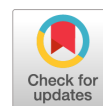


ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛЮКАФЕРОН В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2



Е.В. Безрукова¹, Е.В. Воробейчиков², В.Г. Конусова², А.С. Симбирцев^{3,4}, С.А. Артюшкин¹,
Н.О. Шатый¹

¹ ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия

³ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

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 среднетяжелой 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 $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ 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 интенсивно-

Адрес для переписки:

Безрукова Евгения Валерьевна
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47,
ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова.
Тел.: 8 921 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Contacts:

Evgeniya V. Bezrukova
195067, Russian Federation, St.Petersburg, Piskarevskii pr., 47,
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.
Phone: +7 921 759-07-88.
E-mail: ban_@mail.ru

Для цитирования:

Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г., Симбирцев А.С.,
Артюшкин С.А., Шатый Н.О. Опыт применения препарата Глюкаферон
в составе комплексной терапии среднетяжелой формы новой
коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Инфекция
и иммунитет. 2024. Т. 14, № 6. С. 1209–1220. doi: 10.15789/2220-7619-
EOU-17526

Citation:

Bezrukova E.V., Vorobeychikov E.V., Konusova V.G., Simbirtsev A.S.,
Artyushkin S.A., Shaty N.O. Experience of using the preparation
Gluciferon within a combination therapy of moderate SARS-CoV-2-
caused novel coronavirus infection // Russian Journal of Infection and
Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 1209–1220.
doi: 10.15789/2220-7619-EOU-17526

сти двух наиболее тяжело переносимых симптомов: кашля и одышки также свидетельствовала о положительной динамике. 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-D-глюкан, цитокиновый шторм, Вешенка обыкновенная.

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.^b, Konusova V.G.^b, Simbirtsev A.S.^{c,d}, Artyushkin S.A.^a, Shaty N.O.^a

^a I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b LLC "Polypharm", St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^d Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 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. 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.

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

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. Основным требованием, предъявляемым к таким средствам, является их способность формировать сбалансированный иммунный ответ, то есть 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, TNF, 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. [26]. 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-D-глюканам грибного и дрожжевого происхождения, продемонстрировавших, помимо иммуностимулирующего действия, большой медикаментозный потенциал: противовоспалительный, противовирусный, гипогликемический, антиатерогенный, гиполипидемический и многие другие эффекты [15].

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 эффективность стандартной терапии среднетяжелой формы острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

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

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 $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ в течение 3 дней; наличие типичной коронавирусной пневмонии, подтвержденной КТ; согласие пациентов на госпитализацию и участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие признаков ОРДС, необходимость проведения ИВЛ; предшествующая антибактериальная терапия на протяжении двух и более дней; индивидуальная непереносимость компонентов БАД Глюкаферон.

Лабораторная диагностика проводилась до начала лечения — при поступлении пациентов в стационар и через 10 дней — при выписке из стационара. Объектом исследования являлись: мазки из носоглотки, ротоглотки и периферическая кровь. В мазках методом ПЦР в режиме реального времени определяли наличие вируса SARS-CoV-2. Клинический анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора «Mindrey BC-305» (Китай), биохимических показателей крови на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU680» (Япония).

До начала лечения всем пациентам выполнялась компьютерная томография легких и органов грудной клетки на 80-рядном компью-

терном томографе «Canon Aquilion Prime SP 80» (Япония). Исследования проводились в срезах толщиной 0,5 мм. При выписке проводили контрольную рентгенографию легких в двух проекциях, либо компьютерную томографию.

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

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

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

Статистическая обработка. Анализ результатов исследования проводили с помощью методов описательной и непараметрической статистики [1]. Для оценки статистической достоверности различий значений лабораторных показателей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Вероятность (p) $< 0,05$ оценивали как достаточную для вывода об эффективности препарата.

Результаты

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

Как показал анализ нозологического состава коморбидной патологии, только у 4-х пациентов (10%) имелось одно побочное серьезное заболевание. У большинства же установлено наличие 2-х и более патологий, причем наиболее часто встречались пациенты с 3-мя и 4-мя диагнозами одновременно (57,4%). Как отмечают клиницисты, в последние годы структура хронической заболеваемости населения все больше приобретает полиморбидный харак-

тер, то есть у пациента симультанно выявляют несколько нозологических форм [2]. Причем распространенность полиморбидности значительно повышается с возрастом, достигая почти 100% у лиц старше 65 лет. Следует отметить, что мультиморбидность является не только серьезной социальной проблемой, тяжким бременем лежащей на здравоохранение, но и значительно увеличивает риски смерти. С особой очевидностью это было продемонстрировано во время пандемии COVID-19, показавшей, что вероятность осложненного течения и смерти от коронавирусной инфекции напрямую связана с количеством сопутствующих хронических заболеваний и возрастом больного [4, 8].

В большинстве статей, опубликованных за время пандемии показано, что чаще всего госпитализации подлежат пациенты больные COVID-19 в анамнезе которых такие заболевания как артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, осложненная сердечно-сосудистыми заболеваниями или ассоциированными с ними цереброваскулярными нарушениями [18, 19]. Среди 40 пациентов с коморбидной патологией 29 (72,5%) имели в анамнезе: артериальную гипертензию, гипертоническую болезнь с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и 9 (22,5%) с цереброваскулярными нарушениями, патогенетически связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На втором месте среди факторов, определяющих осложненное течение COVID-19, по наблюдениям большинства специалистов, являются заболевания, вызванные нарушениями метаболизма глюкозы и липидов, такие как сахарный диабет и ожирение [7, 14]. Среди наших пациентов эти патологии встречались приблизительно с одинаковой частотой (10%), что согласуется с данными других исследователей. Известно, что такие хронические заболевания, как ХОБЛ и бронхиальная астма, ослабляют иммунитет и увеличивают частоту и длительность заболеваний ОРВИ [22]. Однако сообщения о влиянии хронической легочной патологии на риски заражения и прогрессирования COVID-19 достаточно противоречивы. Среди пациентов, обследованных нами, хроническая патология легких встречалась не чаще 7–8%.

Как уже отмечалось ранее, с возрастом увеличиваются риски тяжелого течения и летального исхода COVID-19 [8]. В нашем ограниченном клиническом наблюдении средний возраст пациентов был равен 57 годам (27–74). Однако пациенты с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы были старше на 6 лет, средний возраст 63 года (35–74). В то же время среди пациентов, не имевших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений, средний возраст составил 42,7 года (27–66), что определило разницу между этими группами в 21 год.

Большинство исследователей отмечает преобладание среди больных COVID-19 мужчин [5]. Однако нами не было выявлено такой закономерности. Среди пациентов в нашем исследовании 63,3% составили женщины.

Таким образом, пациенты с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, среднетяжелое течение», вошедшие в данное клиническое исследование, были представлены лицами старшей возрастной группой с патологией сердечно-сосудистой системы полиморбидного характера.

При поступлении жалобы, предъявляемые пациентами, в основном мало отличались от симптомов обычной сезонной простуды. Наиболее частыми признаками заболевания являлись: головная боль, ломота в суставах и мышцах, выраженная общая слабость. Температура при этом не превышала 38°C, только в единичных случаях поднималась до 39°C. Более чем у половины пациентов (54,2%) были выявлены нарушения обоняния, проявляющиеся частичным или полным отсутствием восприятия запахов. Постпандемический анализ особенностей течения COVID-19 показал, что обонятельная дисфункция является одним из патогномичных признаков этого заболевания. Несмотря на то что anosmia возникает и при других сезонных вирусных инфекциях, обычно в результате заложенности носа и ринореи, при COVID-19 этот симптом появляется в самом начале заболевания и при отсутствии насморка [3]. В нашем исследовании субъективно наиболее тяжело переносимыми пациентами симптомами были: приступообразный сильный сухой кашель с ощущением нехватки воздуха и одышка в покое. Использование визуальных аналоговых шкал (ВАШ) показало, что при поступлении интенсивность кашля оценивалась пациентами на уровне $89,1 \pm 5,4$ баллов, а одышка в покое и при минимальной нагрузке в $71,4 \pm 6,7$ баллов. При этом сатурация крови кислородом снижалась до 90%, при норме от 95%.

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

Результаты лабораторных исследований периферической крови пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 до и после лечения представлены в табл. 1. Необходимо отметить, что в таблицу включены только показатели, продемонстрировавшие плацебо-контролируемую

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 Indicators	Референсные значения Reference values	Значения до лечения Values before treatment n = 60 Me (min-max)	Значения после лечения Values after treatment		U-критерий (Манна-Уитни) U-test (Mann-Whitney)	Z-критерий (Фишера) Z-criterion (Fisher's)	Уровень значимости, p Significance level, p
			Группы пациентов Patient groups n = 30	Me			
Лейкоциты White blood cells	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л (L)	10,03 × 10 ⁹ /л (L) (2,44–15,40)	Плацебо Placebo	6,20 × 10 ⁹ /л (L) (4,7–8,85)	395,5	–4,318	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	5,93 × 10 ⁹ /л (L) (4,12–8,5)	336,0	–4,827	< 0,01
Нейтрофилы Neutrophils	2,04–5,8 × 10 ⁹ /л (L)	7,80 × 10 ⁹ /л (L) (1,23–11,88)	Плацебо Placebo	3,85 × 10 ⁹ /л (L) 2,87–5,09	303,0	–5,110	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	3,49 × 10 ⁹ /л (L) 1,99–4,76	247,0	–5,589	< 0,01
Лимфоциты Lymphocytes	1,2–3,0 × 10 ⁹ /л (L)	1,10 × 10 ⁹ /л (L) (0,7–5,2)	Плацебо Placebo	1,85 × 10 ⁹ /л (L) (1,04–4,5)	1388,0	4,177	> 0,05
			Глюкаферон Gluciferon	2,41 × 10 ⁹ /л (L) (0,7–4,08)	1337,0	4,049	> 0,05
СОЭ ESR	2,0–15,0 мм/ч (mm/hour)	35,0 мм/ч (mm/hour) (2–81)	Плацебо Placebo	27,5 мм/час (mm/hour) (14–85)	758,0	–1,215	> 0,05
			Глюкаферон Gluciferon	18 (2–64)	463,0	–3,740	< 0,01
СРБ CRP	0,0–5,0 мг/л (mg/l)	31,68 мг/л (mg/l) (1,00–99,84)	Плацебо Placebo	7,65 мг/л (mg/l) (1,6–51,62)	355,0	–4,665	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	2,82 мг/л (mg/l) (0,49–21,92)	222,0	–5,803	< 0,01
IL-6	0,0–7,0 пг/мл (pg/ml)	10,88 пг/мл (pg/ml) (1,28–16,55)	Плацебо Placebo	5,89 пг/мл (pg/ml) (1,04–9,68)	375,0	–4,494	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	1,48 пг/мл (pg/ml) (0,21–4,37)	24,5	–7,494	< 0,01
Ферритин Ferritin	10,0–120,0 мкг/л (mcg/l)	361,2 мкг/л (mcg/l) (56,23–654,3)	Плацебо Placebo	98,03 мкг/л (mcg/l) (30,88–195,7)	224,0	–5,786	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	86,9 мкг/л (mcg/l) (56,7–123,4)	141,0	–6,496	< 0,01

Окончание таблицы 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 (continued)

Показатели Indicators	Референсные значения Reference values	Значения до лечения Values before treatment n = 60 Me (min-max)	Значения после лечения Values after treatment		U-критерий (Манна-Уитни) U-test (Mann-Whitney)	Z-критерий (Фишера) Z-criterion (Fisher's)	Уровень значимости, p Significance level, p
			Группы пациентов Patient groups n = 30	Me			
Тромбоциты Platelets	180,0–320,0 × 10 ⁹ /л (L)	175,0 × 10 ⁹ /л (48–580)	Плацебо Placebo	308,5 × 10 ⁹ /л (L) (46–590)	1435,0	4,579	> 0,05
			Глюкаферон Gluciferon	274,5 × 10 ⁹ /л (L) (142–620)	1435,0	–4,579	> 0,05
D-димер D-dimer	0,0–230,0 нг/л (ng/l)	382,0 нг/л (ng/l) (151–641)	Плацебо Placebo	179,0 нг/мл (ng/l) (15–296)	101,0	–6,839	< 0,01
			Глюкаферон Gluciferon	140,0 нг/мл (ng/l) (18–347)	54,5	–7,237	< 0,01

Примечание. Me — медианные значения показателя; n — число пациентов в группе.
 Note. Me — median values of the indicator; n — the number of patients in the group.

эффективность лечения. Данные биохимического анализа крови пациентов не приведены, так как при средне-тяжелом течении COVID-19 отсутствовали признаки органной дисфункции, что подтверждалось стабильностью показателей до и после лечения. Следует отметить, что существенным ограничением данной работы являются только два срока исследования: при поступлении пациентов и выписке, что не позволило нам изучить динамические изменения лабораторных показателей в процессе лечения. Как правило, пациенты со среднетяжелой формой COVID-19 поступают в клинику на 7–10 день заболевания при ухудшении клинического состояния, характеризующегося стойким повышением температуры тела, снижением сатурации и нарастанием признаков дыхательной недостаточности и гипоксии. Поэтому данные лабораторной диагностики представленные в табл. 1, по-видимому, отражают состояние пациентов в период развернутой клинической картины.

Одним из наиболее простых и доступных методов лабораторной диагностики COVID-19 является общий анализ крови (ОАК). Показано, что наиболее информативными параметрами, отражающими не только активность воспалительной и иммунной реакций организма на инфекцию, но также позволяющими прогнозировать выживаемость больных COVID-19 являются количество нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов. Общее количество лейкоцитов в периферической крови мало отражает специфику новой коронавирусной инфекции [20].

Уровень нейтрофилов в периферической крови больных COVID-19 может быть как сниженным, так и повышенным, в зависимости от стадии и степени тяжести заболевания. Прогностически наиболее серьезного внимания требует нейтрофилия, являющаяся манифестацией гипервоспалительной реакции организма на SARS-CoV-2 и предиктором тяжелого течения инфекции [20, 28]. Нейтрофилез может свидетельствовать также о присоединении бактериальной инфекции.

Наиболее характерным признаком новой коронавирусной инфекции является лимфопения, выявляемая как при легком (от 40–80%), так и тяжелом течении болезни (более 95%). При этом чем ниже абсолютное количество лимфоцитов в крови, тем тяжелее клиническое состояние пациента. Критическим считается уровень ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$. При более мягко протекающей инфекции лимфопения не столь выражена ($1,1 \times 10^9/\text{л}$). Следует отметить, что снижение пула лимфоцитов в крови не является строго специфическим признаком COVID-19, так как известно, что целый ряд вирусов и бактерий вызывает их апоптотическую гибель.

Однако при новой коронавирусной инфекции лимфопения проявляется рано и продолжается в течение длительного периода. Показано, что снижение уровня лимфоцитов при COVID-19 может быть вызвано, как прямым инфицированием и последующим цитопатическим воздействием вирионов SARS-CoV-2 на лимфоциты, как это ранее было описано при родственных SARS-CoV и MERS-CoV инфекциях, так и опосредованного апоптозом истощения Т-клеточной популяции [12]. Кроме того, нельзя исключать повреждающего действия вирусов SARS-CoV-2 на иммунокомпетентные органы: селезенку и тимус. По-видимому, такой сложный и многофакторный механизм развития лимфопении приводит к длительной иммуносупрессии при COVID-19.

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

Еще одним значимым клиническим и прогностическим показателем тяжести COVID-19 является тромбоцитопения, выявляемая при поступлении пациентов в стационар, поданным разных авторов от 20% до 60% [31]. Причинами тромбоцитопении при коронавирусной инфекции может быть, как прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на тромбоциты или на их предшественников в процессе тромбопоэза, так и усиленное расходование пула тромбоцитов на тромбообразование или коагулопатию, развивающейся по типу ДВС-синдрома. В нашем исследовании уровень тромбоцитов незначительно отличался от референсных значений,

медиана составила $175,0 \times 10^9/\text{л}$ (48–580). Однако у трети пациентов количество тромбоцитов в периферической крови было снижено, из них у 7 человек (11,6%) уровень тромбоцитов определялся в диапазоне от $48 \times 10^9/\text{л}$ до $84 \times 10^9/\text{л}$, что соответствовало среднетяжелой степени тромбоцитопении, а у 14 (23,3%) выявлено легкое снижение тромбоцитов в пределах от $100,0 \times 10^9/\text{л}$ до $150,0 \times 10^9/\text{л}$. Возможно, снижение количества тромбоцитов у этих пациентов обусловлено более выраженным воспалением, образованием микротромбов в легочной ткани, а также сопутствующими хроническими патологиями.

Как известно, особенностью осложненного течения «новой коронавирусной инфекции» является аномальная воспалительная реакция, проявляющаяся гипервоспалительным и гиперкоагуляционным синдромами. В связи с этим отбор релевантных биомаркеров, характеризующих состояние воспалительного и коагуляционного статуса, а также дальнейший контроль за ними, как уже подчеркивалось ранее, является важнейшим этапом в терапии больных COVID-19. Наиболее прогностически ценным индикатором воспаления является СРБ — острофазовый белок, синтезируемый клетками печени с первых часов инфекции в ответ на провоспалительные цитокины, главным образом на IL-6 [20, 29]. В нашем исследовании СРБ до начала лечения был выше референсных показателей у 91,6% госпитализированных. Медиана фиксировалась на уровне 31,68 мг/л (1,00–99,84), что соответствовало обычным значениям этого показателя при вирусных инфекциях. Следует отметить, что в нашем исследовании у некоторых пациентов при поступлении содержание этого воспалительного белка превышало медианное значение в 2–3 раза.

Одним из наиболее прогностически информативных параметров, определяемых у больных новой коронавирусной инфекцией, является провоспалительный цитокин IL-6, ответственный за острофазовый ответ и развитие «цитокинового шторма». Для больных COVID-19 критичным является уровень IL-6 $> 32,1$ пг/мл [13, 23]. Определение IL-6 среди наших пациентов показало, что у 73,3% уровень этого провоспалительного цитокина был повышен, медиана составила 10,88 пг/мл (1,28–16,55), что незначительно отличалось от референсных показателей.

В стандартный набор тестов, определяющих воспалительный ответ при COVID-19, включен также такой параметр как СОЭ, несмотря на неспецифичность этого метода вследствие частых искажений результатов из-за причин, не связанных с воспалением. Однако во многих ис-

следованиях было показано, что при COVID-19 СОЭ адекватно отражает тяжесть состояния больного и достоверно коррелирует с уровнем СРБ [20]. В нашем исследовании повышение СОЭ при поступлении выявлено у 86,6% больных, что приблизительно соответствовало результатам определения СРБ, при этом медиана составила 35 мм/ч (2–81).

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

Развитие осложненного течения COVID-19 в значительной степени связано с нарушениями гемостаза, протекающими по типу гиперкоагуляции. Как уже отмечалось ранее одним из признаков этих осложнений является тромбоцитопения. Однако определяющим тестом для диагностики нарушений 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 4–5-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 согласуются 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».

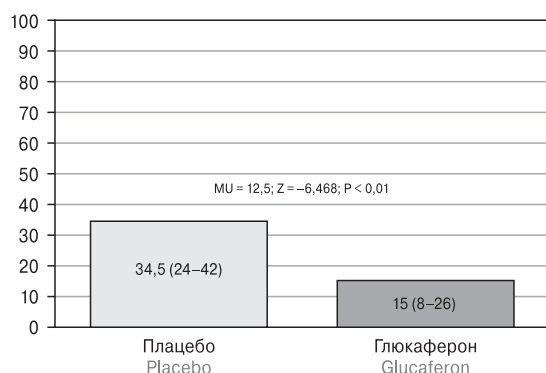


Рисунок 1. Медианные значения (баллы) выраженности кашля у больных COVID-19 после лечения, получавших плацебо и Глюкаферон

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

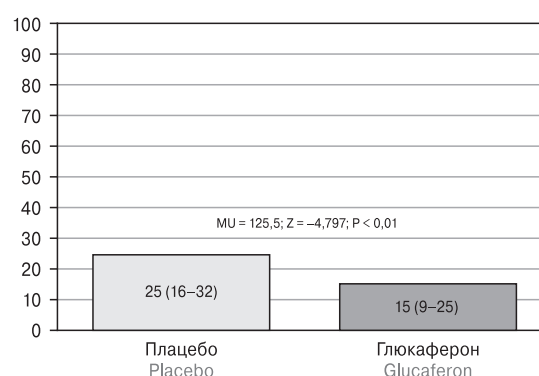


Рисунок 2. Медианные значения (баллы) выраженности одышки у больных COVID-19 после лечения, получавших плацебо и Глюкаферон

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

Остаточные явления проявлялись в виде ретикулярных изменений, слабоинтенсивных зон уплотнения без четких контуров. Насыщение крови кислородом также восстанавливалось до нормальных показателей (97–98%). 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. Результаты самооценки пациентами своих жалоб представлены на рис. 1 и 2.

Сравнительный анализ лабораторных данных, полученных к концу срока лечения, продемонстрировал положительную динамику в обеих группах (табл. 1). Достоверно снизились основные биомаркеры, характеризующие иммуновоспалительный статус пациентов: СРБ, СОЭ, IL-6, ферритин; восстановились показатели лейкоцитарной составляющей формулы крови: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов; также нормализовались факторы, свидетельствующие об активации свертывающей системы и процессов тромбообразования: D-димер и уровень тромбоцитов.

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 Indicators of inflammation	Группы пациентов Patient groups	Показатель соответствует норме The indicator corresponds to the norm	Показатель не соответствует норме The indicator does not correspond to the norm
СРБ CRP	Плацебо (30 чел.) Placebo (30 people)	7	23
	Глюкаферон (30 чел.) Glucaferon (30 people)	17	13
Наименование критерия Name of the criterion	Хи-квадрат χ^2	Хи-квадрат с поправкой Йейтса χ^2 with the Yates amendment	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие χ^2 adjusted for plausibility
Значение критерия The value of the criterion	6,944	5,625	7,111
Уровень значимости, p Significance level, p	< 0,01	< 0,05	< 0,05
IL-6	Плацебо (30 чел.) Placebo (30 people)	19	11
	Глюкаферон (30 чел.) Glucaferon (30 people)	29	1
Наименование критерия Name of the criterion	Хи-квадрат χ^2	Хи-квадрат с поправкой Йейтса χ^2 with the Yates amendment	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие χ^2 adjusted for plausibility
Значение критерия The value of the criterion	10,417	8,438	11,850
Уровень значимости, p Significance level, p	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Ферритин Ferritin	Плацебо (30 чел.) Placebo (30 people)	20	10
	Глюкаферон (30 чел.) Glucaferon (30 people)	28	2
Наименование критерия Name of the criterion	Хи-квадрат χ^2	Хи-квадрат с поправкой Йейтса χ^2 with the Yates amendment	Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие χ^2 adjusted for plausibility
Значение критерия The value of the criterion	6,667	5,104	7,162
Уровень значимости, p Significance level, p	< 0,05	< 0,05	< 0,01

Однако мы обратили внимание, что в группе, получавшей дополнительно Глюкаферон, такие биомаркеры как СРБ, IL-6 и ферритин при выписке из стационара практически у всех пациентов восстанавливались до нормативных показателей. В то же время у пациентов, получавших стандартную терапию, эффективность лечения была менее очевидна. Статистическая значимость соответствия показателей, характеризующих иммуновоспалительный статус, референсным значениям представлена в табл. 2.

Обсуждение

Как показал анализ пандемии 2019–2022 гг. клиническая картина COVID-19 является результатом сложного взаимодействия иммунологических, воспалительных и коагуляционных каскадов. При этом уже в самом начале пандемии были выявлена связь осложненного течения инфекции и смерти с метаболическими, онкологическими и хроническими заболеваниями, а также преклонным возрастом больных. Эти состояния объединяет наличие таких патогенетических паттернов как дисбаланс между врожденным и приобретенным иммунитетом с приоритетом врожденных реакций, эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтная активность системы свертывания, повышенная агрегационная настроенность тромбоцитов, создающих условия для развития неконтролируемого воспаления, приводящего к «цитокиновому шторму», ОРДС, повреждению тканей и органов, тромбозам и гибели больного [13]. В связи с этим с самого начала пандемии шел поиск средств, позволяющих снизить как риски инфицирования, так и развития тяжелого течения коронавирусной инфекции. Особый интерес был проявлен к грибным бета-D-глюканам, широко используемым в традиционной медицине Юго-Восточных стран для профилактики и лечения самых различных заболеваний: онкологических, метаболических, воспалительных, в том числе и инфекционной природы. Ранее перспективность этого направления была подтверждена целым рядом европейских плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность бета-D-глюканов, в том числе выделенных из Вешенки обыкновенной, для профилактики сезонных вирусных инфекций верхних дыхательных путей [25]. При этом было отмечено, что препараты не только снижали сезонную заболеваемость в наиболее уязвимых группах населения (дети и пожилые) более чем на 50%, но также сокращали длительность и тяжесть заболеваний [17]. Исследованиями последних лет установлено, что в основе профилактического действия этих природных

полимеров лежит феномен «тренированного иммунитета», то есть способности бета-D-глюканов вызывать эпигенетическую и метаболическую трансформацию клеток врожденного иммунитета, приводящую к повышению их противоинфекционной активности [16]. Однако установлено, что наряду с иммуностимулирующей грибные полисахариды способны ингибировать воспаление, что было продемонстрировано на моделях воспаления в культурах миелоидных клеток и на животных [9, 10, 30]. Механизм противовоспалительного действия бета-D-глюканов до конца не изучен. Тем не менее в ряде исследований было показано, что подавление септического воспаления бета-D-глюканами сопровождается переключением внутриклеточного сигналинга на Akt/P13K-противовоспалительный путь, что приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF α , а также продукции оксида азота и простагландинов; нормализации гемостаза, за счет ингибиции тканевого фактора, уменьшения прокоагулянтной активности и агрегации тромбоцитов [30]. В последнее время грибные полисахариды классифицируют не как иммуномодуляторы, а как «модификаторы биологических реакций», то есть биологически активные вещества с полифункциональными свойствами, оказывающими регуляторное действие на гомеостаз организма [21]. Несмотря на эти сведения в литературе сложилось представление о грибных полисахаридах, только как об иммуностимуляторах. В связи с чем многие клиницисты выражали сомнение в целесообразности использования бета-D-глюканов в терапии новой коронавирусной инфекции из-за возможной гиперстимуляции иммунного ответа, провоцирующей развитие «цитокинового шторма» [11]. Однако группа японских ученых продемонстрировала клиническую эффективность и безопасность использования экзополисахаридов из *Aureobasidium pullulans* с 1-3,1-6 структурой бета-D-глюкана в терапии среднетяжелой формы COVID-19 [22, 23]. Положительный результат лечения подтверждался нормализацией показателей активности воспалительного процесса: СРБ, ферритина, D-димера и IL-6. В связи с чем авторы исследования предлагают использовать бета-D-глюканы в качестве безопасной пищевой добавки вместе с обычными методами лечения COVID-19, особенно среди наиболее уязвимых групп населения (пожилых, больных с хроническими воспалительными и метаболическими заболеваниями), а также в качестве профилактической меры при продолжающейся пандемии, обусловленной высокой мутабельностью вируса SARS-CoV-2.

Заключение

Несмотря на то что у большинства пациентов, включенных в данное исследование, имелись предпосылки для осложненного течения COVID-19 (старшая возрастная группа, гипертоническая болезнь с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, сахарный диабет и ожирение), а также выявленные при поступлении в стационар у некоторых пациентов критические уровни лабораторных по-

казателей, применение Глюкаферона не вызвало никаких отрицательных и побочных реакций, не стимулировало иммунного ответа, при этом препарат продемонстрировал клинически значимое противовоспалительное действие.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

- Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. 288 с. [Borovikov, V.P. Popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system. Textbook for universities. Moscow: Hotline-Telecom, 2013. 288 p. (In Russ.)]
- 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. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, vol. 20, no. 4, pp. 243–249. (In Russ.)]
- Крюков А.И., Казакова А.А., Гехт А.Б. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85, № 5. С. 93–97. [Kryukov A.I., Kazakova A.A., Guekht A.B. Smell impairment in COVID-19 patients: mechanisms and clinical significance. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2020, vol. 85, no. 5, pp. 93–97. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino20208505193
- Al Hussain O. Clinical characteristics and Co-morbidities among patients admitted with COVID-19. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2022, no. 78: 103898. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103898
- Bienvenu L.A., Noonan J., Wang X., Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.*, 2020, vol. 116, no. 14, pp. 2197–2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284
- Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34, no. 10: e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
- Corona G., Pizzocaro A., Vena W., Rastrelli G., Semeraro F., Isidori A.M., Pivonello R., Salonia A., Sforza A., Maggi M. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2021, vol. 22, no. 2, pp. 275–296. doi: 10.1007/s11154-021-09630-8
- Genç Yavuz B., 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, vol. 67, no. 4, pp. 433–440. doi: 10.1159/000514481
- Guha M., Mackman N. 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, vol. 277, no. 35, pp. 32124–32132. doi: 10.1074/jbc.M203298200
- Gulmen S., 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, vol. 164, no. 2: e325–332. doi: 10.1016/j.jss.2010.08.013
- Hetland G., Johnson E., Bernardshaw S.V., Grinde B. Can medicinal mushrooms have prophylactic or therapeutic effect against COVID-19 and its pneumonic superinfection and complicating inflammation? *Scand. J. Immunol.*, 2021, vol. 93, no. 1: e12937. doi: 10.1111/sji.12937
- Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intensive. Care.*, 2020, no. 8: 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
- Khodeir M.M., Shabana H.A., Alkhamiss A.S., Rasheed Z., Alsoghair M., Alsagaby S.A., Khan M.I., Fernández N., Al Abdulmonem W. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: a meta-analysis. *J. Infect. Public. Health.*, 2021, vol. 14, no. 5, pp. 561–569. doi: 10.1016/j.jiph.2021.03.001
- Kwok S., Adam S., Ho J.H., Iqbal Z., Turkington P., Razvi S., Le Roux C.W., Soran H., Syed A.A. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin. Obes.*, 2020, vol. 10, no. 6: e12403. doi: 10.1111/cob.12403
- Murphy E.J., Rezoagli E., Major I., Rowan N.J., Laffey J.G. β -Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. *J. Fungi (Basel)*, 2020, vol. 6, no. 4: 356. doi: 10.3390/jof6040356
- Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G., Stunnenberg H.G., O'Neill L.A., Xavier R.J. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6284: aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098
- Pasnik J., Ślęmp A., Cywinska-Bernas A., Zeman K., Jesenak M. Preventive effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections — open-label prospective study. *Curr. Pediatr. Res.*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 99–104.
- Patel U., Malik P., Shah D., Patel A., Dhamoon M., Jani V. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis. *J. Neurol.*, 2021, vol. 268, no. 1, pp. 240–247. doi: 10.1007/s00415-020-10141-w

19. Pepera G., Tribali M.S., Batalik L., Petrov I., Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2022, vol. 23, no. 1: 28. doi: 10.31083/j.rcm2301028
20. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2020, vol. 57, no. 6, pp. 389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
21. Preethy S., Raghavan K., Dedeepiya V.D., Surya Prakash V., Ikewaki N., Ikeue Y., Nagataki M., Iwasaki M., Senthilkumar R., Abraham S.J.K. Beneficial immune regulation by biological response modifier glucans in COVID-19 and their envisaged potentials in the management of sepsis. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13: 870632. doi: 10.3389/fimmu.2022.870632
22. Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2021, vol. 42, no. 4, pp. 435–443. doi: 10.1515/hmbci-2020-0096
23. Pushkala S., Seshayyan S., Theranirajan E., Sudhakar D., Raghavan K., Dedeepiya V.D., Ikewaki N., Iwasaki M., Preethy S., Abraham S.J. Efficient control of IL-6, CRP and ferritin in COVID-19 patients with two variants of Beta1,3–1,6 glucans in combination, within 15 days in an open-label prospective clinical trial. *medRxiv*, 2021: 21267778. doi: 10.1101/2021.12.14.21267778
24. Raghavan K., Dedeepiya V.D., Suryaprakash V., Rao K.S., Ikewaki N., Sonoda T., Levy G.A., Iwasaki M., Senthilkumar R., Preethy S., Abraham S.J. 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, no. 145: 112243. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112243
25. Rennerova Z., Picó Sirvent L., Carvajal Roca E., Pašnik J., Logar M., Milošević K., Majtan J., Jesenak M. Beta-(1,3/1,6)-D-glucan from *Pleurotus ostreatus* in the prevention of recurrent respiratory tract infections: an international, multicentre, open-label, prospective study. *Front. Pediatr.*, 2022, no. 10: 999701. doi: 10.3389/fped.2022.999701
26. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R., Lavie C.J., Rizk Y., Forthal D.N. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*, 2020, vol. 80, no. 13, pp. 1267–1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z
27. Spinou A., Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6 (suppl. 7), pp. S728–S734. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08
28. Wang J., Li Q., Yin Y., Zhang Y., Cao Y., Lin X., Huang L., Hoffmann D., Lu M., Qiu Y. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11: 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, vol. 50, no. 4, pp. 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 frondosa* in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2017, vol. 52, no. 3, pp. 671–678. doi: 10.1111/ijfs.13320
31. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.*, 2020, vol. 99, no. 6, pp. 1205–1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0
32. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1324–1329. doi: 10.1111/jth.14859

Авторы:

Безрукова Е.В., к.м.н, доцент, доцент кафедры оториноларингологии ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
Воробейчиков Е.В., к.м.н. старший научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия;
Конусова В.Г., к.м.н, ведущий научный сотрудник ООО «Полифарм», Санкт-Петербург, Россия;
Симбирцев А.С., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Артюшкин С.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
Шатый Н.О., аспирант кафедры оториноларингологии ФБГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Bezrukova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Otorhinolaryngology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Vorobeychikov E.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, LLC "Polypharm", St. Petersburg, Russian Federation;
Konusova V.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, LLC "Polypharm", St. Petersburg, Russian Federation;
Simbirtsev A.S., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Medical Biotechnology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Artyushkin S.A., DSc (Medicine), Professor, Head of the Otorhinolaryngology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Shaty N.O., PhD Student, Otorhinolaryngology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 07.11.2023
 Отправлена на доработку 16.05.2024
 Принята к печати 02.11.2024

Received 07.11.2023
 Revision received 16.05.2024
 Accepted 02.11.2024