРВИ любой этиологии, а также COVID-19 на фоне применения Полиоксидония в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной группе (различие статистически значимо $p < 0,0001$). Заболеваемость ОРВИ, в том числе и ковидной этиологии, на фоне профилактического вмешательства в основной группе снижается. Различие статистически значимо ($p < 0,0001$). В группе контроля заболеваемость ОРВИ за время исследования не изменяется ($p=0,8559$).

Таким образом, в ходе исследования было показано, что при сублингвальном применении Полиоксидония в форме таблеток 12 мг не отмечалось ни одного случая заболевания ОРВИ и COVID-19 в течение 1 мес, при этом в контрольной группе процент заболевших ОРВИ составил 8%, а доля заболевших COVID-19 – 4%.

Изменение местного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ротоглотки на фоне проводимой профилактики оценивалось по изменению содержания лизоцима и sIgA до начала приема препарата и через месяц (табл. 4). До начала профилактического курса Полиоксидония уровень обоих показателей был сопоставим в основной и контрольной группах и достоверно ниже референсных значений. В основной группе после курса приема Полиоксидония содержание sIgA увеличилось практически в 2 раза, что привело к нормализации его количества ($0,23 \pm 0,06$ против $0,12 \pm 0,07$ г/л, $p_{1-2}=0,0098$). Включение медикаментозной профилактики в комплекс мер защиты привело также к достоверному увеличению через месяц приема Полиоксидония активности лизоцима в назальном секрете ($63,8 \pm 15,20$ против $51,9 \pm 18,46\%$, $p_{1-2}=0,0001$). Активность лизоцима в назальном секрете в основной группе достигло уровня референсных значений.

Таблица 3. Заболеваемость ОРВИ в сравниваемых группах на фоне исследования у медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19 (n=150)

Показатели	Заболеваемость ОРВИ ЗА МЕСЯЦ ДО ИССЛЕДОВАНИЯ в сравниваемых группах профилактического вмешательства (азоксимера бромид)			Заболеваемость ОРВИ на фоне профилактического вмешательства (азоксимера бромид)		
	Контрольная группа	Группа профилактики азоксимера бромидом	Достоверность различий, p	Контрольная группа	Группа профилактики азоксимера бромидом	Достоверность различий, p
Количество случаев ОРВИ (%)	6	8	0,8559	8	0	<0,0001
Количество случаев COVID-19 (%)	4	4	0,6688	4	0	<0,0001
Количество случаев ОРВИ и COVID-19 (%)	10	12	0,7582	12	0	<0,0001

Примечание: контроль (%) – n=50; группа профилактики азоксимера бромидом – n=100.

Таблица 4. Динамика показателей содержания секреторного IgA и активности лизоцима в назальном секрете (исходно и через 1 мес) у медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19, получавших профилактику азоксимера бромидом

Показатели	Группы медицинских работников	Период исследования	
		Исходно	1 мес
sIgA, г/л	(p ₁) Контроль без профилактики азоксимера бромидом	0,13±0,07	0,12±0,07
	(p ₂) Профилактика азоксимера бромидом	0,12±0,07	0,23±0,06
	(p ₃) Референсные значения	0,24±0,21	0,24±0,21
	p ₁ -p ₂	0,6566	0,0098
	p ₁ -p ₃	0,0004	<0,0001
	p ₂ -p ₃	0,0078	0,7487
Лизоцим, %	(p ₁) Контроль без профилактики азоксимера бромидом	52,1±14,21	51,9±18,46
	(p ₂) Профилактика азоксимера бромидом	51,8±17,68	63,8±15,20
	(p ₃) Референсные значения	65±19,45	65±19,45
	p ₁ -p ₂	0,9258	0,0001
	p ₁ -p ₃	0,0004	0,0002
	p ₂ -p ₃	0,0007	0,7324

Примечание: контроль – n=50; группа профилактики азоксимера бромидом – n=100.

В контрольной группе, где медикаментозная профилактика Полиоксидонием не проводилась, показатели, характеризующие состояние местного иммунитета, оставались низкими и достоверно не изменялись через месяц.

У медицинских работников, работающих с больными COVID-19, уровни ситуативной и личностной тревожности, депрессии при первом обследовании перед началом профилактического вмешательства были выше, чем у медицинских работников, работающих на амбулаторном приеме и не принимающих пациентов с COVID-19.

Статистически значимых различий в основной и контрольной группах перед началом исследования отмечено не было ($p=0,6312$, $p=0,4514$) (табл. 5).

После проведения профилактического вмешательства Полиоксидонием отмечено снижение ситуативной, личностной тревожности, уровень депрессии в основной группе (см. табл. 5). При этом различия между основной и контрольной группами по уровню ситуативной, личностной тревожности и уровню депрессии были достоверно значимы (табл. 6). В контрольной группе и у медицинских работников, работающих на амбулатор-

Таблица 5. Тесты тревоги и депрессии (исходно) у медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19

Шкалы	Группы наблюдения			Достоверность различий		
	Контрольная группа – без профилактики азоксимера бромидом (p_1 ; $n=50$)	Группа внешнего контроля: медперсонал, не работающий с пациентами, больными COVID-19 (p_2 ; $n=47$)	Основная группа – профилактика азоксимера бромидом (p_3 ; $n=100$)			
	M±m	M±m	M±m	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (ситуативная)	58,1±4,2	21,7±2,4	57,3±2,2	$p=0,0045$	$p=0,6312$	$p=0,0033$
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (личностная)	57,3±4,1	22,4±2,4	56,3±3,8	$p=0,0023$	$p=0,4514$	$p=0,0054$
Тревожность по HAM-A	29,3±1,9	17,0 ±1,4	28,2±0,8	$p=0,0241$	$p=0,7711$	$p=0,0345$
Уровень депрессии по шкале Цунге	36,3±4,1	8,5±5,1	37,3±1,6	$p=0,0326$	$p=0,3498$	$p=0,0267$
Уровень депрессии по шкале HDRS-21	11,3±1,1	5,5±1,9	12,1±0,3	$p=0,0412$	$p=0,1047$	$p=0,0187$

Таблица 6. Динамика уровня тревоги и депрессии (исходно, через месяц) у медицинских сотрудников, работающих с больными COVID-19

Шкалы	Контрольная группа – без профилактики азоксимера бромидом ($n=50$)			Группа внешнего контроля: медперсонал, не работающий с пациентами, больными COVID-19 ($n=47$)			Основная группа – профилактика азоксимера бромидом ($n=100$)		
	Исходно	Через месяц	Достоверность различий	Исходно	Через месяц	Достоверность различий	Исходно	Через месяц	Достоверность различий
	M±m	M±m	p	M±m	M±m	p	M±m	M±m	p
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (ситуативная)	58,1±4,2	57,5±2,6	$p=0,7811$	21,7±2,4	22,1±3,1	$p=0,7133$	57,3±2,2	12,7±2,3	$p=0,0033$
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (личностная)	57,3±4,1	56,8±3,5	$p=0,6322$	22,4±2,4	21,7±2,1	$p=0,6267$	56,3±3,8	22,8±2,3	$p=0,0054$
Тревожность по HAM-A	29,3±1,9	30,2±2,2	$p=0,3758$	17,0±1,4	16,3±2,5	$p=0,8033$	28,2±0,8	18,3±2,8	$p=0,0267$
Уровень депрессии по шкале Цунге	36,3±4,1	37,3±2,7	$p=0,4514$	8,5±5,1	7,9±4,3	$p=0,6018$	37,3±1,6	8,4±5,2	$p=0,0018$
Уровень депрессии по шкале HDRS-21	11,3±1,1	12,6±2,6	$p=0,2047$	5,5±1,9	4,9±1,2	$p=0,5412$	12,1±0,3	6,3±5,1	$p=0,0145$

ном приеме (группа внешнего контроля), названные показатели не изменились. После проведения профилактики с помощью азоксимера бромидом статистически значимых различий по названным показателям между основной группой и медицинскими работниками на амбулаторном приеме (группа внешнего контроля) отмечено не было.

Таким образом, снижение уровней тревожности и депрессии на фоне профилактического вмешательства отмечались только в основной группе (табл. 7). Это позволяет констатировать благоприятное влияние профилактического приема Полиоксидония на психологическое состояние медицинских работников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинский персонал, работающий в «красной зоне», подвергается серьезной вирусной нагрузке и дополнительным стрессовым факторам, связанным с условиями работы и взаимодействием с инфицированными пациентами. В нашем исследовании у медицинских работников «красной зоны» были выявлены, с одной стороны, значительное снижение функций мукозального иммунитета, с другой стороны, высокий уровень тревожности и депрессии.

Функция мукозального иммунитета, как известно, находится под строгим контролем вегетативной нервной системы. Состав и уровень секреции

слизи слизистой оболочки верхних дыхательных путей и ротоглотки контролируется парасимпатической активностью, в то время как секрецию белков, к которым относятся антимикробные пептиды и иммуноглобулины, в основном регулирует симпатическая нервная система [14]. Стресс, депрессия и тревога, стимулируя антихолинергические механизмы, играют значительную роль в гипосаливации, повышении вязкости слюны и в увеличении частоты ксеростомии (ощущение сухости во рту) [15]. Человеческая слюна играет важную роль в профилактике и защите от вирусной инфекции, являясь первой линией обороны [16]. Гипосаливация, индуцируемая стрессом, прежде всего нарушает слизистую оболочку полости рта и дыхательных путей как физический барьер, угнетает мукоцилиарный клиренс, что в результате усиливает адгезию и колонизацию вирусов. Кроме того, снижение продукции слизи приводит к снижению секреции антимикробных пептидов. В результате риск заболеваемости повышается [16]. Так, при дефиците фактора неспецифической резистентности антимикробного пептида – лизоцима – наблюдается высокий уровень инфицирования *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и другими патогенами [17, 18].

Результаты исследований свидетельствуют, что острый кратковременный стресс может приводить к повышению продукции sIgA слюны, но хронический или длительный стресс оказывает подавляю-

Таблица 7. Сравнение уровня тревоги и депрессии (через месяц) у медицинских работников, работающих с больными COVID-19, с профилактикой азоксимера бромидом и без профилактики

Шкалы	Контрольная группа – без профилактики азоксимера бромидом (p ₁ ; n=50)			Группа внешнего контроля: медперсонал, не работающий с пациентами, больными COVID-19 (p ₂ ; n=47)			Основная группа – профилактика азоксимера бромидом (p ₃ ; n=100)		
	Через месяц	Достоверность различий через месяц		Через месяц	Достоверность различий через месяц		Через месяц	Достоверность различий через месяц	
	M±m	p		M±m	p		M±m	p	
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (ситуативная)	57,5±2,6	p ₁ –p ₂	p=0,0469	22,1±3,1	p ₁ –p ₂	p=0,0469	12,7±2,3	p ₁ –p ₃	p=0,0046
		p ₁ –p ₃	p=0,0046		p ₂ –p ₃	p=0,0269		p ₂ –p ₃	p=0,0269
Уровень тревоги по Спилбергеру–Ханину (личностная)	56,8±3,5	p ₁ –p ₂	p=0,0257	21,7±2,1	p ₁ –p ₂	p=0,0257	22,8±2,3	p ₁ –p ₃	p=0,0351
		p ₁ –p ₃	p=0,0351		p ₂ –p ₃	p=0,8256		p ₂ –p ₃	p=0,8256
Тревожность по HAM-A	30,2±2,2	p ₁ –p ₂		16,3±2,5	p ₁ –p ₂		18,3±2,8	p ₁ –p ₃	p=0,0030
		p ₁ –p ₃	p=0,0030		p ₂ –p ₃			p ₂ –p ₃	
Уровень депрессии по шкале Цунге	37,3±2,7	p ₁ –p ₂	p=0,0056	7,9±4,3	p ₁ –p ₂	p=0,0056	8,4±5,2	p ₁ –p ₃	p=0,0023
		p ₁ –p ₃	p=0,0023		p ₂ –p ₃	p=0,7253		p ₂ –p ₃	p=0,7253
Уровень депрессии по шкале HDRS-21	12,6±2,6	p ₁ –p ₂	p=0,0223	4,9±1,2	p ₁ –p ₂	p=0,0223	6,3±5,1	p ₁ –p ₃	p=0,0357
		p ₁ –p ₃	p=0,0357		p ₂ –p ₃	p=0,6285		p ₂ –p ₃	p=0,6285

шее влияние на функционирование иммунитета и продукцию sIgA. Результаты сингапурского исследования показали, что медсестры скорой помощи испытывали постоянный стресс на работе, и те, кто испытывал более высокий уровень стресса, имел значительно более низкую концентрацию sIgA и более низкую скорость секреции слюны. Стресс, связанный с работой, также отрицательно коррелировал с уровнем лизоцима в слюне. Результаты показали отрицательную связь между стрессом и иммунитетом. Ее механизм предположительно следующий: психологические стрессоры за счет увеличения симпатической активности повышают уровень глюкокортикоидов, который ответствен за угнетение функции макрофагов, моноцитов и лимфоцитов. Поскольку макрофаги являются одним из основных источников лизоцима слюны, повышение уровня глюкокортикоидов, вызванное стрессом, может подавлять выработку и секрецию лизоцима [4]. Угнетение активности лимфоцитов напрямую приводит к снижению продукции IgA, а гипосаливация ограничивает секрецию sIgA на поверхность слизистой оболочки.

Таким образом, с учетом выявленных нарушений мукозального иммунитета в условиях неблагоприятного воздействия стрессовых факторов значимость профилактических мер для медицинских работников, работающих с пациентами с COVID-19, особенно важна. Минимизация возможных неблагоприятных последствий работы с больными, зараженными COVID-19, целиком зависит от адекватности поведения медицинского персонала (выполнять все правила индивидуальной защиты). Коррекцию угнетенных факторов неспецифической резистентности верхних дыхательных путей мукозального и системного иммунитета у медицинских сотрудников можно проводить с использованием отечественного иммуномодулятора – Полиоксидония, который применяется в профилактике многих респираторных инфекций [6, 8–10]. В настоящем исследовании одновременно с коррекцией показателей неспецифиче-

ской резистентности мукозального иммунитета наблюдалось снижение заболеваемости медицинских работников, что является основной конечной целью всех профилактических мероприятий.

В нашей работе учитывались неизбежные неблагоприятные факторы профессиональной деятельности у медицинских работников, работающих с больными COVID-19: рецидивирующее инфицирование респираторного тракта патогенными бактериями и неклеточными инфекционными агентами, угнетение местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей длительным ношением защитных масок, работой в условиях стресса, что делает актуальным назначение иммуномодулирующей терапии.

Ни в одном случае применения Полиоксидония не отмечено общих либо местных побочных реакций, что подтверждается многочисленными публикациями [8–10, 19]. Медицинскими сотрудниками отмечалась удобная форма приема и удобный курс применения – 1 раз в день, что также определило комплаенс профилактики. Данный препарат практически не имеет противопоказаний, не требует дополнительного оборудования, хранения в холодильнике, доступен для широкого применения, что позволяет рекомендовать его для внедрения в качестве средства профилактики. Предложенный нами метод профилактики у медицинских работников, работающих с больными COVID-19, соответствует современным представлениям о важности профилактических мер. Проблема профилактики профессионального инфицирования COVID-19 в настоящее время вполне удовлетворительно может быть решена доступными средствами с применением отечественного иммуномодулятора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Полиоксидоний представляется перспективным иммунопатогенетическим препаратом для комплексной профилактики COVID-19.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. *Lancet Public Health*. 2020; S2468-2667(20)30164-X. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.
2. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015; 3: 62–67. [Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkayeva A.Kh. The possibilities of modern treatment of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum. Peditriya*. 2015; 3: 62–67 (In Russ.).]
3. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020; 1: 83–91. [Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2020; 1: 83–91 (In Russ.).] doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
4. Yang Y., Koh D., Ng V. et al. Self perceived work related stress and the relation with salivary IgA and lysozyme among emergency department nurses. *Occup Environ Med*. 2002; 59: 836–41. doi: 10.1136/oem.59.12.836.
5. 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. [Luss L.V. Role and place of

immunomodulatory therapy in the treatment of infectious and inflammatory diseases occurring against the background of secondary immune insufficiency. *Meditynskiy sovet*. 2013; 11: 78–80 [In Russ.].

6. Временные клинические рекомендации Минздрава России «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19» от 16.04.2020. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf?fbclid=IwAR1tuUeeSjMnRdhjtGmEmACHwlaC3TpbEGv4baOKAxjYGXoj8K54wzxNSOw [дата обращения – 09.09.2020]. [Temporary clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia of 04.16.2020 «Drug therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) in outpatient practice during the COVID-19 epidemic». URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf?fbclid=IwAR1tuUeeSjMnRdhjtGmEmACHwlaC3TpbEGv4baOKAxjYGXoj8K54wzxNSOw (date of access – 09.09.2020) [In Russ.].]
7. Efficacy and safety of Polyoxidonium® in hospitalized patients with coronavirus disease covid-19. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=AZOXIMER+BROMIDE&cntry=&state=&city=&dist=> (date of access – 07.09.2020).
8. Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2017; 2: 55–61. [Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective drug in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children: a review of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized phase II and III clinical trials. *Consilium Medicum. Peditriya*. 2017; 2: 55–61 [In Russ.].]
9. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония®. *Иммунология*. 2005; 4: 215–17. [Mikhailenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Sizyakova R.I. Prevention of influenza and acute respiratory infections using sublingual administration of polyoxidonium®. *Immunologiya*. 2005; 4: 215–17 [In Russ.].]
10. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2008; 22: 1492–1493. [Skachkov M.V. Safety and efficacy of Polyoxidonium for the prevention of acute respiratory infections in long-term and frequently ill patients. *Russky meditsinsky zhurnal*. 2008; 22: 1492–1493 [In Russ.].]
11. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М., 2020; с. 83. [Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups. Temporary guide for doctors. М. 2020; p.83 [In Russ.].]
12. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск. 1993; 276 с. [Matveeva, L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk. 1993; 276 p.].
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006; 305 с. ISBN 5-89084-013-4. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. М.: Media Sfera. 2006; 305 p. ISBN 5-89084-013-4 [In Russ.].]
14. Keremi B., Beck A., Fabian T.K. et al. Stress and salivary glands. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(27): 4057–65. doi: 10.2174/1381612823666170215110648.
15. Gholami N., Sabzvari B.H., Razzaghi A., Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. Fall 2017; 11(4): 247–52. doi: 10.15171/joddd.2017.043.
16. Farshidfar N., Hamedani S. Hyposalivation as a potential risk for SARS-CoV-2 infection: Inhibitory role of saliva. *Oral Dis*. 2020; 10.1111/odi.13375. doi: 10.1111/odi.13375.
17. Markart P., Korfhagen T.R., Weaver T.E., Akinbi H.T. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(4): 454–58. doi:10.1164/rccm.200305-6690C.
18. Shimada J., Moon S.K., Lee H.Y. et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 134. doi: 10.1186/1471-2334-8-134.
19. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019; 4: 31–41. [Karaulov A.V., Gorelov A.V. Application of azoximer bromide in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children: meta-analysis of controlled clinical studies. *Zhurnal infekologii*. 2019; 4: 31–41 [In Russ.].] doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41.

Поступила/Received: 28.08.2020

Принята в печать/Accepted: 16.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вера Петровна Вавилова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, прпедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Тел.: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: vavilovavrp@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8056-7274

Александр Михайлович Вавилов, д.м.н., профессор кафедры прпедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Тел.: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: vavilovalexandr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2969-0669

Нина Константиновна Перевощикова, д.м.н., профессор, зав. кафедры поликлинической педиатрии, прпедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Тел.: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: nkr42@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4844-2898

Софья Анатольевна Царькова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышение квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВПО «Уральский государ-



ственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 Тел.: 8 (343) 382-74-54. E-mail: tsarkova_ugma@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4588-5909

Ольга Ивановна Пивовар, к.м.н., доцент, зав кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Тел.: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: kristi_sib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8552-6102

Ирина Ивановна Климова, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии им. профессора А.Н. Зиминова Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5. Тел.: 8 (3843) 45-48-73. e-mail: iikl@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2363-2660

ABOUT THE AUTHORS:

Vera P. Vavilova, MD, professor of the Department of outpatient pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training of Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650059, Kemerovo, 22A Voroshilov Str. Tel.: +7 (3842) 73-48-56. E-mail: vavilovavp@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8056-7274

Alexander M. Vavilov, MD, professor of the Department of propedeutics of internal diseases of Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650059, Kemerovo, 22A Voroshilov Str. Tel.: +7 (3842) 73-48-56. E-mail: vavilovalexandr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2969-0669

Nina K. Perevoschikova, MD, professor, head of the Department of outpatient pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training of Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650059, Kemerovo, 22A Voroshilov Str. Tel.: +7 (3842) 73-48-56. E-mail: nkp42@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4844-2898

Sofia A. Tsarkova, MD, professor, head of the Department of outpatient pediatrics and pediatrics of the Faculty of advanced studies and professional retraining of Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 620028, Ekaterinburg, 3 Repin Str. Tel.: +7 (343) 382-74-54. E-mail: tsarkova_ugma@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4588-5909

Olga I. Pivovarov, PhD, associate professor, head of the Department of infectious diseases of Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 650059, Kemerovo, 22A Voroshilov Str. Tel.: +7 (3842) 73-48-56. E-mail: kristi_sib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8552-6102

Irina I. Klimova, MD, professor of the Department of otorhinolaryngology named after prof. A.N. Zimin of Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 654005, Novokuznetsk, 5 Stroiteley Avenue. Tel.: +7 (3843) 45-48-73. E-mail: iikl@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2363-2660