

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛЮКАФЕРОН В СОСТАВЕ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**

Безрукова Е. В. ¹,

Воробейчиков Е. В. ¹,

Конусова В. Г. ¹,

Симбирцев А. С. ¹,

Артюшкин С. А. ¹,

Шатый Н. О. ¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова.

**EXPERIENCE OF USING THE PREPARATION GLUCAFERON WITHIN
A COMBINATION THERAPY OF MODERATE SARS-COV-2-CAUSED
NOVEL CORONAVIRUS INFECTION**

Bezrukova E. V. ^a,

Vorobeychikov E. V. ^a,

Konusova V. G. ^a,

Simbirtsev A. S. ^a,

Artyushkin S. A. ^a,

Shaty N. O. ^a

^aNorthwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.

Резюме

В данной статье представлены результаты ограниченного, слепого, плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния комплексного препарата Глюкаферон состоящего преимущественно из бета-глюканов, получаемых из пищевых грибов Вешенка обыкновенная, и биологически активных веществ с известной антиоксидантной и противовоспалительной активностью, на эффективность стандартной терапии средне-тяжелой формы острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В исследование было включено 60 человек, мужчины и женщины, в возрасте от 18 до 75 лет, получавших стандартную терапию, регламентированную 11-й версией временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в течение 10 дней.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, с положительным ПЦР-тестом на SARS-COV-2, температурой тела $\geq 38,5$ °C в течение 3 дней; наличие типичной коронавирусной пневмонии подтвержденной КТ; согласие пациентов на госпитализацию и участие в исследовании.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. Контрольная группа получала стандартное лечение и плацебо, в испытываемой группе стандартное лечение дополнялось препаратом Глюкаферон.

К концу лечения в обеих группах, независимо от схемы лечения, у всех пациентов отмечена положительная динамика. При рентгенологическом обследовании определялось значительное уменьшение интенсивности и размеров ранее выявляемых зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Остаточные явления проявлялись в виде ретикулярных изменений, слабоинтенсивных зон уплотнения без четких контуров. Насыщение крови кислородом также восстанавливалось до нормальных

показателей. Явления аносмии в обеих группах отмечали не более 6% пациентов. Оценка пациентами с помощью визуальных аналоговых шкал интенсивности двух наиболее тяжело переносимых симптомов: кашля и одышки также свидетельствовала о положительной динамике.

Выводы: Несмотря на то, что у большинства пациентов, включенных в данное исследование, имелись предпосылки для осложненного течения COVID-19, а также выявленные при поступлении в стационар у некоторых пациентов критические уровни лабораторных показателей, применение Глюкаферона не вызвало никаких отрицательных и побочных реакций, не стимулировало иммунного ответа, при этом препарат продемонстрировал клинически значимое противовоспалительное действие.

Ключевые слова: глюкаферон, коронавирус, бета-Д-глюкан, цитокиновый шторм, вешенка обыкновенная.

Abstract

Here, we present the results of a limited, blind, placebo-controlled study examining the effect of the multi-component preparation Glucaferon consisting primarily of beta-glucans obtained from the edible Oyster mushroom, and biologically active substances with verified antioxidant and anti-inflammatory activity on the effectiveness of routine therapy for moderate-to-severe acute SARS-CoV-2-caused infection. There were enrolled 60 subjects (males and females) aged 18 to 75 years, who received a 10-day-long therapy in accordance with the “Prevention, Diagnostics and Treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary Guidelines. Version 11”.

Inclusion criteria were as follows: males and females aged 18 to 75 years, with positive PCR SARS-COV-2 result, body temperature ≥ 38.5 °C for 3 days; presence of typical CT scan confirmed coronavirus pneumonia; patients' consent to hospitalization and participation in the study.

Patients included in the study were randomized into 2 groups per 30 subjects. In control group, subjects received routine treatment and placebo; in comparison group – routine treatment combined with the preparation Glucaferon.

By the end of treatment, all patients in both groups showed positive dynamics. An X-ray examination revealed significantly decreased intensity and size of pre-identified “ground glass” areas of compaction in lung tissue. Residual effects manifested as reticular changes, low-intensity areas of compaction without clear contours. Blood oxygen saturation was also restored to normal levels. Anosmia in both groups was noted by no more than 6% of patients. Patients' assessment of the intensity of the two most severe symptoms, cough and shortness of breath, using visual analogue scales, also revealed positive dynamics.

Conclusions: Despite that the majority of study patients had prerequisites for a complicated COVID-19 course as well as critical levels of laboratory parameters

detected in some patients upon admission, the use of Glucaferon caused no negative or adverse reactions, nor stimulated an immune response, while the preparation Glucaferon demonstrated a clinically significant anti-inflammatory effect.

Keywords: Glucaferon, coronavirus, beta-D-glucan, cytokine storm syndrome, oyster mushroom.

1 Введение

Несмотря на то, что доминирующей стратегией в борьбе с COVID-19 является вакцинация, поиск и применение препаратов, обеспечивающих функционально адекватный иммунный ответ, по-прежнему, остается актуальным направлением. Основными требованиями, предъявляемым к таким средствам является их способность формировать сбалансированный иммунный ответ, т.е. с одной стороны стимулировать активную противовирусную защиту, а с другой ограничивать избыточную воспалительную реакцию. В течение пандемии COVID-19 было опробовано большое количество средств иммуотропного действия, существующих в настоящее время на фармацевтическом рынке, от препаратов специфической направленности, таких как антицитокиновые препараты, блокирующие эффекты провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, ФНО, ингибиторы JAK-киназ, плазма от переболевших и т.д., так и неспецифические иммуномодуляторы, включая иммуноглобулины человека, кортикостероиды, модуляторы ангиотензина, макролиды, гидроксихлорохин и хлорохин, колхицин и т.д. [24]. К сожалению, большинство предлагаемых препаратов показали малую эффективность и не были включены в стандартные схемы лечения. В связи с этим, большой интерес был проявлен к бета-Д-глюканам грибного и дрожжевого происхождения, продемонстрировавших, помимо иммуностимулирующего действия, большой медикаментозный потенциал: противовоспалительный, противовирусный, гипогликемический, антиатерогенный, гиполипидемический и многие другие эффекты [13].

Целью данного исследования являлось: изучение влияния БАД Глюкаферон состоящего из бета-глюканов, получаемых из пищевых грибов Вешенка обыкновенная, и комплекса биологически активных веществ с известной антиоксидантной и противовоспалительной активностью, на

28 эффективность стандартной терапии среднетяжелой формы острой инфекции,
29 вызванной вирусом SARS-COV-2.

30 2 Материалы и методы

31 Всего в исследование было включено 60 человек с диагнозом: новая
32 коронавирусная инфекция COVID-19, средней степени тяжести. Лабораторная
33 и инструментальная диагностика заболевания, а также лечение определялись
34 временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и
35 лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 от
36 07.05.2021». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом
37 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (от 12.12.2021г., протокол № 8) и
38 проведено ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова на отделении
39 отоларингологии СПб ГБУЗ Городской Покровской больницы в период с 28
40 января по 20 апреля 2022 г. Формат исследования: ограниченное, слепое,
41 плацебо-контролируемое исследование.

42 Критерии включения пациентов в исследование:

43 Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, с положительным ПЦР-
44 тестом на SARS-COV-2, температурой тела $\geq 38,5$ °C в течение 3 дней; наличие
45 типичной коронавирусной пневмонии подтвержденной КТ; согласие
46 пациентов на госпитализацию и участие в исследовании.

47 Критерии исключения пациентов из исследования:

48 Наличие признаков ОРДС, необходимость проведения ИВЛ; предшествующая
49 антибактериальная терапия на протяжении двух и более дней; индивидуальная
50 непереносимость компонентов БАД «Глюкаферон»;

51 Лабораторная диагностика проводилась до начала лечения - при
52 поступлении пациентов в стационар и через 10 дней - при выписке из
53 стационара. Объектом исследования являлись: мазки из носоглотки,
54 ротоглотки и периферическая кровь. В мазках методом ПЦР в режиме

55 реального времени определяли наличие вируса SARS-COV-2. Клинический
56 анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического
57 анализатора Mindrey BC-305 (Китай), биохимических показателей крови на
58 автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU680 (Япония).

59 До начала лечения всем пациентам выполнялась компьютерная
60 томография легких и органов грудной клетки на 80-рядном компьютерном
61 томографе Canon Aquilion Prime SP 80 (Япония). Исследования проводились в
62 срезах толщиной 0,5 мм. При выписке проводили контрольную
63 рентгенографию легких в двух проекциях, либо компьютерную томографию.

64 Выраженность двух наиболее частых и типичных жалоб пациентов при
65 среднетяжелом течении COVID-19: кашля и одышки, оценивали с помощью
66 100-балльных визуальных аналоговых шкал (ВАШ), позволяющих больным
67 самостоятельно определять интенсивность проявления симптома [27].

68 Стандартное лечение новой коронавирусной инфекцией COVID-19,
69 проводимой согласно методическим рекомендациям (версия 11 от 07.05.2021),
70 включало следующие препараты: этиологическое: Арбидол 200 мг 4 раза в
71 день; патогенетическое: Клексан 20 мг в сутки; Дексаметазон в дозе 8-20
72 мг/сутки в/в (в зависимости от тяжести заболевания 1-2 раза в сутки);
73 симптоматическое: парацетамол. Глюкаферон и плацебо пациенты получали
74 по 2 капсулы 2 раза в день. Длительность лечения – 10 дней.

75 Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2
76 группы по 30 человек. Контрольная группа получала стандартное лечение +
77 плацебо, в испытываемой группе стандартное лечение дополнялось БАД
78 Глюкаферон.

79 **Статистическая обработка:** анализ результатов исследования проводили с
80 помощью методов описательной и непараметрической статистики [1]. Для
81 оценки статистической достоверности различий значений лабораторных

82 показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для
83 независимых выборок. Вероятность (p) $< 0,05$ оценивали, как достаточную для
84 вывода об эффективности препарата.

85 3 Результаты исследования

86 В исследовании участвовали: 22 мужчины и 38 женщин (всего 60 человек),
87 в возрасте от 26 до 74 лет (средний возраст 56,9). Из них у 40 пациентов, что
88 составило 66,6% от общего количества, в анамнезе выявлены различные
89 сопутствующие заболевания. 20 человек (33,3%) отрицали наличие
90 хронических болезней.

91 Как показал анализ нозологического состава коморбидной патологии,
92 только у 4-х пациентов (10%) имелось одно побочное серьезное заболевание.
93 У большинства же установлено наличие 2-х и более патологий, причем
94 наиболее часто встречались пациенты с 3-мя и 4-мя диагнозами одновременно
95 (57,4%). Как отмечают клиницисты, в последние годы структура хронической
96 заболеваемости населения все больше приобретает полиморбидный характер,
97 т.е. у пациента симультанно выявляют несколько нозологических форм [2].
98 Причем распространенность полиморбидности значительно повышается с
99 возрастом, достигая почти 100% у лиц старше 65 лет. Следует отметить, что
100 мультиморбидность является не только серьезной социальной проблемой,
101 тяжким бременем ложащейся на здравоохранение, но и значительно
102 увеличивает риски смерти. С особой очевидностью это было
103 продемонстрировано во время пандемии COVID-19, показавшей, что
104 вероятность осложненного течения и смерти от короновиральной инфекции
105 напрямую связана с количеством сопутствующих хронических заболеваний и
106 возрастом больного [10, 31].

107 В большинстве статей, опубликованных за время пандемии показано, что
108 чаще всего госпитализации подлежат пациенты больные COVID-19 в анамнезе

109 которых такие заболевания как: артериальная гипертензия, гипертоническая
110 болезнь, осложненная сердечно-сосудистыми заболеваниями или
111 ассоциированными с ними цереброваскулярными нарушениями [17,18]. Среди
112 40 пациентов с коморбидной патологией 29 (72,5%) имели в анамнезе:
113 артериальную гипертензию, гипертоническую болезнь с риском развития
114 сердечно-сосудистых осложнений и 9 (22,5%) с церебро-васкулярными
115 нарушениями, патогенетически связанные с сердечно-сосудистыми
116 заболеваниями. На втором месте среди факторов, определяющих осложненное
117 течение COVID-19, по наблюдениям большинства специалистов, являются
118 заболевания, вызванные нарушениями метаболизма глюкозы и липидов, такие
119 как сахарный диабет и ожирение [5,25]. Среди наших пациентов эти патологии
120 встречались приблизительно с одинаковой частотой (10%), что согласуется с
121 данными других исследователей. Известно, что такие хронические
122 заболевания, как ХОБЛ и бронхиальная астма, ослабляют иммунитет и
123 увеличивают частоту и длительность заболеваний ОРВИ [20]. Однако
124 сообщения о влиянии хронической легочной патологии на риски заражения и
125 прогрессирования COVID-19 достаточно противоречивы. Среди пациентов,
126 обследованных нами, хроническая патология легких встречалась не чаще 7-
127 8%.

128 Как уже отмечалось ранее, с возрастом увеличиваются риски тяжелого
129 течения и летального исхода COVID-19 [31]. В нашем ограниченном
130 клиническом наблюдении средний возраст пациентов был равен 57 годам
131 (27÷74). Однако пациенты с коморбидной патологией сердечно-сосудистой
132 системы были старше на 6 лет, средний возраст 63 года (35÷74). В тоже время
133 среди пациентов, не имевших сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных
134 нарушений, средний возраст составил 42,7 года (27÷66), что определило
135 разницу между этими группами в 21 год.

136 Большинство исследователей отмечает преобладание среди больных
137 COVID-19 мужчин [4]. Однако нами не было выявлено такой закономерности.
138 Среди пациентов в нашем исследовании 63,3% составили женщины.

139 Таким образом, пациенты с диагнозом: новая короновиральная инфекция,
140 вызванная вирусом SARS-COV-2, среднетяжелого течения, вошедшие в
141 данное клиническое исследование, были представлены лицами старшей
142 возрастной группой с патологией сердечно-сосудистой системы
143 полиморбидного характера.

144 При поступлении жалобы, предъявляемые пациентами, в основном мало
145 отличались от симптомов обычной сезонной простуды. Наиболее частыми
146 признаками заболевания являлись: головная боль, ломота в суставах и
147 мышцах, выраженная общая слабость. Температура при этом не превышала
148 38⁰С, только в единичных случаях поднималась до 39⁰С. Более чем у
149 половины пациентов (54,2%) были выявлены нарушения обоняния,
150 проявляющиеся частичным или полным отсутствием восприятия запахов.
151 Постпандемический анализ особенностей течения COVID-19 показал, что
152 обонятельная дисфункция является одним из патогномичных признаков этого
153 заболевания. Несмотря на то, что anosmia возникает и при других сезонных
154 вирусных инфекциях, обычно в результате заложенности носа и ринореи, при
155 COVID-19 этот симптом появляется в самом начале заболевания и при
156 отсутствии насморка [3]. В нашем исследовании субъективно наиболее тяжело
157 переносимыми пациентами симптомами были: приступообразный сильный
158 сухой кашель с ощущением нехватки воздуха и одышка в покое.
159 Использование визуальных аналоговых шкал (ВАШ) показало, что при
160 поступлении интенсивность кашля оценивалась пациентами на уровне
161 89,1±5,4 баллов, а одышка в покое и при минимальной нагрузке в 71,4±6,7
162 баллов. При этом сатурация крови кислородом снижалась до 90%, при норме
163 от 95%.

164 При проведении компьютерной томографии определялось двухстороннее
165 поражение легочной ткани в пределах 25% - 50% с субплевральными
166 участками уплотнения по типу «матового стекла», что соответствовало
167 критерию КТ-2, то есть среднетяжелой форме пневмонии. Окончательный
168 диагноз: «новая коронавирусная инфекция COVID-19» устанавливался на
169 основании положительного ПЦР теста.

170 Результаты лабораторных исследований периферической крови
171 пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 до и после лечения
172 представлены в таблице 1 (см. в приложении). Необходимо отметить, что в
173 таблицу включены только показатели, продемонстрировавшие плацебо-
174 контролируруемую эффективность лечения. Данные биохимического анализа
175 крови пациентов не приведены, так как при средне-тяжелом течении COVID-
176 19 отсутствовали признаки органной дисфункции, что подтверждалось
177 стабильностью показателей до и после лечения. Следует отметить, что
178 существенным ограничением данной работы являются только два срока
179 исследования: при поступлении пациентов и выписке, что не позволило нам
180 изучить динамические изменения лабораторных показателей в процессе
181 лечения. Как правило, пациенты со среднетяжелой формой COVID-19
182 поступают в клинику на 7-10 день заболевания при ухудшении клинического
183 состояния, характеризующегося стойким повышением температуры тела,
184 снижением сатурации и нарастанием признаков дыхательной недостаточности
185 и гипоксии. Поэтому данные лабораторной диагностики представленные в
186 таблице 1, по-видимому, отражают состояние пациентов в период развернутой
187 клинической картины.

188 Одним из наиболее простых и доступных методов лабораторной
189 диагностики COVID-19 является общий анализ крови (ОАК). Показано, что
190 наиболее информативными параметрами, отражающими не только активность
191 воспалительной и иммунной реакций организма на инфекцию, но также

192 позволяющими прогнозировать выживаемость больных COVID-19 являются
193 количество нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов. Общее количество
194 лейкоцитов в периферической крови мало отражает специфику новой
195 короновиральной инфекции [19].

196 Уровень нейтрофилов в периферической крови больных COVID-19 может
197 быть как сниженным, так и повышенным, в зависимости от стадии и степени
198 тяжести заболевания. Прогностически наиболее серьезного внимания требует
199 нейтрофилия, являющаяся манифестацией гипервоспалительной реакции
200 организма на SARS-COV-2 и предиктором тяжелого течения инфекции
201 [19,28]. Нейтрофилез может свидетельствовать также о присоединении
202 бактериальной инфекции.

203 Наиболее характерным признаком новой короновиральной инфекции
204 является лимфопения, выявляемая как при легком (от 40 – 80%), так и тяжелом
205 течении болезни (более 95%). При этом, чем ниже абсолютное количество
206 лимфоцитов в крови, тем тяжелее клиническое состояние пациента.
207 Критическим считается уровень ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$. При более мягко
208 протекающей инфекции лимфопения не столь выражена ($1,1 \times 10^9/\text{л}$). Следует
209 отметить, что снижение пула лимфоцитов в крови не является строго
210 специфическим признаком COVID-19, так как известно, что целый ряд
211 вирусов и бактерий вызывает их апоптотическую гибель. Однако при новой
212 короновиральной инфекции лимфопения проявляется рано и продолжается в
213 течение длительного периода. Показано, что снижение уровня лимфоцитов
214 при COVID-19 может быть вызвано, как прямым инфицированием и
215 последующим цитопатическим воздействием вирионов SARS-COV-2 на
216 лимфоциты, как это ранее было описано при родственных SARS-COV и
217 MERS-COV инфекциях, так и опосредованного апоптозом истощения Т-
218 клеточной популяции [9]. Кроме того, нельзя исключать повреждающего
219 действия вирусов SARS-COV-2 на иммунокомпетентные органы: селезенку и

220 тимус. По-видимому, такой сложный и многофакторный механизм развития
221 лимфопении приводит к длительной иммуносупрессии при COVID-19.

222 Изучение лейкоцитарной составляющей ОАК больных COVID-19 в нашем
223 исследовании до лечения показало, что у 51,3% пациентов отмечено
224 небольшое превышение уровня лейкоцитов, медиана составила $10,03 \times 10^9/\text{л}$
225 ($2,44 \div 15,40$). Относительный нейтрофилез, также незначительно выраженный,
226 был выявлен у 48,3% пациентов, медиана определялась на уровне $7,8 \times 10^9/\text{л}$
227 ($1,23 \div 11,88$). Наиболее выраженные отклонения от нормативных показателей
228 среди больных COVID-19 при поступлении были установлены в содержании
229 лимфоцитов в периферической крови. Лимфопения до лечения зафиксирована
230 у 31 пациента, что составило 51,7% от всех обследуемых. Медиана определена
231 на уровне $1,1 \times 10^9/\text{л}$ ($0,7 \div 5,2$). Однако у 5 пациентов количество лимфоцитов в
232 крови определялось ниже критического уровня - $0,8 \times 10^9/\text{л}$. По-видимому,
233 вирус SARS-COV-2 даже при среднетяжелой форме течения инфекции
234 вызывает более выраженный дефект иммунной ответа. Возможно, что
235 пациенты, включенные в наше исследование, в основном были представлены
236 старшей возрастной группой с полиморбидным фоном неотъемлемым
237 свойством которого является процесс старения иммунной системы с
238 провоспалительным статусом врожденного иммунитета.

239 Еще одним значимым клиническим и прогностическим показателем
240 тяжести COVID-19 является тромбоцитопения, выявляемая при поступлении
241 пациентов в стационар, по данным разных авторов от 20% до 60% [15].
242 Причинами тромбоцитопении при короновирусной инфекции может быть, как
243 прямое воздействие вируса SARS-COV-2 на тромбоциты или на их
244 предшественников в процессе тромбопоэза, так и усиленное расходование
245 пула тромбоцитов на тромбообразование или коагулопатию, развивающейся
246 по типу ДВС-синдрома. В нашем исследовании уровень тромбоцитов
247 незначительно отличался от референсных значений, медиана составила

248 175,0×10⁹/л (48÷580). Однако у трети пациентов количество тромбоцитов в
249 периферической крови было снижено, из них у 7 человек (11,6%) уровень
250 тромбоцитов определялся в диапазоне от 48×10⁹/л до 84×10⁹/л, что
251 соответствовало среднетяжелой степени тромбоцитопении, а у 14 (23,3%)
252 выявлено легкое снижение тромбоцитов в пределах от 100,0×10⁹/л до
253 150,0×10⁹/л. Возможно, снижение количества тромбоцитов у этих пациентов
254 обусловлено более выраженным воспалением, образованием микротромбов в
255 легочной ткани, а также сопутствующими хроническими патологиями.

256 Как известно, особенностью осложненного течения «новой
257 коронавирусной инфекции» является аномальная воспалительная реакция,
258 проявляющаяся гипервоспалительным и гиперкоагуляционным синдромами.
259 В связи с этим отбор релевантных биомаркеров, характеризующих состояние
260 воспалительного и коагуляционного статуса, а также дальнейший контроль
261 за ними как уже подчеркивалось ранее является важнейшим этапом в
262 терапии больных COVID-19. Наиболее прогностически ценным индикатором
263 воспаления является СРБ – острофазовый белок, синтезируемый клетками
264 печени с первых часов инфекции в ответ на провоспалительные цитокины,
265 главным образом на ИЛ-6 [19,29]. В нашем исследовании СРБ до начала
266 лечения был выше референсных показателей у 91,6% госпитализированных.
267 Медиана фиксировалась на уровне 31,68 мг/л (1,00÷99,84), что
268 соответствовало обычным значениям этого показателя при вирусных
269 инфекциях. Следует отметить, что в нашем исследовании у некоторых
270 пациентов при поступлении содержание этого воспалительного белка
271 превышало медианное значение в 2-3 раза.

272 Одним из наиболее прогностически информативных параметров,
273 определяемых у больных новой коронавирусной инфекцией, является
274 провоспалительный цитокин ИЛ-6, ответственный за остро-фазовый ответ и
275 развитие «цитокинового шторма». Для больных COVID-19 критичным

276 является уровень ИЛ-6 $>32,1$ пг/мл [11,21]. Определение ИЛ-6 среди наших
277 пациентов показало, что у 73,3% уровень этого провоспалительного цитокина
278 был повышен, медиана составила 10,88 пг/мл ($1,28 \div 16,55$), что незначительно
279 отличалось от референсных показателей.

280 В стандартный набор тестов, определяющих воспалительный ответ при
281 COVID-19, включен также такой параметр как СОЭ, несмотря на
282 неспецифичность этого метода вследствие частых искажений результатов из-
283 за причин, не связанных с воспалением. Однако во многих исследованиях
284 было показано, что при COVID-19 СОЭ адекватно отражает тяжесть
285 состояния больного и достоверно коррелирует с уровнем СРБ [19]. В нашем
286 исследовании повышение СОЭ при поступлении выявлено у 86,6% больных,
287 что приблизительно соответствовало результатам определения СРБ, при этом
288 медиана составила 35 мм/час ($2 \div 81$),

289 В период развернутой клинической картины COVID-19 показателем
290 неблагоприятного исхода заболевания является ферритин – белок,
291 синтезируемый различными клетками организма, в том числе и лейкоцитами,
292 основной функцией которого является внутриклеточное депонирование
293 железа. Однако при тяжелых вирусных инфекциях, сопровождающихся
294 деструкцией тканей, ферритин в больших количествах появляется в
295 сыворотке, становясь маркером острого воспаления [12]. Среди пациентов,
296 включенных в данное исследование, увеличение содержания ферритина в
297 сыворотке крови выявлено у 81,6%, медиана равнялась 361,2 мкг/л ($56,23 \div$
298 $654,3$), что отражало умеренную реакцию на вирусную инфекцию.

299 Развитие осложненного течения COVID-19 в значительной степени связано
300 с нарушениями гемостаза, протекающими по типу гиперкоагуляции. Как уже
301 отмечалось ранее одним из признаков этих осложнений является
302 тромбоцитопения. Однако определяющим тестом для диагностики нарушений
303 гемокоагуляции при COVID-19 является определение уровня D-димера –

фрагмента фибрина, образующегося при его фибринолитическом разрушении. Увеличение концентрации D-димера в крови позволяет определять активность распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов, то есть по количеству D-димера можно судить об активности процесса тромбообразования. Показано, что 4-х - 5-ти кратное увеличение нормативного показателя D-димера является предиктором смертельного исхода [32]. Среди пациентов, обследованных нами при поступлении у 90% уровень D-димера был увеличен, но медиана равная 382,0 нг/л (151÷641) несущественно превышала нормативные показатели. Результаты определения D-димера согласуется с небольшим снижением уровня тромбоцитов, выявленным нами среди обследованных больных, что, по-видимому, свидетельствует о незначительной активации системы свертывания и тромбообразования. Определение АПТВ среди обследуемых пациентов не выявило отклонений от референсных значений.

Таким образом, лабораторное обследование госпитализированных пациентов до начала лечения показало, в что в основном реакция на вирусную инфекцию носила умеренный характер и соответствовала среднетяжелой форме COVID-19. Выявленные у некоторых пациентов превышения референсных значений в 2-3 раза возможно обусловлены, с одной стороны размером пораженной легочной ткани, определяемой согласно критерию КТ-2 в широком диапазоне от 25% до 50%, а с другой характером коморбидной патологии.

К концу лечения в обеих группах, независимо от схемы лечения, у всех пациентов отмечена положительная динамика. Ухудшения состояния пациентов, а также побочных реакций на использованную терапию не наблюдалось. При рентгенологическом обследовании определялось значительное уменьшение интенсивности и размеров ранее выявляемых зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Остаточные явления

332 проявлялись в виде ретикулярных изменений, слабоинтенсивных зон
333 уплотнения без четких контуров. Насыщение крови кислородом также
334 восстанавливалось до нормальных показателей (97-98%). Явления аносмии в
335 обеих группах отмечали не более 6% пациентов. Оценка пациентами с
336 помощью визуальных аналоговых шкал интенсивности двух наиболее тяжело
337 переносимых симптомов: кашля и одышки также свидетельствовала о
338 положительной динамике. Результаты самооценки пациентами своих жалоб
339 представлены на графиках 3 и 4.

340 Сравнительный анализ лабораторных данных, полученных к концу срока
341 лечения, продемонстрировал положительную динамику в обеих группах
342 (таблица 1). Достоверно снизились основные биомаркеры, характеризующие
343 иммуно-воспалительный статус пациентов: СРБ, СОЭ, ИЛ-6, ферритин;
344 восстановились показатели лейкоцитарной составляющей формулы крови:
345 общее количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов; а также
346 нормализовались факторы, свидетельствующие об активации свертывающей
347 системы и процессов тромбообразования: D-димер и уровень тромбоцитов.

348 Однако мы обратили внимание, что в группе, получавшей дополнительно
349 Глюкаферон, такие биомаркеры как: СРБ, ИЛ-6 и ферритин при выписке из
350 стационара практически у всех пациентов восстанавливались до нормативных
351 показателей. В тоже время у пациентов, получавших стандартную терапию,
352 эффективность лечения была менее очевидна. Статистическая значимость
353 соответствия показателей, характеризующих иммуно-воспалительный статус
354 референсным значениям представлена в таблице 2.

355 **4 Обсуждение и заключение**

356 Как показал анализ пандемии 2019-2022 гг клиническая картина COVID-
357 19 является результатом сложного взаимодействия иммунологических,
358 воспалительных и коагуляционных каскадов. При этом уже в самом начале

359 пандемии были выявлена связь осложненного течения инфекции и смерти с
360 метаболическими, онкологическими и хроническими заболеваниями, а также
361 преклонным возрастом больных. Эти состояния объединяет наличие таких
362 патогенетических паттернов как: дисбаланс между врожденным и
363 приобретенным иммунитетом с приоритетом врожденных реакций,
364 эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтная активность системы
365 свертывания, повышенная агрегационная настроенность тромбоцитов,
366 создающих условия для развития неконтролируемого воспаления,
367 приводящего к «цитокиновому шторму», ОРДС, повреждению тканей и
368 органов, тромбозам и гибели больного [11]. В связи с этим с самого начала
369 пандемии шел поиск средств, позволяющих снизить как риски
370 инфицирования, так и развития тяжелого течения коронавирусной инфекции.
371 Особый интерес был проявлен к грибным бета-Д-глюканам, широко
372 используемым в традиционной медицине Юго-Восточных стран для
373 профилактики и лечения самых различных заболеваний: онкологических,
374 метаболических, воспалительных, в том числе и инфекционной природы.
375 Ранее перспективность этого направления была подтверждена целым рядом
376 европейских плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших
377 эффективность бета-Д-глюканов, в том числе выделенных из Вешенки
378 обыкновенной, для профилактики сезонных вирусных инфекций верхних
379 дыхательных путей [23]. Причем было отмечено, что препараты не только
380 снижали сезонную заболеваемость в наиболее уязвимых группах населения
381 (дети и пожилые) более чем на 50%, но также сокращали длительность и
382 тяжесть заболеваний [16]. Исследованиями последних лет установлено, что в
383 основе профилактического действия этих природных полимеров лежит
384 феномен «тренированного иммунитета», то есть способности бета-Д-
385 глюканов вызывать эпигенетическую и метаболическую трансформацию
386 клеток врожденного иммунитета, приводящую к повышению их
387 противоинойфекционной активности [14]. Однако установлено, что наряду с

388 иммуностимуляцией грибные полисахариды способны ингибировать
389 воспаление, что было продемонстрировано на моделях воспаления в
390 культурах миелоидных клеток и на животных [6,7,30]. Механизм
391 противовоспалительного действия бета-Д-глюканов до конца не изучен. Тем
392 не менее, в ряде исследований было показано, что подавление септического
393 воспаления бета-Д-глюканами сопровождается переключением
394 внутриклеточного сигналинга на Akt/P13K-противовоспалительный путь, что
395 приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6,
396 ФНО- α , а также продукции оксида азота и простагландинов; нормализации
397 гемостаза, за счет ингибиции тканевого фактора, уменьшения
398 прокоагулянтной активности и агрегации тромбоцитов [30]. В последнее
399 время грибные полисахариды классифицируют не как иммуномодуляторы, а
400 как «модификаторы биологических реакций», т.е. биологически активные
401 вещества с полифункциональными свойствами, оказывающими регуляторное
402 действие на гомеостаз организма [26]. Несмотря на эти сведения в литературе
403 сложилось представление о грибных полисахаридах, только как об
404 иммуностимуляторах. В связи с чем, многие клиницисты выражали сомнение
405 в целесообразности использования бета-Д-глюканов в терапии новой
406 короновирусной инфекции, из-за возможной гиперстимуляции иммунного
407 ответа, провоцирующей развитие «цитокинового шторма» [8]. Однако группа
408 японских ученых продемонстрировала клиническую эффективность и
409 безопасность использования экзополисахаридов из *Aureobasidium pullulans* с 1-
410 3,1-6 структурой бета-Д-глюкана в терапии среднетяжелой формы COVID-19
411 [21,22]. Положительный результат лечения подтверждался нормализацией
412 показателей активности воспалительного процесса: СРБ, ферритина, D-
413 димера и ИЛ-6. В связи, с чем авторы исследования предлагают использовать
414 бета-Д-глюканы, в качестве безопасной пищевой добавки, вместе с обычными
415 методами лечения COVID-19, особенно среди наиболее уязвимых групп
416 населения (пожилых, больных с хроническими воспалительными и

417 метаболическими заболеваниями), а также в качестве профилактической меры
418 при продолжающейся пандемии, обусловленной высокой мутабельностью
419 вируса SARS-COV-2.

420 **5 Заключение**

421 Несмотря на то, что у большинства пациентов, включенных в данное
422 исследование, имелись предпосылки для осложненного течения COVID-19
423 (старшая возрастная группа, гипертоническая болезнь с риском развития
424 сердечно-сосудистых осложнений, сахарный диабет и ожирение), а также
425 выявленные при поступлении в стационар у некоторых пациентов
426 критические уровни лабораторных показателей, применение Глюкаферона не
427 вызвало никаких отрицательных и побочных реакций, не стимулировало
428 иммунного ответа, при этом препарат продемонстрировал клинически
429 значимое противовоспалительное действие.

430 ***Конфликт интересов.*** Авторы заявляют об отсутствии конфликта
431 интересов.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Статистическая достоверность лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 до и после лечения.

Table 1. Statistical reliability of laboratory parameters in patients with COVID-19 before and after treatment.

Показатели	Референсные значения	Значения до лечения, (n=60) Me (min-max)	Значения после лечения		U (MU)	Z	Уровень значимости, p	
			Группы б-ных (n=30/ n=30)	Me				
Лейкоциты	4,0– 9,0×10 ⁹ /л	10,03×10 ⁹ /л (2,44 – 15,40)	Плацебо	6,20×10 ⁹ /л (4,7 – 8,85)	395,5	-4,318	<0,01	
			Глюкаферон	5,93×10 ⁹ /л (4,12 – 8,5)	336,0	-4,827	<0,01	

Нейтрофилы	2,04– 5,8×10 ⁹ /л	7,80×10 ⁹ /л (1,23 – 11,88)	Плацебо	3,85×10 ⁹ /л 2,87 – 5,09	303,0	-5,110	<0,01	
			Глюкаферон	3,49×10 ⁹ /л 1,99 – 4,76	247,0	-5,589	<0,01	
Лимфоциты	1,2– 3,0×10 ⁹ /л	1,10×10 ⁹ /л (0,7 – 5,2)	плацебо	1,85×10 ⁹ /л (1,04 – 4,5)	1388,0	4,177	>0,05	
			Глюкаферон	2,41×10 ⁹ /л (0,7 – 4,08)	1337,0	4,049	>0,05	
СОЭ	2,0–15,0 мм/ час	35,0 мм/час (2 – 81)	Плацебо	27,5 мм/час	758,0	- 1,215	>0,05	

				(14 – 85)				
			Глюкаферо н	18 (2 – 64)	463,0	-3,740	<0,01	
СРБ	0,0–5,0 мг/л	31,68 мг/л (1,00-99,84)	Плацебо	7,65 мг/л (1,6 – 51,62)	355,0	- 4,665	<0,01	
			Глюкаферо н	2,82 мг/л (0,49 – 21,92)	222,0	-5,803	<0,01	
П-6	0,0–7,0 пг/мл	10,88 пг/мл (1,28 – 16,55)	Плацебо	5,89 пг/мл (1,04 – 9,68)	375,0	-4,494	<0,01	
			Глюкаферо н	1,48 пг/мл (0,21 – 4.37)	24,5	- 7,494	<0,01	

Ферритин	10,0–120,0 мкг/л	361,2 мкг/л (56,23 – 654,3)	Плацебо	98,03 мкг/л (30,88 – 195,7)	224,0	- 5,786	<0,01	
			Глюкаферо н	86,9 мкг/л (56,7 – 123,4)	141,0	- 6,496	<0,01	
Тромбоцит ы	180,0-320,0 ×10 ⁹ /л	175,0×10 ⁹ /л (48 – 580)	Плацебо	308,5×10 ⁹ /л (46 – 590)	1435,0	4,579	>0,05	
			Глюкаферо н	274,5×10 ⁹ /л (142 – 620)	1435,0	-4,579	>0,05	
D-димер		382,0 нг/л	Плацебо	179,0 нг/мл	101,0	-6,839	<0,01	

	0,0–230,0 нг/л	(151 – 641)	–		(15 – 296)				
				Глюкаферо н	140,0 нг/мл (18 – 347)	54,5	-7,237	<0,01	

Таблица 2. Статистическая значимость соответствия норме показателей воспаления в результате плацебо-контролируемого лечения Глюкафероном.

Table 2. Statistical significance of compliance with the norm of inflammation indicators as a result of placebo-controlled treatment with Glucaferon.

Показатели воспаления	Группы б-ных	Показатель соответствует норме	Показатель не соответствует норме
СРБ	Плацебо (30 чел)	7	23
	Глюкаферон (30 чел)	17	13
Наименование критерия	Хи-квадрат	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие
Значение критерия	6,944	5,625	7,111

Уровень значимости, р	<0,01	<0,05	<0,05
ИЛ-6	Плацебо (30 чел)	19	11
	Глюкаферон (30 чел)	29	1
Наименование критерия	Хи-квадрат	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие
Значение критерия	10,417	8,438	11,850
Уровень значимости, р	<0,01	<0,01	<0,01
Ферритин	Плацебо (30 чел)	20	10
	Глюкаферон (30 чел)	28	2

Наименование критерия	Хи-квадрат	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие
Значение критерия	6,667	5,104	7,162
Уровень значимости, р	<0,05	<0,05	<0,01

Примечания: Me – медианные значения показателя; n – число пациентов в группе; MU – статистика Манна-Уитни;

U – критерий; Z – критерий.

Notes: Me – median values of the indicator; n – the number of patients in the group; MU – Mann-Whitney statistics; U – criterion; Z – criterion.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Медианные значения (баллы) выраженности кашля у больных COVID-19 после лечения, получавших плацебо и глюкаферон.

Figure 1. Median values (scores) of cough severity in COVID-19 patients after treatment treated with placebo and glucaferon.

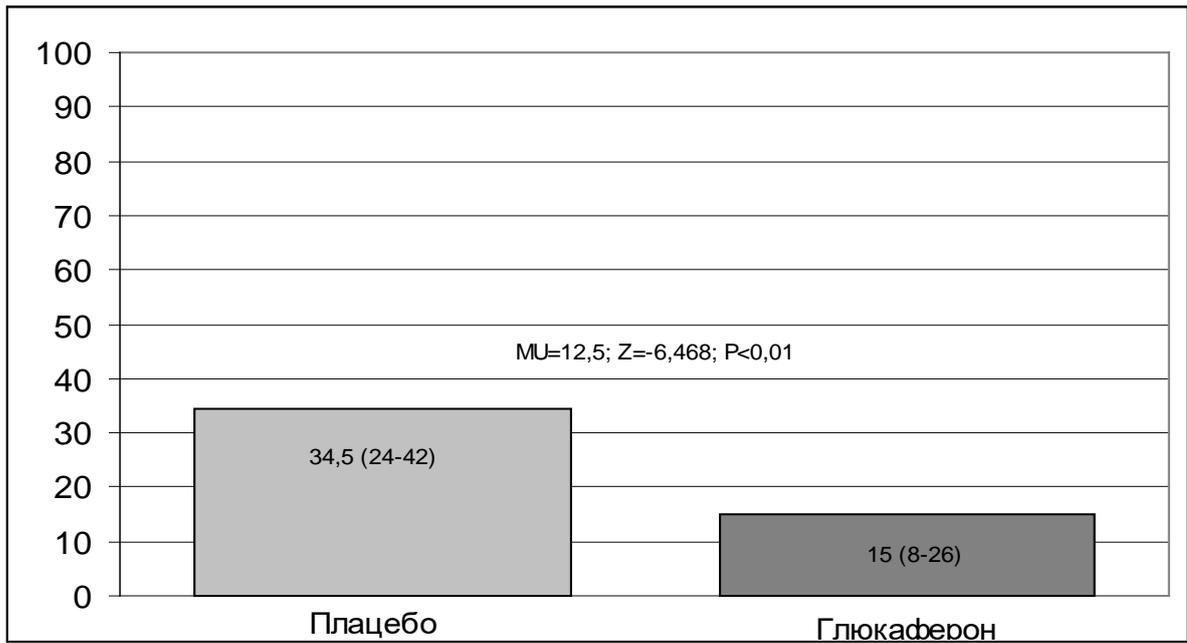
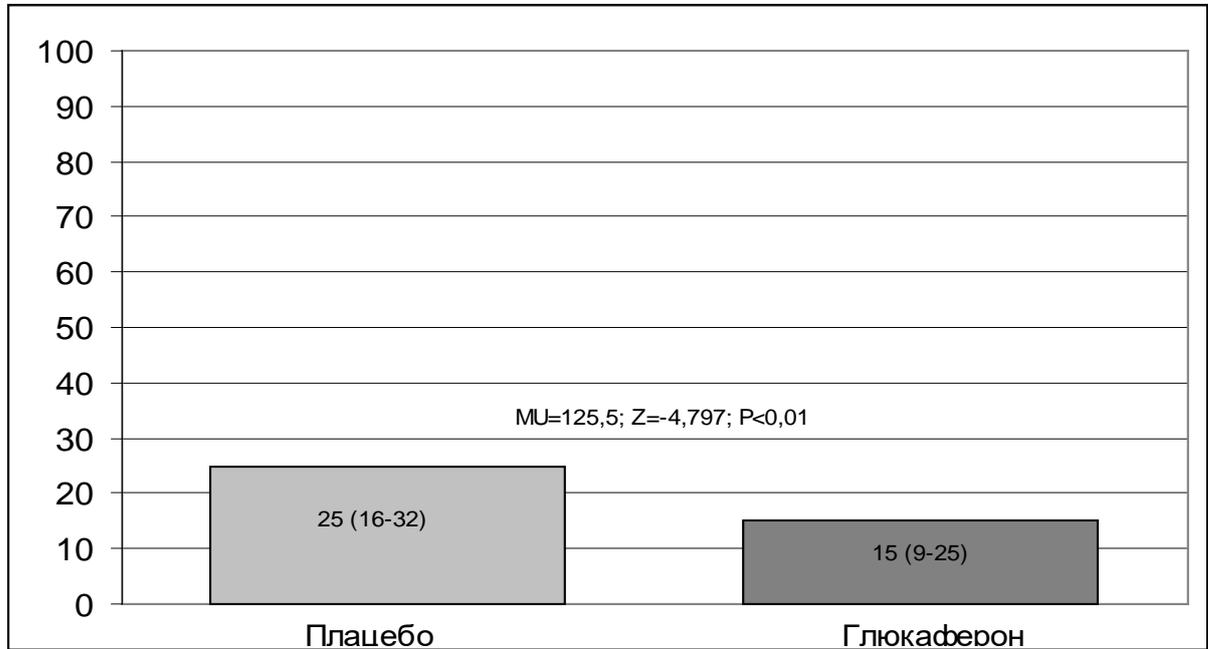


Рисунок 2. Медианные значения (баллы) выраженности одышки у больных COVID-19 после лечения, получавших плацебо и глюкаферон.

Figure 2. Median values (scores) of dyspnea severity in COVID-19 patients after treatment treated with placebo and glucaferon.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Безрукова Евгения Валерьевна – к.м.н, доцент (уч. звание), доцент кафедры оториноларингологии.

Место работы: ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

телефон: 8(921)759-07-88;

ORCID: [0000-0001-9941-7006](https://orcid.org/0000-0001-9941-7006);

e-mail: ban@mail.ru

Bezrukova Evgeniya Valerevna – Assistant professor, otorhinolaryngology Department, PhD; State budget institution of higher education “North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov” under the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskij pr. 47;

telephone: 8(921)759-07-88;

ORCID: [0000-0001-9941-7006](https://orcid.org/0000-0001-9941-7006);

e-mail: ban@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Воробейчиков Евгений Владимирович – к.м.н. старший научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия.

Vorobeychokov Evgeniy Vladimirovich – PhD, Senior Researcher of LLC "Polypharm, Saint Petersburg, Russia.

Конусова Валентина Георгиевна – к.м.н, ведущий научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия.

Konusova Valentina Georgievna – PhD, Senior Researcher of LLC "Polypharm, Saint Petersburg, Russia.

Симбирцев Андрей Семенович – Член-корреспондент РАН, д.м.н, профессор. Научный руководитель ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России.

Simbircev Andrey Semenovich – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor. Scientific supervisor Federal State Unitary Enterprise "State Research Institute of Especially Pure Biological Products" of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.

Артюшкин Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. каф. Оториноларингологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Artyshkin Sergey Anatolyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of I.I. Mechnikov NWSMU, Saint Petersburg, Russia.

Шатый Никита Олегович – аспирант кафедры оториноларингологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, врач – оториноларинголог, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Shatyy Nikita Olegovich – Postgraduate student of the Department of Otorhinolaryngology of I.I. Mechnikov NWSMU, otorhinolaryngologist, St. Petersburg State Medical Institution "City Pokrovskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

Блок 3. Метаданные статьи

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛЮКАФЕРОН В СОСТАВЕ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

EXPERIENCE OF USING THE DRUG GLUCAFERON AS PART OF THE
COMPLEX THERAPY OF A MODERATE FORM OF A NEW CORONAVIRUS
INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКАФЕРОНА

EXPERIENCE WITH THE USE OF GLUCAFERON

Ключевые слова: глюкаферон, коронавирус, бета-Д-глюкан, цитокиновый шторм, вешенка обыкновенная.

Keywords: glucaferon, coronavirus, beta-D-glucan, cytokine storm syndrome, oyster mushroom.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 15,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 2.

07.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Учебное пособие для вузов : учебное пособие / В. П. Боровиков. — Москва : Горячая линия-Телеком, 2013. — 288 с.	Borovikov, V.P. Popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system. Textbook for universities: textbook / V.P. Borovikov. — Moscow: Hotline-Telecom, 2013. — 288 p.	https://e.lanbook.com/book/11828
2.	Воронин С.В., Черкашин Д.В., Бершева И.В. Полиморбидность: определение, классификации, распространенность, методы оценки и практическое значение // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2018. - Т. 20. - №4. - С. 243-249.	Voronin S.V., Cherkashin D.V., Bersheva I.V. Polymorbidity: definition, classifications, prevalence, estimation methods and practical significance // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. - 2018. - Vol. 20. - N. 4. - P. 243-249.	https://journals.eco-vector.com/1682-7392/article/view/12384
3.	Крюков А.И., Казакова А.А., Гехт А.Б. Нарушение обоняния у больных	Kryukov AI, Kazakova AA, Guekht AB. Smell impairment in COVID-19 patients:	https://doi.org/10.17116/otorino20208505193

	COVID-19: механизмы и клиническое значение. Вестник оториноларингологии. 2020;85(5):93-97.	mechanisms and clinical significance. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2020;85(5):93-97. (In Russ.)	
4.	Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovasc Res. 2020,1;116(14):2197-2206.		https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa284
5.	Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al.. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Rev Endocrine Metab Disord (2021) 22(2):275–96.		DOI: 10.1007/s11154-021-09630-8

6.	Guha M., N. Mackman. The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. J. Biol. Chem. 2002 277: 32124–32132.		DOI: 10.1074/jbc.M203298200
7.	Gülmen Ş., Kiris I., Kocyigit A., Dogus D.K., Ceylan B.G., Meteoglu I. β -Glucan Protects against Lung Injury Induced by Abdominal Aortic Ischemia-Reperfusion in Rats. J. Surg. Res. 2010;164:325–332145		DOI: 10.1016/j.jss.2010.08.013
8.	Hetland G, Johnson E, Bernardshaw SV, Grinde B. Can medicinal mushrooms have prophylactic or therapeutic effect against COVID-19 and its pneumonic		DOI: 10.1111/sji.12937

	superinfection and complicating inflammation?. Scand J Immunol. 2021;93(1):e12937.		
9.	Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2020;8:36.		DOI: 10.1186 / s40560-020-00453-4
10.	Hussain Omair Al. Clinical characteristics and Co-morbidities among patients admitted with COVID-19. Ann Med Surg (Lond). 2022; 78: 103898.		DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103898
11.	Khodeir Mostafa M., Shabana Hassan A., Alkhamiss Abdullah S., e.a. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: A meta-analysis. Journal of Infection and Public Health. 2021,v.14, 5, p.561-569		DOI: 10.1016/j.jiph.2021.03.001

12.	Linlin Cheng, Haolong Li, Liubing Lie.a.Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis Clin Lab Anal. 2020;34(10):e23618		DOI: 10.1002/jcla.23618.
13.	Murphy EJ, Rezoagli E, Major I, Rowan NJ, Laffey JG. β -Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. J Fungi (Basel) (2020) 6(4):3.		DOI: 10.3390/jof6040356
14.	Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al.. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science (2016) 352(6284).7):728–734.		DOI: 10.1126/science.aaf1098
15.	Panyang Xu, Qi Zhou, Jiancheng Xu. Mechanism of thrombocytopenia in		DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0

	COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020; 99(6): 1205–1208.		
16.	Pasnik J., Ślemp A., Cywinska-Bernas A., Zeman K., Jesenak M. Preventive effect of pleuran (β -glucan from <i>Pleurotus ostreatus</i>) in children with recurrent respiratory tract infections—Open-label prospective study. Curr. Pediatr. Res. 2017;21:99–104.		https://api.semanticscholar.org/CorpusID:3085300
17.	Patel U., Malik P., Shah D. e.a. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis. J Neurol. 2021; 268(1): 240–247.		DOI: 10.1007 / s00415-020-10141- w
18.	Pepera G, Tribali MS, Batalik L, Petrov I, Papathanasiou Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in		DOI: 10.31083/j.rcm2301028

	the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. J. Rev Cardiovasc Med. 2022, 17;23(1):28.		
19.	Ponti G., Maccaferri M., Tomasi A., Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Clin. Lab. Sciences 2020, v.57, 389-399		DOI 10.1080/10408363.2020.1770685
20.	Purohit D, Ahirwar AK, Sakarde A, Asia P, Gopal N. Horm. COVID-19 and lung pathologies. Mol Biol Clin Investig. 2021, 2;42(4):435-443.		DOI: 10.1515/hmbci-2020-0096
21.	Pushkala, S. , Seshayyan, S. , Theranirajan, E. , Sudhakar, D. , Iwasaki M. e.a. Efficient control of IL-6, CRP and ferritin in Covid-19 patients with two variants of Beta1,3–1,6 glucans in		DOI: 10.1101/2021.12.14.21267778

	combination, within 15 days in an open-label prospective clinical trial. medRxiv, 2021, 21267778. 10.110		
22.	Raghavan K., Devaprasad V., Iwasaki M. e.a. Beneficial effects of novel aureobasidium pullulans strains produced beta-1,3-1,6 glucans on interleukin-6 and D-dimer levels in COVID-19 patients; results of a randomized multiple-arm pilot clinical study. Biomed Pharmacother. 2022; 145: 112243		DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112243
23.	Rennerova Z., Sirvent L.P., Roca E.C., Jarosław Paśnik J., e.a. Beta-(1,3/1,6)-D-glucan from Pleurotus ostreatus in the prevention of recurrent respiratory tract infections: An international, multicentre,		DOI: 10.3389/fped.2022.999701

	open-label, prospective study. Front Pediatri. 2022; 10: 999701		
24	Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. PharmacoImmunomodulatory Therapy in COVID-19. Drugs. 2020, 80(13):1267- 1292.		DOI: 10.1007/s40265-020- 01367- z
25.	See Kwok, Safwaan Adam, Jan Hoong Ho e.a. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin Obes. 2020;10(6):e12403.		DOI: 10.1111/cob.12403
26.	Senthilkumar Preethy , Kadalraja Raghavan, Vidyasagar Devaprasad Dedeepiya, e.a. Beneficial Immune Regulation by Biological Response Modifier Glucans in COVID-19 and Their Envisaged Potentials in the		DOI: 10.3389/fimmu.2022.8706 32

	Management of Sepsis. Front Immunol.2022, 27;13:870632.		
27.	Spinou A, Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? J.Thorac.Dis. 2014; 6 (Suppl.7):728–734.		DOI: 10.3978 / j.issn.2072-1439.2014.10.08
28.	Wang J, Li Q, Yin Y, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. Front Immunol. 2020;2020:2063		DOI: 10.3389/fimmu.2020.02063
29.	Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020 Jun; 50(4): 332–334.		DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.007
30.	Wu S.J., Chen Y.W., Wang C.Y., Shyu Y.T. Anti-inflammatory properties of high pressure-assisted extracts of Grifola		https://doi.org/10.1007/s13197-019-03870-y

	frondosa in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages. Int. J. Food Sci. Technol. 2017;52:671–678.		
31.	Yavuz, B.G.; Colak, S.; Guven, R.; Altundag, İ.; Seyhan, A.U.; Gunay Inanc, R. Clinical Features of the 60 Years and Older Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus: Can We Predict Mortality Earlier? Gerontology 2021, 67, 433–440		DOI: 10.1159/000514481
32.	Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H.,e.a. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19J Thromb Haemost. 2020 Jun; 18(6): 1324–1329		DOI: 10.1111/jth.14859