

Оценка профилактической эффективности и безопасности азоксимера бромида у медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19

К. В. Касьяненко, О. В. Мальцев, К. В. Козлов, К. В. Жданов, А. А. Кузин,
А. Е. Зобов, А. В. Пузиков

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Несмотря на реализацию мер по снижению заболеваемости и смертности среди медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами, госпитализированными по поводу новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (далее – COVID-19), их уровень на сегодняшний день остается высоким. Учитывая сложность достижения необходимого числа вакцинированных для формирования коллективного иммунитета, актуальным становится вопрос поиска дополнительных медикаментозных путей профилактики COVID-19, особенно в группах риска.

Цель. Оценить влияние азоксимера бромида на число случаев подтвержденного заболевания COVID-19 среди медицинских работников, а также на уровень хронической усталости в исследуемых группах. **Материалы и методы:** в исследование были включены 78 человек мужского и женского пола. Опытную группу составили 41 человек, которые принимали азоксимера бромид в течение 38 дней. Группу сравнения составили 37 человек, которым азоксимера бромид не назначался. Оценивалась эпидемиологическая эффективность препарата. Статистическая оценка значимости различий проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона. **Результаты:** число участников исследования, заболевших COVID-19, в опытной группе, было достоверно ниже, чем в группе сравнения. Отмечена достоверно более быстрая редукция проявлений синдрома хронической усталости у участников исследования, принимавших азоксимера бромид. Нежелательных явлений во время приема исследуемого препарата участниками исследования отмечено не было. **Выводы.** Азоксимера бромид показал эпидемиологическую эффективность при применении у медицинских работников, непосредственно оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19 (при работе в «красной зоне»), в том числе способствуя более быстрой нормализации психологического состояния медицинских работников.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, профилактика, азоксимера бромид, новая коронавирусная инфекция, медицинские работники

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Касьяненко К. В., Мальцев О. В., Козлов К. В., Жданов К. В., Кузин А. А., Зобов А. Е. и др. Оценка профилактической эффективности и безопасности азоксимера бромида у медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1): . <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1>

Evaluation of the Preventive Efficacy and Safety of Azoximer Bromide in Healthcare Workers in Contact with Patients Hospitalized for COVID-19

KV Kasyanenko, OV Maltsev, KV Kozlov, KV Zhdanov, AA Kuzin, AE Zobov, AV Puzikov

Military Medical Academy, St. Petersburg

Abstract

Relevance. Despite the implementation of measures to reduce morbidity and mortality among medical workers who are in contact with patients hospitalized for a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (hereinafter – COVID-19), their level remains high today. Given the difficulty of achieving the required number of vaccinated to form collective immunity, the issue of finding additional drug-based ways to prevent COVID-19, especially in risk groups, becomes urgent. **Aims.** To evaluate the effect of azoximer bromide

* Для переписки: Касьяненко Кристина Валерьевна, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmial.com ©Касьяненко К. В. и др.

** For correspondence: Kasyanenko Kristina, lecturer at the department of infectious diseases (S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation), dr.snegur@gmial.com. ©Kasyanenko KV et al.

on the number of cases of confirmed COVID-19 disease among medical workers, as well as on the level of chronic fatigue in the study groups. **Materials and methods:** 78 men and women were included in the study. The experimental group consisted of 41 people who took azoximer bromide for 38 days. The comparison group consisted of 37 people who were not prescribed azoximer bromide. The epidemiological efficacy of the drug was evaluated. Statistical evaluation of the significance of the differences was carried out using the Student's t-test, Pearson's criterion χ^2 . **Results.** The number of study participants with COVID-19 in the experimental group was significantly lower than in the comparison group. A significantly faster reduction of manifestations of chronic fatigue syndrome was noted in study participants who took azoximer bromide. There were no adverse events during the administration of the studied drug by the study participants. **Conclusions.** Azoximer bromide has shown epidemiological efficacy when used by medical workers directly providing medical care to patients with COVID-19 (when working in the «red zone»), including contributing to the more rapid normalization of the psychological state of medical workers

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, prophylaxis, azoximer bromide, healthcare workers
No conflict of interest to declare.

For citation: Kasyanenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, Zhdanov KV, Kuzin AA, Zobov AE, et al. Evaluation of the Preventive Efficacy and Safety of Azoximer Bromide in Healthcare Workers in Contact with Patients Hospitalized for COVID-19 Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(1): (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1->.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 и получившая глобальное распространение в 2020 г., привела к более чем 190 млн случаев заболевания во всем мире, из которых более 4 млн закончились летально [1]. Вирус SARS-CoV-2 по антигенной структуре близок к своему предшественнику – вирусу тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), но обладает большей патогенностью и контагиозностью, а также характеризуется более широким спектром клинических форм, варьирующихся от бессимптомного течения до тотального поражения ткани легких с развитием острой дыхательной недостаточности [2]. Несмотря на это, преобладающей лечебной тактикой до сих пор остается вентиляционная и патогенетическая поддержка пациентов, что объясняется отсутствием этиотропных препаратов с доказанной эффективностью.

В настоящий момент ведется активная работа по поиску новых лекарственных соединений, проявляющих противовирусную активность в отношении вируса SARS-CoV-2. В связи с несоизмеримостью временных затрат, требуемых для производства новых фармакологических препаратов с ежедневным ростом заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, мировым медицинским сообществом было принято решение о возможности репрофилирования и использования уже лицензированных лекарственных препаратов в режиме «off-label».

Первые многообещающие результаты по использованию уже известных и широко применяемых лекарств, полученные *in vitro*, побудили ВОЗ инициировать глобальное мультицентровое исследование «Solidarity», а также допустить назначение препаратов с предполагаемой эффективностью в тех ситуациях, когда польза от их назначения превышает риск связанных с ним осложнений [3].

Прием противовирусных препаратов способен оказывать опосредованное влияние на эпидемический

процесс вирусных инфекций путем прямого влияния на репродукцию возбудителя, на течение и исход заболевания, а также обеспечивая определенный протективный эффект при использовании их в качестве средств экстренной профилактики.

В начале пандемии в качестве препарата для неспецифической химиопрофилактики COVID-19 рассматривался гидроксихлорохин, но дальнейшее его изучение в рамках исследований «Solidarity» и «Recovery» привело к запрету на использование в целях предотвращения заболевания в связи с отсутствием убедительных доказательств его профилактической эффективности и высокой кардиотоксичностью [4–6].

В дальнейшем подобные результаты были получены при применении препарата Ивермектина в качестве профилактического средства. В связи с особенностями фармакокинетики достижение противовирусной активности оказалось возможным только при применении доз, в 100 раз превышающих допустимые для человека, при этом прием препарата в терапевтических дозах показал ухудшение прогноза течения заболевания [7].

В Российской Федерации для химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) применяется иммуномодулирующий препарат азоксимера бромид, включенный во временные методические рекомендации по лекарственной терапии ОРВИ в амбулаторной практике в период COVID-19 в РФ [8]. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, имеет удобную лекарственную форму и оптимальную схему приема, что обеспечивает высокий комплаенс и повышает эффективность проводимой терапии.

В исследовании В. П. Вавиловой с соавт. показано профилактическое действие азоксимера бромида при назначении его медицинским сотрудникам, работающим с пациентами с COVID-19, а также у них отмечено снижение ситуативной, личностной тревожности, уровня депрессии [12].

В представленном исследовании проведена оценка влияния профилактического приема

Original Articles

азоксимера бромида на заболеваемость инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 среди медицинских работников, находившихся в контакте с пациентами, госпитализированными в инфекционный стационар с COVID-19, а также на выраженность хронической усталости в условиях работы в «красной зоне».

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ и является проспективным открытым сравнительным неинтервенционным нерандомизированным клиническим исследованием в параллельных группах.

Для включения в исследование участники должны были удовлетворять следующим критериям:

1. Согласие на участие в исследовании;
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет (включительно);
3. Род деятельности связан с непосредственным контактом с пациентами с COVID-19 в условиях стационара.

В исследование не включались пациенты, имевшие один или несколько следующих признаков:

1. Наличие в анамнезе вакцинации против COVID-19;
2. Факт перенесенной COVID-19;
3. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 месяцев до скрининга;
4. Беременность, период грудного вскармливания;
5. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
6. Повышенная чувствительность к исследуемому препарату в анамнезе;
7. Острая или хроническая почечная недостаточность в анамнезе;
8. Получение цитостатической терапии или других препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, иммуномодуляторов или иммуностимуляторов в течение 60 дней до начала исследования;
9. Нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования; несоблюдение режима приема препаратов или выполнения процедур, которое может повлиять на результаты исследования или безопасность пациента и препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании; любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в клиническом исследовании, ограничивают правомерность получения согласия для участия в исследовании или могут повлиять на способность пациента принять участие в исследовании.

Размер выборки составил 78 человек. Опытная группа и группа сравнения были определены по списку

медицинских работников, имеющих аналогичный риск заражения новой коронавирусной инфекцией согласно временному руководству ВОЗ для оценки рисков контакта с вирусом SARS-CoV-2 для медицинских работников [9].

Опытную группу составил 41 человек, основываясь на инструкции по медицинскому применению исследуемого лекарственного препарата, принимали азоксимера бромид в режиме 1 таблетка 12 мг в сутки сублингвально, за 20–30 минут до приема пищи в течение 38 дней (три десятидневных цикла с двумя перерывами по 4 дня каждый). На протяжении всего исследования медицинские работники ежедневно регистрировали (при наличии) любые нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Группу сравнения составили 37 человек, которым азоксимера бромид не назначался.

На 68 день от начала приема препарата со всеми участниками исследования был проведен телефонный контакт для отслеживания факта заболевания и регистрации нежелательных явлений.

В определенные дни исследования (1-й, 10-й, 24-й, 38-й, 68-й дни) медицинские работники из обеих групп регистрировали степень выраженности усталости по опроснику FAS (Fatigue assessment scale).

Выбор t-критерия Стьюдента обоснован тем, что исследование проводилось в двух независимых группах со статистическими показателями, распределенными по нормальному закону. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода меньшая или равная 0,05 ($p \leq 0,05$).

Эпидемиологическая эффективность азоксимера бромида оценивалась по индексу эпидемиологической эффективности, показывающему, во сколько раз заболеваемость среди лиц, получивших препарат, ниже заболеваемости среди лиц, его не получивших (является тождественным показателем относительного риска). Также рассчитывался коэффициент защищенности, отражающий процент лиц, защищенных от заболевания, от общего числа лиц, получающих исследуемый препарат.

Для проверки гипотезы о том, что применение азоксимера бромида вызывает снижение уровня хронической усталости (по опроснику FAS) и для оценки статистической значимости различий частот встречаемости признаков использовался критерий χ^2 Пирсона с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

Результаты и обсуждение

Средний возраст медицинских работников, включенных в исследование, составил 37,76 ± 7,91 лет, 70,51% исследуемых – лица женского

Таблица 1. Характеристики медицинских работников, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of medical staff included in the study

Возраст, лет Age, years	Опытная группа Experimental group (n = 41)	Группа сравнения Comparison group (n = 37)	Всего Total (n = 78)	p
(M ± SD)	38,24 ± 8,57	36,81 ± 7,89	37,76 ± 7,91	0,45
Возрастная категория Age				
< 30 лет years	6 (14,63%)	7 (18,92%)	13 (16,67%)	0,43
30–39 лет years	19 (46,35%)	17 (45,94%)	36 (46,15%)	0,40
40–49 лет years	10 (24,39%)	11 (29,73%)	21 (26,92%)	0,57
≥ 50 лет years	6 (14,63%)	2 (5,41%)	8 (10,25%)	0,60
Пол Gender				
Женщины Female	29 (70,73%)	26 (70,27%)	55 (70,51%)	0,96
Мужчины Male	12 (29,27%)	11 (29,73%)	23 (29,49%)	
Должность Position				
Младший медицинский персонал Junior medical staff	4 (9,76%)	3 (8,11%)	7 (8,97%)	0,38
Средний медицинский персонал Nursing staff	6 (14,63%)	4 (10,81%)	10 (12,82%)	
Врач Doctor	31 (75,61%)	30 (81,08%)	61 (78,21%)	

пола. Статистически значимых различий между сравниваемыми характеристиками на момент включения в исследование среди медицинских работников не имелось (табл. 1).

Для оценки эпидемиологической эффективности азоксимера бромида при применении у медицинских работников, непосредственно оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19 (при работе в «красной зоне») были рассчитан уровень заболеваемости COVID-19 в сравниваемых группах медицинских работников (табл. 2).

Результаты расчетов индекса эпидемиологической эффективности ($I_E = 7,74$) и коэффициента защищенности ($E = 87,1\%$) позволяют говорить о достаточно выраженном протективном влиянии

приёма азоксимера бромида в отношении возникновения случаев COVID-19 у медицинских работников, непосредственно оказывающих медицинскую помощь пациентам с данной инфекцией.

Результаты оценки влияния азоксимера бромида на уровень хронической усталости у участников исследования представлены в таблице 3.

Критерий χ^2 Пирсона позволил выявить наличие статистически значимой зависимости снижения уровня стресса участников исследования и приемом азоксимера бромида.

Отсутствие проявлений хронической усталости у 68,29% участников исследования, получавших в качестве профилактического препарата азоксимера бромид, наблюдалось уже к концу 2-го цикла

Таблица 2. Структура зарегистрированных случаев COVID-19 и заболеваемость в группах обследованных
Table 2. Registered cases of COVID-19 structure of and the incidence rates in the examined groups

Азоксимера бромид Azoximer bromide	Не заболели Didn't get sick	Заболели Got sick	Всего Total	Заболеваемость Incidence rate
Прием препарата Taking the drug	40 (97,56%)	1 (2,44%)	41	25‰
Без приема препарата Without taking the drug	31 (83,78%)	6 (16,21%)	37	193,5‰
Всего Total	71	7	78	–

Таблица 3. Влияние профилактического приема азоксимера бромида на проявления хронической усталости у участников исследования**Table 3. Effect of prophylactic azoximer bromide intake on chronic fatigue in study participants**

День Day	Опытная группа (азоксимера бромид) Experimental group (Azoximer bromide) (n = 41)		Группа сравнения (без терапии) Comparison group (no therapy) (n = 37)	
	Есть синдром хронической усталости Chronic fatigue syndrome present	Нет синдрома хронической усталости No chronic fatigue syndrome	Есть синдром хронической усталости Chronic fatigue syndrome present	Нет синдрома хронической усталости No chronic fatigue syndrome
1	35 (85,37%)	6 (14,63%)	32 (86,49%)	5 (13,51%)
10	31 (75,61%)	10 (24,39%)	30 (81,08%)	7 (18,92%)
24	13* (31,71%)	28* (68,29%)	27* (72,97%)	10* (27,03%)
38	7* (17,07%)	34* (82,93%)	14* (37,84%)	23* (62,16%)
68	5 (12,16%)	36 (87,84%)	9 (24,32%)	28 (75,68%)

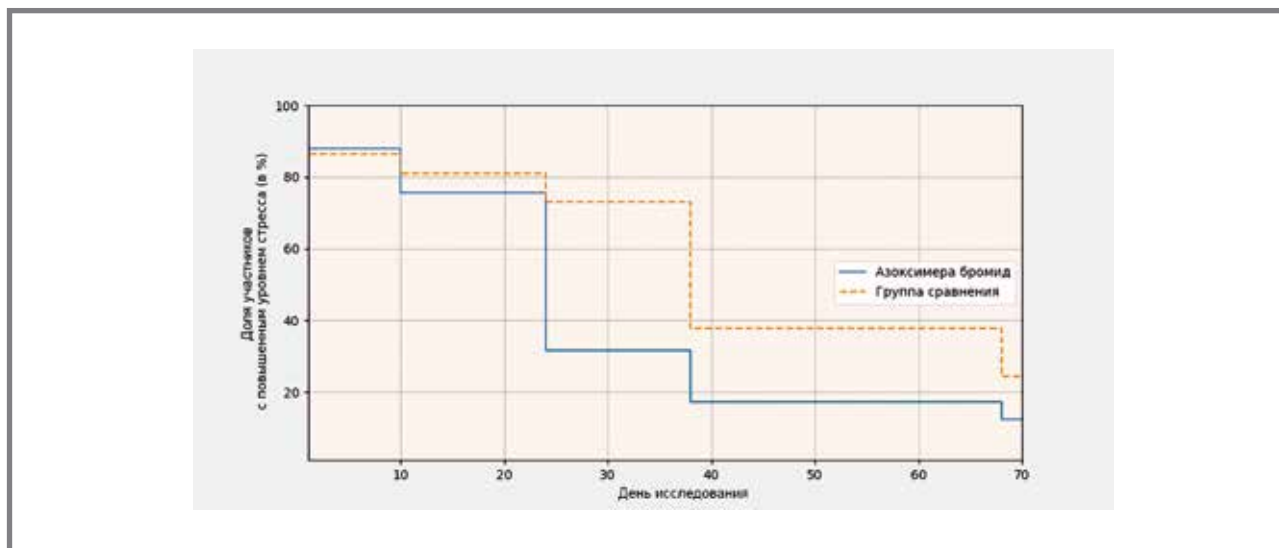
Примечание: * $p < 0,05$.
Note: * $p < 0.05$

приема препарата (24-й день от начала исследования), в отличие от группы сравнения, где к 24-му дню исследования отсутствие признаков хронической усталости во всех случаях было зарегистрировано только у 27,03% участников. Отсутствие проявлений усталости у 62,16% участников исследования из группы сравнения было зарегистрировано только к концу третьего цикла. Купирование признаков хронической усталости у части лиц из группы сравнения, не принимавших исследуемый препарат, может быть связано со снижением числа госпитализируемых пациентов с COVID-19 в период проводимого исследования, и как следствие, меньшей нагрузкой на медицинский персонал отделений, а также с адаптацией сотрудников к работе в условиях «красной зоны» (38 день от начала исследования). В основной же группе к этому

моменту проявления хронической усталости регистрировались лишь у 17,07% исследуемых ($p < 0,05$; рис. 1).

Нежелательных явлений при приеме азоксимера бромида на всем протяжении исследования отмечено не было.

Несмотря на предпринимаемые во всем мире меры по оптимизации работы и снижению уровня заболеваемости медицинского персонала стационаров в условиях пандемии COVID-19 (обеспечение средствами индивидуальной защиты, регулярное и бесплатное лабораторное тестирование на SARS-CoV-2, временные выплаты, психологическая помощь, дополнительное обучение), заболеваемость медицинских работников COVID-19 достигает 17% от общего числа заболевших ежемесячно, при этом более половины летальных исходов от инфекции, вызванной

Рисунок 1. Динамика снижения уровня стресса у участников исследования
Figure 1: Dynamics of stress reduction in study participants

SARS-CoV-2 среди медицинских работников приходилось на лиц младше 60 лет [9, 10]. Эти данные ставят вопрос поиска дополнительных путей профилактики заболевания в группах риска еще более остро.

Настоящее исследование показало снижение числа случаев заболевания инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и уровня хронической усталости среди медицинских работников «красной зоны» при профилактическом применении азоксимера бромид. Число лиц, заболевших COVID-19 в опытной группе, было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (2,44% – в группе опыта против 16,21% – в группе сравнения).

Полученный результат, по всей видимости, связан с особенностями действия препарата на Т-лимфоциты: азоксимера бромид повышает способность CD4-клеток синтезировать IFN- γ . Кроме того, препарат способен усиливать антигенпрезентирующие свойства дендритных клеток, что приводит к более эффективному и быстрому обучению Т-лимфоцитов и активации пролиферации CD4⁺-клеток под влиянием антигена [11]. CD4⁺-клетки являются важным звеном в развитии гуморального иммунного ответа с последующей продукцией нейтрализующих IgG и sIgA. Повышение концентрации sIgA слизистой оболочке носоглотки у медицинского персонала после приема азоксимера бромид (курс 30 дней) было обнаружено в исследовании Вавиловой В. П. с соавт. [12]. В работе продемонстрировано, что на фоне повышения концентрации sIgA в слизистой оболочке носоглотки у пациентов из группы опыта отмечалось снижение заболеваемости COVID-19 и ОРВИ.

Рекомендованные в России схемы медикаментозной профилактики COVID-19 у медицинских работников включают пост-экспозиционное применение ингибиторов геагглютинаина и интраназальное введение Интерферона-Альфа [3]. Однако осенью 2021 г. стали регистрироваться устойчивые к противовирусным препаратам прямого действия штаммы SARS-CoV-2 [13]. В связи с этим применение иммуномодулирующих препаратов может стать одним из путей решения стремительно развивающейся противовирусной резистентности

мутирующих штаммов циркулирующего вируса. Более того, иммуномодулирующая терапия способна расширить подходы к профилактике COVID-19 среди пациентов, для которых проведение вакцинации оказывается невозможным, а применение химиопротективных препаратов дает неудовлетворительный эффект [13].

Влияние исследуемого препарата на уровень хронической усталости, по нашему мнению, может быть связано с устранением несостоятельности внутриклеточных антиоксидантных систем у работников «красной зоны». Многочисленные исследования показали, что существует прямая взаимосвязь между уровнем хронической усталости и внутриклеточным оксидативным стрессом. Особую роль играет повышение провоспалительных маркеров, таких как TNF- α , продуктов деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, внутриклеточный ионный дисбаланс [15,16]. Азоксимера бромид способен проявлять антиоксидантные свойства, обладая свойством хелатирования Fe²⁺ и окисления Fe²⁺ в Fe³⁺, за счет чего происходит торможение свободнорадикального окисления, создаются условия для достижения микромолярных концентраций активных форм кислорода в цитоплазме клеток и активации свободнорадикального механизма синтетических процессов [11].

Заключение

Таким образом, азоксимера бромид показал эпидемиологическую эффективность при применении у медицинских работников, непосредственно оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19 (при работе в «красной зоне»), в том числе способствуя более быстрой нормализации психологического состояния медицинских работников. Показана достоверно более быстрая редукция проявлений синдрома хронической усталости (психологического и физического профиля) у участников исследования, принимавших азоксимера бромид, в отличие от группы сравнения. Нежелательных явлений при приеме азоксимера бромид зарегистрировано не было

Литература

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly situational report. World Health Organization. Доступно на: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
3. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно на: http://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf.
4. Galvis V, Spinelli FR, Tello A, Sossa CL, Higuera JD, Go´mez ED, et al. Hydroxychloroquine as prophylaxis for coronavirus SARS-CoV-2 infection: review of the ongoing clinical trials. Доступно на: <https://europepmc.org/article/med/32571633>.
5. Revised advisory on the use of Hydroxychloroquine (HCQ) as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection (in suppression of previous advisory date 23rd March, 2020). Ministry of Health and Family Welfare. Доступно на: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/RevisedadvisoryontheuseofhydroxychloroquineasprophylaxisforSARSCoVID19infection.pdf>.
6. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. World Health Organisation; Доступно на: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>.
7. COVID-19 treatment guidelines. Ivermectin. National Institutes of health. Доступно на: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/>.
8. Временные методические рекомендации по лекарственной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (версия 26.16.04.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf.

Original Articles

9. Оценка рисков контакта с вирусом COVID-19 для медицинских работников и ведение контактировавших: временное руководство от 4 марта 2020 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331725>.
10. Sant'Ana G, Imoto AM, Amorim FF, Taminato M, Peccin MS, Santana LA, et al. Infection and death in healthcare workers due to COVID-19: a systematic review. *Acta Paul Enferm.* 2020; eAPE20200107. DOI: 10.37689/acta-ape/2020A00107.
11. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P., et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Influenza. Therapeutics and challenges.* Edited by Shailendra K. Saxena—2018. Chapter 5:83–109. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>.
12. 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. – № 6. – С. 93 – 102.
13. Лусс Л. В., Некрасов А. В., Пучкова Н. Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. *Иммунология.* 2000. – №5. – С. 34–38.
14. Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, MacLean OA, Pinto RM, Wickenhagen A, et al. In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* 2021;17(9). doi: 10.1371/journal.ppat.1009929.
15. Grossi G, Perski A, Evengard B, Blomkvist V, Orth-Gomer K. Physiological correlates of burnout among women. *J Psycho Res.* 2003;55:309–316. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00633-5.
16. Casado A, De Lucas N, Lopez-Fernandez E, Sanchez A, Jimenez JA. Lipid peroxidation, occupational stress and aging in workers of a prehospital emergency service. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:165–17. doi: 10.1097/01.mej.0000194404.61076.88.

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Weekly situational report. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;23(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
3. Ministry of healthcare of the Russian Federation. Vremennye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Available at: http://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Ссылка активна на 05.08.2021. (In Russ.).
4. Galvis V, Spinelli FR, Tello A, et al. Hydroxychloroquine as prophylaxis for coronavirus SARS-CoV-2 infection: review of the ongoing clinical trials. *Archivos De Bronconeumologia.* 2020;56(9):606–608. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.008
5. Mukhopadhyay S, Suhrita P, Basabhatta S. Hydroxychloroquine in the prophylaxis of COVID 19: A survey of safety on the healthcare workers in India. *Perspectives in clinical research.* 2021;12(1):58–59. doi:10.4103/picr.PICR_310_20
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>.
7. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *American journal of therapeutics.* 2021;28(4):434–460. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402
8. Ministry of health of the Russian Federation. Vremennye metodicheskie rekomendacii po lekarstvennoj terapii ostryh respiratornyh virusnyh infekcij (ORVI) v ambulatornoj praktike v period epidemii COVID-19 (versiya 2B 16.04.2020). Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf. (In Russ.).
9. World Health organization. Ocenka riskov kontakta s virusom COVID-19 dlya medicinskih rabotnikov i vedenie kontaktirovavshih: vremennoe rukovodstvo ot 4 marta 2020 g. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331725>. (In Russ.).
10. Sant'Ana G, Imoto AM, Amorim FF, et al. Infection and death in healthcare workers due to COVID-19: a systematic review. *ACTA Paulista de enfermagem.* 2020;34. doi:10.37689/acta-ape/2020A00107.
11. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *In: Influenza – therapeutics and challenges.* London: IntechOpen book series; 2018:83–109.
12. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Perevoshikova N.K., et al. Opyt profilaktiki novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19) u medicinskih rabotnikov. *Terapiya.* 2020;6:93–02. (In Russ.).
13. Luss L. V., Nekrasov A. V., Puchkova N. G. et al. Rol' immunomoduliruyushchej terapii v obsheklinicheskoj praktike. *Immunologiya.* 2000;5:34–38. (In Russ.).
14. Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, et al. In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens.* 2021;17(9). doi: 10.1371/journal.ppat.1009929.
15. Grossi G, Perski A, Evengard B, et al. Physiological correlates of burnout among women. *Journal of Psychosomatic Research.* 2003;55:309–316. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00633-5.
16. Casado A, De Lucas N, Lopez-Fernandez E, et al. Lipid peroxidation, occupational stress and aging in workers of a prehospital emergency service. *European Journal of Emergency Medicine.* 2006;13:165–170. doi: 10.1097/01.mej.0000194404.61076.88

Об авторах

- **Кристина Валерьевна Касьяненко** – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com ORCID: 0000-0001-9294-7346
- **Олег Вениаминович Мальцев** – к. м. н., заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946
- **Константин Вадимович Козлов** – д. м. н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 657-27-49, kosttiak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4398-7525
- **Константин Валерьевич Жданов** – д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 939-82-95, zhdanovkv@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874
- **Александр Александрович Кузин** – д. м. н., доцент, начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. paster-spb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9154-7017
- **Андрей Евгеньевич Зобов** – к. м. н. преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (950) 031-84-26, dr.andrey98@yandex.ru. SPIN-код: 4281-2680, AuthorID: 822170. <https://orcid.org/0000-0001-7791-8993>
- **Александр Владимирович Пузиков** – слушатель факультета подготовки врачей для сухопутных, ракетных и воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (981) 781-59-46, sashook007@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3165-968X

Поступила: 10.01.2022. Принята к печати: 31.01.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Kristina V. Kasyanenko** – lecturer at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation. dr.snegur@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9294-7346+7-911-262-06-33
- **Oleg V. Maltsev** – Cand. Sci. (Med.) in medical science, deputy chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation), +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946
- **Konstantin V. Kozlov** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation, +7 (921) 657-27-49, kosttiak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4398-7525
- **Konstantin V. Zhdanov** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation, +7 (921) 939-82-95, zhdanovkv@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874
- **Alexander A. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor, chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation. paster-spb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9154-7017
- **Andrey E. Zobov** – Dr. Sci. (Med.), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Teacher of the Department (of General and Military Epidemiology) of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation. +7 (950) 031-84-26, dr.andrey98@yandex.ru. SPIN-код: 4281-2680, AuthorID: 822170. <https://orcid.org/0000-0001-7791-8993>
- **Alexander V. Puzikov** – cadet of faculty of training doctors for missile, land and airborne forces of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Federation, +7 (981) 781-59-46, sashook007@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3165-968X

Received: 10.01.2022. Accepted: 31.01.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.